

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2024 per la gestione delle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

elaborate dalla task force per la gestione delle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Sotto l'egida di: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN) e European Society of Vascular Medicine (ESVM)

Autori/Membri della Task Force

Lucia Mazzolai (Chairperson) (Svizzera), Gisela Teixido-Tura (Coordinatore della Task Force) (Spagna), Stefano Lanzi (Coordinatore della Task Force) (Svizzera), Vinko Boc (Slovenia), Eduardo Bossone (Italia), Marianne Brodmann¹ (Austria), Alessandra Bura-Rivière (Francia), Julie De Backer² (Belgio), Sebastien Deglise (Svizzera), Alessandro Della Corte (Italia), Christian Heiss (UK), Marta Kałużna-Oleksy (Polonia), Donata Kurpas (Polonia), Carmel M. McEniery (UK), Tristan Mirault (Francia), Agnes A. Pasquet (Belgio), Alex Pitcher (UK), Hannah A.I. Schaubroeck (Belgio), Oliver Schlager (Austria), Per Anton Sirnes (Norvegia), Muriel G. Sprynger (Belgio), Eugenio Stabile (Italia), Françoise Steinbach (Francia), Matthias Thielmann (Germania), Roland R.J. van Kimmenade (Olanda), Maarit Venermo (Finlandia), Jose F. Rodriguez-Palomares (Chairperson) (Spagna),
ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Alessia Gimelli (Coordinatore CPG) (Italia), Jean-Baptiste Ricco (Coordinatore CPG) (Francia), Elena Arbelo (Spagna), Christian-Alexander Behrendt (Germania), Michael Böhm (Germania), Michael A. Borger (Germania), Margarita Brida (Croazia), Sergio Buccheri (Svezia), Gill Louise Buchanan (UK), Christina Christersson (Svezia), Gert J. de Borst (Olanda), Marco De Carlo (Italia), Roman Gottardi (Austria), Lydia Hanna (UK), Lynne Hinterbuchner (Austria), Borja Ibanez (Spagna), Ignatios Ikonomidis (Grecia), Stefan James (Svezia), Thomas Kahan (Svezia), Klaus Kallenbach² (Lussemburgo), Lars Køber (Danimarca), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Juraj Madaric¹ (Slovacchia), Blandine Maurel (Francia), John William McEvoy (Irlanda), Gil Meltzer (Israele), Borislava Mihaylova (UK), Richard Mindham (UK), Ioana Mozos (Romania), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Barbara Rantner (Germania), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spagna), Jean Paul Schmid (Svizzera), Daniel Staub (Svizzera), Sabine Steiner (Germania), Isabella Sudano (Svizzera), Martin Teraa (Olanda), Ilonca Vaartjes (Olanda), Rafael Vidal-Perez (Spagna), Christiaan Vrints (Belgio), Katja Zeppenfeld (Olanda)

¹Rappresentante della European Society of Vascular Medicine (ESVM)

²Rappresentante dello European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN)

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Permessi: I contenuti di queste Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono pubblicati unicamente a scopo educativo e per utilizzo personale. Non è consentito un utilizzo commerciale. Nessuna parte delle Linee Guida ESC può essere tradotta o riprodotta in alcuna forma senza previa autorizzazione scritta dell'ESC. La richiesta di autorizzazione può essere indirizzata alla Oxford University Press, editore dello European Heart Journal incaricata della gestione di tali autorizzazioni per conto dell'ESC (journals.permissions@oup.com).

© 2024 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Tradotto da: 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases (*Eur Heart J* 2024;45:3538-3700 – doi: 10.1093/eurheartj/ehae179). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2025;26(1 Suppl 1):e1-e169

Parole chiave. Aneurisma dell'aorta; Arteriopatia degli arti inferiori; Arteriopatia periferica; Aterosclerosi dell'aorta; Chirurgia aortica; Dissezione aortica; Ematoma intramurale; Esercizio fisico; Ischemia cronica critica degli arti; Linee guida; Malattia carotidea; Malattia dell'arteria renale; Malattia polivascolare; Patologie dell'aorta genetiche; Riparazione endovascolare; Sindrome aortica acuta; Ulcera aterosclerotica penetrante.

SOMMARIO

1. Prefazione	7
2. Introduzione	8
3. Le novità	10
4. Epidemiologia e fattori di rischio	21
4.1. Epidemiologia	21
4.2. Fattori di rischio	21
5. Valutazione delle arterie periferiche e dell'aorta	22
5.1. Anamnesi e valutazione clinica e laboratoristica nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta	22
5.2. Valutazione funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta	23
5.3. Esame vascolare delle arterie periferiche	23
5.3.1. Eco-Doppler	25
5.3.2. Angiografia a sottrazione digitale, angio-tomografia computerizzata e angio-risonanza magnetica	25
5.4. Valutazione dell'aorta	25
5.4.1. Misurazioni dell'aorta	25
5.4.2. Valori normali dell'aorta	26
5.4.3. Radiografia del torace ed elettrocardiogramma	28
5.4.4. Ecocardiografia	28
5.4.5. Eco-Doppler dell'aorta addominale	29
5.4.6. Tomografia computerizzata cardiovascolare	29
5.4.7. Risonanza magnetica cardiovascolare	29
5.4.8. Tomografia ad emissione di positroni	29
5.4.9. Ecografia intravascolare	30
5.4.10. Aortografia a sottrazione digitale	30
6. Screening per le patologie delle arterie carotidi e periferiche e dell'aorta	30
6.1. Screening per le patologie delle arterie carotidi e periferiche	30
6.1.1. Arteriopatia periferica degli arti inferiori	30
6.1.2. Stenosi carotidea	30
6.1.3. Arteriopatia multi-distrettuale	31
6.2. Screening delle patologie dell'aorta	31
6.2.1. Screening per aneurisma dell'aorta addominale	31
6.2.2. Screening per aneurisma dell'aorta toracica	32
7. Terapia medica ottimale	32
7.1. Stile di vita, esercizio fisico, educazione del paziente	32
7.1.1. Alimentazione	32
7.1.2. Attività fisica	33
7.1.3. Fumo	33
7.1.4. Educazione del paziente	33
7.1.5. Modelli di classificazione del rischio in prevenzione secondaria	33
7.2. Principi di terapia medica farmacologica	34
7.2.1. Terapia antitrombotica	34
7.2.2. Terapia antipertensiva	34
7.2.2.1. Ipertensione nefrovascolare	35
7.2.3. Terapia ipolipemizzante	35
7.2.3.1. Statine	35
7.2.3.2. Ezetimibe	36
7.2.3.3. Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9	36
7.2.3.4. Acido bempedoico	36
7.2.3.5. Ipertrigliceridemia	36
7.2.4. Diabete e pre-diabete	37
7.2.5. Altre terapie farmacologiche	38
8. Arteriopatia periferica	38
8.1. Arteriopatia periferica degli arti inferiori	38
8.1.1. Sindromi di arteriopatia periferica	38
8.1.1.1. Presentazione clinica e diagnosi	38
8.1.1.1.1. Test diagnostici	39
8.1.1.1.2. Modalità di imaging	39
8.1.1.2. Terapia medica	41
8.1.1.2.1. Terapia fisica	41
8.1.1.2.2. Trattamento farmacologico	42
8.1.1.2.3. Rivascolarizzazione di lesioni aorto-iliache	48
8.1.1.2.4. Rivascolarizzazione di lesioni femoro-poplitee	48
8.1.1.2.5. Rivascolarizzazione dell'arteria sotto il ginocchio	48
8.1.1.3. Follow-up	49
8.1.2. Ischemia cronica critica degli arti	49
8.1.2.1. Presentazione clinica e diagnosi	49
8.1.2.1.1. Definizione	49
8.1.2.1.2. Valutazione iniziale e rischio di amputazione	49
8.1.2.1.3. Imaging	49
8.1.2.1.4. Valutazione del rischio di mortalità	50
8.1.2.2. Terapia medica	50
8.1.2.3. Trattamento interventistico	50
8.1.2.3.1. Rivascolarizzazione	50
8.1.2.3.2. Stimolazione del midollo spinale	51
8.1.2.3.3. Amputazione	51
8.1.2.4. Follow-up	52
8.1.3. Ischemia acuta degli arti	52
8.1.3.1. Presentazione clinica e diagnosi	52
8.1.3.1.1. Valutazione clinica	52
8.1.3.1.2. Imaging e test funzionali	53
8.1.3.2. Terapia medica	54
8.1.3.3. Trattamento chirurgico e interventistico	54
8.1.3.4. Follow-up	54
8.2. Malattia delle arterie carotidi e vertebrali extracraniche	55
8.2.1. Presentazione clinica e diagnosi	55
8.2.1.1. Presentazione clinica	55
8.2.1.2. Diagnosi	55
8.2.2. Stenosi carotidea asintomatica	55
8.2.2.1. Terapia medica	55
8.2.2.1.1. Terapia ipolipemizzante	55
8.2.2.1.2. Terapia antipertensiva	55
8.2.2.1.3. Terapia ipoglicemizzante	55
8.2.2.1.4. Terapia antitrombotica	55
8.2.2.2. Trattamento interventistico	57
8.2.2.2.1. Chirurgia a cielo aperto vs terapia medica	57
8.2.2.2.2. Rivascolarizzazione carotidea: chirurgia vs impianto di stent	57
8.2.3. Stenosi carotidea sintomatica	59
8.2.3.1. Terapia medica	59
8.2.3.1.1. Terapia ipolipemizzante	59
8.2.3.1.2. Terapia antipertensiva	59
8.2.3.1.3. Terapia ipoglicemizzante	59
8.2.3.1.4. Terapia antitrombotica	59
8.2.3.2. Trattamento interventistico	59
8.2.3.2.1. Chirurgia a cielo aperto vs chirurgia endovascolare	60
8.2.3.2.2. Arterie vertebrali	61
8.2.3.3. Follow-up	61
8.3. Altre sedi arteriose	62
8.3.1. Malattia dell'arteria succlavia	62
8.3.1.1. Presentazione clinica e diagnosi	62
8.3.1.2. Strategia di trattamento (medico e interventistico)	62
8.3.1.3. Follow-up	63
8.3.2. Malattia dell'arteria renale	63
8.3.2.1. Presentazione clinica e diagnosi	63
8.3.2.1.1. Epidemiologia	63
8.3.2.1.2. Presentazione clinica	63
8.3.2.1.3. Diagnosi di malattia dell'arteria renale	63
8.3.2.1.4. Prognosi	64
8.3.2.2. Strategia di trattamento (medico e interventistico)	64
8.3.2.2.1. Terapia medica	64
8.3.2.2.2. Rivascolarizzazione	64
8.3.2.3. Follow-up	64
8.3.3. Malattia delle arterie viscerali	66
8.3.3.1. Ischemia mesenterica acuta	66

8.3.3.1.1. Presentazione clinica e diagnosi.....	66
8.3.3.1.2. Strategia di trattamento.....	66
8.3.3.1.3. Follow-up.....	66
8.3.3.2. Ischemia mesenterica cronica.....	66
8.3.3.2.1. Presentazione clinica e diagnosi.....	66
8.3.3.2.2. Strategia di trattamento.....	67
8.3.3.2.3. Follow-up.....	68
9. Aorta.....	68
9.1. Malattia ateromica dell'aorta.....	68
9.1.1. Concetti generali.....	68
9.1.2. Trattamento.....	68
9.1.2.1. Prevenzione primaria.....	68
9.1.2.2. Prevenzione secondaria.....	68
9.2. Aneurisma dell'aorta.....	69
9.2.1. Concetti generali.....	69
9.2.1.1. Definizioni.....	69
9.2.2. Aneurisma dell'aorta toracica.....	69
9.2.2.1. Eziologia, fattori di rischio e storia naturale.....	69
9.2.2.2. Aneurismi dell'aorta toracica ascendente e dell'arco aortico.....	69
9.2.2.3. Aneurismi dell'aorta toracica discendente e dell'aorta toraco-addominale.....	71
9.2.2.4. Sorveglianza.....	72
9.2.3. Aneurisma dell'aorta addominale.....	73
9.2.3.1. Concetti generali.....	73
9.2.3.2. Eziologia, fattori di rischio e storia naturale.....	73
9.2.3.3. Sorveglianza.....	73
9.2.4. Terapia medica ottimale dell'aneurisma dell'aorta.....	75
9.2.5. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta.....	76
9.2.5.1. Trattamento chirurgico della radice aortica e dell'aorta ascendente.....	76
9.2.5.2. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'arco aortico.....	78
9.2.5.3. Trattamento chirurgico dell'aorta toracica discendente.....	78
9.2.5.3.1. Considerazioni generali.....	78
9.2.5.3.2. Riparazione a cielo aperto.....	78
9.2.5.3.3. Riparazione endovascolare.....	79
9.2.5.4. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta toraco-addominale.....	79
9.2.5.4.1. Considerazioni generali.....	79
9.2.5.4.2. Riparazione a cielo aperto.....	79
9.2.5.4.3. Riparazione endovascolare.....	79
9.2.5.5. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta addominale.....	80
9.2.5.5.1. Considerazioni generali.....	80
9.2.5.5.2. Valutazione cardiovascolare preoperatoria e scelta del trattamento.....	80
9.2.5.5.3. Riparazione a cielo aperto di aneurisma dell'aorta addominale.....	80
9.2.5.5.4. Riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta addominale.....	82
9.2.6. Endoleak.....	82
9.2.7. Follow-up a lungo termine dopo riparazione aortica.....	84
9.2.7.1. Follow-up dopo trattamento di aneurisma dell'aorta toracica.....	84
9.2.7.2. Follow-up dopo trattamento di aneurisma dell'aorta addominale.....	84
9.3. Sindromi aortiche acute.....	86
9.3.1. Concetti generali.....	86
9.3.1.1. Epidemiologia e fattori di rischio.....	87
9.3.1.1.1. Differenze di sesso.....	88
9.3.1.1.2. Cronobiologia.....	88
9.3.1.1.3. Outcome.....	88
9.3.1.2. Presentazione clinica.....	89
9.3.1.3. Work-up diagnostico.....	89
9.3.1.4. Interventi terapeutici nella dissezione aortica acuta.....	89
9.3.1.4.1. Trattamento iniziale.....	89
9.3.1.4.2. Trattamento interventistico della dissezione aortica di tipo A.....	91
9.3.1.4.3. Trattamento interventistico della dissezione aortica acuta di tipo B.....	95
9.3.1.4.4. Trattamento interventistico della dissezione aortica cronica di tipo B.....	96
9.3.1.4.5. Gestione durante la gravidanza.....	97
9.3.2. Ematoma intramurale.....	97
9.3.2.1. Work-up diagnostico.....	97
9.3.2.2. Outcome clinico.....	97
9.3.2.3. Variazioni geografiche.....	97
9.3.2.4. Gestione.....	98
9.3.2.4.1. Ematoma intramurale di tipo A.....	98
9.3.2.4.2. Ematoma intramurale di tipo B.....	98
9.3.3. Ulcera aterosclerotica penetrante.....	98
9.3.3.1. Diagnosi.....	99
9.3.3.2. Trattamento.....	99
9.3.4. Pseudoaneurisma aortico.....	99
9.3.5. Lesioni traumatiche dell'aorta.....	100
9.3.5.1. Diagnosi e trattamento.....	101
9.3.5.2. Sorveglianza a lungo termine delle lesioni traumatiche dell'aorta.....	101
9.3.6. Lesioni aortiche iatrogene.....	101
9.3.7. Follow-up a lungo termine delle sindromi aortiche acute.....	101
9.3.7.1. Follow-up dopo trattamento invasivo.....	102
9.3.7.2. Follow-up dei pazienti in terapia medica (dissezione aortica cronica di tipo B, ematoma intramurale, ulcera aterosclerotica penetrante).....	104
10. Patologie genetiche e congenite dell'aorta.....	105
10.1. Malattie genetiche e cromosomiche.....	105
10.1.1. Sindrome di Turner.....	108
10.1.1.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale.....	108
10.1.1.2. Terapia medica.....	109
10.1.1.3. Chirurgia per aneurisma dell'aorta.....	109
10.1.1.4. Gravidanza ed esercizio fisico.....	109
10.1.2. Sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.....	109
10.1.2.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale.....	109
10.1.2.2. Sorveglianza e imaging.....	109
10.1.2.3. Terapia medica.....	109
10.1.2.4. Trattamento chirurgico.....	110
10.1.2.5. Gravidanza.....	110
10.1.3. Sindrome di Marfan.....	110
10.1.3.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale.....	110
10.1.3.2. Imaging di sorveglianza.....	110
10.1.3.3. Terapia medica.....	111
10.1.3.4. Chirurgia aortica.....	111
10.1.3.5. Gravidanza ed esercizio fisico.....	111
10.1.4. Altre patologie dell'aorta toracica sindromiche e non sindromiche a carattere ereditario e/o disturbi arteriosi.....	112
10.1.4.1. Sindrome di Loeys-Dietz.....	112
10.1.4.1.1. Diagnosi, presentazione clinica ed evoluzione naturale.....	112
10.1.4.2. Patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2.....	114
10.2. Patologia dell'aorta associata a valvola aortica bicuspidale.....	115
10.3. Coartazione dell'aorta e varianti anatomiche dell'arco aortico.....	117
10.3.1. Coartazione dell'aorta.....	117
10.3.1.1. Work-up diagnostico.....	117
10.3.1.2. Trattamento e follow-up.....	117
10.3.2. Varianti anatomiche dell'arco aortico.....	119
10.3.3. Arteria succlavia aberrante e diverticolo di Kommerell.....	119
11. Malattia polivascolare e arteriopatia periferica nei pazienti con patologie cardiache.....	119
11.1. Malattia polivascolare.....	119
11.1.1. Epidemiologia e prognosi.....	119
11.1.2. Screening per aterosclerosi in altri territori arteriosi.....	119
11.1.2.1. Screening per malattia coronarica in pazienti con arteriopatia periferica sintomatica.....	119
11.1.2.2. Screening per arteriopatia periferica in pazienti con malattia coronarica.....	120
11.1.2.3. Screening per la malattia coronarica in pazienti con stenosi carotidea.....	121
11.1.2.4. Screening per stenosi carotidea in pazienti con malattia coronarica.....	121
11.1.3. Gestione dei pazienti con malattia polivascolare.....	121
11.2. Arteriopatia periferica e scompenso cardiaco.....	121
11.3. Arteriopatia periferica e fibrillazione atriale.....	121
11.4. Arteriopatia periferica e stenosi aortica.....	121
12. Messaggi chiave.....	122
13. Le lacune nelle evidenze.....	123
14. Differenze di genere.....	123
15. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida.....	123
16. Tabelle delle evidenze.....	133
17. Bibliografia.....	133

TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione clinica, laboratoristica, funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta (Tabella 1 delle evidenze).....23

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica.....	25
Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging dell'aorta (Tabella 2 delle evidenze).....	28
Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le misurazioni dell'aorta toracica.....	28
Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'arteriopatia periferica (Tabella 3 delle evidenze).....	31
Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale.....	31
Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo stile di vita, l'attività fisica e l'educazione del paziente (Tabella 4 delle evidenze).....	33
Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antipertensiva nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta.....	35
Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta.....	36
Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti diabetici con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta.....	37
Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica e diabete, insufficienza renale e ferite.....	40
Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging nei pazienti con arteriopatia periferica.....	40
Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con esercizio fisico nei pazienti con arteriopatia periferica (Tabella 5 delle evidenze).....	46
Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con arteriopatia periferica (Tabella 6 delle evidenze).....	46
Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica asintomatica o sintomatica (indicazioni generali).....	48
Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica (in base al distretto vascolare).....	49
Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il follow-up dei pazienti con arteriopatia periferica.....	49
Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ischemia cronica critica degli arti.....	50
Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con ischemia cronica critica degli arti (Tabella 7 delle evidenze).....	50
Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico dell'ischemia cronica critica degli arti.....	51
Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con ischemia cronica critica degli arti.....	52
Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con ischemia acuta degli arti (Tabella 8 delle evidenze).....	54
Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione della stenosi carotidea.....	55
Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con stenosi carotidea.....	56
Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica.....	59
Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica.....	59
Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per gli interventi nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica.....	61
Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con stenosi carotidea.....	61
Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione della stenosi dell'arteria succlavia (Tabella 9 delle evidenze).....	63
Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie diagnostiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale.....	64
Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie terapeutiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale (Tabella 10 delle evidenze).....	66
Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con stenosi delle arterie viscerali.....	68
Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione primaria e secondaria delle placche aterosclerotiche.....	68
Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione iniziale dell'aneurisma dell'aorta toracica e dell'aorta addominale.....	69
Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica (patologia dell'aorta toracica a carattere non ereditario).....	73
Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale.....	75
Tabella 37 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la terapia medica dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica o dell'aorta addominale.....	76
Tabella 38 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico della dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente associata a valvola aortica tricuspidale (Tabella 11 delle evidenze).....	77
Tabella 39 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma dell'arco aortico.....	78
Tabella 40 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica discendente o toraco-addominale.....	79
Tabella 41 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale.....	82
Tabella 42 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con endoleak.....	84
Tabella 43 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up post-trattamento di aneurisma dell'aorta (Tabella 12 delle evidenze).....	85
Tabella 44 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il work-up diagnostico delle sindromi aortiche acute.....	89
Tabella 45 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica delle sindromi aortiche acute.....	90
Tabella 46 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo A.....	93
Tabella 47 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie di riparazione nella dissezione aortica acuta di tipo A.....	93
Tabella 48 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei fenomeni di malperfusion nel contesto della dissezione aortica acuta.....	95
Tabella 49 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B.....	96
Tabella 50 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica cronica di tipo B.....	97
Tabella 51 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ematoma intramurale.....	98
Tabella 52 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ulcera aterosclerotica penetrante.....	99
Tabella 53 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle lesioni traumatiche dell'aorta.....	101
Tabella 54 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dopo trattamento di sindrome aortica acuta.....	105
Tabella 55 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario.....	105
Tabella 56 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test genetico e lo screening dell'aorta nelle patologie aortiche.....	106
Tabella 57 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging nelle donne con sindrome di Turner.....	108
Tabella 58 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia aortica nelle donne con sindrome di Turner.....	109
Tabella 59 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (Tabella 13 delle evidenze).....	110
Tabella 60 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging vascolare nei pazienti con sindrome di Marfan.....	110
Tabella 61 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Marfan (Tabella 14 delle evidenze).....	111
Tabella 62 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia aortica nei pazienti con sindrome di Marfan.....	111
Tabella 63 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gravidanza nelle donne con sindrome di Marfan.....	112
Tabella 64 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con sindrome di Marfan.....	112
Tabella 65 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging di follow-up nei pazienti con sindrome di Loays-Dietz.....	113
Tabella 66 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia della radice aortica nei pazienti con sindrome di Loays-Dietz.....	113
Tabella 67 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging e la chirurgia nella patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2 (Tabella 11 delle evidenze).....	114

Tabella 68 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'aortopatia associata a valvola aortica bicuspid	116
Tabella 69 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica dei pazienti con coartazione dell'aorta	119
Tabella 70 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening e la gestione della malattia polivascolare e dell'arteriopatia periferica associata a patologie cardiache	121

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni	7
Tabella 2. Livelli di evidenza	8
Tabella 3. Nuove raccomandazioni	10
Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni	16
Tabella 5. Principali modalità di imaging dell'aorta	27
Tabella 6. Popolazioni ad alto rischio per stenosi carotidea	30
Tabella 7. Classificazione dell'arteriopatia periferica in base alla presentazione clinica	38
Tabella 8. Valutazione del rischio di amputazione: la classificazione WIfi (Wound, Ischemia and foot Infection)	41
Tabella 9. Categorie cliniche di ischemia acuta degli arti	52
Tabella 10. Criteri basati sulla velocità di picco sistolico per quantificare la severità della stenosi dell'arteria carotide interna	56
Tabella 11. Caratteristiche di alto rischio associate ad aumentato rischio di ictus nei pazienti con stenosi dell'arteria carotide interna asintomatica in terapia medica ottimale	57
Tabella 12. Caratteristiche di alto rischio perioperatorio in caso di endoarteriectomia carotidea	60
Tabella 13. Segni clinici suggestivi di malattia dell'arteria renale	64
Tabella 14. Classificazione della severità delle placche aortiche aterosclerotiche	69
Tabella 15. Panoramica dei fattori a favore della riparazione a cielo aperto vs endovascolare dell'aneurisma dell'aorta toraco-addominale	80
Tabella 16. Caratteristiche di alto rischio per ematoma intramurale di tipo A e di tipo B	98
Tabella 17. Valutazione della concomitante malattia aterosclerotica in altri distretti vascolari nei pazienti sintomatici con malattia coronarica, arteriopatia periferica o stenosi carotidea	120
Tabella 18. "Cosa fare" e "cosa non fare"	123

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1. Illustrazione centrale: approccio olistico e multidisciplinare alle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta dalla diagnosi al trattamento	9
Figura 2. Prevalenza stimata dell'arteriopatia periferica nei soggetti di età ≥40 anni di sesso maschile e femminile	21
Figura 3. Principali fattori di rischio associati ad aterosclerosi delle arterie periferiche e dell'aorta	22
Figura 4. Valutazione emodinamica dell'arteriopatia periferica	24
Figura 5. Anatomia e segmenti aortici e valori superiori di normalità per le dimensioni dell'aorta	26
Figura 6. Misure convenzionali dell'aorta a differenti livelli mediante ecocardiografia o eco-Doppler, tomografia computerizzata cardiovascolare o risonanza magnetica cardiovascolare	27
Figura 7. Modifica del rischio cardiovascolare e interventi per uno stile di vita sano con relativi target nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta	32
Figura 8. Rischio cardiovascolare nei pazienti con arteriopatia periferica	39
Figura 9. Algoritmo diagnostico per l'arteriopatia periferica	40
Figura 10. Terapia medica ottimale nei pazienti con arteriopatia periferica	42
Figura 11. Algoritmo per il trattamento dell'arteriopatia periferica in assenza di ferite	43
Figura 12. Algoritmo per il trattamento dell'arteriopatia periferica in presenza di ferite	44
Figura 13. Caratteristiche dell'esercizio fisico e relativi benefici nei pazienti con arteriopatia periferica	45
Figura 14. Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica	47
Figura 15. Pazienti con arteriopatia periferica cronica sintomatica dopo rivascularizzazione endovascolare	47
Figura 16. Gestione dell'ischemia acuta degli arti	53
Figura 17. I metodi North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial/European Carotid Surgery Trial (NASCET/ECST)	56
Figura 18. Algoritmo per la gestione della stenosi carotidea	58
Figura 19. Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della stenosi dell'arteria renale	65

Figura 20. Algoritmo per la gestione dell'ischemia mesenterica cronica	67
Figura 21. Aneurismi dell'aorta toracica e addominale: eziologia, screening ed esami diagnostici	70
Figura 22. Classificazione degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale e dell'aorta addominale	71
Figura 23. Fattori di rischio per rottura di aneurisma dell'aorta toracica e addominale	72
Figura 24. Sorveglianza dei pazienti con patologia dell'aorta toracica a carattere non ereditario e con aneurisma dell'aorta addominale	74
Figura 25. Algoritmo per la gestione perioperatoria dei pazienti con aneurisma della radice aortica e dell'aorta ascendente sottoposti a trattamento chirurgico	76
Figura 26. Algoritmo per il processo decisionale individuale nel trattamento dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale	81
Figura 27. Algoritmo per il follow-up post-riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta toracica e gestione degli endoleak e loro classificazione	83
Figura 28. Classificazione anatomica e temporale delle sindromi aortiche acute (AAS)	86
Figura 29. Sistema di classificazione della dissezione aortica basato sui Society for Vascular Surgery/Society of Thoracic Surgeons Reporting Standards 2020 e sull'aggiornamento europeo della classificazione di Stanford – Type Entry Malperfusion	87
Figura 30. Work-up diagnostico multiparametrico per le sindromi aortiche acute	88
Figura 31. Trattamento farmacologico delle sindromi aortiche acute	90
Figura 32. Complicanze delle sindromi aortiche acute, evidenza clinica associata a sindrome da malperfusion e mortalità intraospedaliera associata a tali complicanze	91
Figura 33. Algoritmo per il trattamento interventistico della dissezione aortica acuta	92
Figura 34. Meccanismi e gestione clinica dell'ostruzione dei vasi collaterali nella dissezione aortica acuta	94
Figura 35. Caratteristiche di alto rischio per ulcera aterosclerotica penetrante e gestione dei pazienti con ulcera aterosclerotica penetrante di tipo B	100
Figura 36. Classificazione e trattamento delle lesioni traumatiche dell'aorta	102
Figura 37. Eziologia, fattori di rischio e classificazione delle lesioni iatrogene dell'aorta	103
Figura 38. Algoritmo per il follow-up delle sindromi aortiche acute	104
Figura 39. Algoritmo per lo screening genetico e con imaging nei pazienti con malattia dell'aorta toracica	107
Figura 40. Algoritmo per la sorveglianza delle donne (età ≥15 anni) con sindrome di Turner	108
Figura 41. Algoritmo per l'imaging di sorveglianza nei pazienti con patologia dell'aorta toracica sindromica e non sindromica a carattere ereditario	113
Figura 42. Valori soglia consigliati per la sostituzione profilattica della radice aortica/aorta ascendente nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz	114
Figura 43. Nomenclatura della valvola aortica bicuspid, valvulo-aortopatia	115
Figura 44. Criteri per la definizione di coartazione/ri-coartazione aortica significativa e algoritmo gestionale	118
Figura 45. Range di incidenza dell'aterosclerosi localizzata in altri territori in pazienti affetti da specifiche patologie arteriose	120

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

6MWT	test del cammino di 6 min
AA	aorta addominale
AAA	aneurisma dell'aorta addominale
AAD	dissezione aortica acuta
AAE	eventi aortici avversi
AAS	sindrome aortica acuta
ABI	indice caviglia-braccio
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis
ACB	Asymptomatic Cervical Bruit Study
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACEI	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACS	sindrome coronarica acuta
ACST-1	Asymptomatic Carotid Surgery Trial 1
ACTA2	alfa-actina
AD	dissezione aortica
ADAM	American Aneurysm Detection and Management
ADD-RS	aortic dissection detection-risk score
ADSORB	Acute Dissection Stentgraft OR Best Medical Treatment
AF	fibrillazione atriale

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

AHI	lunghezza dell'aorta indicizzata	GSV	vena grande safena
ALI	ischemia acuta degli arti	HADS	Hospital Anxiety and Depression Score
AMI	ischemia mesenterica acuta	HbA1c	emoglobina glicata
AP	antero-posteriore	HBET	esercizio fisico a domicilio
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina	HF	scompenso cardiaco
ARR	riduzione del rischio assoluto	HOME	Hyperinsulinaemia: the Outcomes of its Metabolic Effects
ASE	American Society of Echocardiography		hazard ratio
ASI	diametro dell'aorta indicizzato	HR	qualità di vita correlata alla salute
AVK	antagonista della vitamina K	HRQoL	patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario
BASIL	Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg	HTAD	claudicatio intermittens
BAV	valvola aortica bicuspid	IC	arteria carotide interna
BB	beta-bloccante	ICA	ematoma intramurale
BEST-CLI	Best Endovascular versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia	IMH	Improving outcomes in vascular disease-aortic dissection
BP	pressione arteriosa	IMPROVE-AD	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
BSA	superficie corporea	IMPROVE-IT	international normalized ratio
BTK	bypass sotto il ginocchio		Investigation of Stent Grafts in Aortic Dissection with extended length of follow-up
CABG	bypass aortocoronarico	INR	International Registry of Acute Aortic Dissection
CAC	calcio coronarico	INSTEAD-XL	International Society on Thrombosis and Haemostasis
CAD	malattia coronarica		ecografia intravascolare
CAD	stenting carotideo	IRAD	colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
CANTOS	Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study	ISTH	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study		arteria succlavia sinistra
CCA	arteria carotide comune	IVUS	eventi cardiaci avversi maggiori
CCB	calcio-antagonista	LDL-C	arteriopatia multi-distrettuale
CCT	tomografia computerizzata cardiovascolare	LEADER	eventi avversi maggiori agli arti inferiori
CDT	trombectomia con catetere		Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
CEA	endoarteriectomia carotidea	LSA	sindrome di Marfan
CEUS	ecografia con mezzo di contrasto	MACE	infarto miocardico
CI	intervallo di confidenza	MAD	angio-risonanza magnetica
dMT	spessore medio-intimale carotideo	MALE	distanza massima di cammino
CK	creatina chinasi	MESA	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
KCD	malattia renale cronica	MFS	terapia anticoagulante
CLTI	ischemia cronica critica degli arti	MI	terapia medica ottimale
CMI	ischemia mesenterica cronica	MRA	odds ratio
CMR	risonanza magnetica cardiovascolare	MWD	patologie delle arterie periferiche e dell'aorta
CoA	coartazione dell'aorta	NASCET	arteriopatia periferica
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies		ulcera aterosclerotica penetrante
COPD	broncopneumopatia cronica ostruttiva	OAC	proteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9
CP	placca carotideica	OMT	tomografia ad emissione di positroni
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica	OR	distanza percorsa senza accusare dolore
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation	PAAD	misure di esperienza riferite dal paziente
CREST-2	Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial 2	PAD	misure di outcome riferite dal paziente
CRP	proteina C-reattiva	PAU	velocità di picco sistolico
CS	stenosi carotideica	PCSK9	rapporto di velocità di picco sistolico
CSA/h	rapporto area della sezione trasversale/altezza	PET	malattia polivascolare
CT	tomografia computerizzata	PFWD	stenosi dell'arteria renale
CTA	angio-tomografia computerizzata	PROMs	studio randomizzato controllato
CV	cardiovascolare	PSV	The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health
CVD	malattia cardiovascolare	PSVr	Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial
CVRF	fattori di rischio cardiovascolare	PVD	Registry Of Pregnancy And Cardiac disease
DAPT	duplice terapia antiaggregante	RAS	rischio relativo
DD	D-dimero	RCT	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
DISSECT	Duration from onset of symptoms, Intimal tear location, Size of the aorta based on maximum trans-aortic diameter, Segmental Extent, Clinical complications related to the dissection, Thrombosis of the FL	REACH	Stenting and Angioplasty with Protection in patients at High Risk for Endarterectomy
DSA	angiografia a sottrazione digitale	REDUCE-IT	singola terapia antiaggregante
DTA	aorta toracica discendente	ROPAC	pressione arteriosa sistolica
e.v.	per via endovenosa	RR	ischemia midollare
ECG	elettrocardiogramma	SAMMPRIS	stimolazione del midollo spinale
ECST	European Carotid Surgery Trial		esercizio fisico sotto supervisione
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata	SAPPHIRE	Short-Form 36-item
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	SAPT	inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
ESC	Società Europea di Cardiologia	SBP	arteria mesenterica superiore
ESH	Società Europea dell'Ipertensione	SCI	Secondary Manifestation of ARterial disease
ESRD	malattia renale allo stadio terminale	SCS	Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes
EUCLID	Examination Use of ticAgreLor In peripheral artery Disease	SET	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
EVAR	riparazione endovascolare di aneurisma aortico	SF-36	Short Physical Performance Battery
FDA	Food and Drug Administration	SGLT2i	stenosi dell'arteria succlavia
FDR	parente di primo grado		steady-state free precession
FET	frozen elephant trunk		
FID	lesione intimale focale	SPACE-2	
FL	falso lume		
GERAADA	German Registry of Acute Aortic Dissection Type A	SPPB	
GLP-1RA	agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1	SS	
		SSFP	

STS/AATS	Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes
SVS	Society for Vascular Surgery
T1DM	diabete mellito di tipo 1
T2DM	diabete mellito di tipo 2
TAA	aneurisma dell'aorta toracica
TAAA	aneurisma dell'aorta toraco-addominale
TAAD	dissezione aortica di tipo A
TAD	malattia dell'aorta toracica
TAI	lesione traumatica dell'aorta
TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
TBAD	dissezione aortica di tipo B
TBI	indice alluce-braccio
TCAR	rivascolarizzazione transcatetere
TcPO ₂	pressione transcutanea di ossigeno
TEE	ecocardiografia transesofagea
TEM	Type Entry Malperfusion
TEVAR	riparazione endovascolare dell'aorta toracica
THALES	Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and Acetylsalicylic Acid for Prevention of Stroke and Death
TIA	attacco ischemico transitorio
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TP	pressione all'alluce
TS	sindrome di Turner
TTE	ecocardiografia transtoracica
UEAD	aterosclerosi delle arterie degli arti superiori
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UKSAT	United Kingdom Small Aneurysm Trial
VascuQoL	questionario Vascular Quality of Life
VAST	Vertebral Artery Stenting Trial
vEDS	sindrome di Ehlers-Danlos vascolare
VIST	Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial
WELCH	Walking Estimated Limitation Calculated by History
Wifi	Wound, Ischemia, and foot Infection
WIQ	Walking Impairment Questionnaire

scun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, nel rispetto delle norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici nel caso si rendano disponibili nuove evidenze. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Queste linee guida aggiornate sostituiscono in toto le precedenti linee guida sull'arteriopatia periferica del 2017 e sulle patologie dell'aorta del 2014.

I membri di questa task force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia, con la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti e dei metodologi. La procedura di selezione è stata condotta mediante un invito aperto agli autori e con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolare modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica della letteratura disponibile relativa alle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2, tenendo conto anche delle misure di outcome riferite dai pazienti (PROMs) e delle misure di esperienza riferite dai pazienti (PREMs). La task force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti. Ai membri della task force con espliciti conflitti di interesse su determinati argomenti è stato richiesto di astenersi dal voto sulle relative raccomandazioni.

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di cia-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Definizione		Espressione consigliata	
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La realizzazione delle linee guida ESC è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC, oltre alla revisione da parte del Comitato CPG, sono sottoposte a ripetuti cicli di revisione in doppio cieco da parte di esperti esterni, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della task force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*.

Le linee guida ESC si basano sull'analisi delle evidenze disponibili, principalmente derivate da studi clinici e metanalisi, ma a volte anche da altri tipi di studi. Le tabelle delle evidenze, nelle quali sono riassunte le informazioni più importanti degli studi presi in considerazione, vengono elaborate nel corso della prima fase del processo di stesura delle linee guida per facilitare la formulazione delle raccomandazioni e migliorarne la comprensione dopo la pubblicazione e per rafforzare la trasparenza del processo di elaborazione delle linee guida. Tali tabelle sono pubblicate in una sezione a parte delle linee guida ESC e si riferiscono a specifiche tabelle delle raccomandazioni.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;

- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Le patologie delle arterie periferiche e dell'aorta (PAAD) hanno un'elevata prevalenza e comportano un'aumentata mortalità e morbidità cardiovascolare (CV) nella popolazione generale^{1,2}, il che implica la necessità di strategie intensive di prevenzione. Tuttavia, le PAAD rimangono spesso sotto-diagnosticate e sottotrattate^{3,4} rispetto alla malattia coronarica (CAD)⁵ ed essendo anche frequentemente caratterizzate dalla coesistenza di comuni fattori di rischio, occorre adottare un approccio multidisciplinare per una gestione efficace⁵ ed è fondamentale una diagnosi precoce. Queste linee guida sulla PAAD, in cui sono state accorpate e aggiornate le precedenti linee guida sull'arteriopatia periferica del 2017 e sulle patologie dell'aorta del 2014, sono focalizzate principalmente sull'aterosclerosi delle arterie periferiche e su alcune condizioni genetiche di natura non aterosclerotica e, per quanto non esaustive, forniscono indicazioni su diagnosi, sorveglianza e trattamento. Nelle Tabelle 3 e 4 sono riportate le nuove raccomandazioni e le raccomandazioni che sono state aggiornate. Per le condizioni non aterosclerotiche da tenere in considerazione si rimanda alle relative pubblicazioni⁶⁻⁹.

Nell'illustrazione centrale (Figura 1) è riportato l'approccio generale alle PAAD.

Nella gestione delle PAAD è importante tenere conto dei seguenti aspetti:

- **Processo decisionale condiviso** per coinvolgere i pazienti, esaminare le opzioni di trattamento, esplorare i valori dei pazienti e prendere decisioni in modo collaborativo.
- **Approccio multidisciplinare (Figura 1) in centri PAAD qualificati e ad alto volume per pazienti o procedure complesse.** Questi centri sono dotati di diversi servizi, comprensivi di diagnostica, pianificazione del trattamento, procedure mini-invasive, chirurgia a cielo aperto, assistenza postoperatoria e ambulatoriale e, teoricamente, attività di ricerca e innovazione, e dovrebbero offrire un servizio attivo continuativo (h24/7 giorni) con accesso alle tecnologie di imaging digitale. Queste linee guida riconoscono che esistono delle differenze tra i sistemi sanitari, le dimensioni della popolazione e le esigenze di ciascun paese, che influiscono sulla definizione di "alto volume" nell'assistenza ai pazienti affetti da PAAD.

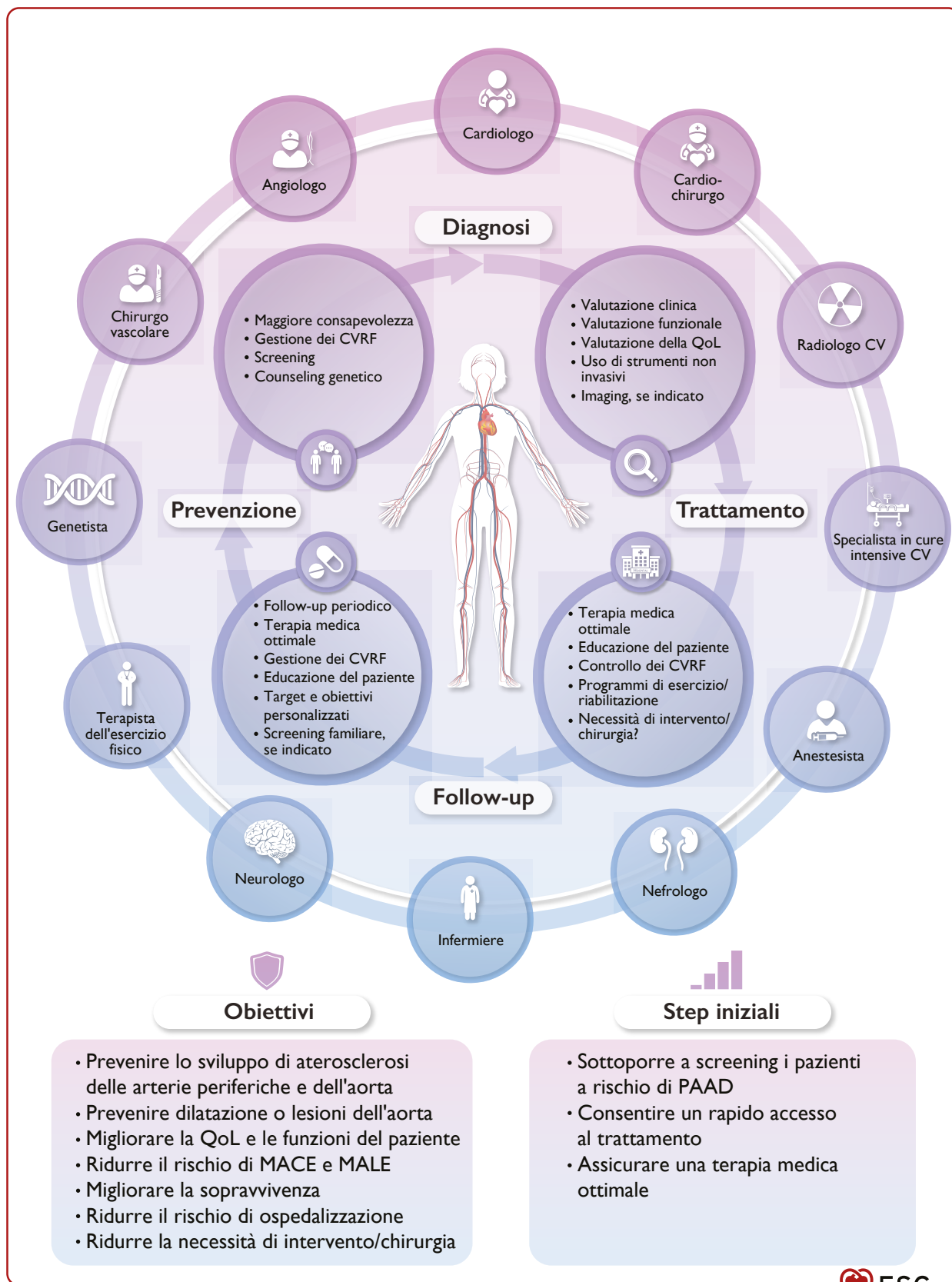


Figura 1. Illustrazione centrale: approccio olistico e multidisciplinare alle patologie delle arterie periferiche e dell'aorta dalla diagnosi al trattamento. CV, cardiovascolare; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; MACE, eventi cardiaci avversi maggiori; MALE, eventi avversi maggiori agli arti; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; QoL, qualità di vita.

3. LE NOVITÀ

Tabella 3. Nuove raccomandazioni.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la valutazione clinica, laboratoristica, funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nella gestione delle PAAD si raccomanda di adottare un approccio completo mirato all'intera circolazione arteriosa.	I	B
Raccomandazioni per lo screening dell'arteriopatia periferica		
Nei pazienti con AAA dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per aneurisma femoro-popliteo con DUS.	IIa	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento con accesso transfemorale può essere preso in considerazione lo screening per PAD ileo-femorale.	IIb	C
Nei pazienti con due o più CVRF può essere preso in considerazione lo screening per CS.	IIb	C
Raccomandazioni per lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale		
Lo screening opportunistico per AAA con DUS dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con PAD sintomatica/asintomatica.	IIa	B
Raccomandazioni per lo stile di vita, l'attività fisica e l'educazione del paziente		
L'uso di calcolatori del rischio per la prevenzione secondaria disponibili online o tramite app dovrebbe essere preso in considerazione nel processo decisionale condiviso per migliorare l'aderenza del paziente al trattamento e alle modifiche dello stile di vita.	IIa	C
Le sigarette elettroniche possono essere prese in considerazione come aiuto per smettere di fumare, ma è consigliabile limitarne l'uso ed evitarne l'utilizzo concomitante con le sigarette convenzionali dato che non sono noti gli effetti a lungo termine.	IIb	C
Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda la terapia ipolipemizzante.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con statine alle dosi massime tollerate in associazione ad ezetimibe, si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9 per conseguire i valori target.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C, si raccomanda la terapia combinata con statine ed ezetimibe per conseguire i valori target.	I	B
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica intolleranti alle statine, ad alto rischio CV nei quali non sia possibile conseguire i valori target di LDL-C con ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di acido bempedoico da solo o in associazione ad un inibitore di PCSK9.	I	B
Le statine dovrebbero essere prese in considerazione per ridurre il tasso di crescita e il rischio di rottura dell'AAA.	IIa	B
Le statine potrebbero essere prese in considerazione per ridurre il tasso di crescita e il rischio di rottura del TAA.	IIb	B
Nei pazienti ad alto rischio con PAAD che presentano valori di trigliceridi >1.5 mmol/l nonostante gli interventi sullo stile di vita e la terapia con statine, può essere presa in considerazione l'aggiunta di icosapent etile alla dose di 2 g bid in combinazione con le statine.	IIb	B
I fibrati non sono raccomandati per la riduzione dei livelli di colesterolo.	III	B
Raccomandazioni per la terapia con esercizio fisico nei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD sintomatica si raccomanda il SET.	I	A
Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare si raccomanda il SET come terapia adiuvante.	I	A
Quando il SET non sia disponibile o fattibile dovrebbe essere preso in considerazione un programma strutturato e monitorato di HBET (contatto telefonico, diario, collegamento tramite dispositivi).	IIa	A
La camminata dovrebbe essere presa in considerazione quale modalità di allenamento di prima scelta. Quando l'esercizio fisico con un programma di camminata non sia possibile dovrebbero essere prese in considerazione modalità di esercizio alternative (allenamento di forza, arm cranking, bicicletta o la combinazione di diverse modalità di allenamento).	IIa	A
L'esercizio fisico basato sulla camminata ad alta intensità (77-95% della frequenza cardiaca massima o un punteggio di 14-17 alla scala di percezione dello sforzo di Borg) dovrebbe essere preso in considerazione per migliorare la capacità di deambulazione, mentre l'esercizio fisico ad alta intensità (mediante diverse modalità di allenamento aerobico) dovrebbe essere preso in considerazione per migliorare la capacità cardiorespiratoria.	IIa	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Dovrebbe essere presa in considerazione una frequenza di allenamento di almeno 3 volte alla settimana, con sessioni di allenamento della durata di almeno 30 min per un minimo di 12 settimane.	IIa	B
Nei pazienti con PAD può essere preso in considerazione l'esercizio fisico fino alla comparsa di claudicatio moderata-severa per migliorare la capacità di deambulazione, per quanto un miglioramento può essere conseguito anche con dolore da claudicatio di severità inferiore (in condizioni di dolore lieve-basso o in assenza di dolore).	IIb	B
In base alla tolleranza del paziente può essere preso in considerazione di aumentare progressivamente (ogni 1-2 settimane) il carico di allenamento.	IIb	C
Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD ad alto rischio ischemico e rischio emorragico non elevato dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die).	IIa	A
Nei pazienti con PAD non ad alto rischio emorragico che sono stati sottoposti a rivascularizzazione degli arti inferiori dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die).	IIa	B
In assenza di controindicazioni, nei pazienti diabetici con PAD asintomatica può essere presa in considerazione l'aspirina (75-100 mg) per la prevenzione primaria.	IIb	A
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica asintomatica o sintomatica (indicazioni generali)		
Nei pazienti con PAD sintomatica, dopo un periodo di 3 mesi di OMT ed esercizio fisico, si raccomanda di valutare la QoL correlata alla PAD.	I	B
Si raccomanda di definire la modalità e il tipo di rivascularizzazione in base alla sede anatomica delle lesioni, alla morfologia delle lesioni e alle condizioni generali del paziente.	I	C
Nei pazienti con PAD sintomatica e compromissione della QoL correlata alla PAD dopo un periodo di 3 mesi di OMT ed esercizio fisico, può essere preso in considerazione l'intervento di rivascularizzazione.	IIb	B
L'intervento di rivascularizzazione al solo scopo di prevenire la progressione verso la CLTI non è raccomandato nei pazienti con PAD.	III	B
L'intervento di rivascularizzazione non è raccomandato nei pazienti con PAD asintomatica.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica (in base al distretto vascolare)		
In presenza di lesioni femoro-poplitee, il trattamento con impianto di stent medicato dovrebbe essere preso in considerazione quale strategia di prima scelta.	IIa	A
In presenza di lesioni femoro-poplitee, in caso di indicazione alla rivascularizzazione, nei pazienti a basso rischio chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia a cielo aperto quando possa essere utilizzata una vena autologa (es. GSV).	IIa	C
Nei pazienti con IC severa candidati a rivascularizzazione endovascolare femoro-poplitea può essere preso in considerazione di eseguire contestualmente il trattamento delle arterie BTK.	IIb	C
Raccomandazione per il follow-up dei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD si raccomanda di eseguire follow-up periodici, almeno una volta l'anno, valutando lo stato clinico e funzionale, l'aderenza alla terapia, i sintomi agli arti ed i CVRF, prevedendo un esame DUS quando opportuno.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con ischemia cronica critica degli arti		
Si raccomanda che i pazienti con CLTI siano gestiti da un team vascolare.	I	C
Nei pazienti con CLTI e ulcere si raccomanda di minimizzare lo stress meccanico sui tessuti per facilitare la guarigione delle ferite.	I	C
L'allenamento fisico degli arti inferiori non è raccomandato nei pazienti con CLTI e ferite.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento interventistico dell'ischemia cronica critica degli arti		
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di eseguire la rivascularizzazione quanto prima possibile.	I	B
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di utilizzare la vena autologa quale condotto preferenziale per l'intervento di bypass infra-inguinale.	I	B
In caso di malattia vascolare multilivello si raccomanda di eliminare le ostruzioni all'afflusso quando vengono trattate le lesioni localizzate a valle.	I	C
Nei pazienti con CLTI che presentano vene autologhe preservate e un basso rischio chirurgico (mortalità perioperatoria <5%, sopravvivenza >50% a 2 anni) può essere preso in considerazione il bypass infra-inguinale.	IIb	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CLTI può essere preso in considerazione il trattamento endovascolare quale opzione di prima scelta, soprattutto se presentano un elevato rischio chirurgico o vene autologhe inadeguate.	IIb	B
Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con ischemia cronica critica degli arti		
Nei pazienti con CLTI che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione si raccomanda di eseguire un follow-up periodico.	I	C
Al follow-up si raccomanda di valutare lo stato clinico, emodinamico e funzionale, i sintomi agli arti, l'aderenza al trattamento ed i CVRF.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione della stenosi carotidea		
Per valutare la stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare il metodo NASCET o metodo equivalente non invasivo.	I	B
Per valutare la stenosi dell'ICA non è raccomandato l'utilizzo del metodo ECST.	III	C
Raccomandazioni per la gestione della stenosi dell'arteria succlavia		
In tutti i pazienti con PAAD si raccomanda di misurare la BP su entrambe le braccia.	I	B
La rivascolarizzazione endovascolare può essere presa in considerazione al posto dell'intervento chirurgico in quanto associata a una minore incidenza di complicanze, a parità di outcome a lungo termine.	IIb	B
La rivascolarizzazione di routine non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per le strategie diagnostiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale		
La DUS è raccomandata quale modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta RAS.	I	B
Raccomandazioni per le strategie terapeutiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale		
Rivascolarizzazione		
Nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale >70%, con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale non appena sia stata instaurata la OMT.	IIa	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica bilaterale (>70%) o RAS di rene solitario con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale.	IIa	B
Nei pazienti ipertesi e/o con segni di disfunzione renale dovuta a RAS da displasia fibromuscolare, con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione con angioplastica primaria con palloncino e impianto di stent in bailout.	IIa	B
Nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione dell'arteria renale e con anatomia complessa o dopo inefficace rivascolarizzazione endovascolare dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione chirurgica a cielo aperto.	IIa	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale non è raccomandata la rivascolarizzazione di routine.	III	A
Raccomandazioni per i pazienti con stenosi delle arterie viscerali		
Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta o cronica si raccomanda la valutazione da parte di un team vascolare.	I	C
La rivascolarizzazione di stenosi aterosclerotica asintomatica delle arterie viscerali non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico della dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente associata a valvola aortica tricuspidale		
Nei pazienti con dilatazione dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione dell'aorta ascendente con un diametro massimo >52 mm, a condizione che l'intervento sia a basso rischio.	IIa	B
Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per patologia della valvola aortica tricuspidale che presentano concomitante dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione della radice aortica o dell'aorta ascendente con diametro massimo ≥45 mm o al limite ≥50 mm, a condizione che l'intervento sia a basso rischio.	IIa	B
La SAPT con aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) dovrebbe essere presa in considerazione per i primi 3 mesi dopo chirurgia aortica con tecnica di "valve-sparing", a meno che non sussistano altre indicazioni all'OAC al basale.	IIa	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca non valvolare che presentano concomitante dilatazione dell'aorta ascendente o della radice aortica con diametro massimo ≥50 mm dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire contestualmente l'intervento di chirurgia aortica.	IIa	C
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma dell'arco aortico		
Nei pazienti a rischio operatorio intermedio-basso con aneurisma dell'arco aortico ed episodi ricorrenti di dolore toracico non imputabili a cause extra-aortiche è raccomandata la chirurgia a cielo aperto di sostituzione dell'arco aortico.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica a cielo aperto di aneurisma dell'arco aortico dovrebbe essere presa in considerazione la procedura di "elephant trunk" o "frozen elephant trunk" quando la patologia aneurismatica si estende all'aorta toracica discendente prossimale.	Ila	C
Raccomandazioni per il follow-up post-trattamento di aneurisma dell'aorta		
Dopo riparazione a cielo aperto di TAA si raccomanda di eseguire una CCT entro i primi 30 giorni, ogni 12 mesi nei primi 2 anni di follow-up post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili.	I	B
In assenza di complicanze a 5 anni post-intervento dovrebbe essere preso in considerazione di proseguire il follow-up a lungo termine della TEVAR mediante CCT ogni 5 anni.	Ila	B
In caso di crescita dell'aneurisma trattato senza evidenza di endoleak di tipo I o III dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la CCT ogni 6-12 mesi, a seconda del tasso di crescita osservato.	Ila	C
Nei pazienti a basso rischio, a partire da 12 mesi post-EVAR, dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la DUS/CEUS ogni 2 anni.	Ila	B
Qualora vengano evidenziate delle anomalie alla DUS/CEUS dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire un'ulteriore CCT o CMR di conferma (a seconda dei potenziali artefatti).	Ila	B
Raccomandazioni per il work-up diagnostico delle sindromi aortiche acute		
La CCT ECG-gated dal collo al distretto pelvico è raccomandata come modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta AAS, in quanto ampiamente disponibile, accurata e in grado di fornire informazioni sulla breccia di entrata, sull'estensione e sulle possibili complicanze (malperfusion, dilatazione o rottura).	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TEE per guidare la gestione perioperatoria e rilevare eventuali complicanze.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica delle sindromi aortiche acute		
Nei pazienti con AAS idonei al trattamento conservativo che hanno conseguito i target emodinamici con la terapia e.v. per il controllo dell'espansione della dilatazione, in presenza di normale transito gastrointestinale si raccomanda di passare dopo 24h alla terapia con BB per via orale con titolazione se necessario di altri agenti antipertensivi.	I	B
In caso di controindicazioni alla terapia BB dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con calcio-antagonisti non diidropiridinici.	Ila	B
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo A		
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano distruzione estesa della radice aortica, aneurisma della radice aortica o un disturbo aortico genetico noto si raccomanda la sostituzione della radice aortica con condotto valvolato meccanico o biologico.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta dovrebbe essere preso in considerazione il trasferimento da un centro specialistico a basso volume a uno ad alto volume dotato di team multidisciplinare per migliorare la sopravvivenza, a condizione che il trasferimento non comporti un differimento significativo dell'intervento.	Ila	B
In pazienti selezionati può essere presa in considerazione la riparazione della radice aortica con tecnica di "valve-sparing", se eseguibile da chirurghi esperti.	Ilb	B
Raccomandazioni per le strategie di riparazione nella dissezione aortica acuta di tipo A		
Nei pazienti con TAAD acuta e parziale dissezione della radice aortica ma senza interessamento significativo dei lembi valvolari si raccomanda la riospensione piuttosto che la sostituzione della valvola aortica.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta sottoposti a riparazione aortica si raccomanda un'anastomosi distale a cielo aperto per migliorare la sopravvivenza e aumentare il tasso di trombosi del FL.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta senza lacerazione intimale o aneurisma significativo dell'arco aortico si raccomanda la riparazione dell'emiarco piuttosto che la sostituzione più estesa dell'arco.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta e lacerazione intimale secondaria dell'arco aortico o della DTA prossimale può essere presa in considerazione la riparazione aortica estesa con stenting della DTA prossimale (es. con tecnica "frozen elephant trunk") per ridurre le complicanze aortiche distali tardive (es. evoluzione aneurismatica della restante aorta discendente dissecata).	Ilb	C
Raccomandazioni per la gestione dei fenomeni di malperfusion nel contesto della dissezione aortica acuta		
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano malperfusion (cerebrale, mesenterica, degli arti inferiori o renale) si raccomanda la chirurgia aortica immediata.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano malperfusion cerebrale o ictus non emorragico dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia aortica immediata per migliorare l'outcome neurologico e ridurre la mortalità.	Ila	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano sindrome da malperfusion mesenterica clinicamente significativa dovrebbe essere presa in considerazione l'angiografica invasiva immediata per valutare la riparazione percutanea della malperfusion prima o direttamente post-chirurgia aortica presso centri specialistici qualificati.	Ila	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B		
In pazienti selezionati con TBAD acuta non complicata e caratteristiche di alto rischio, nella fase subacuta (tra 14 e 90 giorni) dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR per prevenire lo sviluppo di complicanze aortiche.	Ila	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica cronica di tipo B		
Nei pazienti con TBAD cronica e un diametro dell'aorta toracica discendente ≥ 60 mm si raccomanda di sottoporre a trattamento quelli che presentano un ragionevole rischio chirurgico.	I	B
Nei pazienti con TBAD cronica e un diametro dell'aorta toracica discendente ≥ 55 mm, l'indicazione all'intervento dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che presentano un basso rischio procedurale.	Ila	C
Nei pazienti con aneurisma cronico dell'aorta toraco-addominale post-dissezione, in caso di indicazione al trattamento può essere preso in considerazione l'uso di endoprotesi fenestrate o ramificate.	IIb	C
Raccomandazioni per la gestione dell'ulcera aterosclerotica penetrante		
Nei pazienti con PAU di tipo B non complicata con caratteristiche di alto rischio ai test di imaging dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento endovascolare.	Ila	C
Raccomandazioni per la gestione delle lesioni traumatiche dell'aorta		
In caso di lesioni aortiche severe (grado 4) si raccomanda la riparazione immediata.	I	A
In caso di lesioni aortiche lievi (grado 1 o 2) dovrebbe essere presa in considerazione inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza clinica e con imaging.	Ila	C
In caso di progressione dell'IMH (grado 2) dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione semi-elettiva (entro 24-72 h).	Ila	C
Raccomandazioni per il follow-up dopo trattamento di sindrome aortica acuta		
Nei pazienti con AAS di tipo B o IMH trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'insorgenza e successivamente ogni anno in presenza di reperti stabili all'imaging.	I	C
Nei pazienti con PAU trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1 mese dalla diagnosi e successivamente ogni 6 mesi in presenza di reperti stabili all'imaging.	I	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto per AAS dovrebbe essere preso in considerazione l'imaging di follow-up con CCT e TTE entro 6 mesi e successivamente con CCT a 12 mesi e poi su base annuale in presenza di reperti stabili all'imaging.	Ila	B
In assenza di complicanze durante i primi 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire successivamente la CCT ogni 2 anni.	Ila	B
In assenza di FL pervio residuo durante i primi 3 anni post-intervento dovrebbe essere presa in considerazione la successiva sorveglianza con CCT ogni 2-3 anni.	Ila	C
Nei pazienti con PAU trattati con terapia medica che presentano dopo 2 anni reperti stabili all'imaging e sono a basso rischio dovrebbero essere presi in considerazione intervalli di follow-up più lunghi.	Ila	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario		
Nei pazienti con HTAD si raccomanda di individualizzare la terapia medica sulla base di un processo decisionale condiviso.	I	C
Si raccomanda che i pazienti con HTAD sindromica o non sindromica, nota o sospetta, siano valutati presso centri esperti nella cura di questa categoria di pazienti.	I	C
Raccomandazioni per il test genetico e lo screening dell'aorta nelle patologie aortiche		
Nei pazienti con HTAD dovrebbe essere preso in considerazione di orientare la gestione clinica in base al gene o alla variante sottostante, se noti.	Ila	B
Raccomandazioni per i test di imaging nelle donne con sindrome di Turner		
In considerazione delle minori dimensioni corporee delle donne (≥ 15 anni) con TS si raccomanda di utilizzare l'ASI dell'aorta ascendente (rapporto tra diametro aortico [mm] e BSA [m ²]), l'AHI (rapporto tra diametro aortico [mm] e altezza [m]) o lo z-score aortico per stabilire il grado di dilatazione aortica e valutare il rischio di dissezione aortica.	I	C
Si raccomanda di definire la periodicità dei test di imaging e della sorveglianza clinica in base al rischio di dissezione stimato sulla base dell'ASI dell'aorta ascendente e delle lesioni concomitanti.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la chirurgia aortica nelle donne con sindrome di Turner		
La chirurgia elettiva per aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne con TS di età ≥15 anni, con ASI dell'aorta ascendente >23 mm/m ² , AHI >23 mm/m e z-score >3.5 che presentano fattori di rischio associati per dissezione aortica o che stanno pianificando una gravidanza.	Ila	C
La chirurgia elettiva per aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente può essere presa in considerazione nelle donne con TS di età ≥15 anni, con ASI dell'aorta ascendente >25 mm/m ² , AHI >25 mm/m e z-score >4 che non presentano fattori di rischio associati per dissezione aortica.	Ilb	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare		
Nei pazienti con vEDS si raccomanda una periodica sorveglianza vascolare dell'aorta e delle arterie periferiche mediante DUS, CCT o CMR.	I	C
Nei pazienti con vEDS dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con celiprololo.	Ila	B
Raccomandazioni per l'imaging vascolare nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS, si raccomanda di eseguire la TTE: <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una volta all'anno nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio. • Almeno ogni 6 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in presenza di ulteriori fattori di rischio. • Almeno ogni 6-12 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica ≥45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio. 	I	C
Nei pazienti senza pregressa chirurgia aortica si raccomanda l'imaging completo delle arterie periferiche e dell'aorta toraco-addominale mediante CMR o CCT e DUS alla prima valutazione e successivamente ogni 3-5 anni in caso di reperti stabili.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS si raccomanda il trattamento con BB o ARB alle dosi massime tollerate (in assenza di controindicazioni) per ridurre il tasso di progressione della dilatazione aortica.	I	A
Nei pazienti con MFS dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di BB e di ARB alle dosi massime tollerate (in assenza di controindicazioni) per ridurre il tasso di progressione della dilatazione aortica.	Ila	A
Raccomandazioni per la gravidanza nelle donne con sindrome di Marfan		
In tutte le donne con MFS si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> • Eseguire una valutazione preconcezionale per determinare il rischio CV materno e di altre complicanze. • Eseguire un follow-up in un centro dotato di un team per la gravidanza in donne portatrici di malattie cardiache e vascolari. 	I	C
Si raccomanda di offrire una consulenza genetica preconcezionale alle coppie con un partner che presenta o è a rischio di HTAD.	I	C
Prima di ogni gravidanza si raccomanda l'imaging dell'intera aorta (con CMR/CCT).	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda di eseguire il follow-up con una periodicità definita in base al diametro e al tasso di crescita dell'aorta.	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda l'assunzione di BB.	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica è raccomandata nelle donne con un diametro aortico >45 mm che desiderano una gravidanza.	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica può essere presa in considerazione nelle donne con un diametro aortico di 40-45 mm che desiderano una gravidanza.	Ilb	C
Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS si raccomanda di personalizzare l'attività fisica in base al diametro aortico, alla storia familiare di dissezione aortica e alla forma fisica preesistente.	I	C
Nella maggior parte dei pazienti con MFS si raccomanda di praticare regolarmente esercizio fisico aerobico moderato con un livello di intensità definito in base al diametro aortico.	I	C
Nei pazienti con dissezione aortica e/o sottoposti a chirurgia aortica dovrebbe essere presa in considerazione la riabilitazione cardiaca postoperatoria allo scopo di migliorare la salute fisica e mentale.	Ila	B
Raccomandazioni per l'imaging di follow-up nei pazienti con sindrome di Loews-Dietz		
Nei pazienti con sindrome di Loews-Dietz si raccomanda di eseguire la TTE al basale e successivamente ogni 6-12 mesi, a seconda del diametro e del tasso di crescita dell'aorta.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con sindrome di Loews-Dietz si raccomanda la valutazione basale all'imaging dalla testa alla pelvi con CMR o CCT e successiva sorveglianza con CMR o CCT o DUS ogni 1-3 anni.	I	C
Raccomandazioni per l'imaging e la chirurgia nella patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2		
Per valutare la dilatazione della radice aortica/aorta ascendente si raccomanda il monitoraggio annuale con TTE.	I	C
Si raccomanda di eseguire l'imaging dell'aorta con CMR/CCT ogni 3-5 anni.	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di un diametro aortico ≥ 45 mm, o inferiore nei casi associati ad altri fattori di rischio.	IIa	C
Raccomandazioni per la gestione dell'aortopatia associata a valvola aortica bicuspid		
Il trattamento chirurgico per aortopatia bicuspid a fenotipo radice è raccomandato in presenza di un diametro aortico massimo ≥ 50 mm.	I	B
Nei pazienti con BAV con aortopatia a fenotipo radice e/o insufficienza aortica isolata si raccomanda lo screening con TTE dei FDR.	I	C
Nei pazienti a basso rischio operatorio dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia dell'aortopatia bicuspid a fenotipo ascendente in presenza di un diametro aortico massimo > 52 mm.	IIa	B
Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica dei pazienti con coartazione dell'aorta		
Nei pazienti con coartazione nativa o riparata è raccomandato il follow-up a tempo indefinito, comprensivo di imaging periodico dell'aorta con CCT/CMR ogni 3-5 anni (adattato in base alle condizioni cliniche e ai precedenti reperti).	I	B
Raccomandazioni per lo screening e la gestione della malattia polivascolare e dell'arteriopatia periferica associata a patologie cardiache		
Nei pazienti con PVD si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C < 1.4 mmol/l (< 55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Nei pazienti con PVD stabile, sintomatici in almeno un territorio e non ad elevato rischio emorragico dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento combinato con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die).	IIa	A

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; AAD, dissezione aortica acuta; AAS, sindrome aortica acuta; AHL, lunghezza dell'aorta indicizzata; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ASI, diametro dell'aorta indicizzato; BAV, valvola aortica bicuspid; BB, beta-bloccante; bid, due volte al giorno; BP, pressione arteriosa; BTK, sotto il ginocchio; BSA, superficie corporea; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; CLTI, ischemia cronica critica degli arti; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CS, stenosi carotidea; CV, cardiovascolare; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; DM, diabete mellito; DTA, aorta toracica discendente; DUS, eco-Doppler; ECST, European Carotid Surgery Trial; FDR, parente di primo grado; FL, falso lume; GSV, vena grande safena; HBET, esercizio fisico a domicilio; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; ICA, arteria carotide interna; IMH, ematoma intramurale; IC, claudicatio intermittente; i.v., per via endovenosa; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; MFS, sindrome di Marfan; NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; OAC, anticoagulante orale; OMT, terapia medica ottimale; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; PVD, malattia polivascolare; QoL, qualità di vita; RAS, stenosi dell'arteria renale; SAPT, singola terapia antiaggregante; SET, esercizio fisico sotto supervisione; TAA, aneurisma dell'aorta toracica; TAAD, dissezione aortica di tipo A; TBAD, dissezione aortica di tipo B; TEE, ecografia transesofagea; TEVAR/EVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica/di aneurisma aortico; TS, sindrome di Turner; TTE, ecocardiografia transtoracica; vEDS, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.

Raccomandazioni 2017 (PAD) e 2014 (patologie dell'aorta)	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale					
Lo screening per AAA con DUS:					
È raccomandato negli uomini di età > 65 anni.	I	A	È raccomandato negli uomini di età ≥ 65 anni con storia di fumo per ridurre il rischio di morte per rottura dell'AAA.	I	A
(a) Può essere preso in considerazione nelle donne di età > 65 anni fumatrici o ex-fumatrici	IIb	C	Può essere preso in considerazione negli uomini di età ≥ 75 anni (indipendentemente dalla storia di fumo) o nelle donne di età ≥ 75 anni che sono fumatrici attive, ipertese o entrambi.	IIb	C
(b) Non è raccomandato nelle donne non fumatrici senza storia familiare.	III	C			

(continua)

Raccomandazioni 2017 (PAD) e 2014 (patologie dell'aorta)	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Lo screening familiare per AAA con DUS:					
Dovrebbe essere preso in considerazione nei parenti di primo grado di pazienti con AAA.	Ila	B	È raccomandato nei parenti di primo grado di pazienti con AAA di età ≥50 anni, a meno che non sia stata identificata chiaramente una causa acquisita.	I	C
Lo screening opportunistico per AAA con DUS:					
Dovrebbe essere preso in considerazione nei parenti di primo grado di pazienti con AAA.	Ila	B	Dovrebbe essere preso in considerazione negli uomini di età ≥65 anni e nelle donne di età ≥75 anni durante l'esecuzione della TTE.	Ila	B
Raccomandazioni per la terapia antipertensiva nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta					
Nei pazienti ipertesi con PAD si raccomanda di mantenere i valori pressori al di sotto di 140/90 mmHg.	I	A	Nei pazienti ipertesi con PAAD si raccomanda un target di SBP nel range di 120-129 mmHg, se tollerato.	I	A
Gli ACEI/ARB dovrebbero essere presi in considerazione come terapia di prima scelta nei pazienti ipertesi con PAD.	Ila	B	In assenza di controindicazioni, gli ACEI/ARB possono essere presi in considerazione in tutti i pazienti con PAD, indipendentemente dai valori pressori.	Ilb	B
Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta					
Nei pazienti con PAD si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e una riduzione di oltre il 50% nel caso di livelli basali 1.8-3.5 mmol/l (70-135 mg/dl).	I	C	Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Raccomandazioni per la valutazione della stenosi carotidea					
Per valutare l'estensione e la severità della stenosi carotidea extracranica si raccomanda di utilizzare la DUS (come test di imaging di prima scelta), la CTA e/o la MRA.	I	B	Per la diagnosi di stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare la DUS come test di imaging di prima scelta.	I	A
Raccomandazioni per i pazienti con stenosi delle arterie viscerali					
Nei pazienti con occlusione embolica acuta della SMA dovrebbe essere presa in considerazione sia il trattamento endovascolare che la chirurgia.	Ila	B	Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta dovuta ad occlusione acuta della SMA si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione endovascolare.	I	B
Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale					
Nei pazienti con AAA di piccole dimensioni (30-55 mm) dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire la sorveglianza: • Ogni 3 anni per AAA di diametro 30-39 mm • Ogni 2 anni per AAA di diametro 40-44 mm • Ogni anno per AAA di diametro >45 mm.	Ila	B	La sorveglianza con DUS dovrebbe essere presa in considerazione ogni anno nelle donne con AAA di diametro 40-45 mm e negli uomini con AAA di diametro 40-50 mm.	Ila	B
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico della dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente associata a valvola aortica tricuspidale					
Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con aneurisma isolato dell'arco aortico e un diametro massimo ≥55 mm.	Ila	C	Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente con valvola aortica tricuspidale e un diametro aortico massimo ≥55 mm.	I	B
La riparazione della valvola aortica con tecnica di reimpianto o di rimodellamento con anuloplastica aortica sono raccomandati nei giovani pazienti con dilatazione della radice aortica e valvola aortica tricuspidale.	I	C	La sostituzione della radice aortica con tecnica di "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni 2017 (PAD) e 2014 (patologie dell'aorta)	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti di bassa statura o in caso di rapida progressione, insufficienza aortica, gravidanza pianificata e preferenza del paziente possono essere prese in considerazione soglie inferiori per l'intervento in base alla BSA.	IIb	C	La sostituzione dell'aorta ascendente o della radice aortica con un diametro massimo ≥ 50 mm può essere presa in considerazione nei pazienti con dilatazione dell'aorta prossimale, a condizione che l'intervento sia a basso rischio e in presenza di una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Crescita del diametro aortico ≥ 3 mm/anno • Ipertensione resistente • Bassa statura (< 1.69 m) • Fenotipo radice • Lunghezza dell'aorta > 11 cm • Età < 50 anni • Desiderio di gravidanza • Coartazione aortica. 	IIb	B
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma dell'arco aortico					
La riparazione dell'arco aortico può essere presa in considerazione nei pazienti con aneurisma dell'arco aortico che hanno già un'indicazione alla chirurgia per aneurisma adiacente nell'aorta ascendente o discendente.	IIb	C	Nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica a cielo aperto di aneurisma dell'aorta ascendente dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione contestuale dell'emiarco quando la dilatazione si estende all'arco aortico prossimale (> 50 mm).	IIa	C
Raccomandazioni per il follow-up post-trattamento di aneurisma dell'aorta					
Dopo TEVAR o EVAR si raccomanda la sorveglianza a 1, 6 e 12 mesi post-intervento successivamente ogni anno. In caso di risultati anomali che necessitano di una sorveglianza più stretta possono essere previsti intervalli più ravvicinati.	I	C	Dopo TEVAR si raccomanda un follow-up mediante test di imaging a 1 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno fino a 5 anni post-intervento qualora non siano state evidenziate anomalie.	I	B
La sorveglianza a lungo termine della riparazione a cielo aperto dell'aorta addominale può essere presa in considerazione ad intervalli variabili (entro 5 anni) mediante DUS o CCT.	IIb	C	Dopo riparazione a cielo aperto di AAA si raccomanda di eseguire il primo follow-up ai test di imaging entro 12 mesi post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili.	I	A
In assenza di endoleak e di dilatazione della sacca aneurismatica nei primi 12 mesi post-EVAR, per la sorveglianza annuale postoperatoria dovrebbe essere presa in considerazione la DUS, con o senza mezzo di contrasto, con esecuzione della CT senza mezzo di contrasto ogni 5 anni.	IIa	C	Dopo EVAR si raccomanda un follow-up mediante imaging con CCT (o CMR) e DUS/CEUS a 1 e 12 mesi post-intervento e, qualora non siano state evidenziate anomalie, si raccomanda il controllo con DUS/CEUS ogni 12 mesi, ripetendo la CCT o la CMR (a seconda dei potenziali artefatti) ogni 5 anni.	I	A
Raccomandazioni per il work-up diagnostico delle sindromi aortiche acute					
La TTE è raccomandata come test di imaging iniziale. Nei pazienti stabili con sospetta AAS sono raccomandate (o dovrebbero essere prese in considerazione in base alla disponibilità e all'expertise locale) le seguenti modalità di imaging:	I	C	Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TTE mirata (possibilmente con mezzo di contrasto) durante la valutazione iniziale.	I	C

(continua)

Raccomandazioni 2017 (PAD) e 2014 (patologie dell'aorta)	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
MRI	I	C	Nei pazienti con sospetta AAS dovrebbe essere presa in considerazione la CMR quale modalità di imaging alternativa qualora la CCT non sia disponibile.	Ila	C
TEE	Ila	C	Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TEE per guidare la gestione perioperatoria e rilevare eventuali complicanze.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica delle sindromi aortiche acute					
In tutti i pazienti con AD si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio.	I	C	Si raccomanda il monitoraggio invasivo con linea arteriosa ed ECG continuo a tre derivazioni, nonché il ricovero in unità di terapia intensiva.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B					
Nei pazienti con TBAD complicata si raccomanda la TEVAR.	I	C	Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda l'intervento d'emergenza.	I	B
Nei pazienti con TBAD complicata può essere presa in considerazione la chirurgia.	Ila	C			
Nei pazienti con TBAD complicata può essere presa in considerazione la TEVAR.	Ila	C	Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda la TEVAR quale trattamento preferenziale.	I	B
Nei pazienti con TBAD complicata può essere presa in considerazione la chirurgia.	Ila	C			
Raccomandazioni per la gestione dell'ematoma intramurale					
Nei pazienti con IMH di tipo B complicato dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR.	Ila	C	Nei pazienti con IMH di tipo B complicato è raccomandata la TEVAR.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dell'ulcera aterosclerotica penetrante					
Nei pazienti con PAU di tipo A dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento chirurgico.	Ila	C	Nei pazienti con PAU di tipo A è raccomandato il trattamento chirurgico.	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR.	Ila	C	Nei pazienti con PAU di tipo B complicata è raccomandato il trattamento endovascolare (TEVAR).	I	C
Raccomandazioni per la gestione delle lesioni traumatiche dell'aorta					
In caso di TAI nei pazienti con anatomia idonea all'intervento dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR piuttosto che la chirurgia.	Ila	C	In caso di TAI nei pazienti con anatomia idonea all'intervento è raccomandata la TEVAR piuttosto che la chirurgia a cielo aperto.	I	A
Raccomandazioni per il test genetico e lo screening dell'aorta nelle patologie aortiche					
Nei pazienti con TAAD si raccomanda di valutare i FDR (fratelli, sorelle e genitori) per identificare una forma familiare in cui i parenti hanno tutti il 50% di probabilità di essere portatori della mutazione/malattia familiare.	I	C	Lo screening con imaging dei familiari di pazienti con TAD con fattori di rischio per HTAD nei quali non sia stata identificata alcuna variante (probabilmente) patogena dovrebbe essere preso in considerazione a partire dall'età di 25 anni, o dall'età di 10 anni nei soggetti più giovani. Qualora lo screening iniziale risulti normale dovrebbe essere preso in considerazione lo screening continuo ogni 5 anni fino all'età di 60 anni.	Ila	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni 2017 (PAD) e 2014 (patologie dell'aorta)	Classe ^a	Livello ^b	Raccomandazioni 2024	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la gestione dell'aortopatia associata a valvola aortica bicuspid					
La MRI cardiaca o la CT sono indicate nei pazienti con BAV quando la TTE non consente un'accurata valutazione della morfologia della radice aortica e dell'aorta ascendente.	I	C	Si raccomanda di eseguire la CCT o la CMR dell'intera aorta toracica al momento della prima diagnosi e quando si riscontrino importanti discordanze nelle misurazioni ai successivi controlli con TTE durante la sorveglianza, o in presenza di un diametro aortico >45 mm.	I	C
Quando all'ecocardiografia si rilevi un diametro aortico >50 mm o un aumento >3 mm/anno, si raccomanda di confermare la misurazione con un'altra modalità di imaging (CT o MRI).	I	C			
Quando all'ecocardiografia si rilevi un diametro della radice aortica o dell'aorta ascendente >45 mm o un aumento di >3 mm/anno, si raccomanda di misurare il diametro aortico ogni anno.	I	C	Nei pazienti con BAV con diametro aortico massimo >40 mm, senza indicazione alla chirurgia o dopo chirurgia valvolare aortica isolata si raccomanda la sorveglianza mediante imaging seriato con TTE dopo 1 anno e successivamente, in caso di reperti stabili, ogni 2-3 anni.	I	C
Nei pazienti con BAV, la chirurgia dell'aorta ascendente è indicata in caso di: <ul style="list-style-type: none"> Radice aortica o diametro dell'aorta ascendente >50 mm in presenza di altri fattori di rischio (coartazione dell'aorta, ipertensione sistemica, storia familiare di dissezione o aumento del diametro aortico >3 mm/anno). 	I	C	Nei pazienti a basso rischio chirurgico con aortopatia bicuspid a fenotipo ascendente dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia in presenza di un diametro aortico massimo ≥50 mm in presenza di uno dei seguenti fattori: <ul style="list-style-type: none"> Età <50 anni Bassa statura Lunghezza dell'aorta ascendente ≥11 cm Tasso di crescita del diametro aortico ≥3 mm/anno Anamnesi familiare di sindrome aortica acuta Coartazione aortica Iperensione resistente Concomitante chirurgia cardiaca non aortica Desiderio di gravidanza. 	IIa	C
Nei pazienti con BAV, la chirurgia dell'aorta ascendente è indicata in caso di: <ul style="list-style-type: none"> Radice aortica o diametro dell'aorta ascendente >45 mm quando sia previsto l'intervento chirurgico di sostituzione della valvola aortica. 	I	C	La chirurgia per aortopatia bicuspid nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare aortica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di un diametro della radice aortica o dell'aorta ascendente ≥45 mm.	IIa	C
Raccomandazioni per lo screening e la gestione della malattia polivascolare e dell'arteriopatia periferica associata a patologie cardiache					
Nei pazienti candidati a CABG si raccomanda di eseguire la DUS in quelli con storia recente (<6 mesi) di TIA/ictus.	I	B	Nei pazienti stabili candidati a CABG con TIA/ictus negli ultimi 6 mesi non sottoposti a rivascolarizzazione carotidea dovrebbe essere presa in considerazione la DUS carotidea.	IIa	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; AAS, sindrome aortica acuta; ACEI, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AD, dissezione aortica; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BAV, valvola aortica bicuspid; BSA, superficie corporea; CABG, bypass aortocoronarico; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CT, tomografia computerizzata; CTA, angio-tomografia computerizzata; DUS, eco-Doppler; ECG, elettrocardiogramma; FDR, parente di primo grado; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; ICA, arteria carotide interna; IMH, ematoma intramurale; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; MRA, angio-risonanza magnetica; MRI, risonanza magnetica; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; SBP, pressione arteriosa sistolica; SMA, arteria mesenterica superiore; TAAD, dissezione aortica di tipo A; TAD, malattia dell'aorta toracica; TAI, lesione traumatica dell'aorta; TBAD, dissezione aortica di tipo B; TEE, ecocardiografia transesofagea; TEVAR/EVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica/di aneurisma aortico; TIA, attacco ischemico transitorio; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

4.1. Epidemiologia

L'arteriopatia periferica (PAD) è diffusa in tutto il mondo e ne sono affetti 113 milioni di persone di età ≥ 40 anni, di cui il 42.6% nei paesi con un indice sociodemografico medio-basso. La prevalenza globale è dell'1.52%, aumenta con l'età (14.91% nei soggetti di età 80-84 anni) ed è più elevata nelle donne rispetto agli uomini (18.03% vs 10.56% nella stessa fascia di età)¹⁰⁻¹³.

Dal 1990 al 2019, la prevalenza della PAD è aumentata del 72%, considerando un tasso di crescita del 45% nella popolazione mondiale^{10,11,14}. La prevalenza globale standardizzata per età è di circa 1470 per 100 000 persone (Figura 2)¹⁴.

L'ischemia cerebrale, dovuta principalmente a stenosi carotidea (CS) (65% dei casi), ha una prevalenza di 77.19 milioni, con un aumento del 95% dal 1990 al 2019¹⁵.

La prevalenza complessiva stimata delle patologie dell'aorta, come l'aneurisma o la dissezione, è compresa tra l'1% e il 3% nella popolazione generale, arrivando al 10% nei soggetti di età avanzata. Alcuni studi europei hanno riportato una diminuzione della prevalenza di aneurisma dell'aorta addominale (AAA) negli uomini di età >65 anni sottoposti a screening, pari all'1.3-3.3%^{16,17}, in contrasto con il 5% riscontrato negli Stati Uniti nei fumatori di sesso maschile sottoposti a screening^{16,17}. A livello globale, nel 2019 si sono verificati 172 000 decessi correlati ad aneurisma aortico (con un aumento dell'82.1% rispetto al 1990)¹⁰.

4.2. Fattori di rischio

I principali fattori di rischio associati alle PAAD sono sintetizzati nella Figura 3. Alla fisiopatologia e allo sviluppo delle

PAAD contribuiscono anche i fattori di rischio tradizionali, i cui livelli possono essere stimati mediante l'utilizzo di alcuni sistemi come Framingham, Reynolds, Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Estimator Plus (elaborati negli Stati Uniti), o SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2, per i soggetti di età 40-69 anni), SCORE2-Diabetes (Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Diabetes) e SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons) (elaborati in Europa)¹⁸. Per maggiori dettagli si rimanda alla Sezione 1.1 del materiale supplementare online e alle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie CV (CVD) nella pratica clinica¹⁹.

Il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per aterosclerosi¹⁹, associato ad un rischio di PAD 2-4 volte più elevato in presenza di diabete ed esposizione al fumo di tabacco²⁰. Gli uomini e le donne hanno lo stesso rischio di PAD, ma le donne hanno fattori di rischio specifici (Figura 3)²¹. L'ipertensione e il sesso maschile sono i principali fattori di rischio per AAA, mentre il diabete mellito ne riduce l'incidenza del 25%²²⁻²⁴. L'aneurisma dell'aorta toracica (TAA) e la dissezione aortica (AD) condividono fattori di rischio aterosclerotici, a cui contribuiscono anche malattie monogeniche o poligeniche come la sindrome di Marfan (MFS), più diffusa fra i soggetti di giovane età^{24,25}. Nelle PAAD anche l'infiammazione può essere un fattore di rischio²⁶, seppure potenzialmente modificabile secondo quanto riportato negli studi sulla colchicina e sugli effetti di canakinumab (un anticorpo monoclonale che riduce l'infiammazione attraverso l'inibizione dell'interleuchina-1 β)^{27,28}.

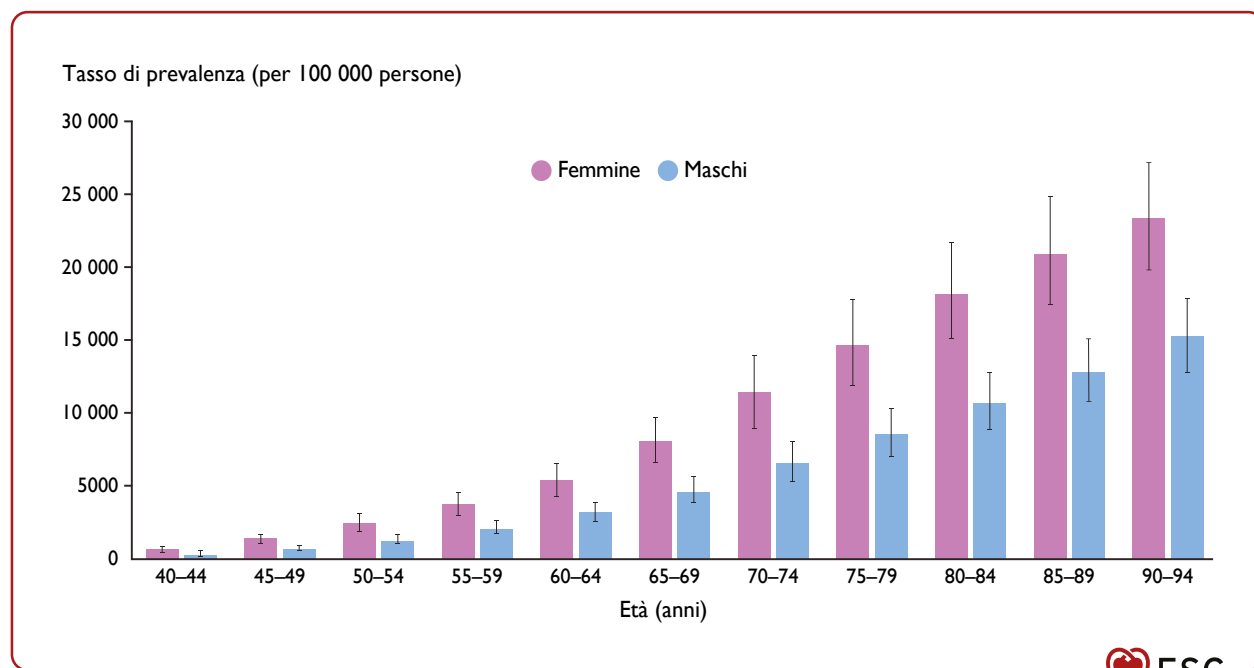


Figura 2. Prevalenza stimata dell'arteriopatia periferica nei soggetti di età ≥ 40 anni di sesso maschile e femminile. Adattata da¹² secondo i termini di Open access previsti dalla licenza Creative Commons CC-BY.

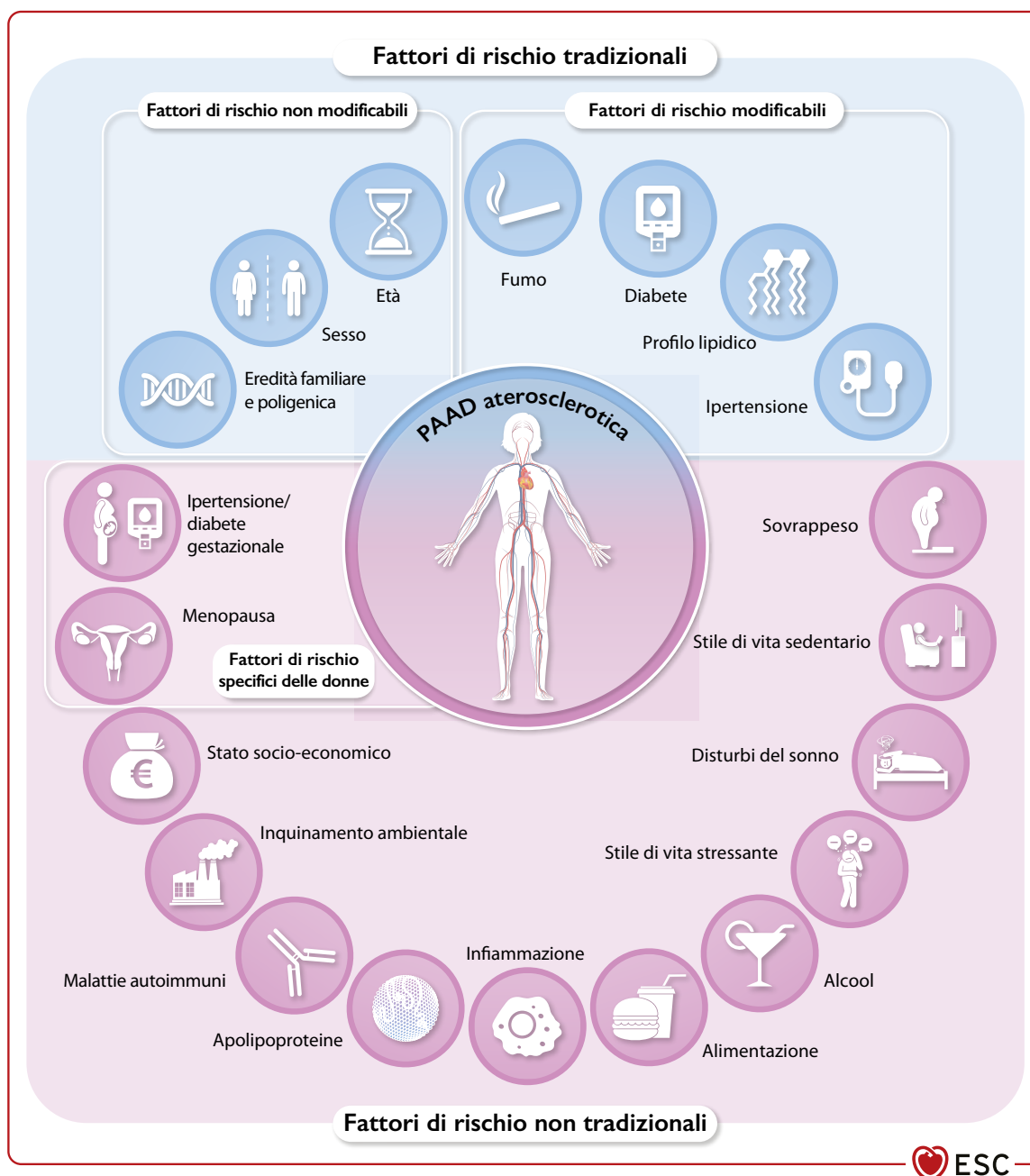


Figura 3. Principali fattori di rischio associati ad aterosclerosi delle arterie periferiche e dell'aorta. PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta.

5. VALUTAZIONE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

In linea con la letteratura esistente, il termine PAD viene utilizzato per indicare l'aterosclerosi delle arterie periferiche a carico degli arti inferiori.

5.1. Anamnesi e valutazione clinica e laboratoristica nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

La valutazione clinica, comprensiva di anamnesi (personale e familiare) e analisi dei sintomi, e l'esame obiettivo rappresen-

tano i primi step nella diagnosi e nella valutazione dei pazienti con PAAD. L'esame vascolare deve prevedere la palpazione del polso, l'auscultazione dei soffi femorali, carotidei e addominali, l'auscultazione cardiaca e una disamina delle gambe e dei piedi.

I segni clinici, oltre a facilitare la diagnosi, possono fornire anche informazioni prognostiche. Il rilievo di soffi carotidei comporta un rischio 2 volte superiore di infarto miocardico (MI) e di morte CV^{29,30}, mentre una pressione arteriosa sistolica (SBP) differenziale a livello brachiale >15 mmHg si associa ad un aumento del rischio di morte CV del 50%³¹. Pertanto, si raccomanda di effettuare la misurazione della pressione ar-

teriosa (BP) su entrambe le braccia³². Gli esami di laboratorio dovrebbero comprendere il profilo lipidico (con determinazione almeno una volta dei livelli di lipoproteina[a])³³, la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata (HbA1c), la funzionalità renale, l'emocromo, i test di coagulazione, la funzionalità epatica, gli elettroliti ed i marcatori infiammatori (proteina C-reattiva [CRP] e velocità di eritrosedimentazione). Se opportuno, possono essere effettuate ulteriori analisi, come i test di funzionalità tiroidea.

5.2. Valutazione funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

I pazienti con PAD hanno una minore capacità di deambulazione e una scarsa qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) auto-riferita sia fisica che mentale³⁴⁻⁴⁰, nonché presentano debolezza muscolare e problemi di equilibrio⁴¹⁻⁴⁵, con conseguente più rapido declino della performance funzionale (condizioni fisiche) sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici^{46,47}. La depressione si associa ad una maggiore compromissione della performance funzionale^{48,49} e la compromissione dello stato funzionale si correla con una peggiore HRQoL auto-riferita^{50,51} e costituisce un fattore predittivo di un'ulteriore diminuzione della capacità motoria e di mortalità CV^{52,53}. Nei pazienti con ischemia cronica critica degli arti (CLTI) è stata riportata una HRQoL molto scarsa⁵⁴.

Sono disponibili vari questionari che valutano diversi aspetti (stato funzionale, mentale e sociale) dei PROMs^{34-36,38}. Il questionario generico più utilizzato nei pazienti affetti da PAD è lo Short-Form 36-item (SF-36), che comprende item correlati allo stato di salute fisica e mentale^{35,36,38}. L'Edinburgh Claudication Questionnaire, una versione modificata dell'originale questionario di Rose, ha una sensibilità del 91% e una specificità del 99% rispetto alla diagnosi formulata dal medico^{55,56}. I questionari specifici per PAD più utilizzati sono il Walking Impairment Questionnaire (WIQ), il Walking Estimated Limitation Calculated by History (WELCH) e il questionario Vascular Quality of Life (VascuQoL)^{34-36,38}.

Il test al treadmill, che utilizza criteri standardizzati, rappresenta il "gold standard" per valutare la capacità di deambulazione^{37,57-62}. Al paziente viene richiesto di camminare più a lungo possibile finché resiste al dolore, calcolando così la distanza massima di cammino (MWD), e di specificare il momento in cui insorge il dolore, calcolando così la distanza percorsa senza accusare dolore (PFWD). I protocolli a carico costante hanno un'affidabilità inferiore rispetto ai protocolli graduati⁶⁰⁻⁶⁴. Inoltre, per valutare la performance funzionale dovrebbe essere eseguito il test del cammino di 6 min (6MWT)^{62,65}. Per valutare la forza muscolare degli arti inferiori⁶⁶, il dinamometro isocinetico ha una buona affidabilità test-retest⁶⁷; in alternativa, dovrebbe essere utilizzato il test Short Physical Performance Battery (SPPB)^{62,64,68,69} dotato di buona affidabilità test-retest⁶⁴.

Esistono solamente pochi dati sulla HRQoL, la valutazione funzionale e la capacità di esercizio nei pazienti affetti da patologie dell'aorta^{70,71}. I pazienti con AD acuta (AAD), così come quelli sottoposti a chirurgia della valvola aortica o dell'aorta toracica, possono manifestare ansia e depressione, con conseguenti problemi di salute mentale^{72,73} che possono essere valutati anche con il questionario SF-36 o l'Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)⁷². I pazienti con MFS hanno una scarsa HRQoL e un declino significativo nel tempo

della HRQoL fisica^{74,75}. La valutazione della HRQoL nei pazienti con patologie dell'aorta è fondamentale per comprendere il benessere, l'impatto della malattia e gli effetti del trattamento; ciò implica i PROMs, incluse le survey, l'analisi dei sintomi, la valutazione funzionale, il benessere psicologico (HADS), la funzione sociale e occupazionale e gli effetti collaterali di farmaci/trattamenti, nonché l'utilizzo dell'assistenza sanitaria e la soddisfazione del paziente, fornendo informazioni sulle cure e migliorando la gestione della patologia aortica.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione clinica, laboratoristica, funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta (Tabella 1 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nella gestione delle PAAD si raccomanda di adottare un approccio completo mirato all'intera circolazione arteriosa ⁷⁶ .	I	B
Nella valutazione delle PAAD si raccomanda di eseguire un'accurata analisi clinica, vascolare, laboratoristica e dei CVRF ⁷⁷ .	I	C
Nei pazienti con PAD cronica sintomatica o asintomatica dovrebbero essere presi in considerazione i test di valutazione oggettiva della performance funzionale (condizioni fisiche) ^{57,61,63} .	Ila	B
Nei pazienti con PAAD dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione completa della HRQoL fisica e mentale/sociale auto-riferita (mediante questionari) ^{34-36,38,72} .	Ila	B

CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; HRQoL, qualità di vita correlata alla salute; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.3. Esame vascolare delle arterie periferiche

La diagnosi e la sorveglianza della PAD si basano sulla misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI)^{78,79}, uno strumento a basso costo, ad ampia diffusione e facile da usare sia in condizioni di riposo che sotto sforzo⁸⁰⁻⁸⁴ (Figura 4). Entrambi i metodi oscillometrico e Doppler hanno mostrato una buona concordanza⁷⁸.

L'ABI a riposo ha una sensibilità del 68-84% e una specificità dell'84-99% per la diagnosi di PAD (Figura 4)⁷⁹. Un valore di ABI ≤ 0.90 conferma la diagnosi di PAD^{79,85-87}, mentre valori >1.40 sono indicativi di "arteria non comprimibile".

Un valore di ABI >1.40 , rilevabile in presenza di rigidità arteriosa (in pazienti con diabete, insufficienza renale severa o di età avanzata) è correlato ad un aumentato rischio di eventi CV e di mortalità^{88,89}. In caso di ABI >1.40 si raccomanda la misurazione dell'indice alluce-braccio (TBI) a riposo^{79,90-95}.

Il TBI permette di valutare la rigidità delle arterie di medio calibro⁹⁶ mediante la misurazione della pressione all'alluce, al secondo o terzo dito con laser Doppler o pletismografia^{97,98}. La sensibilità e la specificità per la diagnosi di PAD variano rispettivamente dal 45% al 100% e dal 17% al 100%⁹¹. Per confermare la diagnosi viene generalmente utilizzato come cut-off un valore di TBI ≤ 0.70 (Figura 4)⁹⁹.

In combinazione con lo score di rischio di Framingham, l'ABI consente di migliorare la stima del rischio nelle donne

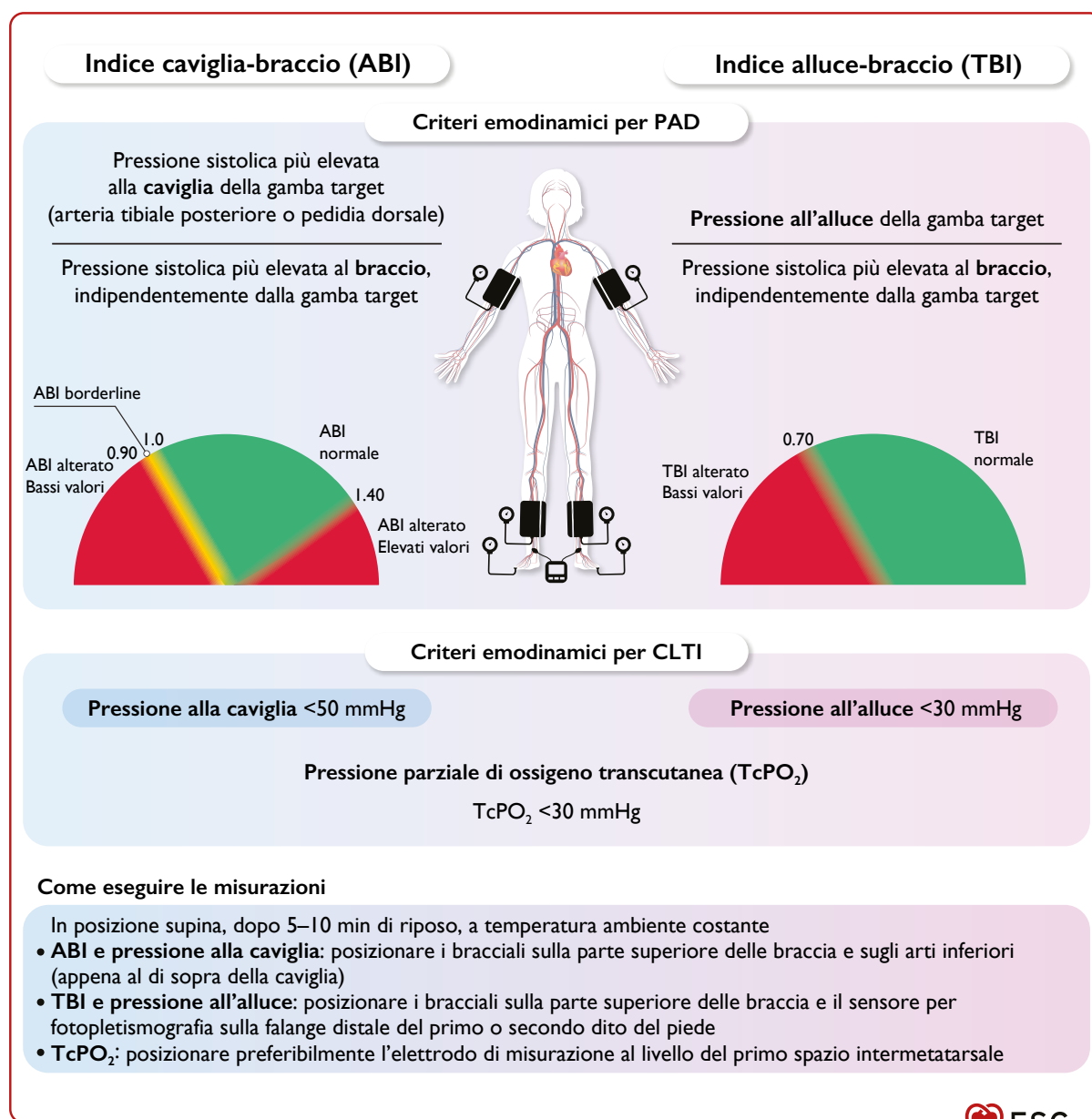


Figura 4. Valutazione emodinamica dell'arteriopatia periferica.

ABI, indice caviglia-braccio; CLTI, ischemia cronica critica degli arti; PAD, arteriopatia periferica; TBI, indice alluce-braccio; TcPO₂, pressione transcutanea di ossigeno.

e negli uomini "a basso rischio"^{77,88} e di valutare il rischio CV nei soggetti di diversa etnia indipendentemente dai fattori di rischio^{77,89}, con un minimo dispendio di tempo e a basso costo¹⁰⁰. La riproducibilità dei valori misurati da medici adeguatamente formati è superiore a quella di medici meno esperti^{101,102}.

Nei pazienti con dolore agli arti dopo esercizio e alleviato dal riposo che presentano un ABI a riposo >0.90, per la diagnosi di stenosi delle arterie degli arti inferiori è stato suggerito di eseguire il test da sforzo con misurazione dell'ABI post-esercizio o l'ossimetria da sforzo¹⁰³⁻¹⁰⁵.

L'ABI post-esercizio viene misurato 1 min dopo la fine di un esercizio standardizzato al treadmill¹⁰⁶. Il medico misura la

BP ad entrambe le caviglie, iniziando dalla gamba sintomatica e utilizzando la stessa arteria della caviglia nella quale era stata effettuata la misurazione di riferimento a riposo. Per consentire il calcolo dell'ABI post-esercizio deve essere misurata contemporaneamente la SBP brachiale¹⁰⁴.

Esistono delle discrepanze fra i criteri basati sull'esercizio per la diagnosi della PAD, come un calo pressorio assoluto alla caviglia >30 mmHg o un calo del >20% nell'ABI post-esercizio¹⁰⁴. In alcuni recenti studi, quando è stato utilizzato un calo dell'ABI post-esercizio >20% come soglia diagnostica, secondo quanto comunemente indicato, sono stati identificati numerosi falsi positivi in popolazioni sane¹⁰³.

La misurazione della pressione transcutanea di ossigeno (TcPO₂) è una modalità per valutare la vitalità tissutale ed è stata proposta come criterio diagnostico per CLTI (Figura 4)¹⁰⁷. Diversi fattori locali e generali, come lo spessore della cute, la temperatura della sonda, l'infiammazione e l'edema^{108,109}, possono influire sulla TcPO₂ comportando misurazioni fuorvianti.

Una TcPO₂ a riposo >30 mmHg è un indicatore favorevole di guarigione della ferita¹¹⁰⁻¹¹², mentre una TcPO₂ a riposo <10 mmHg si associa ad una prognosi avversa in termini di guarigione della ferita e di rischio di amputazione nei pazienti con CLTI trattati con cellule staminali isolate da midollo osseo¹⁰⁷. Se la misurazione della TcPO₂ viene effettuata su più livelli dell'arto ischemico può essere utile per determinare il livello di amputazione¹¹³⁻¹¹⁵.

È stata proposta anche l'ossimetria transcutanea da sforzo^{116,117}, che potrebbe essere utile per rilevare la claudicatio prossimale (a livello del gluteo)¹⁰⁵ o l'ipossiemia da sforzo non precedentemente sospettata¹¹⁸ in pazienti con claudicatio intermittens (IC)¹¹⁷.

5.3.1. Eco-Doppler

L'eco-Doppler (DUS) rientra nel primo step del work-up vascolare per lo screening e la diagnosi della PAD, in quanto è un esame dinamico, non invasivo, privo di radiazioni e mezzo di contrasto, in grado di identificare la sede delle lesioni vascolari e di quantificarne l'estensione e la severità sulla base di criteri di velocità del flusso sanguigno¹¹⁹⁻¹²¹. In combinazione con l'ABI o il TBI, la DUS consente di stabilire la rilevanza emodinamica delle lesioni arteriose^{122,123} e di stimare l'ABI¹²⁴. La DUS ha una sensibilità dell'88% e una specificità del 95% nell'identificare la presenza di stenosi >50%¹²⁵. In caso di reperti iniziali non dirimenti, la DUS post-esercizio permette di rivelare lesioni arteriose borderline^{122,126,127}.

La DUS consente di differenziare le lesioni aterosclerotiche (anche subcliniche) da quelle non aterosclerotiche, ma la sua affidabilità si basa sull'esperienza dell'operatore¹²². Ai fini della pianificazione della rivascolarizzazione è consigliabile l'imaging trasversale. L'ABI e la DUS sono raccomandati per il follow-up dei pazienti con PAD post-rivascolarizzazione¹²⁸.

Tecniche più recenti, come l'imaging del flusso sanguigno, l'ecografia 3D, l'ecografia ultrafast e l'elastografia a onde meccaniche trasversali, nonché l'uso dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), potrebbero migliorare ulteriormente la performance della DUS¹²⁹.

5.3.2. Angiografia a sottrazione digitale, angio-tomografia computerizzata e angio-risonanza magnetica

Per informazioni dettagliate su queste tecniche si rimanda alla Sezione 1.2 (Tabella S1) del materiale supplementare online. L'impiego dell'angiografia a sottrazione digitale (DSA) è per lo più limitata alle procedure di rivascolarizzazione. L'angio-tomografia computerizzata (CTA) è dotata di una migliore risoluzione spaziale rispetto all'angio-risonanza magnetica (MRA) e consente una migliore visualizzazione delle calcificazioni, ma può sovrastimare la severità della stenosi per l'effetto "blooming". La risonanza magnetica consente la valutazione della parete arteriosa e del lume, nonché della perfusione di tessuti e organi a livello distale o circostanti il territorio arterioso esaminato.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La misurazione dell'ABI è raccomandata come test non invasivo di prima scelta per lo screening e la diagnosi della PAD, utilizzando un ABI ≤0.90 come criterio diagnostico ^{79,90,130,131} .	I	B
In caso di arterie non comprimibili a livello della caviglia o di un ABI >1.40 si raccomanda di avvalersi di ulteriori metodi come la TP, il TBI o l'analisi delle onde di velocità Doppler ^{90,91,124,132,133} .	I	B

ABI, indice caviglia-braccio; PAD, arteriopatia periferica; TBI, indice alluce-braccio; TP, pressione all'alluce.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.4. Valutazione dell'aorta

A scopo descrittivo, l'aorta può essere suddivisa in diverse regioni anatomiche (da quella prossimale a quella distale) che comprendono principalmente la radice aortica, l'aorta ascendente, l'arco aortico, l'aorta toracica discendente (DTA), l'aorta addominale (AA), l'aorta infrarenale e le arterie iliache (Figura 5)^{134,135}.

5.4.1. Misurazioni dell'aorta

Le principali tecniche di imaging utilizzate per la valutazione dell'aorta sono riportate nella Tabella 5.

La valutazione della dilatazione aortica e della sua progressione si basa su misurazioni standardizzate. All'ecocardiografia, i diametri aortici devono essere misurati in tutti i segmenti in telediastole utilizzando il metodo "leading-to-leading edge" (in quanto in telesistole si osserva un'espansione aortica di circa 2 mm) (Figura 6)^{137,138}.

Questo approccio è stato utilizzato nella maggior parte degli studi a supporto della chirurgia profilattica. Inoltre, esiste una migliore concordanza tra le misure effettuate in telediastole con metodo "leading-to-leading edge" all'ecocardiografia e quelle effettuate con metodo "inner-to-inner edge" alla tomografia computerizzata cardiovascolare (CCT)/risonanza magnetica cardiovascolare (CMR)^{137,139,140}. Tuttavia, in caso di ispessimento della parete aortica (es. ateroma, trombo, ematoma intramurale [IMH] o aortite) o di AD, deve essere riportato anche il diametro "outer-to-outer" (Figura 6).

In considerazione dell'elevata incidenza di placche aterosclerotiche/trombi, in caso di AA dovrebbe essere preferibilmente utilizzato il metodo "outer-to-outer" (che mostra anche una migliore concordanza con le rilevazioni alla CCT e CMR) (Figura 6)^{141,142}.

Per quanto riguarda la CCT e la CMR, le misurazioni devono essere eseguite in telediastole (per ridurre gli artefatti da movimento) utilizzando il metodo "inner-to-inner edge" (Figura 6)^{137,143,144}.

La radice aortica viene misurata all'ecocardiografia transtoracica (TTE) in proiezione parasternale asse lungo^{137,139,140,145}, in quanto la proiezione obliqua in asse corto porta ad una sottostima del diametro aortico. Alla CMR o CCT, il diametro "cusp-to-cusp" ha una migliore correlazione con l'ecocardiografia (Figura 6). Una differenza di diametro >5 mm (fra i diametri della radice aortica rilevati con la medesima modalità di imaging) è indicativa di radice aortica asimmetrica, che si

riscontra frequentemente in presenza di valvola aortica bicuspid (BAV) o nelle aortopatie genetiche ed è importante da determinare in quanto porta ad una sottostima¹⁴⁶. In questi casi, ai fini della sorveglianza l'ecocardiografia 3D rappresenta una potenziale alternativa (soprattutto quando non possa essere eseguito un follow-up con CMR/CCT seriata), ma mancano studi di validazione¹⁴⁷.

La misurazione dell'aorta ascendente deve essere effettuata in telediastole muovendo il trasduttore di 1-2 spazi intercostali verso l'alto in proiezione parasternale asse lungo. L'ecocardiografia fornisce informazioni sulla dilatazione dell'arco aortico o della DTA, ma non consente di confermare la diagnosi (e di ottenere una misurazione precisa dei diametri). Per la misurazione dei diametri aortici, la CCT e CMR utilizzano la tecnica della doppia proiezione obliqua, che permette una valutazione accurata delle dimensioni antero-posteriori e perpendicolari¹⁴⁸. Si raccomanda di riportare le misurazioni aortiche per segmenti specifici in base ai punti di riferimento anatomici e di mettere in relazione il diametro maggiore con una struttura anatomica vicina come riferimento.

Una variazione del diametro aortico è definita dal riscontro all'ecocardiografia di un aumento ≥ 3 mm rispetto alla misurazione basale, da confermare mediante CCT/CMR. Per una valutazione accurata deve essere utilizzata la stessa tecnica di imaging, presso lo stesso centro, adottando la stessa metodologia ed effettuando un confronto diretto^{137,140}.

5.4.2. Valori normali dell'aorta

Nel valutare le dimensioni dell'aorta e la relativa rilevanza clinica, occorre tenere conto di una serie di fattori come la regione aortica, le misurazioni antropometriche, l'anamnesi del paziente e le condizioni mediche sottostanti. I fattori che influiscono sulle dimensioni delle arterie periferiche e dell'aorta nella popolazione normale comprendono l'età, il sesso, l'etnia, la superficie corporea (BSA) e, in particolare, l'altezza¹⁴⁹.

La superficie corporea è il metodo più utilizzato per la normalizzazione delle dimensioni dell'aorta in base alle dimensioni corporee di un individuo, quindi un valore indicizzato di aorta toracica ascendente >22 mm/m² o di DTA >16 mm/m² è da ritenersi indicativo di dilatazione aortica¹⁵⁰⁻¹⁵². Tuttavia, i valori

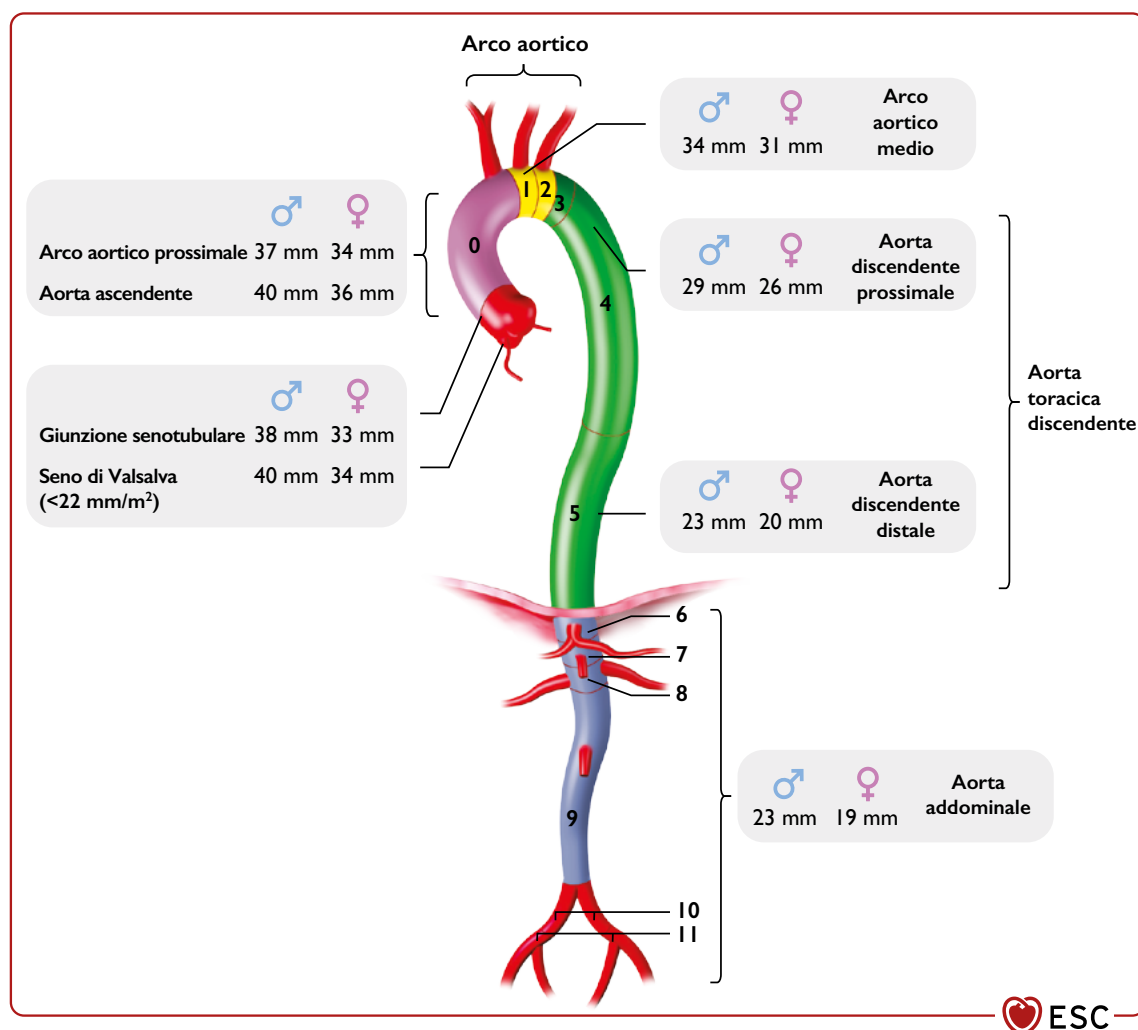


Figura 5. Anatomia e segmenti aortici e valori superiori di normalità per le dimensioni dell'aorta. I numeri rappresentano gli 11 segmenti in cui viene suddivisa l'aorta ai fini dell'intervento chirurgico o endovascolare secondo la classificazione della Society for Vascular Surgery/Society of Thoracic Surgeons (SVS/STS). Lo z-score può essere calcolato per la radice aortica e l'aorta ascendente. Per il calcolo dello z-score fare riferimento ai seguenti link: <https://www.marfan.fr/accueil/z-score-calculus> o <https://marfan.org/dx/z-score-adults>.

Tabella 5. Principali modalità di imaging dell'aorta.

	TTE/DUS	TEE	CCT	CMR
Disponibilità	++++	+++	++	+
Costo	+	++	+++	++++
Tempo richiesto	+	+++	+++	++++
Radiazioni	0	0	+++	0
Risoluzione spaziale	1 mm	1 mm	0.6 mm	1-2 mm
Risoluzione temporale	20 ms	20 ms	80 ms	30 ms
Nefrotossicità	0	0	+++	+
Accuratezza	++	++++	++++	++++
Esami seriati	++++	++	++	++++
Visualizzazione della parete aortica	++	+++	++++	++++
Funzione della valvola aortica	+++	++++	+	++++
Funzione LV/RV	+++	+++	+++ ^a	++++
Valutazione della radice aortica	+++	+++	++++	++++
Valutazione dell'arco aortico	++	+++	++++	++++
Valutazione dell'aorta toracica	+	++	++++	++++
Valutazione dell'aorta addominale	+++	–	++++	++++

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; LV, ventricolare sinistra; RV ventricolare destra; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aLa CCT può essere utilizzata per valutare la funzione LV/RV solamente se basata su gating retrospettivo.

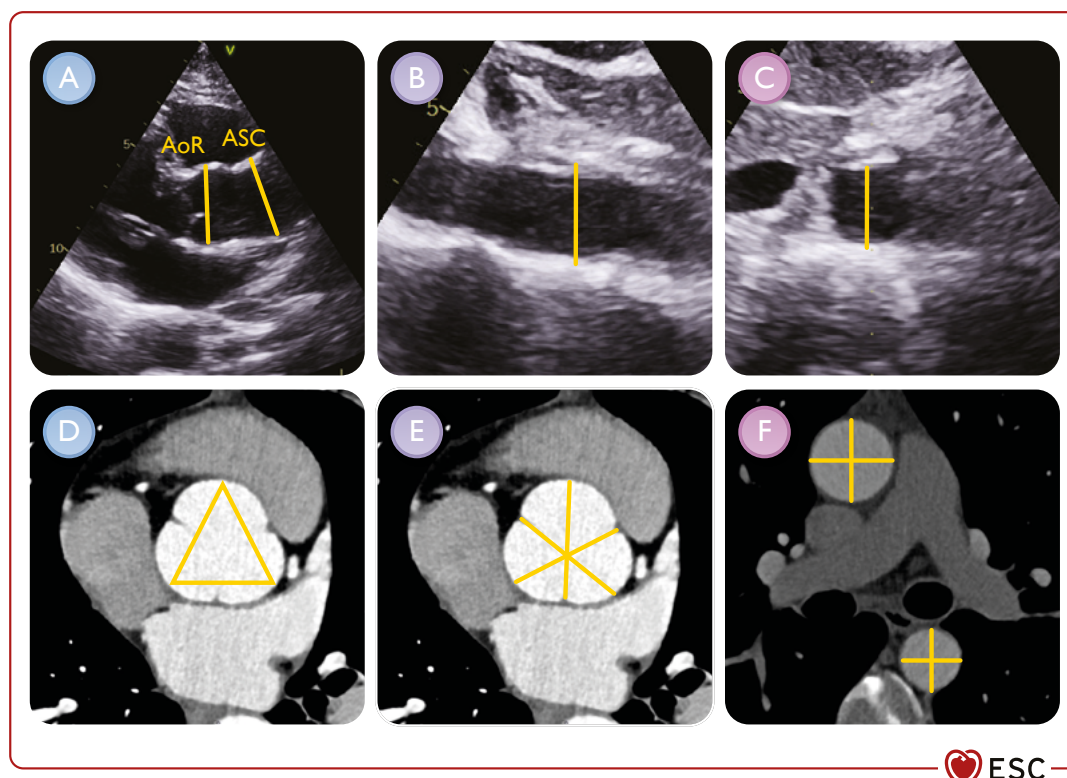


Figura 6. Misure convenzionali dell'aorta a differenti livelli mediante ecocardiografia o eco-Doppler (A, B, C), tomografia computerizzata cardiovascolare o risonanza magnetica cardiovascolare (D, E, F). (A) Misure ecocardiografiche della radice aortica e dell'aorta ascendente con approccio "leading-to-leading edge". (B) Metodo "outer-to-outer" per la misurazione del diametro dell'aorta addominale in proiezione longitudinale in presenza di malattia della parete aortica. Questo metodo può essere utilizzato in alternativa in una sezione non circolare. (C) Metodo "outer-to-outer" per la misurazione del diametro antero-posteriore dell'aorta addominale in proiezione trasversale. Valutazione della radice aortica basata sul diametro "cusp-to-cusp" (D) o con metodo "cusp-to-commissure" (E); (F) misurazione dell'aorta ascendente e discendente in duplice proiezione obliqua. AoR, radice aortica; ASC, aorta ascendente prossimale.

estremi di basso o alto peso corporeo hanno delle limitazioni. In tali casi, le soglie chirurgiche possono comportare l'indicizzazione del diametro aortico in base alla lunghezza (una lunghezza dell'aorta indicizzata >32.1 mm/m si associa ad un rischio annuo di eventi aortici avversi [AAE] del 12%)¹⁵³, dell'area della sezione trasversale aortica in base all'altezza del paziente (un rapporto ≥ 10 cm²/m è indicativo di ridotta sopravvivenza a lungo termine)¹⁵⁴ o della lunghezza dell'aorta (dall'anulus aortico all'arteria innominata, considerando una lunghezza >11 cm come valore soglia per l'intervento chirurgico)¹⁵⁵.

Per correlare il diametro misurato con quello atteso in base all'età, al sesso e alla superficie corporea devono essere utilizzati nomogrammi o formule per il calcolo dello z-score, soprattutto nel caso di patologie dell'aorta toracica a carattere ereditario (HTAD). Nella Figura S1 e nella Tabella S2 del materiale supplementare online sono riportati i nomogrammi sviluppati per l'ecocardiografia, applicabili anche alla CCT e alla CMR^{156,157}. Per il calcolo dello z-score fare riferimento ai seguenti link: <https://www.marfan.fr/accueil/z-score-calcul/> o <https://marfan.org/dx/z-score-adults/>; i valori di riferimento utilizzati per la loro stima possono variare a seconda dell'età e di altri fattori. Tuttavia, lo z-score è limitato dal fatto che non tutti i gruppi etnici sono equamente rappresentati (per lo più di origine caucasica) e il sovrappeso e il sottopeso possono portare ad una sovrastima o sottostima¹⁵⁸.

Inoltre, con l'invecchiamento e la perdita delle proprietà elastiche, l'aorta tende a dilatarsi. Il tasso di crescita dell'aorta negli adulti è di circa 0.9 mm negli uomini e 0.7 mm nelle donne per ogni decade di vita, su cui possono influire la BP, l'attività fisica e a fattori genetici.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging dell'aorta (Tabella 2 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di misurare il diametro dell'aorta in corrispondenza di punti di riferimento anatomici prestabiliti e che il diametro maggiore della sezione sia perpendicolare all'asse longitudinale ^{134,135} .	I	C
In caso di imaging seriato dell'aorta nel corso del tempo, si raccomanda di utilizzare la stessa metodica di imaging e il medesimo metodo di misurazione ¹⁵⁹ .	I	C
Nell'ottica di scegliere la modalità di imaging ottimale con minima esposizione alle radiazioni e minor rischio iatrogeno, ad eccezione dei casi d'emergenza, si raccomanda di tenere in considerazione la funzione renale, lo stato di gravidanza, l'età e la storia di allergia ai mezzi di contrasto ¹⁵⁹⁻¹⁶¹ .	I	C
Ai fini di una valutazione più accurata delle dimensioni dell'aorta, soprattutto nei pazienti con taglia corporea all'estremo inferiore della distribuzione normale, dovrebbe essere preso in considerazione di indicizzare il diametro aortico per la BSA, oltre ad utilizzare nomogrammi, z-score o altri metodi di indicizzazione ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ .	Ila	B

BSA, superficie corporea.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.4.3. Radiografia del torace ed elettrocardiogramma

La radiografia del torace eseguita in pazienti asintomatici per altre indicazioni o in caso di sospetta sindrome aortica acuta (AAS) può rilevare anomalie delle dimensioni o lungo il contorno dell'aorta che devono essere confermate da un'altra tecnica di imaging. Tale metodica ha una sensibilità (64%) e una specificità (86%) limitata per la diagnosi delle patologie dell'aorta¹⁶², pertanto un risultato normale potrebbe non escludere la diagnosi di AAS¹⁶²⁻¹⁶⁴. Al contrario, la radiografia del torace potrebbe identificare altre cause di dolore toracico (es. versamento pleurico o pneumotorace).

L'elettrocardiogramma (ECG) potrebbe essere utile per escludere altre cause di dolore toracico (es. MI) o complicanze dell'AAS (occlusione/dissezione coronarica), ma non è utile per la diagnosi di AAS.

5.4.4. Ecocardiografia

L'ecocardiografia è considerata la tecnica di imaging di prima linea nella valutazione delle patologie dell'aorta, consentendo una disamina di tutte le finestre ecocardiografiche e della valvola aortica. Fornisce informazioni anatomiche fondamentali (es. dilatazione, lesioni aterosclerotiche o dissezione) sull'aorta ascendente, l'arco e l'AA, ma non è utile per valutare i diametri esatti dell'arco aortico e della DTA (che devono essere confermati alla CCT/CMR). Inoltre, non consente un'adeguata visualizzazione dell'aorta ascendente distale e dell'arco aortico prossimale (punto cieco) a causa dell'interposizione del tronco comune.

L'ecocardiografia transtoracica è in grado di identificare le complicanze dell'AAS (es. insufficienza aortica, tamponamento o alterazioni della cinetica parietale), ma è dotata di una scarsa accuratezza diagnostica (sensibilità: 78-100% per AAS di tipo A, 31-55% per AAS di tipo B). L'uso del mezzo di contrasto migliora la resa diagnostica¹⁶⁵.

L'ecocardiografia transesofagea (TEE) è estremamente accurata (sensibilità del 99% e specificità dell'89% per AAS), fatta eccezione per i pazienti con controindicazioni assolute dovute a disturbi esofagei, sanguinamento, recente chirurgia gastro-esofagea o distress respiratorio. La TEE è facile da utilizzare al letto del paziente e nella fase intraoperatoria, mentre è meno adatta per la sorveglianza a lungo termine, che richiede una valutazione con CCT/CMR.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le misurazioni dell'aorta toracica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La TTE è raccomandata come metodica di imaging preferenziale per la valutazione delle patologie dell'aorta toracica ^{159,165} .	I	B
All'ecocardiografia si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato in telediastole utilizzando il metodo "leading-to-leading edge" ^{137,139,140,159} .	I	C
Alla CCT o CMR si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato in telediastole utilizzando il metodo "inner-to-inner edge" ^{137,143,144,159} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Alla CCT o CMR si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato alle immagini acquisite in duplice proiezione obliqua (non in proiezione assiale) ¹⁴⁸ .	I	C
La CCT con sincronizzazione ECG è raccomandata per la diagnosi completa, il follow-up e la valutazione pre-trattamento invasivo dell'intera aorta, in particolare della radice aortica e dell'aorta ascendente ¹⁵⁹ .	I	C
La CMR è raccomandata per la diagnosi e il follow-up delle patologie dell'aorta toracica, soprattutto in caso di follow-up cronico ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ .	I	C
La radice aortica dovrebbe essere misurata calcolando la distanza tra le cuspidi, riportando anche la presenza di eventuale asimmetria (>5 mm) tra le distanze ^{137,146} .	IIa	C
In caso di un aumento ≥ 3 mm/anno del diametro aortico alla TTE dovrebbe essere preso in considerazione di confermare tale riscontro alla CCT/CMR ^{137,159} .	IIa	C
La radiografia del torace può essere presa in considerazione nei pazienti con bassa probabilità clinica di AAS; tuttavia, in caso di reperti negativi, nei pazienti ad alto rischio non deve essere differito l'imaging aortico ¹⁶²⁻¹⁶⁴ .	IIb	C

AAS, sindrome aortica acuta; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.4.5. Eco-Doppler dell'aorta addominale

Dopo la scansione sia trasversale che longitudinale, è necessario misurare il diametro antero-posteriore (AP) dell'AA in proiezione trasversale. Occorre assicurarsi che la sonda DUS sia perpendicolare all'asse dell'AA, formando una sezione circolare del vaso. In caso di AA tortuosa o dilatata può essere problematico raggiungere uguali diametri AP e trasversali e, in queste circostanze, occorre calcolare il diametro medio dell'ellisse o misurare il diametro dell'AA in una chiara proiezione longitudinale con diametro perpendicolare (Figura 6)¹²². Il metodo "outer-to-outer edge" (Figura 6) è quello raccomandato dall'American Institute of Ultrasound in Medicine, dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e dall'ESC, in quanto maggiormente affidabile nei casi di placca aterosclerotica o trombo intravascolare, oltre a correlarsi meglio con la CCT e la CMR. Tuttavia, quale sia la metodologia più efficace è tuttora oggetto di dibattito e sono necessari ulteriori studi per determinare il miglior approccio convenzionale¹⁶⁹.

I diametri normali dell'AA sono riportati nella Figura 5 e nella Sezione 1.3 del materiale supplementare online.

5.4.6. Tomografia computerizzata cardiovascolare

La CCT, grazie alla sua rapida acquisizione, all'ampia disponibilità, all'elevata riproducibilità e alla possibilità di essere eseguita nei dipartimenti di emergenza, rappresenta la principale modalità di imaging per la diagnosi, la prognosi e la

pianificazione della terapia delle patologie dell'aorta (sensibilità del 100% e specificità del 98% per AAS)¹⁷⁰⁻¹⁷². I protocolli di "doppio o triplo rule out" valutano contemporaneamente l'aorta, le arterie polmonari e le arterie coronarie^{173,174}.

La sincronizzazione ECG è fondamentale per prevenire artefatti da movimento (soprattutto nella radice aortica e nell'aorta ascendente), che possono alterare le misurazioni o riprodurre erroneamente un flap di dissezione, facilitando la valutazione delle arterie coronarie. Il protocollo standard comprende scansioni senza mezzo di contrasto (per la rilevazione di calcificazioni, IMH o materiale chirurgico), l'angio-CCT con mezzo di contrasto e la scansione tardiva (per visualizzare la mancata captazione o la captazione tardiva del mezzo di contrasto a livello della parete aortica indicativi di infiammazione o infezione)¹⁷⁵.

I mezzi di contrasto iodati comportano potenziali reazioni allergiche e un rischio di danno renale acuto post-contrasto¹⁷⁶. In questi casi è opportuno optare per una CCT senza mezzo di contrasto ai fini di una misurazione accurata del diametro aortico (anche nei pazienti intolleranti alla CMR). Inoltre, nell'eseguire la CCT per il monitoraggio delle patologie aortiche croniche è fondamentale prestare cautela ad un'eccessiva esposizione alle radiazioni, in particolare nelle giovani donne¹⁷⁷.

5.4.7. Risonanza magnetica cardiovascolare

La CMR fornisce una valutazione completa dell'aorta, inclusa la forma, il diametro, le caratteristiche tissutali (infiammazione, infezione, ateroma, sanguinamento)¹⁷⁸, l'estensione delle lesioni, i rami collaterali, le strutture adiacenti e la presenza di trombo murale. Inoltre, consente di valutare la funzione ventricolare e valvolare, di quantificare il flusso e utilizza sequenze cine "steady-state free precession" (SSFP) o angio-CMR "ECG-gated" per la radice aortica, mentre nei restanti casi sono sufficienti le sequenze "non-gated". Recentemente sono state sviluppate sequenze di flusso in 4D¹⁷⁹ per la valutazione di flussi intravascolari complessi^{180,181}, di parametri di flusso complessi (stress parietale, velocità dell'onda di polso o energia cinetica) o per la quantificazione del flusso a diversi livelli in un'unica acquisizione (utile nei casi di AD o di malattie congenite)^{182,183}.

La CMR non utilizza radiazioni ionizzanti né mezzi di contrasto iodato (CMR con mezzo di contrasto e immagini 3D), rendendola ideale per i giovani pazienti, per le donne e negli stati di gravidanza. È necessaria cautela, soprattutto quando vengono impiegati i mezzi di contrasto non macrociclici a base di gadolinio, in caso di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <30 ml/min/1.73 m² (Sezione 1.2 del materiale supplementare online). La CMR è sempre più utilizzata nei pazienti portatori di dispositivi intracardiaci (pacemaker/defibrillatori cardiaci impiantabili, dispositivi CMR-compatibili o non compatibili) con appropriato monitoraggio, ma non nei pazienti con impianto cocleare o clip intracranica^{184,185}.

Nel contesto acuto, la CMR ha un uso limitato per la scarsa disponibilità, le difficoltà nel monitoraggio dei pazienti instabili e i tempi di acquisizione più lunghi^{166,186}.

5.4.8. Tomografia ad emissione di positroni

La tomografia ad emissione di positroni (PET), generalmente con l'impiego del tracciante ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (FDG), permette di valutare in maniera non invasiva l'attività metabolica (infiammazione/infezione) e la risposta al trattamento.

to^{187,188}. Sono stati testati diversi traccianti per identificare la presenza di calcificazioni, fibrosi e/o la formazione di trombi, ma la maggior parte degli studi con PET sono stati condotti in pazienti affetti da vasculite.

È ancora dibattuto se esista una relazione tra le immagini FDG-PET e la progressione dell'AAA. Tuttavia, la PET associata alla tomografia computerizzata (PET-CT) con ¹⁸F-fluoruro di sodio (¹⁸F-NaF), un marcatore dell'attività delle calcificazioni vascolari e delle placche ad alto rischio, ha mostrato una correlazione tra un aumento della captazione del tracciante e la crescita dell'AAA e gli eventi CV¹⁸⁹.

La PET-CT ha dimostrato una migliore accuratezza diagnostica nell'identificare le lesioni e nel rilevare l'infezione del graft e le malattie infettive dell'aorta¹⁹⁰⁻¹⁹³. I principali limiti della PET sono dati dall'elevata esposizione alle radiazioni, dai costi elevati e dalla limitata disponibilità.

5.4.9. Ecografia intravascolare

L'ecografia intravascolare (IVUS) fornisce immagini ad alta risoluzione per la valutazione di patologie vascolari arteriose e venose, rivelandosi utile nella gestione delle patologie complesse dell'aorta facilitando la distinzione tra vero e falso lume (FL) e guidando il posizionamento degli stent. È operatore-dipendente, costosa e meno accessibile, ma sembra fornire misurazioni più accurate nelle AAS¹⁹⁴.

5.4.10. Aortografia a sottrazione digitale

Le modalità di imaging non invasivo hanno sostituito la DSA come test diagnostici di prima linea, sia nei pazienti con sospetta AAS che con AD cronica nota; tuttavia, la DSA potrebbe rivelarsi utile in caso di risultati incerti o incompleti dei test non invasivi. Viene utilizzata principalmente per il trattamento percutaneo della CAD, per i rami viscerali dell'aorta o per il monitoraggio della riparazione endovascolare dell'aorta toracica (TEVAR) o di aneurisma aortico (EVAR).

6. SCREENING PER LE PATOLOGIE DELLE ARTERIE CAROTIDI E PERIFERICHE E DELL'AORTA

6.1. Screening per le patologie delle arterie carotidi e periferiche

6.1.1. Arteriopatia periferica degli arti inferiori

In considerazione dell'elevato rischio CV associato alla PAD cronica, sono fondamentali, anche nei pazienti asintomatici, una diagnosi precoce, misure preventive e uno stretto controllo dei fattori di rischio CV (CVRF). I soggetti "a rischio CV intermedio" potrebbero essere riclassificati nella categoria "a rischio alto o molto alto", necessitando di appropriati interventi preventivi. Nei soggetti asintomatici di età ≥65 anni^{14,195}, in particolare nelle donne¹⁹⁶, la determinazione dell'ABI rappresenta il test preferenziale di prima linea. Lo screening potrebbe essere utile anche nei soggetti di giovane età con CVRF, ma non sono ancora disponibili dati. Per identificare la "PAD mascherata" si raccomanda di effettuare la valutazione clinica, dello stato funzionale e della capacità di deambulazione⁷⁷.

Nei pazienti diabetici è fondamentale giungere ad una diagnosi precoce della PAD (e del piede neuropatico). Una gestione e un trattamento efficaci dei CVRF possono prevenire la CVD, le ferite del piede e la necessità di amputazione¹⁹⁷. Nei

pazienti diabetici con normali valori di ABI a riposo dovrebbe essere presa in considerazione la misurazione del TBI.

Nei pazienti con AAA e dilatazione subaneurismatica dell'aorta si registra un'elevata prevalenza di aneurismi poplitei, il che rende opportuno lo screening. L'aneurisma popliteo è correlato al diametro delle arterie iliaca e femorale⁷⁶. Nei pazienti che necessitano di accesso transfemorale può essere preso in considerazione lo screening per PAD ileo-femorale¹⁹⁸.

6.1.2. Stenosi carotidea

In considerazione della bassa prevalenza di CS ≥70% asintomatica (0-3.1%) nella popolazione generale, non è raccomandato lo screening generalizzato, in quanto non si associa ad una riduzione del rischio di ictus e potrebbe invece portare ad eseguire test da sforzo o procedure invasive inappropriate^{199,200}. Al contrario, lo screening per CS significativa in pazienti altamente selezionati può verosimilmente rivelarsi costo-efficace, specie quando la prevalenza è ≥20% (Tabella 6)²⁰¹. Un grado di CS asintomatica ≥70% si associa ad un

Tabella 6. Popolazioni ad alto rischio per stenosi carotidea.

Popolazione	Prevalenza di stenosi carotidea (%)
Età >60 anni + CVRF (ipertensione, CAD, fumatore attivo, storia familiare di ictus in parente di primo grado) ²¹⁰	Due CVRF: 14% Tre CVRF: 16% Quattro CVRF: 67%
Iipertensione + malattia cardiaca ²¹¹	22%
Emodialisi ²¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti in emodialisi la prevalenza di stenosi carotidea è elevata e si associa ad un'elevata incidenza di ictus perioperatorio e a lungo termine e ad un'elevata mortalità • La presenza di stenosi carotidea è un fattore predittivo di mortalità nei pazienti in dialisi a lungo termine e di età ≥70 anni al momento dell'intervento chirurgico • Il rischio è più basso nei pazienti precedentemente sottoposti a trapianto renale
PAD ²¹³	23.2%
CAD severa (pre-CABG)	<ul style="list-style-type: none"> • Quasi 20%²¹⁴ • Soffio carotideo e T2DM: aumentato valore predittivo²¹⁵ • Stenosi carotidea = fattori di rischio per ictus perioperatorio²¹⁵
Soffio carotideo ²¹⁶	31%
Pregressa irradiazione al collo ²¹⁷	21.7% (stenosi del 70-99%)

CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; PAD, arteriopatia periferica; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

aumento significativo del rischio di ictus ipsilaterale a 5 anni (14.6%) e in questi casi potrebbe essere utile l'intervento di rivascularizzazione²⁰². Lo screening selettivo ha lo scopo di prevenire gli eventi CV ma non di identificare i potenziali candidati all'intervento²⁰³.

6.1.3. Arteriopatia multi-distrettuale

Per arteriopatia multi-distrettuale (MAD) si intende la presenza di aterosclerosi in due o più distretti vascolari²⁰⁴. È una condizione comune nei pazienti con malattie aterosclerotiche che si associa ad outcome clinico sfavorevole, ma lo screening per malattia asintomatica anche in un numero superiore di distretti vascolari non sembra determinare un miglioramento dell'outcome⁷⁷. Più recentemente, lo screening per la ricerca di calcificazioni coronariche (con la quantificazione del calcio coronarico [CAC]) e per la ricerca di placche carotidee e femorali si è dimostrato potenzialmente utile nel riclassificare il rischio CV dei pazienti ritenuti "a rischio moderato" nella categoria di rischio più elevato, portando all'implementazione di strategie di prevenzione più aggressive²⁰⁵⁻²⁰⁹.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'arteriopatia periferica (Tabella 3 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con diabete o malattia renale cronica e un normale ABI a riposo dovrebbe essere presa in considerazione la misurazione del TBI.	Ila	B
Nei pazienti di età ≥65 anni con CVRF dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per PAD con misurazione dell'ABI o del TBI ^{77,218,219} .	Ila	C
Nei pazienti con AAA dovrebbe essere preso in considerazione lo screening per aneurisma femoro-popliteo con DUS ⁷⁶ .	Ila	C
Nei pazienti di età ≥65 anni senza CVRF può essere preso in considerazione lo screening per PAD con misurazione dell'ABI o del TBI ²²⁰ .	Ilb	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento con accesso transfemorale può essere preso in considerazione lo screening per PAD ileo-femorale ¹⁹⁸ .	Ilb	C
Nei pazienti con due o più CVRF può essere preso in considerazione lo screening per CS ^{201,203,210} .	Ilb	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; ABI, indice caviglia-braccio; CS, stenosi carotidea; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; PAD, arteriopatia periferica; TBI, indice alluce-braccio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2. Screening delle patologie dell'aorta

6.2.1. Screening per aneurisma dell'aorta addominale

Lo screening per AAA con DUS è efficace nel ridurre la mortalità correlata alla rottura nelle popolazioni con un'elevata prevalenza di AAA (in particolare nei fumatori di sesso maschile di età ≥65 anni)²²¹⁻²²⁴, mentre tale effetto non è stato riscontrato in uno studio di grandi dimensioni nel quale la prevalenza di AAA era bassa (fumatori o ex fumatori di sesso femminile di età 65-74 anni o con storia di CAD)²²⁵.

In uno studio danese, ad un follow-up di 5 anni lo screening per AAA con tomografia computerizzata (TC) senza mezzo di contrasto non è risultato efficace in soggetti di sesso maschile di età 65-74 anni²²⁶. È previsto un follow-up a più lungo termine e, tenuto conto che questa tecnica comporta l'uso di radiazioni ionizzanti, al momento non vengono formulate raccomandazioni riguardo alla CT.

Lo screening può essere preso in considerazione nelle popolazioni a rischio intermedio, come gli uomini di età >75 anni o le donne di età >75 anni che sono ipertese, fumatrici o entrambe, sulla base dei risultati di uno studio di popolazione contemporaneo nel quale quasi tutte le donne con rottura dell'AAA e di età >75 anni erano fumatrici o ipertese^{227,228}.

Lo screening per AAA è raccomandato nei parenti di primo grado (FDR) di pazienti con AAA (in particolare fratelli e sorelle), in quanto a maggior rischio di AAA se di età >50²²⁹. Il rischio associato a storia familiare è incerto, ma in uno studio di popolazione è stato stimato un rischio relativo (RR) di circa 2²³⁰. Lo screening dovrebbe essere ripetuto periodicamente quando la valutazione iniziale è rassicurante e andrebbe eseguito in un'età relativamente giovane²³¹.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Lo screening per AAA con DUS:		
È raccomandato negli uomini di età ≥65 anni con storia di fumo per ridurre il rischio di morte per rottura dell'AAA ^{221-224,234} .	I	A
Può essere preso in considerazione negli uomini di età ≥75 anni (indipendentemente dalla storia di fumo) o nelle donne di età ≥75 anni che sono fumatrici attive, ipertese o entrambi ^{227,228,235-237} .	Ilb	C
Lo screening familiare per AAA con DUS:		
È raccomandato nei parenti di primo grado di pazienti con AAA di età ≥50 anni, a meno che non sia stata identificata chiaramente una causa acquisita ²³¹ .	I	C
Lo screening opportunistico per AAA con DUS:		
Dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con PAD sintomatica/asintomatica ²³³ .	Ila	B
Dovrebbe essere preso in considerazione negli uomini di età ≥65 anni e nelle donne di età ≥75 anni durante l'esecuzione della TTE ²³² .	Ila	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; DUS, eco-Doppler; PAD, arteriopatia periferica; TTE, ecocardiografia transtoracica. Per fumo si intende >100 sigarette o equivalente nel corso della vita. Tale soglia viene utilizzata per differenziare un'esposizione rilevante dall'uso occasionale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Lo screening opportunistico (durante TTE) ha portato all'identificazione di AAA in circa il 2% dei soggetti e quindi può essere preso in considerazione in popolazioni ad alta prevalenza (maschi di età ≥65 anni o donne di età ≥75 anni)²³². Inoltre, lo screening opportunistico consente di rilevare la pre-

senza di AAA nei pazienti con PAD sintomatica/asintomatica (con un'incidenza cumulativa del 12% nella PAD sintomatica) ed è quindi utile in questa popolazione²³³.

6.2.2. Screening per aneurisma dell'aorta toracica

Lo screening per TAA è descritto in dettaglio nelle Sezioni 10.1 e 10.2.

7. TERAPIA MEDICA OTTIMALE

In tutti i pazienti con PAAD si raccomanda di instaurare la terapia medica ottimale (OMT), comprensiva delle modifiche dello stile di vita e del trattamento farmacologico (Figura 7).

7.1. Stile di vita, esercizio fisico, educazione del paziente

Oltre alla TAA di origine genetica, i principali fattori causali della PAAD sono rappresentati dall'ipertensione e dalle ASCVD. Poiché i fattori dello stile di vita sono fortemente correlati alle ASCVD¹¹, i pazienti con PAAD dovrebbero cercare di mantenere uno stile di vita sano. Le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione CV¹⁹ forniscono una guida completa sui fattori di rischio per ASCVD e sul loro trattamento.

7.1.1. Alimentazione

Una dieta mediterranea ricca di legumi, fibre, noci, frutta e verdura si dimostra fondamentale ed efficace per la prevenzione primaria e CV nelle PAAD²³⁸, determinando una note-

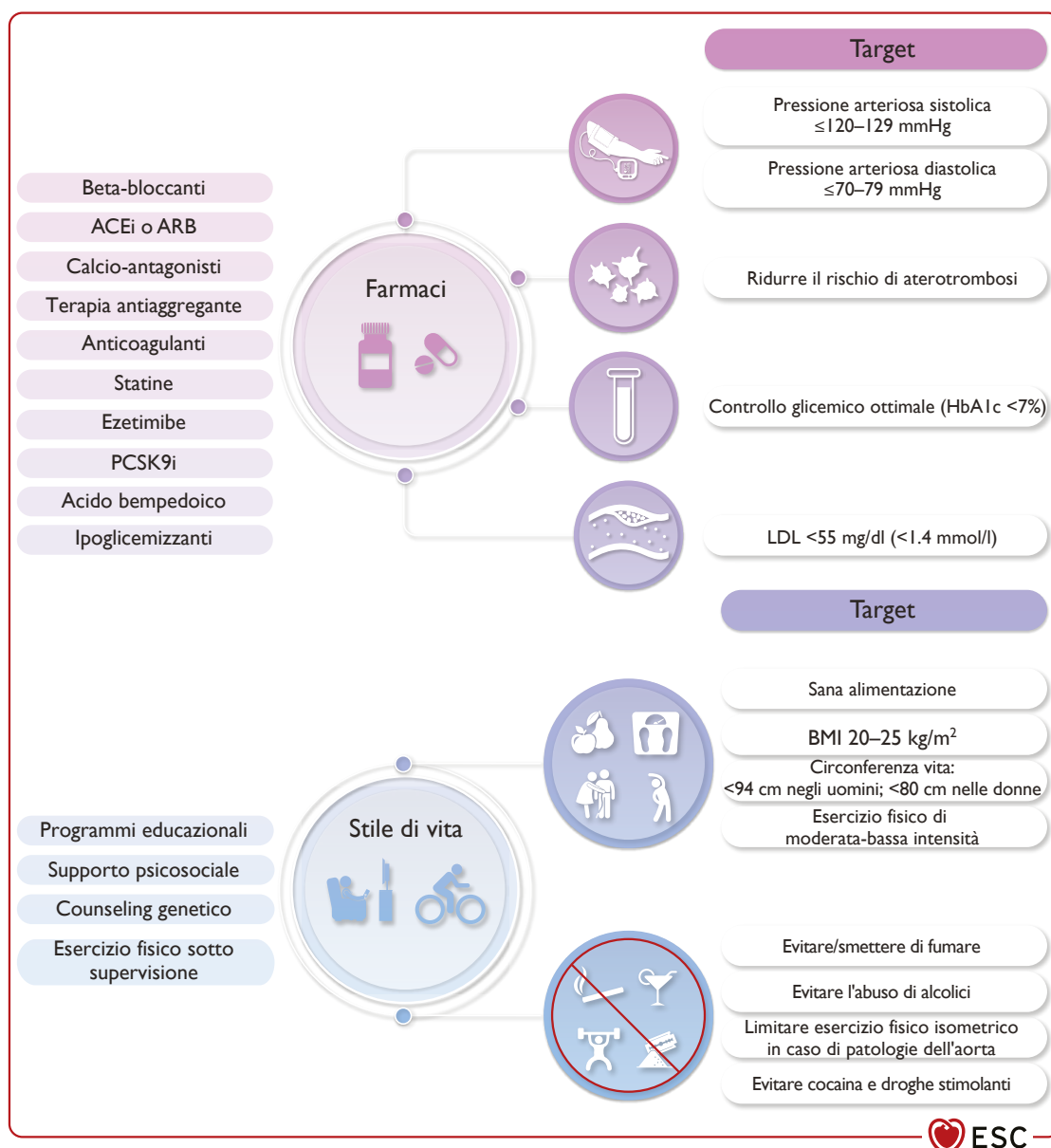


Figura 7. Modifica del rischio cardiovascolare e interventi per uno stile di vita sano con relativi target nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta.

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BMI, indice di massa corporea; LDL, lipoproteina a bassa densità; PCSK9i, inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; HbA1c, emoglobina glicata.

vole riduzione dei livelli di colesterolo e della BP²³⁹⁻²⁴⁷, con potenziali effetti protettivi contro lo sviluppo delle PAAD^{248,249}. In un'ampia coorte con un follow-up di 17.5 anni, l'aderenza a una dieta mediterranea è risultata associata a una riduzione del rischio di AAA nei fumatori attivi e negli ex fumatori^{249,250}. La malnutrizione e i disturbi metabolici possono complicare il recupero dopo procedure invasive e il supporto nutrizionale può migliorare lo stato nutrizionale e la HRQoL²⁵¹.

7.1.2. Attività fisica

Solo un numero limitato di pazienti con PAD cronica sintomatica soddisfano le raccomandazioni delle linee guida sull'attività fisica²⁵² per la riduzione del rischio di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE)^{253,254}. Nei pazienti che praticano attività fisica secondo il volume e l'intensità indicati nelle linee guida è stato osservato un miglioramento della capacità di deambulazione, della HRQoL e dell'outcome vascolare^{19,255}. La pratica regolare di attività fisica ha un ruolo rilevante anche nei pazienti con patologie dell'aorta^{70,71,256-259} in quanto riduce la frequenza cardiaca a riposo e la BP, diminuendo di conseguenza il rischio di complicanze aortiche^{256,259}. Esistono solamente pochi dati sulla pratica dell'esercizio fisico e dello sport nei pazienti con patologie dell'aorta^{70,71,256-259}. Le raccomandazioni dovrebbero essere individualizzate e basarsi sulla stratificazione del rischio⁷¹.

7.1.3. Fumo

I pazienti con PAAD che sono fumatori devono essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare (vedi Sezione 1.1.5 del materiale supplementare online). La cessazione del fumo, nonché evitare il fumo passivo e l'inquinamento ambientale da particolato, sono fondamentali nei pazienti con PAAD per ridurre il rischio di morte, AD, ischemia mesenterica acuta (AMI), AAA e PAD^{119,260-267}. Ai fumatori dovrebbe essere offerto un supporto strutturato di follow-up, come la terapia sostitutiva della nicotina, la vareniclina e il bupropione, da soli o in combinazione^{19,268,269}. Smettere di fumare implica anche l'astenersi dall'uso di cannabis, che si associa ad ASCVD prematura²⁶⁶.

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un incremento dell'uso di dispositivi per l'inazione di liquido vaporizzato e di sigarette elettroniche, considerati da alcuni come un'opzione più salutare rispetto al fumo di tabacco, anche se gli effetti sulla salute a lungo termine non sono noti²⁷⁰. Le sigarette elettroniche potrebbero essere prese in considerazione per facilitare la cessazione del fumo di tabacco, secondo quanto riportato da una recente revisione Cochrane dove hanno determinato un aumento dei tassi di cessazione rispetto alla terapia sostitutiva della nicotina²⁷¹, ma a fronte di un rischio più elevato di effetti avversi sulla salute CV, respiratoria, immunologica e parodontale rispetto a coloro che non ne facevano uso, seppure con un minore impatto rispetto alle sigarette convenzionali²⁷²⁻²⁷⁴. Tuttavia, il loro utilizzo dovrebbe essere circoscritto ad un breve periodo e non in concomitanza con le sigarette convenzionali^{271,275}.

Il principale limite delle evidenze di base è la mancanza di dati certi in ragione del limitato numero di studi randomizzati controllati (RCT), nei quali viene spesso riportata una bassa incidenza di eventi con follow-up della durata di soli 2 anni.

7.1.4. Educazione del paziente

Anche se le informazioni dettagliate sui CVRF non sempre inducono a modificare lo stile di vita²⁷⁶, utilizzare un linguaggio

semplice insieme ad ausili visivi è fondamentale per la comprensione del paziente²⁷⁷. I programmi strutturati, che incorporano aspetti psicologici e comportamentali, sono essenziali per promuovere le modifiche opportune²⁷⁶. Il coinvolgimento dei familiari, degli amici e dei network di supporto contribuisce in modo significativo a mantenere nel tempo tali modifiche (in particolare nell'autocura)²⁷⁶ e aumenta l'aderenza al trattamento e l'auto-efficacia, riducendo il rischio di ospedalizzazione e migliorando la HRQoL del paziente^{278,279}. Una volta che i caregiver non sono più in contatto con gli operatori sanitari dovrebbero ricevere sistemi di supporto migliori^{280,281}. Gli interventi psicosociali sono fondamentali per affrontare le situazioni complesse con resilienza²⁸².

Promuovere il coinvolgimento attivo, l'educazione, la comunicazione chiara e un processo decisionale condiviso è fondamentale per ottenere un outcome ottimale per il paziente²⁷⁶⁻²⁸³.

7.1.5. Modelli di classificazione del rischio in prevenzione secondaria

Nelle recenti linee guida ESC sulla prevenzione CV sono descritti i modelli di rischio per lo sviluppo di malattie vascolari nei soggetti sani e nei pazienti con ASCVD¹⁹. Sono stati sviluppati alcuni registri che consentono la stima del rischio di ASCVD, come il modello REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)²⁸⁴ e SMART (Secondary Manifestation of ARterial disease)²⁸⁵, che utilizzano parametri clinici come l'anamnesi, la SBP e i biomarcatori comuni. L'aggiunta dell'ecografia carotidea non contribuisce a migliorare la stima del rischio²⁸⁶. Un nuovo algoritmo, in cui sono stati combinati i modelli SMART e REACH²⁸⁷, permette di calcolare il rischio nel corso della vita e di stimare gli effetti del trattamento. Il modello SMART è stato recentemente aggiornato e validato^{288,289} con l'algoritmo SMART-2. Questi strumenti sono disponibili online come calcolatori del rischio clinico (www.u-prevent.com) e sotto forma di app per smartphone sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/SMARTRisk-Score>).

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo stile di vita, l'attività fisica e l'educazione del paziente (Tabella 4 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di smettere ed evitare di fumare qualsiasi tipo di tabacco per ridurre il rischio di AD, MI, morte e ischemia degli arti ^{119,261-267} .	I	A
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di seguire una sana alimentazione ricca di legumi, fibre, noci, frutta e verdura ad elevato apporto di flavonoidi (dieta mediterranea) per la prevenzione delle malattie CV ^{239-241,249,290-293} .	I	A
Nei pazienti con PAD si raccomanda di praticare attività fisica aerobica di bassa o moderata intensità (o di alta intensità se tollerata) ^c per aumentare la distanza di cammino percorsa complessiva e libera dal dolore ^{37,294} .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAAD si raccomanda il counseling comportamentale per promuovere una sana alimentazione, la cessazione del fumo e la pratica di attività fisica per migliorare il profilo di rischio CV ^{241,249,253,295} .	I	B
Si raccomanda di promuovere l'educazione e l'empowerment del paziente e dei caregiver mediante una guida mirata sugli aggiustamenti dello stile di vita e sull'importanza di praticare regolarmente attività fisica ^{276,277,283} .	I	C
Nei pazienti con PAAD dovrebbe essere preso in considerazione di evitare l'esposizione al fumo passivo e all'inquinamento atmosferico ²⁶¹ .	Ila	C
Nei pazienti con patologie dell'aorta dovrebbero essere presi in considerazione l'esercizio fisico e l'attività sportiva previa stratificazione del rischio (basata sull'estensione dell'aneurisma, sul rischio di dissezione e sul controllo dei valori pressori) ⁷¹ .	Ila	C
L'uso di calcolatori del rischio per la prevenzione secondaria disponibili online o tramite app dovrebbe essere preso in considerazione nel processo decisionale condiviso per migliorare l'aderenza del paziente al trattamento e alle modifiche dello stile di vita ^{288,289} .	Ila	C
Le sigarette elettroniche possono essere prese in considerazione come aiuto per smettere di fumare, ma è consigliabile limitarne l'uso ed evitarne l'utilizzo concomitante con le sigarette convenzionali dato che non sono noti gli effetti a lungo termine ^{119,271,296,297} .	Ilb	C

AD, dissezione aortica; CV, cardiovascolare; MI, infarto miocardico; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer bassa intensità si intende una frequenza cardiaca (HR) durante l'esercizio pari al 57-63% della HRmax o uno sforzo percepito (RPE) secondo la scala di Borg pari a 9-11. Per intensità moderata si intende una frequenza cardiaca durante l'esercizio pari al 64-76% della HRmax o un RPE di 12-13. Per intensità vigorosa si intende una frequenza cardiaca durante l'esercizio pari al 77-95% dell'HRmax o un RPE di 14-17²⁹⁸.

7.2. Principi di terapia medica farmacologica

7.2.1. Terapia antitrombotica

La terapia antitrombotica è fondamentale nei pazienti con PAAD sintomatica ad alto rischio CV. Anche se i dati sono più limitati rispetto a quelli disponibili per la CAD, bisogna attenersi alle recenti evidenze per orientare la pratica clinica. In assenza di indicazioni specifiche sulla terapia anticoagulante (OAC) cronica in caso di concomitante CVD, la singola terapia antiaggregante rappresenta il trattamento primario a lungo termine per i pazienti con PAAD sintomatica. La combinazione con un altro agente antiaggregante o con anticoagulanti a basse dosi dipende dal rischio ischemico ed emorragico di

ciascun paziente, nonché dal percorso terapeutico (es. terapia endovascolare). In recenti linee guida²⁹⁹ è stato proposto uno strumento per la valutazione del rischio emorragico nei pazienti con PAD (lo score OAC³ PAD).

La strategia antitrombotica a seconda del territorio arterioso coinvolto è descritta in dettaglio nelle Sezioni 8 e 9.

7.2.2. Terapia antipertensiva

Per maggiori dettagli si rimanda alle nuove linee guida ESC 2024 appena pubblicate³⁰⁰. I pazienti ipertesi affetti da PAAD presentano danno d'organo e sono ad alto rischio CV³⁰⁰.

Alcune metanalisi hanno dimostrato che il trattamento antipertensivo basato sui livelli di SBP determinano una riduzione del rischio CV in tutte le fasce di età fino agli 85 anni nei soggetti con un range pressorio compreso tra 120-129 mmHg^{301,302}. Nei pazienti sani non è necessario aumentare il target pressorio fino all'età di 85 anni^{303,304}. Per ridurre il rischio di CVD, nella maggior parte degli adulti si raccomanda di conseguire valori di SBP in trattamento nel range di 120-129 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato. Tuttavia, qualora il trattamento antipertensivo sia scarsamente tollerato e non sia possibile conseguire una SBP di 120-129 mmHg, si raccomanda di mirare ai valori di SBP "più bassi ragionevolmente conseguibili" (principio ALARA)^{301,302,305}. Nel perseguire tale obiettivo, onde evitare un'eccessiva riduzione pressoria possono essere utili le misurazioni della BP al di fuori dell'ambiente medico.

Qualora la PAS in corso di trattamento sia nel target raccomandato ma la PA diastolica è ≥ 80 mmHg, può essere preso in considerazione di intensificare il trattamento per ridurre ulteriormente il rischio CV³⁰⁶.

Tenuto conto che il beneficio in termini di riduzione del rischio CV di un target di PA nel range 120-129 mmHg in corso di trattamento potrebbe non essere generalizzabile ad alcune categorie di pazienti, target pressori personalizzati e meno stringenti (es. $<140/90$ mmHg) dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con ipotensione ortostatica pre-trattamento, età ≥ 85 anni, fragilità clinicamente significativa a qualsiasi età o ridotta aspettativa di vita (<3 anni)³⁰¹.

I pazienti con PAAD e ipertensione hanno un rischio CV alto o molto alto. I farmaci antipertensivi come i diuretici, i beta-bloccanti (BB), i calcio-antagonisti (CCB), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), sono tutti appropriati per la gestione dell'ipertensione nelle PAAD e possono essere utilizzati in monoterapia o in varie combinazioni (ad esclusione dell'associazione ARB + ACEI), a seconda delle condizioni di ciascun paziente. Per conseguire efficacemente gli obiettivi di trattamento raccomandati spesso è necessario implementare la terapia di combinazione, preferibilmente in compressa singola. Tuttavia, gli ACEI o gli ARB devono essere considerati quale terapia antipertensiva di prima scelta per la riduzione del rischio di eventi CV^{300,307-312}.

Indipendentemente dai livelli pressori e in assenza di controindicazioni, gli ACEI/ARB possono essere presi in considerazione in tutti i pazienti con PAD per ridurre rischio di eventi CV^{312,313}. In una metanalisi è stato riportato che nei pazienti con PAD il trattamento antipertensivo può migliorare la distanza media percorsa al 6MWT³¹⁰.

I BB possono essere prescritti, se opportuno, nei pazienti con IC in quanto non impattano sulla capacità di deambulazione o sugli eventi a carico degli arti³¹⁴. Alcune eviden-

ze indicano un'incidenza più elevata di amputazione³¹⁵ e di necessità di reintervento³¹⁶ nei pazienti con CLTI trattati con ACEI, anche se in uno studio di più piccole dimensioni non sono stati osservati effetti sull'outcome correlato agli arti³¹⁷. Pertanto, nei pazienti ipertesi con PAD, i BB rappresentano tuttora un'opzione terapeutica, soprattutto se affetti da concomitante CAD³¹⁸. In uno studio retrospettivo³¹⁹ in pazienti con CLTI, i BB non sono risultati associati a un peggioramento dell'outcome clinico, ma è comunque prudente in questi pazienti evitare un'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca.

7.2.2.1. Ipertensione nefrovascolare

Gli ACEI e gli ARB sono efficaci per il trattamento della stenosi dell'arteria renale (RAS) unilaterale, bloccando il sistema renina-angiotensina e riducendo in linea di massima la pressione di perfusione capillare renale³²⁰⁻³²². Ciò porta ad una riduzione transitoria della velocità di filtrazione glomerulare e ad un aumento della creatinina sierica. In caso di RAS bilaterale è consigliabile effettuare valutazioni periodiche della funzionalità renale e della perfusione renale durante il follow-up.

Gli ACEI e gli ARB (in combinazione con idroclorotiazide e/o CCB se opportuno) contribuiscono alla riduzione del rischio CV nei pazienti con malattia aterosclerotica e bassi valori di eGFR^{307,323,324}.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antipertensiva nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ipertesi con PAAD si raccomanda un target di SBP nel range di 120-129 mmHg, se tollerato ^{301-305,325} .	I	A
Nei pazienti con RAS unilaterale si raccomanda che la terapia antipertensiva includa un ACEI/ARB ^{307,320-323} .	I	B
Nei pazienti ipertesi con PAAD, come terapia antipertensiva di prima scelta dovrebbero essere presi in considerazione gli ACEI o gli ARB ^{307,312} .	Ila	B
Nell'ipertensione correlata alla RAS dovrebbe essere presa in considerazione la combinazione di un ACEI/ARB con un diuretico e/o calcio-antagonista ³²⁴ .	Ila	B
Un target pressorio individualizzato e meno stringente (es. <140/90 mmHg) dovrebbe essere preso in considerazione in caso di ³⁰¹ : • Età ≥85 anni • Assistenza residenziale • Ipotensione ortostatica sintomatica.	Ila	C
Un target pressorio individualizzato e meno stringente (es. <140/90 mmHg) può essere preso in considerazione in caso di ³⁰¹ : • Fragilità clinicamente severa a qualsiasi età • Ridotta aspettativa di vita (<3 anni).	Ilb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con RAS bilaterale può essere presa in considerazione la terapia antipertensiva con ACEI/ARB, quando sia possibile eseguire uno stretto monitoraggio (della funzione renale) ³²¹ .	Ilb	B
In assenza di controindicazioni, gli ACEI/ARB possono essere presi in considerazione in tutti i pazienti con PAD, indipendentemente dai valori pressori ^{312,313} .	Ilb	B
Qualora la SBP in corso di trattamento sia pari o inferiore al target raccomandato (120-129 mmHg) ma la DBP non sia a target (≥80 mmHg), per ridurre il rischio di CVD può essere preso in considerazione di intensificare il trattamento antipertensivo per conseguire valori di DBP nel range di 70-79 mmHg ³⁰⁶ .	Ilb	C

ACEI, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BP, pressione arteriosa; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica; RAS, stenosi dell'arteria renale; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.2.3. Terapia ipolipemizzante

I pazienti con PAAD sintomatica, nonostante siano a rischio CV molto elevato, sono gestiti generalmente in maniera inadeguata rispetto ai pazienti affetti da CAD^{5,247,326-332}. Ai fini di una riduzione del rischio di morte CV, MI ed ictus e di un miglioramento della distanza percorsa al 6MWT sono raccomandati sia una riduzione ≥50% del LDL-C rispetto ai livelli basali sia valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl)^{242,333-336}.

7.2.3.1. Statine

Negli RCT condotti in pazienti con PAD, CS e placche dell'arco aortico di grado severo, il trattamento con statine si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità e gli eventi CV²⁴³⁻²⁴⁵. Anche negli stadi avanzati della malattia è stata osservata una riduzione dei MACE e della mortalità²⁴⁶.

Le statine determinano un miglioramento significativo dell'outcome CV nei pazienti con PAD, riducendo gli eventi avversi maggiori agli arti inferiori (MALE)^{244,327-329,337,338}. In alcune metanalisi è stato riportato un miglioramento della distanza percorsa al 6MWT^{244,338,339}.

Nei pazienti con CS, il pre-trattamento con statine si associa ad una riduzione del rischio di ictus ricorrente dopo attacco ischemico transitorio (TIA)^{19,340-343}. Le statine esercitano anche effetti positivi sugli eventi cardiorenali e sulla prognosi post-RAS con impianto di stent³⁴⁴⁻³⁴⁶, anche se non sono disponibili RCT condotti nel contesto della malattia renovascolare e viscerale.

Alcune evidenze, seppur non univoche, suggeriscono che le statine potrebbero essere efficaci nel mitigare la crescita dell'AAA e del TAA³⁴⁷⁻³⁵². Tuttavia, poiché la maggior parte dei pazienti con AAA o TAA presentano CVRF associati dovrebbe essere preso in considerazione l'uso liberale del trattamento ipolipemizzante¹⁹, utilizzando un approccio personalizzato sulla base di un processo decisionale condiviso e tenendo conto del rischio CV residuo³⁵³. L'impiego preoperatorio di

statine è risultato associato ad un aumento della sopravvivenza a 5 anni dopo TEVAR¹⁹.

Il trattamento con statine è risultato associato a una riduzione del tasso medio di crescita dell'AAA e ad un minor rischio di rottura^{347-349,352,354}.

Alcune evidenze indicano che le statine possono ridurre il tasso di crescita del TAA e il rischio di rottura^{350,351,355}.

Non è stato dimostrato alcun beneficio sul tasso di crescita dell'AAA o del TAA con il trattamento con fenofibrato^{356,357}.

7.2.3.2. Ezetimibe

In pazienti selezionati con PAAD, l'ezetimibe in combinazione con le statine conferisce dei benefici, in particolare quando i livelli di LDL-C non sono nel target raccomandato³³⁵. In una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), condotto in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) affetti da PAD, l'ezetimibe ha determinato una riduzione coerente del rischio CV, soprattutto nei sottogruppi ad alto rischio^{247,331}.

7.2.3.3. Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9

Gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kesina di tipo 9 (PCSK9), quando somministrati in aggiunta alle statine, determinano una riduzione del rischio di eventi CV nei pazienti con malattia aterosclerotica sintomatica che presentano livelli di LDL-C ≥ 1.8 mmol/l³³⁶. In combinazione con le statine determinano un'ulteriore riduzione del rischio di MACE e MALE nei pazienti con PAD e migliorano la distanza percorsa al 6MWT³³³; tuttavia, il loro potenziale nel contesto del TAA/AAA è un'area di ricerca emergente²⁴⁷.

In un'analisi di dati aggregati di studi di fase III, l'inclisiran, con somministrazione semestrale, ha determinato una riduzione del rischio di MACE del 26%³⁵⁸, ma il suo ruolo nelle PAAD non è ancora del tutto chiaro e gli RCT in corso nei quali sono stati arruolati pazienti con PAD (es. ClinicalTrials.gov NCT05030428) potranno fornire informazioni a riguardo.

7.2.3.4. Acido bempedoico

È stato dimostrato che l'acido bempedoico, agendo a monte delle statine nel metabolismo del colesterolo, riduce i livelli di colesterolo del 17-28%^{359,360} ed è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di MACE nei pazienti con PAD intolleranti alle statine³⁶¹. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire il suo impatto sulle patologie dell'aorta e sull'AAA.

7.2.3.5. Ipertrigliceridemia

Oltre all'LDL-C, le evidenze mostrano che l'insulino-resistenza, elevati valori di trigliceridi e le lipoproteine "remnant" sono associati ad ASCVD, in particolare nella PAD³⁶²⁻³⁶⁵. Tuttavia, in una metanalisi e in un RCT, i fibrati non hanno mostrato alcun beneficio rispetto al placebo nel ridurre l'incidenza di MACE nei pazienti con PAD nell'ambito di un outcome composito costituito da ictus non fatale, MI non fatale e morte vascolare³⁶⁶. In un RCT, i fibrati non hanno mostrato alcun beneficio rispetto al placebo nel ridurre gli eventi coronarici e cerebrovascolari nei pazienti con PAD³⁶⁷. Per quanto la relazione tra trigliceridi e patologie dell'aorta sia complesso e non del tutto chiaro, alcune evidenze indicano che i livelli di trigliceridi possono contribuire allo sviluppo e alla progressione delle patologie dell'aorta.

Al contrario, il trattamento con icosapent etile ha determinato una riduzione della mortalità e della morbidità nei soggetti con ipertrigliceridemia arruolati nello studio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial)³⁶⁸. Il suo impatto nei pazienti con PAAD non è stato ancora indagato³⁶⁹, anche se un RCT pilota di piccole dimensioni sembra deporre per un miglioramento dell'ABI nei pazienti emodializzati con iperglicemia³⁷⁰.

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda la terapia ipolipemizzante ^{242,334-336} .	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali ^{19,242,246,300,335} .	I	A
Le statine sono raccomandate in tutti i pazienti con PAD ^{328,329,337,371} .	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con statine alle dosi massime tollerate in associazione ad ezetimibe, si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9 per conseguire i valori target ^{372,373} .	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C, si raccomanda la terapia combinata con statine ed ezetimibe per conseguire i valori target ²⁴⁷ .	I	B
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica intolleranti alle statine, ad alto rischio CV nei quali non sia possibile conseguire i valori target di LDL-C con ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di acido bempedoico da solo o in associazione ad un inibitore di PCSK9 ³⁶¹ .	I	B
Le statine dovrebbero essere prese in considerazione per ridurre il tasso di crescita e il rischio di rottura dell'AAA ^{347-349,352,354} .	IIa	B
Le statine potrebbero essere prese in considerazione per ridurre il tasso di crescita e il rischio di rottura del TAA ^{350,351,355} .	IIb	B
Nei pazienti ad alto rischio con PAAD che presentano valori di trigliceridi >1.5 mmol/l nonostante gli interventi sullo stile di vita e la terapia con statine, può essere presa in considerazione l'aggiunta di icosapent etile alla dose di 2 g bid in combinazione con le statine ³⁶⁰ .	IIb	B
I fibrati non sono raccomandati per la riduzione dei livelli di colesterolo ³⁶⁷ .	III	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; bid, due volte al giorno; CV, cardiovascolare; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; TAA aneurisma dell'aorta toracica.

7.2.4. Diabete e pre-diabete

Nei pazienti con PAAD è raccomandato lo screening per diabete e pre-diabete. Le recenti linee guida ESC su diabete e CVD³⁷⁴ forniscono criteri diagnostici dettagliati e sottolineano l'importanza della diagnosi di diabete nei pazienti con ASCVD e viceversa. Sia il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) che quello di tipo 2 (T2DM) comportano un aumento significativo del rischio di PAD, CS e malattia polivascolare (PVD), a seconda della durata della malattia e dello stato di altri CVRF. Il diabete si riscontra nel 30% dei pazienti con IC e nel 50-70% di quelli con CLTI^{375,376}. La prevalenza della PAD nei pazienti diabetici è del 20-30%, ma solamente nella metà dei casi è sintomatica per effetto della neuropatia periferica che causa una riduzione della sensibilità al dolore³⁷⁷. Come già specificato nella Sezione 4, la presenza di diabete si associa ad un minor rischio di TAA, AAA o AD. Tuttavia, i pazienti con T2DM e PAAD rientrano nella categoria ad altissimo rischio di ictus, MI e morte CV³⁷⁴, e per il T1DM è stato recentemente sviluppato uno strumento per la stima del rischio disponibile online³⁷⁷⁻³⁸⁰.

Nelle pazienti con PAAD non gravide, è appropriato mirare a livelli di HbA1c <53 mmol/mol (7%) nell'ottica di evitare uno stato ipoglicemico significativo. In caso di ridotta aspettativa di vita o quando i rischi correlati al trattamento siano superiori ai benefici, dovrebbe essere preso in considerazione un valore soglia più elevato (<69 mmol/mol [8.5%])³⁷⁴.

Nei pazienti con PAAD si raccomanda di conseguire uno stretto controllo glicemico, preferibilmente con agenti dai comprovati benefici CV come gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA), con l'aggiunta di metformina e di altri agenti ipoglicemizzanti se opportuno^{374,381-384}.

Negli studi LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) e SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) è stato valutato il trattamento con GLP-1RA, rispettivamente con liraglutide (≤ 1.8 mg/die) e semaglutide (0.5 o 1.0 mg/settimana), vs placebo in pazienti con T2DM ad alto rischio CV. Complessivamente, il 12.7% dei pazienti nel LEADER e il 14.0% dei pazienti nel SUSTAIN-6 presentavano PAD al basale. Gli effetti del trattamento sui MACE hanno mostrato un trend costantemente positivo (liraglutide: hazard ratio [HR] 0.77; intervallo di confidenza [CI] 95% 0.58-1.01; semaglutide: HR 0.61; CI 95% 0.33-1.13)³⁸¹, anche se non statisticamente significativo a causa della mancanza di adeguata potenza statistica.

Nello studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), che ha valutato l'SGLT2i empagliflozin (10 mg o 25 mg/die) vs placebo in pazienti con T2DM ad alto rischio CV, il 20.8% dei pazienti presentava PAD al basale. In questi pazienti, il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione della mortalità CV (HR 0.57; CI 95% 0.37-0.88) e della mortalità per tutte le cause (HR 0.62; CI 95% 0.44-0.88) ed è stata osservata una riduzione non significativa dell'amputazione d'arto (5.5% nel gruppo empagliflozin vs 6.3% nel gruppo placebo [HR 0.84; CI 95% 0.54-1.32])³⁸². Nello studio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)³⁸⁵, condotto con canagliflozin, è stato riportato un rischio più elevato di amputazione, non confermato dallo studio CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), che ha valutato gli effetti di canagliflozin in pazienti con T2DM e malattia re-

nale cronica (CKD)³⁸⁶. Ciononostante, l'impiego di altri SGLT2i sembra ragionevole nei pazienti con PAD.

Per quanto gli studi che hanno valutato i GLP-1RA e gli SGLT2i avessero incluso pazienti con CS, non sono state effettuate analisi specifiche in questa sottopopolazione. In una metanalisi di 8 studi che hanno confrontato i GLP-1RA vs placebo in pazienti con T2DM, è stata riportata una riduzione di ogni tipo di ictus (HR 0.84; CI 95% 0.75-0.93)³⁸⁷. Nei pazienti con T2DM e storia pregressa di MI o ictus non fatale, i GLP-1RA hanno determinato una riduzione dell'incidenza di MACE ricorrenti (HR 0.86; CI 95% 0.8-0.92)³⁸⁸. Nei pazienti con T2DM, gli SGLT2i non sembrano ridurre l'incidenza di ictus, ma nei pazienti con pregresso ictus sono stati documentati benefici cardiorenali analoghi a quelli osservati nella restante popolazione³⁸⁹.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti diabetici con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di perseguire un controllo glicemico stringente (HbA1c <53 mmol/mol [7%]) per ridurre le complicanze microvascolari ^{374,394-397} .	I	A
Gli SGLT2i dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e PAAD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante ^{382,386,398-402} .	I	A
I GLP-1RA dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e PAAD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante ^{381,403-407} .	I	A
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di evitare stati di ipoglicemia ^{374,408-412} .	I	B
Si raccomanda di personalizzare i target di HbA1c in base alle comorbidità, alla durata del diabete e all'aspettativa di vita ^{408,411} .	I	C
Si raccomanda di preferire l'impiego di agenti ipoglicemizzanti dal comprovato beneficio CV ^{c,d} , seguiti da quelli dalla comprovata sicurezza CV ^e rispetto agli agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza CV ³⁷⁴ .	I	C
Qualora sia necessario ottenere un migliore controllo della glicemia, nei pazienti con T2DM e PAAD dovrebbe essere presa in considerazione la metformina ^{374,384,393} .	Ila	B

CV, cardiovascolare; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cEmpagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.

^dLiraglutide, semaglutide per via sottocutanea, dulaglutide, efpeglenatide.

^eMetformina, pioglitazone, inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (sitagliptin, alogliptin, linagliptin), glimepiride, gliclazide, insulina glargine, insulina degludec, ertugliflozin, lixisenatide, exenatide (a rilascio prolungato), semaglutide per via orale.

Prima dell'era dei GLP-1RA e degli SGLT2i, diversi studi (UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study] 34³⁹⁰ e HOME [Hyperinsulinaemia: the Outcomes of its Metabolic Effects]³⁹¹) avevano dimostrato che nei pazienti con PAD l'uso della metformina si associava ad una riduzione del rischio di MALE e MACE^{391,392}, ma in un recente studio con il GLP-1RA dulaglutide è stata riscontrata la stessa riduzione del rischio di MACE nei pazienti trattati con e senza metformina al basale, mettendo in discussione il suo valore aggiunto^{384,393}. Tuttavia, alcuni studi indicano che la metformina sembrerebbe ridurre il tasso di crescita dell'AAA (vedi Sezione 9.2.4).

7.2.5. Altre terapie farmacologiche

È stata rivolta sempre più attenzione agli stati infiammatori nelle ASCVD⁴¹³, supportata dai risultati dello studio CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study)⁴¹⁴, che hanno dimostrato che canakinumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-1 β , riduce il rischio MACE nei pazienti ad alto rischio con pregresso MI e aumenta i livelli di CRP ad alta sensibilità. Non erano presenti dati sui pazienti con PAAD. Inoltre, è stato dimostrato che la colchicina a basse dosi (0.5 mg/die) riduce il rischio di MACE nei pazienti con aterosclerosi stabile post-MI recente⁴¹⁵. Ciononostante, resta da dimostrare l'effetto della colchicina e di altri farmaci antinfiammatori nelle PAAD⁴¹⁶.

8. ARTERIOPATIA PERIFERICA

8.1. Arteriopatia periferica degli arti inferiori

8.1.1. Sindromi di arteriopatia periferica

8.1.1.1. Presentazione clinica e diagnosi

La PAD ateromica degli arti inferiori è una patologia cronica con differenti manifestazioni cliniche. La PAD può essere sintomatica o asintomatica e può essere associata o meno a ferite agli arti. La guarigione delle ferite e il rischio di amputazione possono essere influenzati dalla presenza concomitante di PAD, diabete e/o infezione⁴¹⁷; pertanto, la valutazione del rischio di amputazione deve essere eseguita sistematicamente utilizzando la classificazione WIfI (Wound, Ischemia, and foot Infection).

Le manifestazioni della PAD comprendono:

- **PAD asintomatica**: sospettata sulla base della completa perdita del polso negli arti inferiori o di studi di imaging eseguiti per altri motivi e rilevata mediante il riscontro di valori patologici di ABI o TBI^{418,419}. Questi pazienti non pre-

sentano IC o sintomi atipici correlati allo sforzo. Tuttavia, è necessario prestare attenzione a coloro che presentano ferite o sintomi mascherati sotto sforzo dovuti a una ridotta capacità di deambulazione (per cause diverse dalla PAD) o ad una ridotta sensibilità al dolore. Per "PAD mascherata" si intende la PAD in assenza di dolore indotto alle gambe per deficit di deambulazione dovuto ad altri motivi o per ridotta sensibilità al dolore⁴²⁰.

- **PAD sintomatica** (correlata allo sforzo): pazienti con valori patologici di ABI o TBI, che presentano IC, sintomi atipici correlati allo sforzo o ferite croniche agli arti inferiori (pie-de diabetico o ulcere/gangrena che non cicatrizzano entro 2 settimane) senza una riduzione critica della perfusione degli arti^{417,421}. In questi pazienti, l'IC è caratterizzata da dolore muscolare da sforzo e da una diminuzione dell'apporto di sangue nell'area del segmento arterioso ostruito, che viene alleviato a riposo⁴²². Alcuni pazienti possono presentare sintomi atipici o "PAD mascherata"^{420,423}. Le donne hanno una prevalenza di IC inferiore rispetto agli uomini, mentre presentano più frequentemente sintomi atipici⁴²⁴.
- La **CLTI** costituisce la presentazione di PAD cronica più severa ed è responsabile dell'outcome avverso agli arti in assenza di intervento. Oltre ai segni comuni della PAD cronica, i pazienti con CLTI presentano uno stato emodinamico critico (pressione alla caviglia <50 mmHg, pressione all'alu-luce [TP] <30 mmHg o TcPO₂ <30 mmHg) responsabile del dolore ischemico a riposo, ulcere croniche non cicatrizzanti (dopo oltre 2 settimane) o gangrena del piede^{425,426}.

Le sindromi di PAD sono classificate in base alla loro presentazione clinica (Tabella 7).

L'incidenza cumulativa a 5 anni del deterioramento clinico da PAD asintomatica a IC è del 7% e da IC a CLTI è del 21%⁴²⁷. Tutti i pazienti con PAD sono ad elevato rischio di MACE, malattia cerebrovascolare e MALE (Figura 8)⁴²⁸⁻⁴³⁰. L'incidenza cumulativa a 5 anni di mortalità CV è del 9% nei pazienti asintomatici e del 13% nei pazienti sintomatici. Rispetto alla PAD sintomatica, la CLTI aumenta ulteriormente il rischio di mortalità per tutte le cause (RR 2.26) e il rischio di MACE (RR 1.73)⁴³¹. I dati derivati dalle assicurazioni sanitarie rivelano un tasso di amputazione maggiore del 9% nei pazienti con CLTI e dell'1% in quelli con IC, mentre i dati di studi e registri incentrati su pazienti con CLTI riportano tassi di amputazione considerevolmente più elevati⁴³²⁻⁴³⁵. Nei pazienti con PAD, lo sviluppo di MALE si associa ad una prognosi sfavorevole, con

Tabella 7. Classificazione dell'arteriopatia periferica in base alla presentazione clinica.

Caratteristiche cliniche della PAD	Classificazione di Rutherford		Classificazione di Fontaine	
	Categoria	Segni e sintomi	Stadio	Segni e sintomi
PAD asintomatica	0	Asintomatico	II	Asintomatico
PAD sintomatica (correlata all'esercizio)	1	Claudicatio lieve	Ila	Claudicatio intermittens non invalidante
	2	Claudicatio moderata	Ilb	Claudicatio intermittens invalidante
	3	Claudicatio severa		
Ischemia cronica critica degli arti	4	Dolore ischemico a riposo	III	Dolore ischemico a riposo
	5	Perdita minore di tessuto	IV	Ulcere ischemiche o gangrena
	6	Perdita maggiore di tessuto		

PAD, arteriopatia periferica.

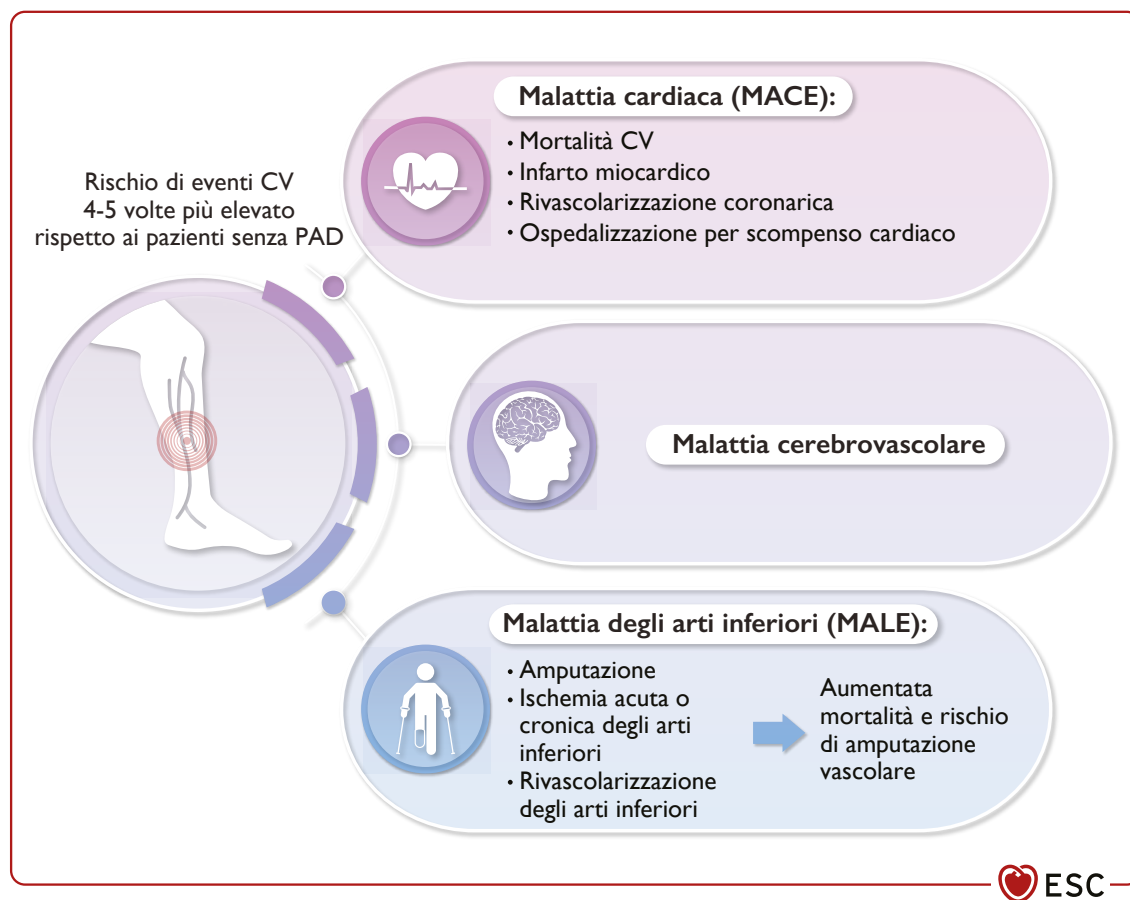


Figura 8. Rischio cardiovascolare nei pazienti con arteriopatia periferica. CV, cardiovascolare; MACE, eventi cardiaci avversi maggiori; MALE, eventi avversi maggiori degli arti; PAD, arteriopatia periferica.

un rischio di morte 3 volte superiore e un rischio 200 volte maggiore di successiva amputazione degli arti inferiori⁴²⁹.

La prevenzione dei MALE è fondamentale e il rischio di MACE/MALE aumenta con l'aumentare del numero di distretti vascolari coinvolti.

8.1.1.1.1. Test diagnostici. Valutazione vascolare: misurazione di ABI, TBI e TcPO₂ (vedi Sezione 5.3)

L'ABI rappresenta il test diagnostico non invasivo iniziale suggerito per confermare la diminuzione dello stato di perfusione degli arti inferiori^{90,436,437} e deve essere riportato separatamente per ciascuna gamba (vedi Tabella 2 delle raccomandazioni). Un valore di ABI ≤ 0.90 conferma la diagnosi di PAD^{90,436,437}. In caso di ABI >0.90 e di sospetto clinico di PAD, devono essere prese in considerazione le misurazioni dell'ABI post-esercizio unitamente agli studi di imaging (preferibilmente su treadmill). Un calo $>20\%$ nell'ABI post-esercizio potrebbe essere utilizzato come criterio diagnostico per PAD^{438,439}.

In caso di valori di ABI estremamente elevati (ABI >1.4 ; vedi Tabella 2 della Raccomandazione) e nei pazienti diabetici con CLTI⁴⁴⁰ (vedi Tabella 11 della Raccomandazione) dovrebbero essere presi in considerazione la misurazione della TP, il calcolo del TBI e della TcPO₂, nonché la registrazione del volume del polso o l'analisi delle forme d'onda Doppler nel tratto distale^{90,91,132,133,441}, e l'ABI può essere stimato sulla base delle

forme d'onda Doppler nel tratto distale indipendentemente dalla presenza di diabete o sclerosi mediale¹²⁴.

Oltre alla valutazione della perfusione degli arti, l'ABI funge da marker surrogato di mortalità CV e per tutte le cause^{88,442,443}. Nella Figura 9 è illustrato l'algoritmo diagnostico per la PAD.

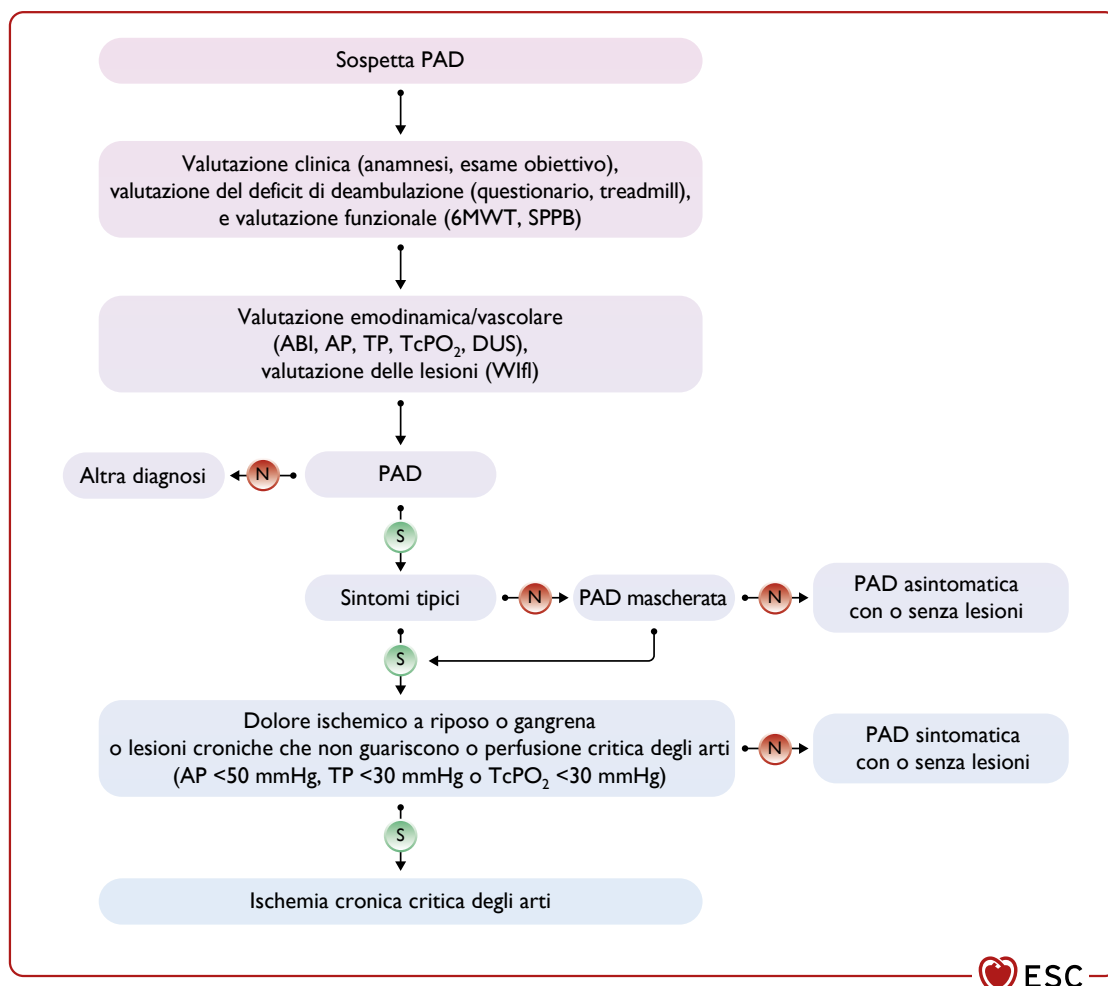
Questionari sul deficit di deambulazione, valutazione della capacità funzionale e deambulatoria

In tutti i pazienti con PAD è assolutamente necessario determinare l'entità del deficit di deambulazione e la capacità funzionale e deambulatoria (vedi Sezione 5.2).

Valutazione del rischio di amputazione

Nei pazienti con PAD e lesioni croniche degli arti inferiori (ulcera del piede diabetico, ulcera degli arti inferiori o gangrena che non cicatrizzano entro 2 settimane), anche in assenza di parametri emodinamici di perfusione critica degli arti, la compresenza di comorbidità come diabete e/o infezione della ferita può contribuire ad aumentare il rischio di amputazione. Il sistema di classificazione WIfI prende in considerazione la perfusione degli arti, le dimensioni della ferita e l'entità dell'infezione del piede per determinare il rischio di amputazione (Tabella 8)^{417,444-446}.

8.1.1.1.2. Modalità di imaging. La DUS è raccomandata quale modalità di imaging di prima linea per lo screening e la diagnosi della PAD. La CTA e/o la MRA sono raccomandate

**Figura 9.** Algoritmo diagnostico per l'arteriopatia periferica.

6MWT, test del cammino di 6 min; ABI, indice caviglia-braccio; AP, pressione alla caviglia; DUS, eco-Doppler; PAD, arteriopatia periferica; SPPB, Short Physical Performance Battery; TcPO₂, pressione transcutanea di ossigeno; TP, pressione all'alluce; Wlfl, classificazione Wound, Ischemia and foot Infection.

come test di imaging aggiuntivi. Per i dettagli si rimanda alla Sezione 1.4 del materiale supplementare online.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica e diabete, insufficienza renale e ferite

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale che presentano normali valori di ABI a riposo si raccomanda di misurare la TP o il TBI ^{90,91,94,440} .	I	C
Nei pazienti con PAD e ferite croniche dovrebbe essere preso in considerazione il sistema di classificazione Wlfl per la stima del rischio individuale di amputazione ^{417,444-446} .	Ila	C

ABI, indice caviglia-braccio; PAD, arteriopatia periferica; TBI, indice alluce-braccio; TP, pressione all'alluce; Wlfl, Wound, Ischaemia and foot Infection.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging nei pazienti con arteriopatia periferica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La DUS è raccomandata come metodo di imaging preferenziale per confermare la presenza di lesioni correlate alla PAD ^{122,123,447} .	I	C
Nei pazienti sintomatici con malattia aorto-iliaca o multisegmentale/complessa si raccomanda la CTA e/o la MRA quali metodiche di imaging aggiuntive ai fini della pianificazione della procedura di rivascolarizzazione ^{448,449} .	I	C
Prima di eseguire una procedura invasiva si raccomanda di analizzare i test di imaging anatomico in combinazione con i sintomi e gli esami emodinamici ⁴²⁶ .	I	C

CTA, angio-tomografia computerizzata; DUS, eco-Doppler; MRA, angio-risonanza magnetica; PAD, arteriopatia periferica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 8. Valutazione del rischio di amputazione: la classificazione Wifl (Wound, Ischemia and foot Infection).

Componente	Score	Descrizione		
W (Wound)	0	Assenza di ulcera (dolore ischemico a riposo)		
	1	Ulcera alla gamba o al piede a livello distale di piccole dimensioni, superficiali, senza gangrena		
	2	Ulcera profonda con interessamento osseo, articolare o tendineo ± alterazioni gangrenose limitate alle dita del piede		
	3	Ulcera profonda estesa, ulcera del tallone a tutto spessore ± interessamento del calcagno ± gangrena diffusa		
I (Ischemia)		ABI	Pressione alla caviglia (mmHg)	Pressione all'alluce o TcPO ₂
	0	≥0.80	>100	≥60
	1	0.60-0.79	70-100	40-59
	2	0.40-0.59	50-70	30-39
	3	<0.40	<50	<30
fi (foot Infection)	0	Nessun sintomo/segno di infezione		
	1	Infezione locale circoscritta al tessuto cutaneo e sottocutaneo		
	2	Infezione locale più profonda del tessuto cutaneo o sottocutaneo		
	3	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica		

	Ischemia – 0				Ischemia – 1				Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3	fi-0	fi-1	fi-2	fi-3

Molto basso (verde) = VL = stadio clinico 1; basso (giallo) = L = stadio clinico 2; moderato (arancione) = M = stadio clinico 3; alto (rosso) = H = stadio clinico 4.

ABI, indice caviglia-braccio; PAD, arteriopatia periferica; TcPO₂, pressione transcutanea di ossigeno.

La classificazione Wifl (**W**ound, **I**schaemia and **f**oot **I**nfection) consente di valutare il rischio individuale di amputazione nei pazienti con PAD: comprende il punteggio per le dimensioni delle ferite (**W**), il grado di ischemia (**I**), sulla base dell'ABI, della pressione alla caviglia e all'alluce o della TcPO₂, e l'estensione dell'infezione al piede (**fi**) come mostrato nella relativa tabella. La stratificazione del rischio di amputazione (**VL** = molto basso, **L** = basso, **M** = moderato, **H** = alto) si basa sulla combinazione di tutte e tre le componenti.

Riprodotta con permesso da⁴¹⁷.

8.1.1.2. Terapia medica

I pazienti con PAD devono ricevere una OMT completa, comprensiva di un programma di esercizio fisico sotto supervisione (SET) e delle modifiche dello stile di vita (Figure 10-12). Allo scopo di ridurre il rischio di MACE e MALE deve essere prescritto e seguito scrupolosamente un protocollo personalizzato di terapia farmacologica diretta dalle linee guida.

I pazienti con PAD hanno meno probabilità di ricevere una OMT rispetto ai pazienti con CAD⁴⁵⁰⁻⁴⁵². Per lo stile di vita generale e per la terapia farmacologica si rimanda alla Sezione 7.

8.1.1.2.1. Terapia fisica. Di recente è stato pubblicato un documento di consenso sull'esercizio fisico nei pazienti con PAD⁶². I pazienti sintomatici devono essere sottoposti a screening medico prima di iniziare qualsiasi programma di SET^{37,62}. Nei pazienti con PAD sintomatica, il SET è sicuro e migliora la PFWD al treadmill, la MWD, la deambulazione funzionale misurata sulla base della distanza percorsa al 6MWT, la HRQoL e la fitness cardiorespiratoria (Figura 13)^{294,453-463}. Non esistono dati a supporto dell'esercizio fisico per migliorare l'ABI^{457,458}. In linea di massima, il SET dovrebbe essere coordinato da uno specialista vascolare con supervisione delle sessioni di allenamento da parte di un fisiologo o un fisioterapista specializzato nell'esercizio clinico⁶². In Europa, il SET è generalmente sottoutilizzato^{464,465}.

Qualora il SET non sia disponibile, dovrebbe essere suggerito un programma di esercizio fisico a domicilio (HBET) (Figura 13), anche se ha una resa inferiore in termini di miglioramento della performance deambulatoria⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁹. L'HBET è sicuro e si possono ottenere risultati migliori se viene implementato il monitoraggio^{469,470}. Rispetto a nessuna forma di esercizio fisico, l'HBET migliora la capacità di deambulazione⁴⁷¹. Il SET dovrebbe essere praticato almeno 4 volte a settimana, per 30-60 min, prevedendo una durata del programma di allenamento di almeno 12 settimane^{37,58,59,454,472,473}. Per migliorare la capacità di deambulazione il paziente dovrebbe svolgere l'esercizio fino alla comparsa di claudicatio moderato-severa^{37,294,453,454,456-458,474}, anche se la prescrizione di un esercizio fino a quando non si sviluppi un forte dolore può essere di impedimento alla costanza e all'aderenza al programma di allenamento. Inoltre, è stato riportato che il miglioramento della performance deambulatoria può essere ottenuto anche con un dolore di claudicatio meno severo^{455,460}. Pertanto, si raccomanda di adottare un approccio flessibile, che tenga conto delle esigenze e delle preferenze del paziente⁶². Modalità di allenamento alternative, come l'allenamento di forza, l'arm cranking, la bicicletta o la combinazione di diverse modalità, si sono dimostrate efficaci nel migliorare la performance deambulatoria rispetto

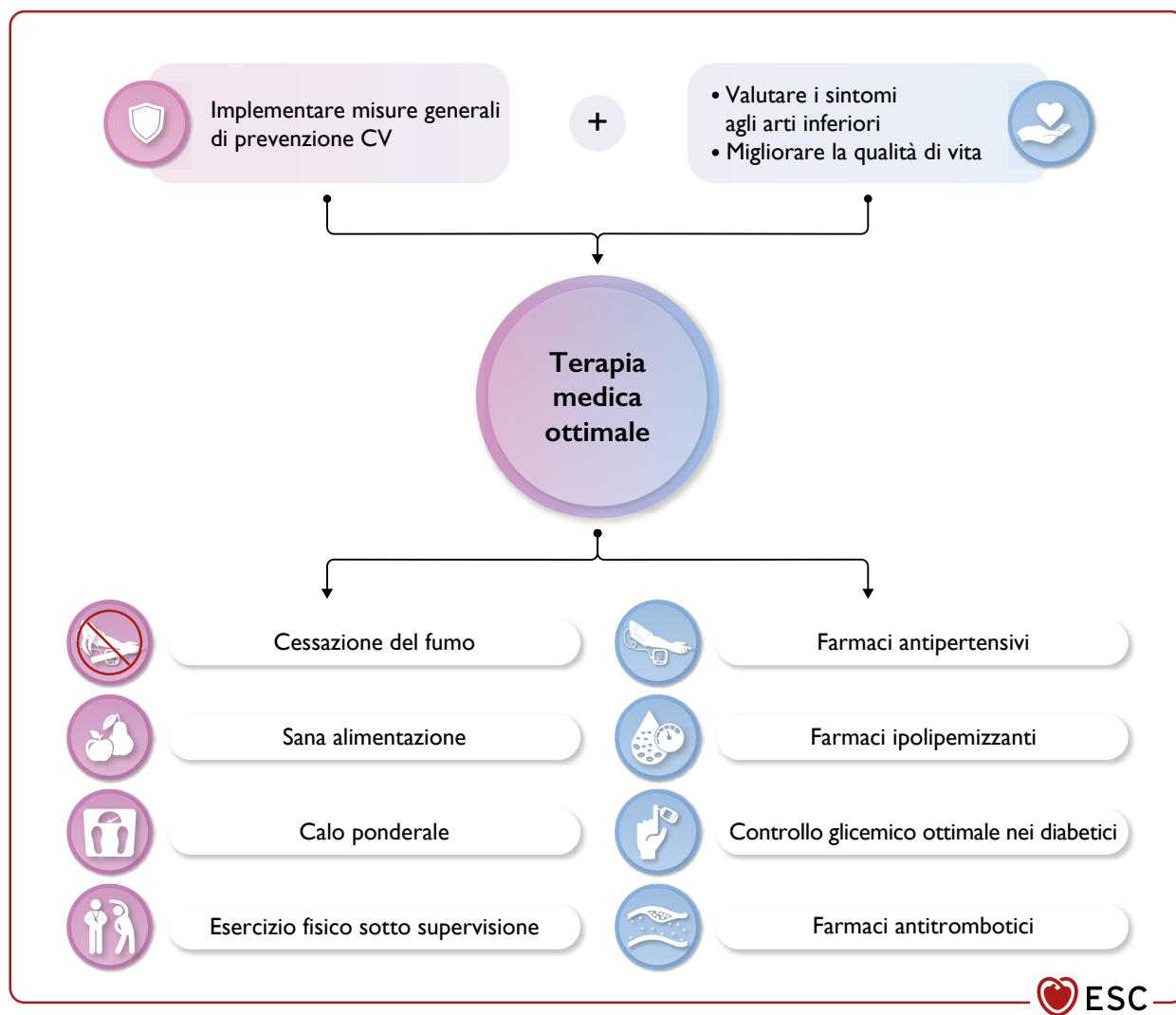


Figura 10. Terapia medica ottimale nei pazienti con arteriopatia periferica. CV, cardiovascolare.

alla camminata tradizionale, con effetti limitati per quanto riguarda la HRQoL⁴⁷⁵. Tuttavia, la forza di tali evidenze è bassa data le piccole dimensioni del campione e il rischio di bias⁴⁷⁵. L'esercizio fisico di intensità vigorosa (77-95% della frequenza cardiaca massima o un punteggio di 14-17 alla scala di percezione dello sforzo di Borg) è risultato associato al maggiore miglioramento della capacità deambulatoria e della fitness cardiorespiratoria^{294,457}. I programmi di allenamento dovrebbero iniziare ad un'intensità moderata-bassa aumentando gradualmente verso un'intensità vigorosa se ben tollerata⁶². Questo approccio consente di valutare la risposta del paziente e riduce al minimo le complicanze^{37,62}.

I dati sull'efficacia della terapia fisica sono più limitati nelle donne rispetto agli uomini. Le donne possono essere meno responsive rispetto agli uomini^{476,477}, anche se i dati disponibili non sono univoci⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹.

Il SET combinato con la rivascolarizzazione endovascolare migliora significativamente la capacità di deambulazione e la HRQoL, nonché riduce il rischio di reintervento^{482,483}. Recentemente è stato descritto un algoritmo per la terapia fisica nei

pazienti con PAD⁶².

8.1.1.2.2. *Trattamento farmacologico. Terapia antitrombotica PAD asintomatica*

I pazienti con PAD hanno un rischio CV molto elevato^{404,484}; ciononostante, in uno studio condotto in pazienti asintomatici con un ABI ≤ 0.95 , la terapia antiaggregante non ha avuto alcun effetto sull'incidenza di MACE o rivascolarizzazione⁴⁸⁵. Anche in un altro studio su pazienti con ABI ≤ 0.99 e diabete non sono state osservate differenze nel rischio di MACE o amputazione⁴⁸⁶. Tuttavia, questi dati non erano dotati di sufficiente potenza statistica per poter effettuare un'analisi per sottogruppi e non escludono la possibilità che l'aspirina possa fornire un beneficio nei soggetti ad aumentato rischio di eventi CV. In uno studio randomizzato che ha valutato l'aspirina nella prevenzione del cancro e delle CVD in pazienti diabetici senza arteriopatia nota, i MACE si sono verificati in una percentuale significativamente inferiore di pazienti del gruppo aspirina rispetto al gruppo placebo, ma a fronte di

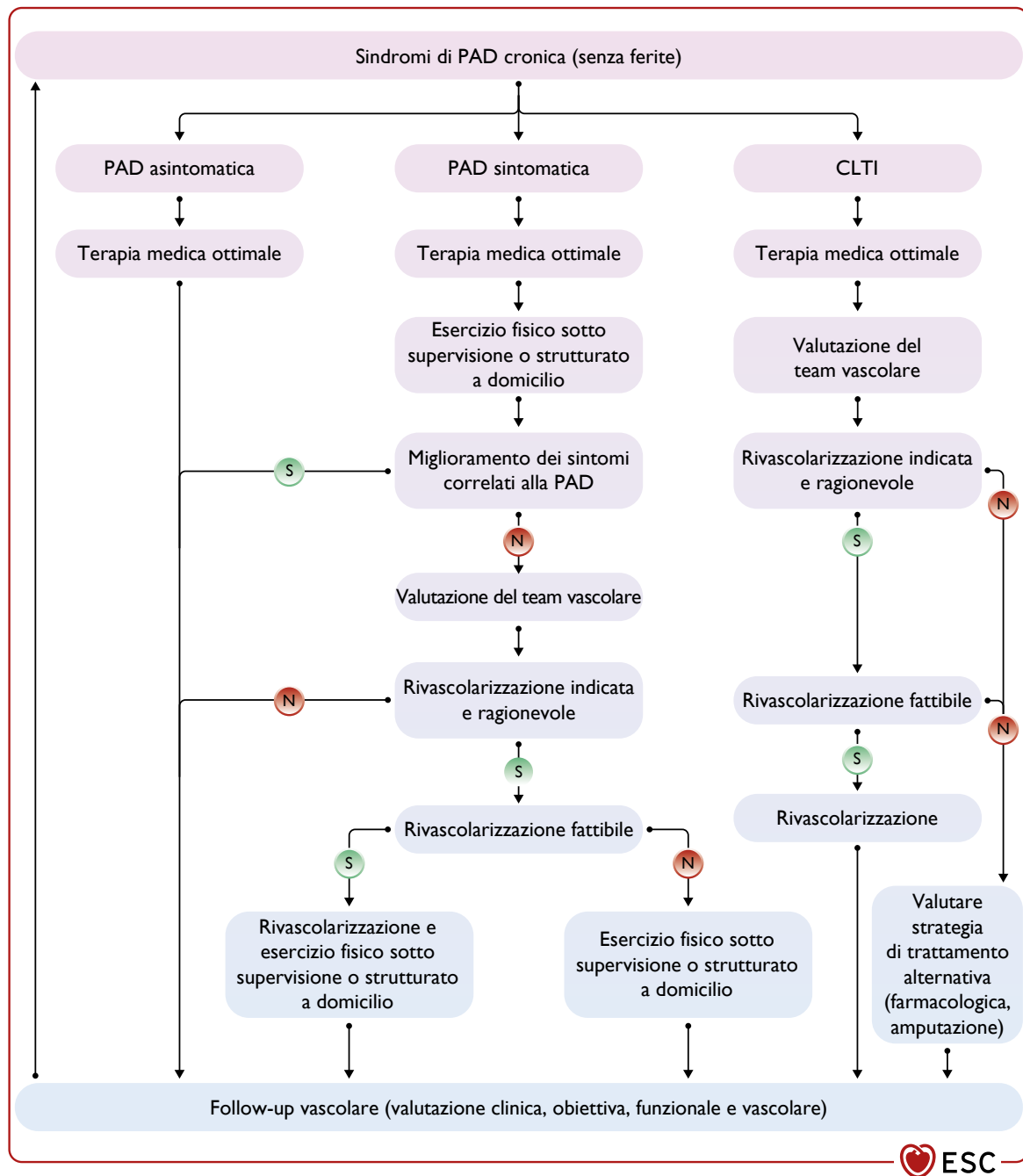


Figura 11. Algoritmo per il trattamento dell'arteriopatia periferica in assenza di ferite. CLTI, ischemia cronica critica degli arti; PAD, arteriopatia periferica.

una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori⁴⁸⁷. Nessuno studio randomizzato ha valutato l'effetto degli agenti antitrombotici nei pazienti con PAD ad alto rischio (es. con ABI <0.90 e altri fattori di rischio CV). La terapia antitrombotica non dovrebbe essere somministrata sistematicamente in pazienti con PAD asintomatica.

PAD sintomatica

Nei pazienti con PAD sintomatica, la terapia antitrombotica si associa ad un miglioramento della prognosi CV⁴⁸⁸⁻⁴⁹². Il clopidogrel sembrerebbe conferire un beneficio leggermente supe-

riore all'aspirina (Figura 14)^{493,494}. Nello studio EUCLID (Examination Use of ticagrelor In peripheral artery Disease), la singola terapia antiaggregante (SAPT) con ticagrelor non ha mostrato alcun beneficio aggiuntivo nella riduzione del rischio di MACE o di sanguinamento maggiore rispetto al clopidogrel⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷.

Nei pazienti con PAD, la duplice terapia antitrombotica con aspirina e rivaroxaban a dosaggio vascolare (2-5 mg bid) è risultata più efficace della sola aspirina, riducendo l'incidenza di MACE e MALE e prevenendo l'insorgenza di ischemia acuta degli arti (ALI), ma comportando un aumentato

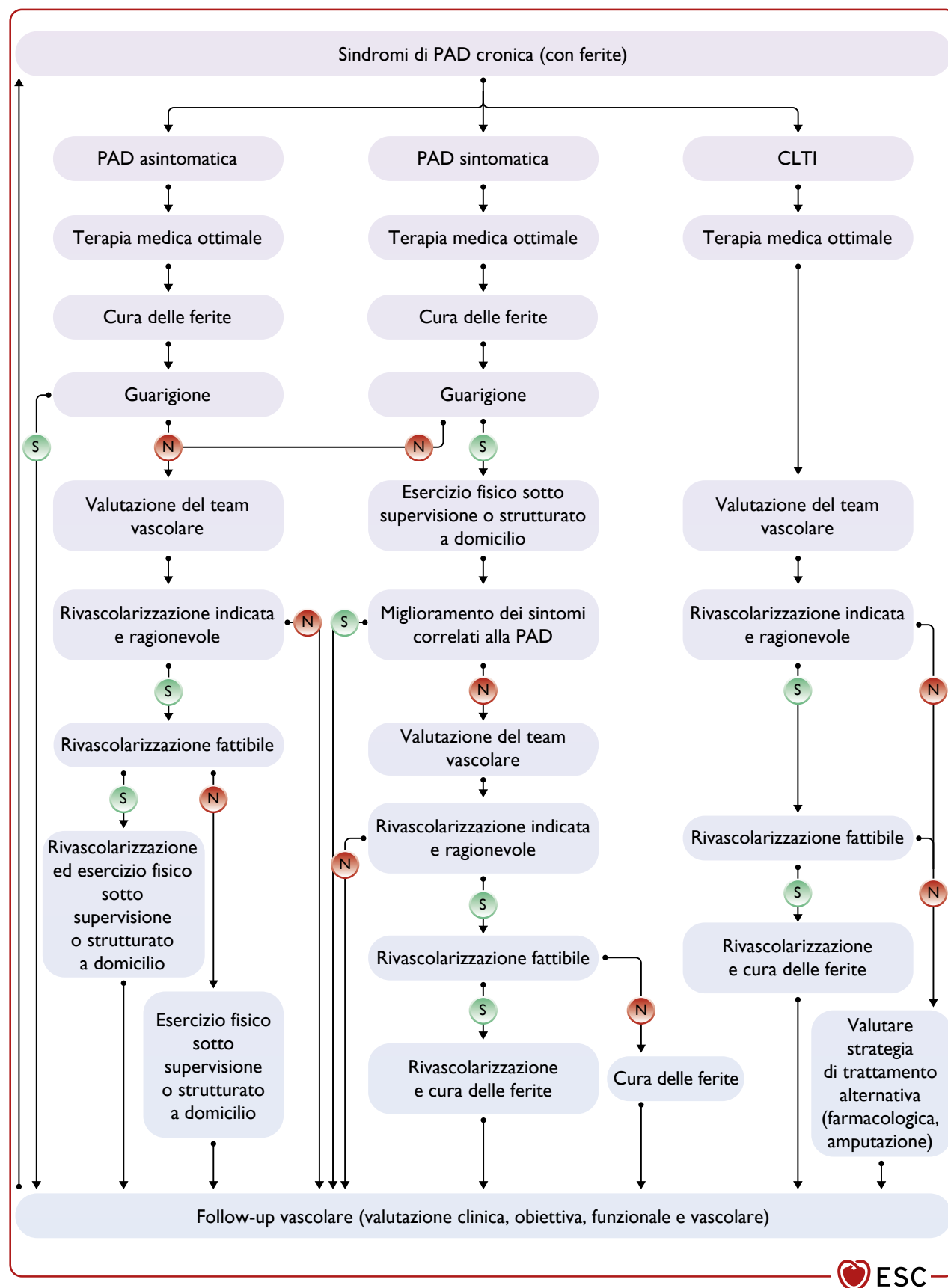


Figura 12. Algoritmo per il trattamento dell'arteriopatia periferica in presenza di ferite. CLTI, ischemia cronica critica degli arti; PAD, arteriopatia periferica.

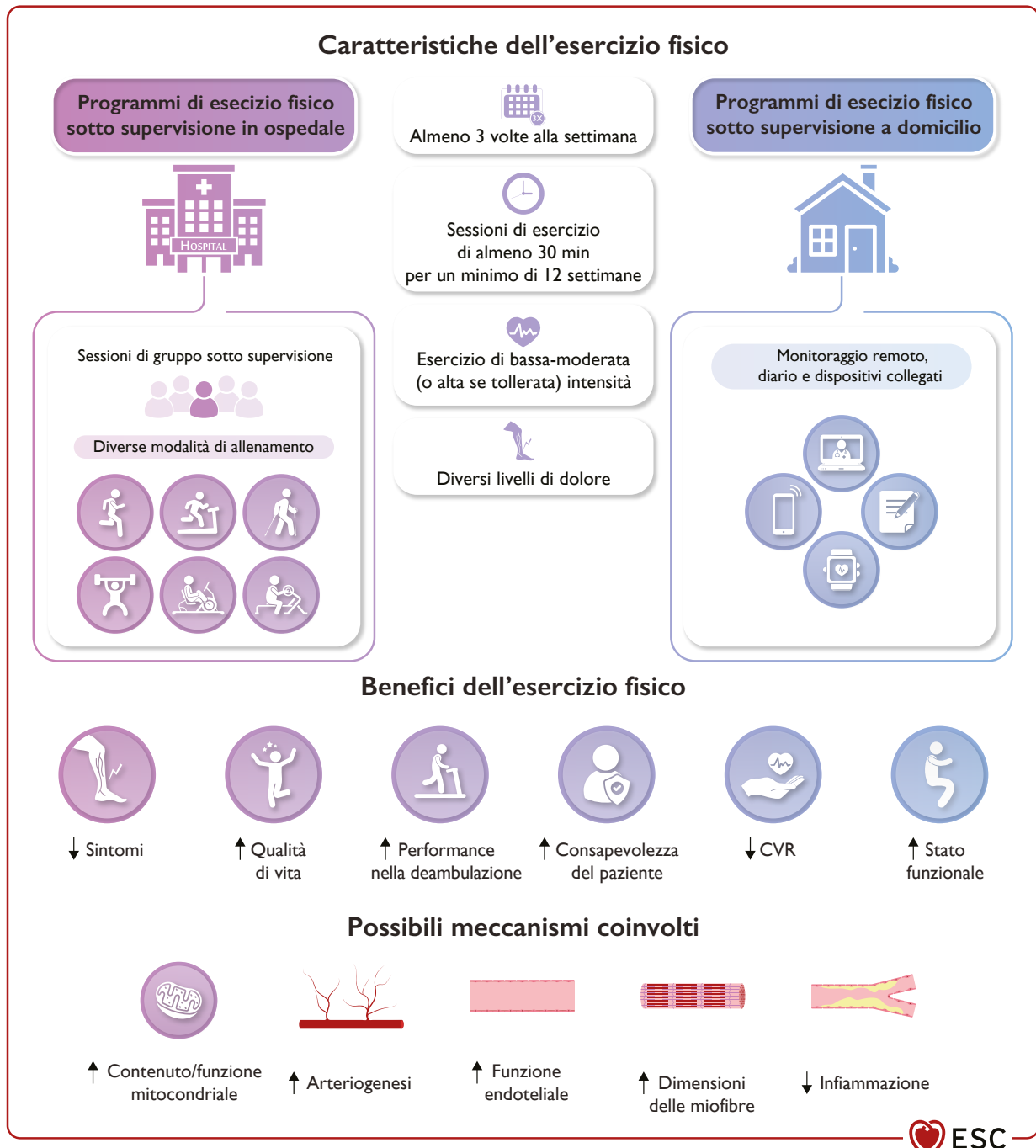


Figura 13. Caratteristiche dell'esercizio fisico e relativi benefici nei pazienti con arteriopatia periferica. CVR, rischio cardiovascolare.

rischio di sanguinamenti maggiori^{429,430,498,499}. Il maggior beneficio è stato osservato nei pazienti che presentano arti ad alto rischio (CLTI, pregressa amputazione o rivascolarizzazione) o comorbidità ad alto rischio (scompenso cardiaco [HF], diabete o PVD)⁴⁹⁸.

Esistono solamente pochissimi studi randomizzati a supporto dell'instaurazione della duplice terapia antiaggregante (DAPT) per 1-3 mesi dopo trattamento endovascolare^{500,501}. La DAPT non si associa ad una riduzione della mortalità CV o dei

MACE⁵⁰¹, ma sembra migliorare la pervietà senza aumentare il rischio di sanguinamento (Figura 15)⁵⁰²⁻⁵⁰⁴. La combinazione di aspirina 100 mg con rivaroxaban a dosaggio vascolare (2.5 mg bid), iniziata post-rivascolarizzazione, ha mostrato un'incidenza moderata ma significativamente inferiore di MALE e MACE rispetto alla sola aspirina^{490,505}, senza un aumento dei sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), ma con un aumento dei sanguinamenti maggiori secondo la classificazione ISTH

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

(International Society on Thrombosis and Haemostasis), in particolare quando la somministrazione di clopidogrel è stata protratta per oltre 1 mese⁵⁰⁶.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia con esercizio fisico nei pazienti con arteriopatia periferica (Tabella 5 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAD sintomatica si raccomanda il SET ^{294,453,456-458,462} .	I	A
Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare si raccomanda il SET come terapia adiuvante ^{482,483} .	I	A
Quando il SET non sia disponibile o fattibile dovrebbe essere preso in considerazione un programma strutturato e monitorato di HBET (contatto telefonico, diario, collegamento tramite dispositivi) ^{468,469,471} .	IIa	A
La camminata dovrebbe essere presa in considerazione quale modalità di allenamento di prima scelta. Quando l'esercizio fisico con un programma di camminata non sia possibile dovrebbero essere prese in considerazione modalità di esercizio alternative (allenamento di forza, arm cranking, bicicletta o la combinazione di diverse modalità di allenamento) ⁴⁷⁵ .	IIa	A
L'esercizio fisico basato sulla camminata ad alta intensità (77-95% della frequenza cardiaca massima o un punteggio di 14-17 alla scala di percezione dello sforzo di Borg) dovrebbe essere preso in considerazione per migliorare la capacità di deambulazione, mentre l'esercizio fisico ad alta intensità (mediante diverse modalità di allenamento aerobico) dovrebbe essere preso in considerazione per migliorare la capacità cardiorespiratoria ^{294,457} .	IIa	A
Dovrebbe essere presa in considerazione una frequenza di allenamento di almeno 3 volte alla settimana, con sessioni di allenamento della durata di almeno 30 min per un minimo di 12 settimane ⁴⁷² .	IIa	B
Nei pazienti con PAD può essere preso in considerazione l'esercizio fisico fino alla comparsa di claudicatio moderata-severa per migliorare la capacità di deambulazione ^{37,454,456,458} , per quanto un miglioramento può essere conseguito anche con dolore da claudicatio di severità inferiore (in condizioni di dolore lieve-basso o in assenza di dolore) ^{455,460} .	IIb	B
In base alla tolleranza del paziente può essere preso in considerazione di aumentare progressivamente (ogni 1-2 settimane) il carico di allenamento ^{37,62} .	IIb	C

HBET, esercizio fisico a domicilio; PAD, arteriopatia periferica; SET, esercizio fisico sotto supervisione.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con arteriopatia periferica (Tabella 6 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante con sola aspirina (range 75-160 mg/die) o solo clopidogrel (75 mg/die) per ridurre il rischio di MACE ⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰ .	I	A
Nei pazienti con PAD ad alto rischio ischemico ^c e rischio emorragico non elevato ^d dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die) ^{429,498,499} .	IIa	A
Nei pazienti con PAD non ad alto rischio emorragico che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione degli arti inferiori dovrebbe essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die) ^{490,505} .	IIa	B
La terapia antiaggregante con solo clopidogrel (75 mg/die) può essere presa in considerazione al posto dell'aspirina per ridurre il rischio di MI, ictus e morte vascolare ^{493,494} .	IIb	B
In assenza di controindicazioni, nei pazienti diabetici con PAD asintomatica può essere presa in considerazione l'aspirina (75-100 mg) per la prevenzione primaria ^{419,487} .	IIb	A
La DAPT per almeno 1 mese post-rivascolarizzazione può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di eventi agli arti ^{500,501,503,513,514} .	IIb	B
Nei pazienti con PAD non è raccomandata la DAPT a lungo termine ⁴⁸⁹ .	III	A
Nei pazienti con PAD non è raccomandata la monoterapia con anticoagulanti orali (a meno che non sussista altra indicazione) ⁵¹⁵ .	III	A
Nei pazienti con PAD non è raccomandato l'impiego routinario di ticagrelor ⁴⁹⁵ .	III	A
Nei pazienti con PAD asintomatica senza segni di ASCVD clinicamente rilevante non è raccomandato il trattamento sistematico con farmaci antiaggreganti ⁴⁸⁵ .	III	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; bid, due volte al giorno; DAPT, duplice terapia antiaggregante; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; MI, infarto miocardico; PAD, arteriopatia periferica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cAlto rischio ischemico: pregressa amputazione, ischemia critica degli arti, pregressa rivascolarizzazione, comorbidità ad alto rischio (scompenso cardiaco, diabete, malattia vascolare con interessamento di due o più distretti vascolari), eGFR <60 ml/min/1.73 m².

^dAlto rischio emorragico: paziente dializzato o con disfunzione renale (eGFR <15 ml/min/1.73 m²), sindrome coronarica acuta negli ultimi 30 giorni, storia di emorragia intracranica, ictus o TIA, sanguinamento in atto o clinicamente significativo.

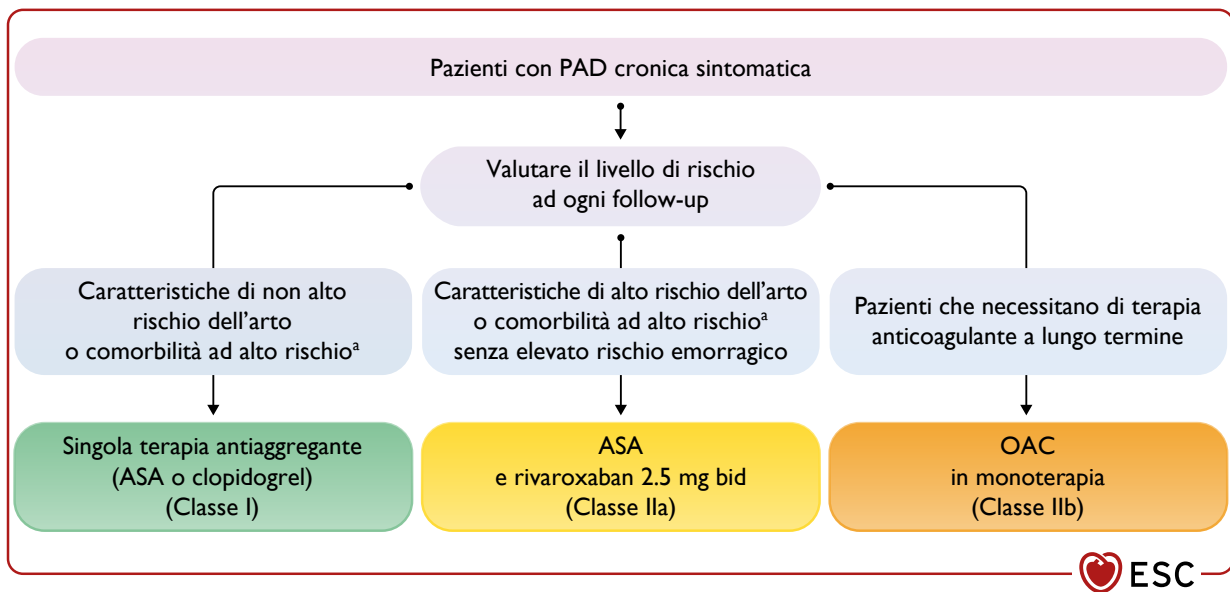


Figura 14. Terapia antitrombotica a lungo termine nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica.

ASA, aspirina; bid, due volte al giorno; OAC, anticoagulante orale; PAD, arteriopatia periferica.

^aCaratteristiche di alto rischio dell'arto: pregressa amputazione, ischemia critica degli arti, pregressa rivascolarizzazione, comorbilità ad alto rischio (scompenso cardiaco, diabete, malattia vascolare con interessamento di due o più distretti vascolari, disfunzione renale moderata: velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1.73 m²).

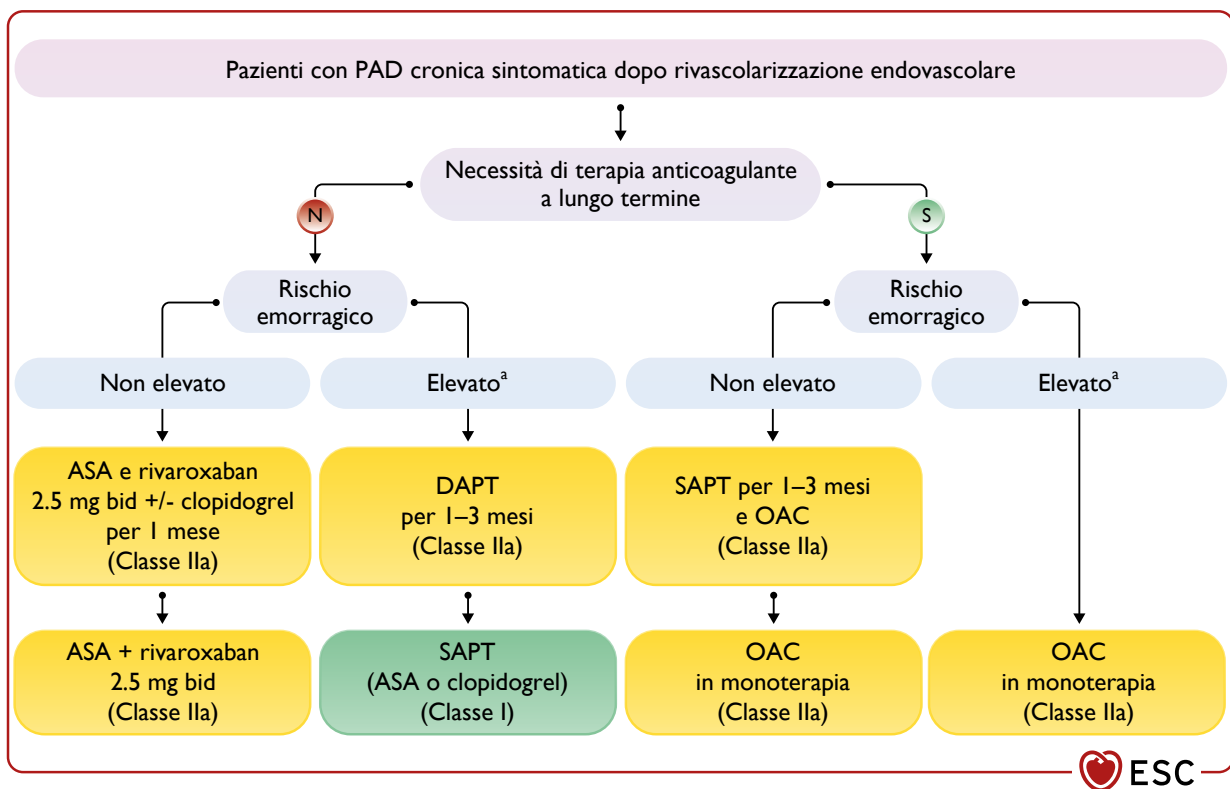


Figura 15. Pazienti con arteriopatia periferica cronica sintomatica dopo rivascolarizzazione endovascolare.

ASA, aspirina; bid, due volte al giorno; DAPT, duplice terapia antiaggregante; OAC, anticoagulante orale; PAD, arteriopatia periferica; SAPT, singola terapia antiaggregante.

^aAlto rischio emorragico: paziente dializzato o con disfunzione renale (velocità di filtrazione glomerulare <15 ml/min/1.73 m²), sindrome coronarica acuta negli ultimi 30 giorni, storia di emorragia intracranica, ictus o attacco ischemico transitorio, sanguinamento in atto o clinicamente significativo.

I pazienti con CLTI sono ad alto rischio di MACE e MALE^{429,431,507}, ma per questa categoria di pazienti non esistono evidenze solide a favore di una specifica strategia antitrombotica per la conservazione del graft venoso. La DAPT con clopidogrel e aspirina non si è dimostrata superiore all'aspirina in monoterapia nei pazienti con bypass sotto il ginocchio (BTK)⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰. Gli antagonisti della vitamina K (VKA) possono essere presi in considerazione per condotti ad alto rischio ma a basso rischio di sanguinamento⁵⁰⁹.

La DAPT conferisce dei benefici nei pazienti con condotto protesico (in termini di occlusione, rivascolarizzazione, amputazione o morte), senza aumentare il rischio di sanguinamenti maggiori⁵¹⁰. Gli AVK con un valore di international normalized ratio (INR) di 3-4.5 conferiscono un lieve beneficio nei pazienti con condotti venosi, ma a fronte di un rischio, rispettivamente, 1.9 e 1.3 volte più elevato di sanguinamento maggiore e fatale⁵⁰⁹. In uno studio è stato riportato che gli AVK si associano ad una pervietà prolungata del graft protesico a rischio per scarso "run-off"⁵¹¹.

L'OAC è opportuna nei pazienti affetti da PAD quando sussista un'indicazione per altri motivi (fibrillazione atriale [AF] o sostituzione di protesi valvolare meccanica)⁵¹². La SAPT aggiuntiva dopo trattamento endovascolare dovrebbe essere di breve durata.

Terapia farmacologica per ridurre il deficit di deambulazione

Il verapamil⁵¹⁶, le statine^{517,518}, gli agenti antiaggreganti ed i prostanoidei (prostaglandine I₂ ed E₁)⁵¹⁹ possono alleviare la compromissione della deambulazione nei pazienti con PAD sintomatica. Inoltre, alcuni farmaci, come il cilostazolo, il naftidrofuril, la pentossifillina, il buflomedil, la carnitina e la propionil-L-carnitina, sembrerebbero in grado di aumentare la distanza di cammino percorsa nei pazienti con IC senza influire sulla salute CV^{339,520}. In linea generale, il loro beneficio oggettivo è limitato, da lieve a moderato, ed estremamente variabile³³⁹. Il beneficio aggiuntivo di questi farmaci quando somministrati congiuntamente ad antitrombotici, antipertensivi e statine è tuttora da definire.

Il cilostazolo, un inibitore della fosfodiesterasi di tipo III, ha determinato un miglioramento della MWD rispetto al placebo e alla pentossifillina⁵²⁰⁻⁵²². In un'analisi Cochrane, il cilostazolo alla dose di 100 mg bid è risultato associato ad un aumento della MWD del 76%⁵²¹, mentre in un'altra revisione è stato riportato un miglioramento medio del 25%⁵²⁰. Il cilostazolo esercita anche effetti antiaggreganti, ma occorre cautela quando somministrato in combinazione con altri trattamenti anticoagulanti e antiaggreganti⁵²² in quanto può comportare un rischio più elevato di complicanze emorragiche⁵²³.

Il trattamento con naftidrofuril ossalato, testato in pazienti con IC⁵²⁴, è risultato associato ad un aumento medio della MWD del 74% e ad un miglioramento dell'HRQoL^{524,525}. In una revisione sistematica è stato riportato un miglioramento medio della MWD del 60% rispetto al placebo⁵²⁰. Tuttavia, in considerazione dei risultati non univoci relativi anche ad altri farmaci, come i prostanoidei, la pentossifillina, la L-arginina, il buflomedil o il *Ginkgo biloba*, allo stato attuale tali terapie non sono raccomandate nei pazienti con IC^{519,526,527}.

8.1.1.2.3. Rivascolarizzazione di lesioni aorto-iliache. Le lesioni aorto-iliache possono essere trattate mediante approccio endovascolare o chirurgico a seconda della morfologia della lesione e del rischio del paziente. La pervietà a lungo termine con un basso rischio di complicanze può essere ottenuta me-

diate angioplastica con palloncino con o senza impianto di stent in arteria iliaca esterna o con impianto di stent primario in arteria iliaca comune⁵²⁸. In una metanalisi che ha valutato l'outcome della chirurgia a cielo aperto vs il trattamento endovascolare di lesioni aorto-iliache (TASC II C-D), la morbilità e la mortalità a breve termine sono risultate a favore dell'approccio endovascolare, mentre la pervietà primaria precoce e a medio termine è risultata a favore della chirurgia a cielo aperto, con una pervietà secondaria analoga in tutti i gruppi.

8.1.1.2.4. Rivascolarizzazione di lesioni femoro-poplitee. In caso di indicazione alla rivascolarizzazione è da prediligere in prima istanza il trattamento endovascolare, anche nel caso di lesioni complesse, specie nei pazienti ad alto rischio chirurgico^{119,529-531}.

Il trattamento endovascolare può rivelarsi più problematico in termini di pervietà e durabilità a lungo termine quando eseguito a livello del distretto femoro-popliteo, in particolare dopo posizionamento di stent in arterie altamente mobili. In coorti di pazienti con lesioni complesse l'impiego dei palloncini medicati ha determinato un miglioramento della pervietà a lungo termine⁵³². Per quanto riguarda i dispositivi a rilascio di paclitaxel, i risultati sfavorevoli di una metanalisi hanno portato la Food and Drug Administration (FDA) statunitense a limitarne l'utilizzo⁵³³. Di conseguenza, sono stati valutati i dati derivati da database nazionali di ampie dimensioni, i quali non hanno confermato il rischio di mortalità. La FDA ha rivisto pertanto la sua posizione e il trattamento a rilascio di farmaco è ora considerato una strategia di trattamento sicura ed efficiente per il trattamento delle lesioni femoro-poplitee⁵³⁴⁻⁵³⁸.

Un approccio mediante chirurgia a cielo per il trattamento di lesioni femoro-poplitee dovrebbe essere preso in considerazione quando sia disponibile una vena autologa (es. vena grande safena [GSV]) e quando il paziente mostri un basso rischio chirurgico, nonché nel caso di lesioni complesse previa discussione in team multidisciplinare.

8.1.1.2.5. Rivascolarizzazione dell'arteria sotto il ginocchio. Nei pazienti con IC severa sottoposti a trattamento endovascolare dell'arteria femoro-poplitea, in caso di grave compromissione dell'efflusso può essere preso in considerazione di eseguire contestualmente il trattamento delle arterie BTK⁵³⁹.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica asintomatica o sintomatica (indicazioni generali)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAD sintomatica, dopo un periodo di 3 mesi di OMT ed esercizio fisico, si raccomanda di valutare la QoL correlata alla PAD ¹¹⁹ .	I	B
Si raccomanda di definire la modalità e il tipo di rivascolarizzazione in base alla sede anatomica delle lesioni, alla morfologia delle lesioni e alle condizioni generali del paziente ¹¹⁹ .	I	C
Nei pazienti con PAD sintomatica e compromissione della QoL correlata alla PAD dopo un periodo di 3 mesi di OMT ed esercizio fisico, può essere preso in considerazione l'intervento di rivascolarizzazione ^{465,540} .	IIB	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'intervento di rivascularizzazione al solo scopo di prevenire la progressione verso la CLTI non è raccomandato nei pazienti con PAD ⁵⁴¹⁻⁵⁴⁴ .	III	B
L'intervento di rivascularizzazione non è raccomandato nei pazienti con PAD asintomatica ^{119,529} .	III	C

CLTI, ischemia cronica critica degli arti; OMT, terapia medica ottimale; PAD, arteriopatia periferica; QoL, qualità di vita.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica (in base al distretto vascolare)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In presenza di lesioni femoro-poplitee, il trattamento con impianto di stent medicato dovrebbe essere preso in considerazione quale strategia di prima scelta ⁵³⁴⁻⁵³⁷ .	Ila	A
In presenza di lesioni iliache dovrebbe essere presa in considerazione l'angioplastica con palloncino con o senza impianto di stent nell'arteria iliaca esterna o con impianto di stent primario nell'arteria iliaca comune ⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁸ .	Ila	B
In presenza di lesioni femoro-poplitee, in caso di indicazione alla rivascularizzazione dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento endovascolare ^{119,529-531} .	Ila	B
In presenza di lesioni femoro-poplitee, in caso di indicazione alla rivascularizzazione, nei pazienti a basso rischio chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia a cielo aperto quando possa essere utilizzata una vena autologa (es. GSV) ^{119,529} .	Ila	C
Nei pazienti con IC severa candidati a rivascularizzazione endovascolare femoro-poplitea può essere preso in considerazione di eseguire contestualmente il trattamento delle arterie BTK ^{549,550} .	IIb	C

BTK, sotto il ginocchio; GSV, vena grande safena; IC, claudicatio intermittens.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.1.1.3. Follow-up

I pazienti con PAD asintomatica e sintomatica hanno un rischio più elevato di andare incontro ad un aggravamento dei sintomi agli arti⁴²⁷ e di mortalità e morbidità CV^{419,431,551}. Il follow-up post-rivascularizzazione è fondamentale per monitorare il miglioramento della perfusione, tenere sotto controllo i CVRF, ottimizzare l'aderenza alla terapia farmacologica, identificare la progressione della malattia e valutare la salute mentale e la capacità funzionale. Il follow-up dovrebbe essere effettuato da parte di medici esperti nelle cure vascolari, anche se allo stato attuale non esistono protocolli specifici^{128,552}. I dati di follow-up nei pazienti con PAD asintomatica sono limitati⁵⁵³. Nei pazienti con PAD sintomatica o sottoposti ad intervento, si consiglia un follow-up annuale, comprensivo della determinazione dell'ABI/TBI e dell'esecuzione della DUS in caso di aggravamento dei sintomi o di sintomi di nuova insorgenza.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazione per il follow-up dei pazienti con arteriopatia periferica

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PAD si raccomanda di eseguire follow-up periodici, almeno una volta l'anno, valutando lo stato clinico e funzionale, l'aderenza alla terapia, i sintomi agli arti ed i CVRF, prevedendo un esame DUS quando opportuno ^{553,554} .	I	C

CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; PAD, arteriopatia periferica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.1.2. Ischemia cronica critica degli arti

8.1.2.1. Presentazione clinica e diagnosi

Per CLTI si intende un'ipoperfusione cronica degli arti inferiori responsabile del dolore ischemico a riposo, o la presenza di ulcere o gangrena non cicatrizzanti (tipicamente presenti nei segmenti distali)^{555,556}. Il dolore ischemico a riposo colpisce principalmente l'avampiede e si aggrava in posizione supina, mentre a gamba abbassata si verifica un alleviamento dei sintomi ischemici.

8.1.2.1.1. Definizione. La CLTI deve essere presa in considerazione in presenza di uno dei seguenti segni o sintomi clinici agli arti inferiori:

- Dolore ischemico a riposo
- Ferita agli arti inferiori che non cicatrizza nell'arco di 2 settimane
- Gangrena degli arti inferiori.

Per guidare la diagnosi nei pazienti con sospetta CLTI possono essere utilizzati i seguenti criteri emodinamici:

- Pressione alla caviglia <50 mmHg
- TP <30 mmHg
- TcPO₂ <30 mmHg.

8.1.2.1.2. Valutazione iniziale e rischio di amputazione. Nei pazienti con CLTI, gli step diagnostici iniziali comprendono l'esame clinico e la valutazione della perfusione degli arti mediante misurazioni emodinamiche. Per quanto riguarda la valutazione emodinamica nella CLTI, i valori di ABI possono risultare nella norma o erroneamente elevati a causa di arterie non comprimibili correlate alla sclerosi mediale (comune nel diabete o nella CKD)⁵⁵⁷, a cui si può ovviare stimando i valori di ABI sulla base delle forme d'onda Doppler¹²⁴. Pertanto, la pressione standard alla caviglia da sola potrebbe non essere affidabile nello stimare il rischio di perdita dell'arto^{441,558}. Inoltre, un'ampia percentuale di pazienti con ulcere può presentare lesioni sotto la caviglia⁴⁴⁰. Nei pazienti con CLTI dovrebbero essere determinati anche i valori di TP, TBI o TcPO₂^{90,441,559}.

In particolare, nei pazienti con CLTI dovrebbe essere applicato il sistema di classificazione WIfI. Oltre alla perfusione degli arti, per determinare il rischio individuale di amputazione la classificazione WIfI include le dimensioni della ferita e l'estensione dell'infezione del piede^{417,444-446}.

8.1.2.1.3. Imaging. In tutti i pazienti con CLTI è assolutamente necessario eseguire un esame di imaging vascolare completo nell'ottica di valutare le opzioni di rivascularizzazione. La CLTI colpisce frequentemente più di un segmento arterioso

degli arti inferiori, coinvolgendo nella maggior parte dei casi le arterie infra-poplitee (BTK e arterie sotto la caviglia). Mentre l'imaging non invasivo (DUS, CTA, MRA) fornisce risultati affidabili per le arterie sopra il ginocchio, l'imaging delle arterie BTK, specialmente sotto la caviglia, può essere più complesso per la presenza di severa calcificazione^{448,560,561}. Pertanto, nella CLTI dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire anche la DSA con visualizzazione mirata del piede per valutare le arterie BTK⁵⁶⁰. La DSA deve essere eseguita anche nei pazienti non candidati a rivascolarizzazione al fine di prevenire amputazioni non necessarie o di ridurre al minimo l'estensione dell'amputazione^{560,562}.

8.1.2.1.4. Valutazione del rischio di mortalità. Nei pazienti con CLTI si riscontrano tassi di mortalità per tutte le cause e di eventi di MI più di 2 volte superiori rispetto a pazienti non selezionati con valori di ABI ≤ 0.90 ⁴³¹.

Nei pazienti con CLTI sottoposti a rivascolarizzazione, la fase post-intervento in particolare si associa a un aumentato rischio di MALE e MACE⁵⁶³; pertanto la gestione di questi pazienti dovrebbe prevedere una valutazione individualizzata del rischio periprocedurale. Relativamente al rischio periprocedurale, i pazienti possono essere classificati a rischio procedurale medio (mortalità periprocedurale $<5\%$ e sopravvivenza a 2 anni $>50\%$) o ad alto rischio procedurale (mortalità periprocedurale $\geq 5\%$ e sopravvivenza a 2 anni $\leq 50\%$)^{564,565}.

Oltre alla rivascolarizzazione, è necessario tenere in considerazione che l'amputazione degli arti inferiori si associa a tassi di mortalità a 30 giorni che raggiungono anche il 22%⁵⁶⁶.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ischemia cronica critica degli arti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per il salvataggio dell'arto nei pazienti con CLTI è raccomandata la rivascolarizzazione ^{564,567} .	I	B
Per il salvataggio dell'arto si raccomanda di identificare tempestivamente la presenza di CLTI con successivo invio al team vascolare ^{417,560} .	I	C
Nei pazienti con CLTI dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire i test di imaging dell'intero arto interessato ⁵⁶⁰ .	Ila	C

CLTI, ischemia cronica critica degli arti.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.1.2.2. Terapia medica

La CLTI si associa ad un elevato rischio di eventi ischemici^{429,431}, pertanto in questi pazienti è assolutamente necessario instaurare la OMT.

Inoltre, occorre prevedere la gestione del dolore a riposo, la cura ottimale delle ferite e il controllo delle infezioni. Allo scopo di prevenire la necessità di amputazione dovrebbe essere coinvolto un team vascolare, con la partecipazione di almeno uno specialista vascolare, un chirurgo vascolare e un radiologo⁵⁶⁸. L'allenamento fisico degli arti inferiori è controindicato fino a quando non si ottenga la guarigione delle ulcere e, per facilitare la guarigione, dovrebbe essere assicurata un'ottimale riduzione del carico. A seconda dell'estensione dell'infezione, possono essere sufficienti gli antibiotici orali, ma in caso di infezione estesa con segni sistemici di infiam-

mazione, può essere necessario il ricovero per la somministrazione di antibiotici per via endovenosa (e.v.)^{569,570}.

Non esistono evidenze di buona qualità a favore di una particolare medicazione delle ferite rispetto ad un'altra, ma in pazienti selezionati i trattamenti individualizzati con medicazione antimicrobica⁵⁷¹, all'argento⁵⁷², al collagene⁵⁷³, a base di miele o iodio⁵⁷⁴, con plasma ricco di piastrine o con terapia a pressione negativa^{575,576} possono accelerare la guarigione delle ferite, abbreviare la degenza ospedaliera e prevenire le amputazioni. In caso di sospetta infezione profonda è necessario eseguire una radiografia o la MRA per diagnosticare l'osteomielite, nel qual caso potrebbe essere necessario un ciclo più lungo di antibiotici⁵⁷⁷. Per il trattamento dell'osteomielite può essere previsto un regime antibiotico empirico da adattare in base alle colture (preferibilmente tissutali)⁵⁷⁸⁻⁵⁸¹.

In presenza di ulcere occorre valutare l'eziologia venosa e se sia percorribile la terapia endovenosa, mentre in caso di ulcere miste è necessaria la terapia compressiva post-rivascolarizzazione⁵⁸².

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con ischemia cronica critica degli arti (Tabella 7 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che i pazienti con CLTI siano gestiti da un team vascolare ⁵⁶⁸ .	I	C
Nei pazienti con CLTI e ulcere si raccomanda di minimizzare lo stress meccanico sui tessuti per facilitare la guarigione delle ferite ^{583,584} .	I	C
Si raccomanda di trattare le infezioni con terapia antibiotica ^{569,570} .	I	C
L'allenamento fisico degli arti inferiori non è raccomandato nei pazienti con CLTI e ferite ⁵⁸⁴ .	III	C

CLTI, ischemia cronica critica degli arti.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.1.2.3. Trattamento interventistico

8.1.2.3.1. Rivascolarizzazione. Nei pazienti con CLTI deve essere tentata la rivascolarizzazione allo scopo di ripristinare rapidamente il flusso al piede⁵⁸⁵⁻⁵⁸⁸. Tre RCT hanno confrontato la terapia endovascolare con la chirurgia a cielo aperto nel trattamento delle arterie infra-inguinali. Nello studio BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità o nella sopravvivenza libera da amputazione a 2 anni⁵⁸⁹, ma la chirurgia è risultata associata a un rischio significativamente minore di amputazione, morte o entrambi^{564,589}. Nello studio BEST-CLI (Best Endovascular versus Best Surgical Therapy for Patients with Critical Limb Ischemia) (follow-up mediano di 2.7 anni), l'incidenza di MALE o di morte è risultata inferiore nei pazienti in cui è stato utilizzato un segmento della GSV per la rivascolarizzazione chirurgica rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare. Nello stesso studio, l'outcome dei pazienti nei quali è stato utilizzato un condotto di bypass alternativo per la rivascolarizzazione chirurgica è risultato simile a quello dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare⁵⁶⁷.

Nello studio BASIL-2, che ha incluso pazienti sottoposti a rivascolarizzazione infra-poplitea, con o senza ulteriore procedura di rivascolarizzazione infra-inguinale prossimale, la ri-

vascolarizzazione endovascolare è risultata associata ad una migliore sopravvivenza libera da amputazione rispetto alla rivascularizzazione chirurgica, principalmente per effetto di un minor numero di decessi⁵⁹⁰. In ciascun paziente è importante prendere in considerazione entrambe le opzioni di rivascularizzazione⁵⁹¹, tenuto conto della complessità della regione anatomica coinvolta.

Malattia multilivello

Nei pazienti con CLTI si osserva frequentemente il coinvolgimento di differenti distretti arteriosi. Soprattutto nel caso di lesioni complesse deve essere effettuata una valutazione completa del paziente da parte di un team vascolare multidisciplinare, che tenga conto della presentazione clinica, della morfologia della lesione e del rischio periprocedurale, allo scopo di soppesare i rischi vs i benefici delle modalità di rivascularizzazione (endovascolare vs chirurgica)^{590,593-596}. Al fine di ripristinare rapidamente il flusso al piede è fondamentale un approccio strutturato. Possibilmente dovrebbe essere preso in considerazione il concetto di angiosoma, mirando all'area ischemica più colpita⁵⁹⁷. Quando non sia praticabile alcuna opzione di rivascularizzazione, può essere presa in considerazione l'arterializzazione transcatetere delle vene profonde⁵⁹⁸.

Malattia aorto-iliaca

L'approccio endovascolare rappresenta la prima scelta, solitamente impiegando stent metallici o medicati⁵⁹⁹⁻⁶⁰³. La chirurgia è riservata alle ostruzioni estese e alle lesioni trattate senza successo con procedura endovascolare⁶⁰⁴. La rivascularizzazione ibrida dovrebbe essere presa in considerazione in caso di occlusione dell'arteria femorale comune o dell'arteria femorale profonda con necessità di endoarteriectomia, nonché nella malattia da afflusso e/o efflusso suscettibile di terapia endovascolare. Le procedure ibride dovrebbero essere possibilmente eseguite in un'unica sessione operatoria⁶⁰⁵.

Malattia femoro-poplitea

Raramente la CLTI è correlata a lesioni isolate dell'arteria femorale superficiale, mentre è frequente il coinvolgimento femoro-popliteo in combinazione con la malattia aorto-iliaca o infra-poplitea. Nel 40% dei casi è necessario il ripristino del flusso lungo l'asse femoro-popliteo⁶⁰⁶. La strategia di rivascularizzazione deve essere selezionata in base alla complessità della lesione⁴²². Se si opta per la terapia endovascolare devono essere preservate le zone di atterraggio del graft. In caso di intervento di bypass, questo deve essere eseguito nel più breve tempo possibile utilizzando la vena safena⁵⁶⁷.

Malattia infra-poplitea

La malattia infra-poplitea estesa si osserva principalmente nei pazienti con diabete⁶⁰⁷⁻⁶¹⁰ e CKD^{611,612}, spesso associata a lesioni superficiali dell'arteria femorale. Nelle lesioni infra-poplitee corte, la terapia endovascolare rappresenta la modalità di trattamento preferenziale⁵⁹³. I palloncini medicati⁶⁰⁷ e l'impianto di stent metallici⁶¹³ non si sono dimostrati superiori all'angioplastica con solo pallone, anche se gli stent medicati possano essere utilizzati per lesioni prossimali di dimensioni relativamente piccole⁶¹⁴⁻⁶¹⁶.

8.1.2.3.2. Stimolazione del midollo spinale. La stimolazione del midollo spinale (SCS) può essere presa in considerazione

nel trattamento dei pazienti con CLTI nei quali non sia perseguibile alcuna opzione di rivascularizzazione. La SCS conferisce un modesto sollievo dal dolore e una riduzione dell'11% del tasso di amputazione rispetto alla gestione conservativa a 1 anno. Non è stato osservato alcun effetto nella guarigione delle ulcere e restano da definire i benefici in rapporto al costo elevato e alle possibili complicanze⁶¹⁷. I recenti progressi tecnologici nella neuromodulazione potrebbero verosimilmente accrescere il valore di questa modalità di trattamento⁶¹⁸.

8.1.2.3.3. Amputazione. L'amputazione minore, generalmente limitata all'avampiede, si rende spesso necessaria per la rimozione del tessuto necrotico e ha un impatto relativo sulla mobilità del paziente. La rivascularizzazione pre-amputazione migliora la guarigione delle ferite. Nei casi di necrosi estesa o gangrena infetta può essere preferibile l'amputazione primaria maggiore senza rivascularizzazione al fine di evitare complicanze. L'amputazione secondaria è indicata in caso di insuccesso della rivascularizzazione, quando non sia possibile il reintervento o in caso di persistente deterioramento dell'arto nonostante graft pervio e gestione ottimale. L'amputazione BTK con inserimento di una protesi consente una migliore mobilità. Nei pazienti allettati potrebbe essere preferibile l'amputazione sopra il ginocchio.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico dell'ischemia cronica critica degli arti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di eseguire la rivascularizzazione quanto prima possibile ⁵⁶⁴ .	I	B
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di utilizzare la vena autologa quale condotto preferenziale per l'intervento di bypass infra-inguinale ^{567,593} .	I	B
In caso di malattia vascolare multilivello si raccomanda di eliminare le ostruzioni all'afflusso quando vengono trattate le lesioni localizzate a valle.	I	C
Si raccomanda una valutazione del rischio individuale (soppesando il rischio procedurale individuale della rivascularizzazione endovascolare vs chirurgica) da parte di un team vascolare multidisciplinare.	I	C
Nei pazienti con CLTI che presentano vene autologhe preservate e un basso rischio chirurgico (mortalità perioperatoria <5%, sopravvivenza >50% a 2 anni) può essere preso in considerazione il bypass infra-inguinale ^{564,567,590} .	IIB	B
Nei pazienti con CLTI può essere preso in considerazione il trattamento endovascolare quale opzione di prima scelta, soprattutto se presentano un elevato rischio chirurgico o vene autologhe inadeguate ^{564,567,590} .	IIB	B

CLTI, ischemia cronica critica degli arti.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.1.2.4. Follow-up

Nei pazienti con CLTI si registra un'incidenza più elevata di eventi CV^{619,620}. Il follow-up dovrebbe essere mirato a valutare la condizione clinica CV generale, a prevenire l'insuccesso della rivascularizzazione e a monitorare la guarigione della ferita e lo stato dell'arto controlaterale. Dopo intervento di rivascularizzazione, è opportuno un controllo almeno su base annuale da parte di uno specialista vascolare esperto nella gestione della CLTI. In ragione della mancanza di evidenze, le raccomandazioni si basano in gran parte sul consenso e sull'opinione degli esperti¹²⁸.

L'incidenza di stenosi del graft venoso è del 20% ad 1 anno⁶²¹, ma trascorsi i primi 12 mesi in assenza di eventi, le complicanze tardive si verificano raramente⁶²². L'esame clinico, la misurazione dell'ABI (o del TBI) e la DUS devono essere eseguiti entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico di bypass e successivamente a 3, 6, 12 e 24 mesi¹²⁸.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con ischemia cronica critica degli arti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CLTI che sono stati sottoposti a rivascularizzazione si raccomanda di eseguire un follow-up periodico ^{552,626,627} .	I	C
Al follow-up si raccomanda di valutare lo stato clinico, emodinamico e funzionale, i sintomi agli arti, l'aderenza al trattamento ed i CVRF ^{552,625-628} .	I	C

CLTI, ischemia cronica critica degli arti; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Dopo trattamento endovascolare, l'incidenza di restenosi ed occlusione varia dal 5% nella regione pelvica ad oltre il 50% nelle arterie infra-poplitee^{623,624}. Rispetto alla chirurgia, non si osserva alcuna fase di plateau e il tasso di insuccesso rimane costante per almeno 5 anni. La sorveglianza comprende la valutazione clinica alla ricerca di sintomi o segni ricorrenti, la misurazione dell'ABI e l'esame DUS a seconda dell'esito del

primo check-up: se normale, la DUS è raccomandata in caso di ricomparsa dei sintomi; se sono invece presenti anomalie, alla valutazione iniziale si raccomanda di eseguire la DUS, oppure il reintervento o un follow-up con DUS più ravvicinato a seconda dei casi¹²⁸. Un valore di ABI <0.90 alla caviglia rilevato con DUS post-procedura costituisce fattore predittivo di guarigione subottimale della ferita, di rivascularizzazione della lesione target guidata dalla valutazione clinica e di MALE⁶²⁵.

Dopo la rivascularizzazione, si raccomanda uno stretto follow-up e la cura della ferita fino alla guarigione. Successivamente, devono essere programmati controlli annuali da parte di uno specialista vascolare esperto nella gestione della CLTI per verificare la presenza di sintomi, le condizioni del piede, l'ABI ed i CVRF, con determinazione della TP e della TcPO₂ se opportuno. I sintomi recidivanti possono anche essere dovuti alla progressione della malattia aterosclerotica sopra o sotto il sito di bypass o di angioplastica⁴²⁷.

8.1.3. Ischemia acuta degli arti**8.1.3.1. Presentazione clinica e diagnosi**

L'ALI è caratterizzata da un'improvvisa diminuzione della perfusione degli arti, potenzialmente dovuta a progressione della PAD, embolizzazione cardiaca/aortica, AD, trombosi del graft, aneurisma trombizzato, sindrome da intrappolamento dell'arteria poplitea, traumi, *phlegmasia cerulea dolens*, ergotismo, stati di ipercoagulabilità e complicanze iatrogene correlate alle procedure vascolari. La ALI è un'emergenza medica e il suo riconoscimento tempestivo è fondamentale per il successo del trattamento⁶²⁹⁻⁶³². I pazienti devono essere valutati rapidamente da uno specialista vascolare⁶³³ o trasferiti velocemente presso una struttura dotata di tali risorse.

I tempi ristretti sono dovuti al periodo in cui il muscolo scheletrico e i nervi tollerano l'ischemia – circa 4-6 h⁶³⁴. I sintomi agli arti inferiori possono comprendere sia dolore che perdita di funzionalità e più a lungo durano e più forti sono, meno sono le probabilità di salvataggio dell'arto.

8.1.3.1.1. Valutazione clinica. Il livello di emergenza e la scelta della strategia terapeutica dipendono dalla presentazione clinica, prevalentemente in funzione del deficit neurologico. All'esame clinico deve necessariamente essere valutata la du-

Tabella 9. Categorie cliniche di ischemia acuta degli arti.

Grado	Categoria	Perdita sensoriale	Deficit motorio	Segnale Doppler arterioso	Segnale Doppler venoso	Riempimento capillare	Biomarker	Prognosi
I	Vitale	Nessuna	Nessuno	Sì	Sì	Sì	Non elevati	Non a rischio immediato
IIA	A rischio marginale	Nessuna o minima (dita del piede)	Nessuno	No	Sì			Recuperabile se prontamente trattato
IIB	A rischio immediato	Estesa non solo alle dita del piede	Lieve-moderato	No	Sì			Recuperabile con immediata rivascularizzazione
III	Irreversibile	Profonda, completa (come da anestesia)	Paralisi profonda (rigidità)	No	No	No	Esageratamente elevati	Perdita tissutale maggiore, danno nervoso permanente inevitabile

Adattata con permesso da⁶⁴¹.

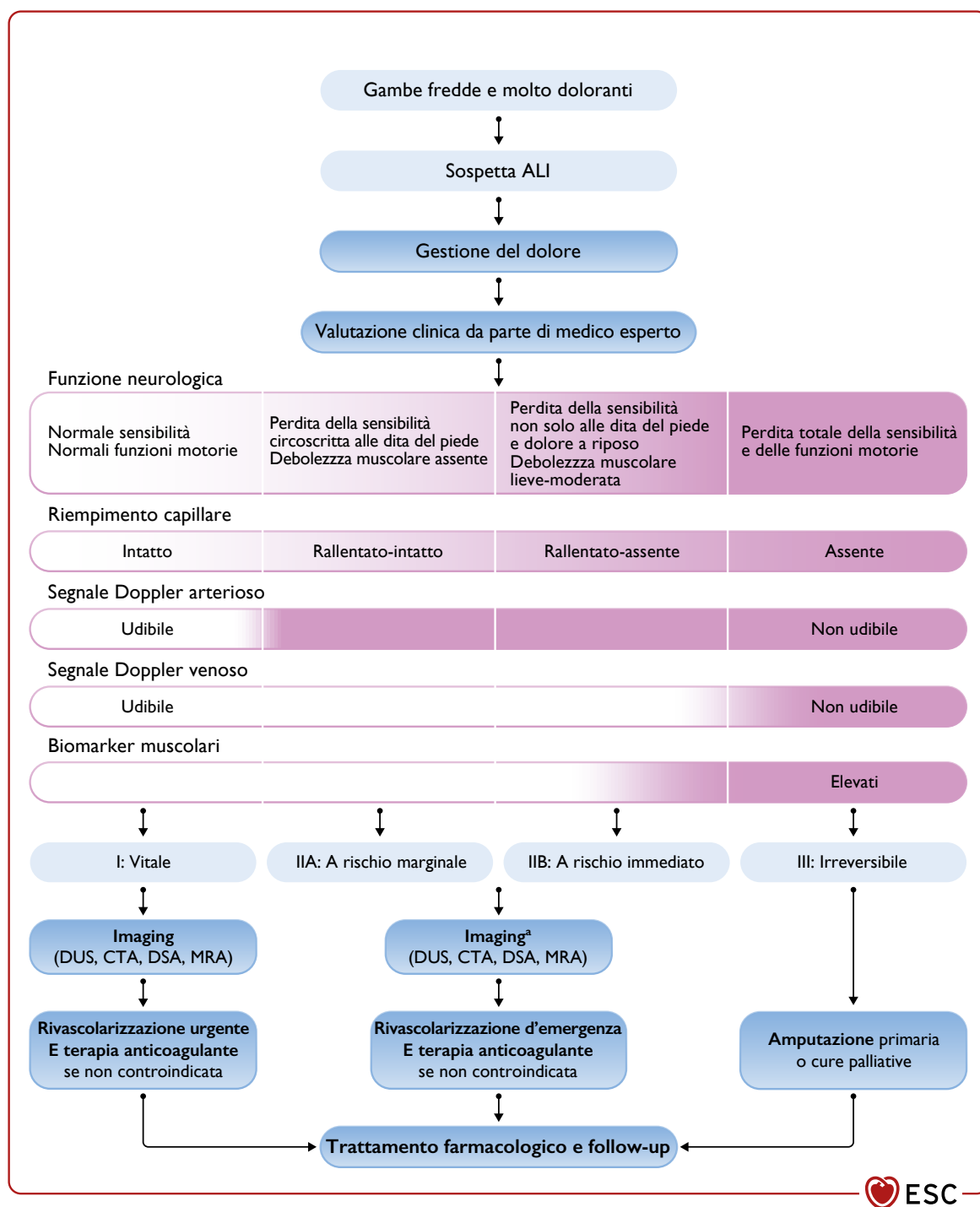


Figura 16. Gestione dell'ischemia acuta degli arti.

ALI, ischemia acuta degli arti; CTA, angio-tomografia computerizzata; DSA, angiografia a sottrazione digitale; DUS, eco-Doppler; MRA, angio-risonanza magnetica.

^aSenza differire il trattamento.

rata dei sintomi e la severità del deficit sensoriale e motorio per poter differenziare un arto a rischio da un arto non vitale. Il deficit neurologico (perdita sensoriale e soprattutto deficit motorio) sono segni indicativi di arto a rischio che comportano l'esecuzione dei test di imaging in emergenza e la rivascolarizzazione⁶³⁵. La presenza di deficit sensoriale severo e di pa-

ralisi renderà improbabile il salvataggio dell'arto. Le categorie cliniche di ALI sono riportate nella Tabella 9.

8.1.3.1.2. Imaging e test funzionali. La modalità di imaging dipende dalla disponibilità ed ha lo scopo di identificare la formazione di trombi e di valutare la severità emodinamica. In

base all'esperienza, alla disponibilità e alle preferenze locali, le diverse opzioni comprendono la DSA, la CTA, la DUS e la MRA con mezzo di contrasto⁶³⁶. La DUS è utile per stabilire l'urgenza del trattamento quando sia problematico valutare il deficit neurologico. La perdita del segnale arterioso sta ad indicare che l'arto è a rischio, viceversa se il segnale è presente l'arto può verosimilmente non essere a rischio immediato e si può effettuare la misurazione dell'ABI. L'assenza di segnale Doppler sia arterioso che venoso, unitamente ad un esteso deficit motorio, indica che l'arto può essere danneggiato in maniera irreversibile (non recuperabile)⁶³⁷. Inoltre, possono essere utili i biomarcatori di danno muscolare, come la creatinichinasi (CK) o la mioglobina, in quanto livelli elevati sono indicativi di rhabdmiolisi, rischio di amputazione⁶³⁸, insufficienza renale e mortalità⁶³⁹. Nell'ischemia degli arti, i valori di CK e mioglobina possono risultare meno elevati rispetto agli stati cronici, probabilmente per effetto del precondizionamento ischemico e dello sviluppo di circoli collaterali⁶⁴⁰.

8.1.3.2. Terapia medica

Una volta stabilita la diagnosi clinica la cura iniziale consiste nella somministrazione di analgesici, anticoagulanti e liquidi e.v., nonché potrebbe essere opportuno trattare gli stati di acidosi ed iperkaliemia. Per prevenire l'embolizzazione e la propagazione del trombo deve essere somministrata eparina non frazionata e.v. (5000 UI o 70-100 UI/kg in bolo, seguito da infusione continua con aggiustamento della dose in base alla risposta del paziente, monitorando il tempo di coagulazione attivato o il tempo di tromboplastina parziale attivato) o eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea (es. enoxaparina 1 mg/kg bid).

8.1.3.3. Trattamento chirurgico e interventistico

Nel caso di arto recuperabile è fondamentale la rivascolarizzazione d'urgenza. L'imaging diagnostico, quando non comporta un differimento dell'intervento, è raccomandato per guidare la terapia. Qualora si ritenga che l'arto non sia recuperabile, è indicata l'amputazione primaria o interventi per il sollievo immediato dei sintomi.

Possono essere adottate diverse modalità di rivascolarizzazione, come la terapia trombolitica con l'introduzione per via percutanea di un catetere, la trombectomia meccanica percutanea o la tromboaspirazione (con o senza terapia trombolitica) o la trombectomia chirurgica, il bypass e/o la riparazione arteriosa⁶⁴². Inoltre, ciascuna di queste modalità può essere eseguita da sola o in combinazione, a seconda del deficit neurologico, della durata, localizzazione, estensione ed eziologia dell'ischemia, delle comorbidità, del tipo di condotto (arterioso o graft) e dei rischi e degli outcome correlati al trattamento. Le attuali opzioni di trattamento endovascolare dell'ALI si accompagnano a tassi elevati di successo tecnico⁶²⁶. Per ridurre la morbidità e la mortalità è spesso preferibile in prima istanza un approccio endovascolare, soprattutto nei pazienti con comorbidità severe. L'estrazione del trombo, la tromboaspirazione e la trombectomia chirurgica sono indicate nei casi di deficit neurologico, mentre la terapia trombolitica mediante catetere è più appropriata nei casi meno severi senza deficit neurologico. La moderna trombectomia con catetere (CDT) si associa a tassi di amputazione a 12 mesi <10% nell'ALI di grado IIB secondo la classificazione di Rutherford⁶⁴³. In una metanalisi, la CDT per il trattamento dell'ALI non a rischio immediato ha mostrato un elevato successo angiografico, ma

l'outcome a lungo termine è risultato relativamente sfavorevole, con bassi tassi di pervietà e un rischio considerevole di amputazione maggiore⁶⁴⁴. La trombosi sistemica non ha alcun ruolo nel trattamento dei pazienti con ALI.

In una metanalisi è stato documentato che la CDT e il trattamento chirurgico si associano ad analoghi tassi di salvataggio dell'arto⁶⁴⁵. Alcune recenti analisi hanno evidenziato un beneficio dell'approccio endovascolare in termini di mortalità a parità di tassi di amputazione^{646,647}.

In uno studio di confronto tra trombectomia percutanea vs trombosi accelerata dagli ultrasuoni per la gestione iniziale dell'ALI non sono state riportate differenze in termini di amputazione, sanguinamento, successo clinico ed eventi avversi, con una pervietà primaria a 30 giorni rispettivamente dell'82% e 71%^{629,648,649}.

Dopo la rimozione del trombo, eventuali lesioni arteriose preesistenti devono essere trattate con approccio endovascolare o chirurgico a cielo aperto. In caso di trattamento chirurgico, questo dovrebbe essere possibilmente eseguito in sala ibrida dove sia possibile effettuare un imaging angiografico sufficientemente completo e iniziare la lisi locale in caso di coagulo residuo. Nei pazienti con ischemia di lunga durata deve essere eseguita la fasciotomia dei quattro compartimenti dell'arto inferiore allo scopo di prevenire la sindrome compartimentale post-riperfusion⁶³⁷. La gestione dell'ALI è illustrata nella Figura 16.

8.1.3.4. Follow-up

Dopo la rivascolarizzazione o l'amputazione deve essere valutato il successo emodinamico, deve essere ricercata l'eziologia dell'ALI e deve essere instaurata la OMT. Le statine migliorano l'outcome post-rivascolarizzazione^{552,630}. Tenuto conto che l'ALI è spesso causata da tromboembolia, per stabilire la terapia più appropriata, in particolare l'OAC, sono utili l'ECG Holter, l'ecocardiografia e l'imaging dell'aorta⁶⁵⁰. Inoltre, in caso di sospetto clinico, occorre tenere in considerazione altre sindromi protrombotiche, come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e la vasculite. Anche se esistono solamente limitate evidenze, l'inserimento dei pazienti con PAD dopo rivascolarizzazione in un follow-up strutturato può verosimilmente migliorare l'outcome funzionale⁶²⁷.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con ischemia acuta degli arti (Tabella 8 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ALI si raccomanda una valutazione urgente da parte di un medico vascolare sufficientemente esperto nell'esaminare la vitalità dell'arto ed implementare una terapia appropriata ⁶³⁵ .	I	C
In caso di deficit neurologico si raccomanda di procedere a rivascolarizzazione d'urgenza; i test diagnostici di imaging sono raccomandati per guidare il trattamento, a meno che la loro esecuzione non comporti un differimento dell'intervento o la necessità di amputazione primaria sia evidente ^{422,635,651,652} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In assenza di deficit neurologico severo si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione entro poche ore dall'imaging iniziale, valutando i pazienti su base individuale ^{422,635,652} .	I	C
Per il controllo del dolore si raccomanda di instaurare la terapia analgesica quanto prima possibile.	I	C
Post-rivascolarizzazione si raccomanda di monitorare l'eventuale insorgenza di sindrome compartimentale e nel caso di procedere al relativo trattamento (fasciotomia) ^{637,652} .	I	C
Post-rivascolarizzazione si raccomanda di valutare il successo clinico ed emodinamico ⁶²⁷ .	I	C
Nei pazienti con ALI si raccomanda di acquisire un'anamnesi completa e determinare la causa di trombosi e/o embolizzazione ⁶⁵⁰ .	I	C
Nei pazienti con ALI post-rivascolarizzazione che non assumono terapia anticoagulante per altre indicazioni dovrebbe essere presa in considerazione la DAPT o il trattamento con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die) ^{514,653} .	IIa	
Una volta confermata la diagnosi di ALI, può essere preso in considerazione il trattamento con eparina ^{635,654-656} .	IIb	

ALI, ischemia acuta degli arti; bid, due volte al giorno; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastriatica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2. Malattia delle arterie carotidi e vertebrali extracraniche

8.2.1. Presentazione clinica e diagnosi

8.2.1.1. Presentazione clinica

La CS aterosclerotica rappresenta una delle principali cause di ictus ischemico acuto (20%)⁶⁵⁷.

La CS può essere diagnostica sulla base del rilevamento di un soffio cervicale, ma anche sulla base dell'occorrenza di TIA o ictus.

8.2.1.2. Diagnosi

Le lesioni aterosclerotiche sono localizzate principalmente in specifici segmenti arteriosi, come la biforcazione carotidea, il sifone, il tratto M1 dell'arteria cerebrale media, il tronco brachiocefalico, l'arteria succlavia, il primo e il quarto segmento dell'arteria vertebrale o il primo segmento dell'arteria basilare. Le placche carotidee (CP) che si formano nell'intima offrono una migliore rappresentazione del processo aterosclerotico rispetto allo spessore medio-intimale carotideo (cIMT). Le CP possono essere diffuse o focali (protuberanti). Secondo il documento di consenso di Mannheim, per CP si intende una struttura focale che protrude per almeno 0.5 mm nel lume arterioso o per almeno il 50% nel vaso circostante⁶⁵⁸. L'American Society of Echocardiography (ASE) ha recentemente proposto una definizione che include qualsiasi ispessimento foca-

le di origine aterosclerotica che protrude nel lume di qualsiasi segmento dell'arteria carotide (placca di tipo protuberante) o, nel caso di aterosclerosi diffusa della parete vasale, quando il cIMT è ≥ 1.5 mm in qualsiasi segmento dell'arteria carotide⁶⁵⁹. Le placche possono progredire verso la CS, definita come un restringimento $\geq 50\%$ dell'arteria carotide interna (ICA) extracranica, con severità della stenosi stimata utilizzando il metodo NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) o metodo equivalente non invasivo mediante DUS (Figura 17)^{122,660}. Altri metodi sono descritti nella Sezione 1.5 del materiale supplementare online. Il metodo ECST (European Carotid Surgery Trial) ed i metodi basati sull'area portano ad una sovrastima della severità della CS e non sono quindi raccomandati⁷⁷.

La DUS carotidea è sicura, accurata e affidabile se eseguita da uno specialista vascolare esperto e rappresenta la modalità di imaging di prima scelta per lo screening, la diagnosi e la sorveglianza delle arterie carotidi extracraniche⁷⁷. Il grado di stenosi si basa principalmente sull'analisi Doppler del flusso ematico nell'arteria carotide comune (CCA), nell'ICA e nell'arteria carotide esterna (Tabella 10)^{661,662}. Occorre valutare anche le arterie vertebrali e l'arteria succlavia. In alcuni casi, i segni indiretti di stenosi severa devono essere valutati mediante Doppler transcranico e/o dell'arteria oftalmica. La presenza di calcificazioni arteriose severe può ridurre l'accuratezza della DUS¹²².

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione della stenosi carotidea

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per valutare la stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare il metodo NASCET o metodo equivalente non invasivo ^{77,122,660} .	I	B
Per la diagnosi di stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare la DUS come test di imaging di prima scelta ^{77,663} .	I	C
Per valutare la stenosi dell'ICA non è raccomandato l'utilizzo del metodo ECST ^{77,122,660} .	III	C

DUS, eco-Doppler; ECST, European Carotid Surgery Trial; ICA, arteria carotide interna; NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2.2. Stenosi carotidea asintomatica

8.2.2.1. Terapia medica

Il trattamento medico ottimale si basa sulla correzione dei CVRF mediante interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica, allo scopo di ridurre gli eventi cardio-cerebrovascolari e globali¹⁹. Per quanto riguarda l'ipertensione, nei pazienti con CS asintomatica sono raccomandati gli stessi valori target indicati nella sezione generale.

8.2.2.1.1. *Terapia ipolipemizzante*. Vedi Sezione 7.

8.2.2.1.2. *Terapia antipertensiva*. Vedi Sezione 7.

8.2.2.1.3. *Terapia ipoglicemizzante*. Vedi Sezione 7.

8.2.2.1.4. *Terapia antitrombotica*. Il beneficio clinico del trattamento antitrombotico nei pazienti con CS asintomatica è tuttora da dimostrare⁶⁶⁴. L'unico RCT (ACB [Asymptomatic Cervical Bruit Study]) in questo ambito nel quale sono stati arruolati solo 188 pazienti per braccio, non è riuscito a dimostrare la superiorità dell'aspirina vs placebo nel ridurre l'inci-

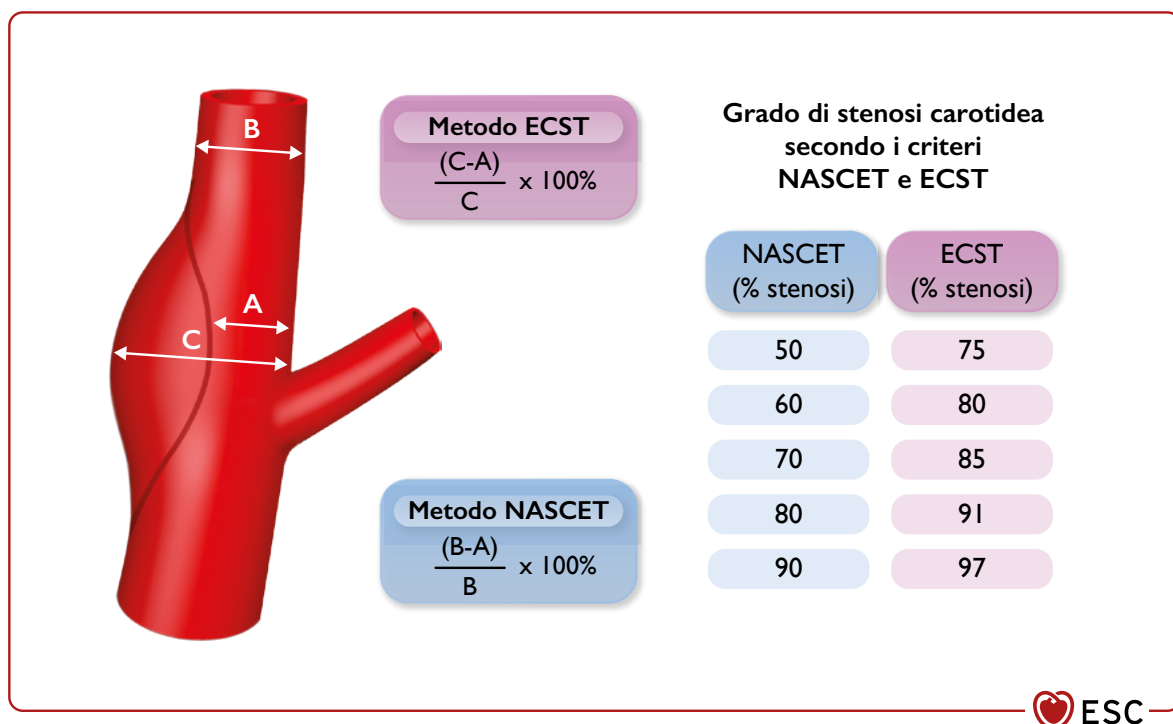


Figura 17. I metodi North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial/European Carotid Surgery Trial (NASCET/ECST).

denza di TIA, ictus e MI o la mortalità⁶⁶⁵. Negli studi osservazionali, la SAPT (prevalentemente aspirina a basse dosi) è risultata associata ad un minor rischio di MACE, anche se con dati non univoci per la stenosi moderata (50-75%)⁶⁶⁴; la DAPT con la combinazione di aspirina e clopidogrel, non conferisce alcun beneficio rispetto alla SAPT^{496,497}.

Nello studio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) è stata documentata una riduzione non significativa dei MACE sia nei pazienti con pregressa rivascolarizzazione carotidea sia nei pazienti asintomatici con CS >50% e CVRF randomizzati a duplice terapia antitrombotica (aspirina 100 mg/die e rivaroxaban 2.5 mg bid) vs monoterapia con aspirina o rivaroxaban 5 mg bid. Tuttavia, non erano riportati dati specifici sulla CS asintomatica.

Tenuto conto che questa popolazione ha un rischio 2 volte superiore di MI³⁰, nei pazienti con CS asintomatica ad aumentato rischio di eventi CV (diabetici) ma a basso rischio emorragico⁴⁹⁷ dovrebbe essere presa in considerazione l'aspirina a basse dosi a tempo indefinito per ridurre il rischio di ictus e di eventi CV^{19,299,488,666}.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con stenosi carotidea

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Malattia carotidea		
Nei pazienti con CS sintomatica, non sottoposti ad endoarteriectomia carotidea o stenting si raccomanda la DAPT con aspirina a basse dosi e clopidogrel (75 mg) per almeno i primi 21 giorni, seguita da clopidogrel 75 mg o aspirina a lungo termine per ridurre il rischio di ictus ⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹ .	I	A
Nei pazienti con CS >50% asintomatica che presentano un basso rischio emorragico dovrebbe essere presa in considerazione la terapia antiaggregante a lungo termine (generalmente con aspirina a basse dosi) ^{488,497,670,671} .	Ila	C

CS, stenosi carotidea; DAPT, duplice terapia antiaggregante.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 10. Criteri basati sulla velocità di picco sistolico per quantificare la severità della stenosi dell'arteria carotide interna.

% Stenosi	Riferimento bibliografico	50-69% (stenosi moderata)	≥70% (stenosi severa)
Soglia di PSV	SRUCC ⁶⁶²	125-230 cm/s	>230 cm/s
	Gornik et al. ⁶⁶¹	≥180 cm/s o ≥125 cm/s + PSV ICA/CCA ≥2	Sovrastima con criteri SRUCC ma non esiste consenso

CCA, arteria carotide comune; ICA, arteria carotide interna; PSV, velocità di picco sistolico; SRUCC, Society of Radiologists in Ultrasound.

8.2.2.2. Trattamento interventistico

8.2.2.2.1. Chirurgia a cielo aperto vs terapia medica. Il razionale dell'endoarteriectomia carotidea (CEA) nella CS asintomatica si fonda su due studi di qualche tempo fa, ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis) e ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial 1), che hanno confrontato la CEA vs terapia medica in pazienti asintomatici con CS del 60-99%⁶⁷²⁻⁶⁷⁴. Nello studio ACAS, l'incidenza di ictus ipsilaterale/morte a 5 anni nei pazienti sottoposti a CEA rispetto ai pazienti trattati con terapia medica è stata del 5.1% vs 11.0%, mentre nello studio ACST-1 l'incidenza di qualsiasi ictus a 5 anni è stata del 6.4% vs 11.8%. In un'analisi combinata di entrambi gli studi, i benefici conferiti dalla CEA a 5 anni sono risultati inferiori nelle donne⁶⁷⁵, ma i risultati a 10 anni⁶⁷⁴ hanno mostrato un beneficio analogo a quello riscontrato negli uomini (riduzione del rischio assoluto [ARR] 5.8% vs 5.5%).

Successivamente all'arruolamento dei pazienti in questi studi sono stati compiuti dei progressi nella terapia medica⁶⁷²⁻⁶⁷⁶, tanto che dal 1995 al 2010 è stato osservato un calo del 60-70% dell'incidenza annuale di ictus nei pazienti di entrambi gli studi trattati con terapia farmacologica⁶⁷⁶. Tale riduzione è stata attribuita ad una migliore terapia medica e ad una minore incidenza del fumo. Nello studio SPACE-2 (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) di confronto tra OMT da sola vs OMT più CEA/stenting carotideo (CAS) in pazienti asintomatici con CS $\geq 70\%$ secondo i criteri ECST, interrotto anticipatamente per lento arruolamento e quindi sottodimensionato, l'incidenza dell'endpoint secondario maggiore ad 1 anno è risultata del 2.5% dopo CEA, del 3.0% dopo CAS e dello 0.9% dopo OMT⁶⁷⁷. L'incidenza di qualsiasi ictus o la mortalità da ogni causa a 30 giorni o di qualsiasi ictus ischemico ipsilaterale a 5 anni (endpoint primario di efficacia) è risultata del 2.5% nel gruppo CEA più OMT, del 4.4% nel gruppo CAS più OMT e del 3.1% nel gruppo OMT da sola. Lo studio CREST-2 (Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial 2) attualmente in corso fornirà chiarimenti circa l'utilità dell'intervento nel trattamento della CS asintomatica rispetto alla moderna OMT.

Nello studio ACST-1, l'ARR di ictus a favore della chirurgia rispetto alla OMT è stata solo del 4.6% a 10 anni, stando ad indicare che il 95% dei pazienti asintomatici è stato di fatto sottoposto ad un intervento non necessario^{674,678}.

In una recente metanalisi è stato confermato il ruolo della moderna OMT nel ridurre l'incidenza di ictus maggiore, di ictus combinato e la mortalità nei pazienti asintomatici, lasciando intendere che la OMT può teoricamente ridurre la necessità dell'intervento chirurgico nei pazienti con CS asintomatica⁶⁷⁹.

In conclusione, il trattamento invasivo della CS asintomatica determina una riduzione del rischio complessivamente bassa rispetto alla OMT. I dati attuali non consentono di valutare i sottogruppi che potrebbero comunque trarre beneficio dall'intervento, ma in ogni caso nei pazienti in trattamento con OMT con caratteristiche cliniche e/o di imaging associate ad aumentato rischio di ictus è necessario mirare alla rivascularizzazione (Tabella 11)^{678,680}.

Da sottolineare che nello studio ACST-1 non è stata documentata un'associazione tra l'età >75 anni al basale e una riduzione del rischio di ictus ipsilaterale a 5-10 anni^{676-678,696}. Né l'ACAS né l'ACST-1 hanno riscontrato un aumentato rischio di ictus tardivo correlato alla severità della stenosi o all'occlusione controlaterale^{672,674,697}. In una recente metanalisi, una

Tabella 11. Caratteristiche di alto rischio associate ad aumentato rischio di ictus nei pazienti con stenosi dell'arteria carotide interna asintomatica in terapia medica ottimale.

Caratteristiche cliniche ^a	TIA/ictus controlaterale ^{681,682}
Imaging cerebrale	Infarto silente ipsilaterale ⁶⁸³⁻⁶⁸⁵
Ecografia/CT	Progressione della stenosi ($>20\%$) ^{340,684,685}
	Embolizzazione spontanea al Doppler transcranico (HITS) ^{341,686}
	Ridotta riserva vascolare cerebrale ^{687,688}
	Placche di grosse dimensioni ^{689,690}
	Placche ecolucenti ^{136,691}
MRA ^b	Estensione dell'area ipoecogena iuxta-luminale ^{689,690}
	Emorragia intraplaacca ^{692,693}
	Core lipidico necrotico ^{694,695}

CT, tomografia computerizzata; HITS, segnale transitorio ad alta intensità; MRA, angio-risonanza magnetica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aL'età non è un fattore predittivo di outcome sfavorevole.

^bPiù di 40 mm² all'analisi digitale.

severità più elevata della stenosi è risultata associata all'occorrenza di ictus ipsilaterale tardivo solo in concomitanza di caratteristiche di alto rischio⁶⁹⁸. La Figura 18 mostra l'algoritmo generale per la gestione della CS⁵⁵².

8.2.2.2.2. Rivascularizzazione carotidea: chirurgia vs impianto di stent. In un recente aggiornamento della metanalisi sugli RCT di confronto tra CEA vs CAS in pazienti asintomatici, per un numero complessivo di 7092 pazienti, il CAS è risultato associato ad un'incidenza significativamente più elevata di qualsiasi ictus e di morte/qualsiasi ictus a 30 giorni, mentre la CEA è risultata associata ad un'incidenza significativamente più elevata di MI a 30 giorni. Nel confronto tra CAS vs CEA non sono state riscontrate differenze significative a 30 giorni nel rischio di morte, di ictus invalidante, di morte/ictus invalidante o di morte/qualsiasi ictus/IM⁶⁹⁹. Nell'RCT ACST-2 di più grandi dimensioni, la mortalità postoperatoria e l'incidenza di ictus maggiore sono risultate simili (1.0%) con le due modalità di rivascularizzazione^{700,701}.

Non sono state osservate differenze significative tra CEA e CAS nell'incidenza di ictus ipsilaterale e di qualsiasi ictus a 5 e 10 anni^{696,702,703}. Nello studio ACST-2 l'incidenza di ictus non correlato alla procedura a 5 anni è risultata del 2.5% in entrambi i gruppi per l'ictus fatale/invalidante e del 5.3% con CAS vs 4.5% con CEA per qualsiasi ictus^{700,701}.

Nello studio SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in patients at High Risk for Endarterectomy), che ha randomizzato pazienti sintomatici e asintomatici "ad alto rischio chirurgico" a CEA o CAS (utilizzando dispositivi di protezione embolica)⁷⁰⁴, nei pazienti asintomatici (71%) è stata riportata un'incidenza di morte/ictus a 30 giorni del 5.8% dopo CAS vs 6.1% dopo CEA⁷⁰⁴ – in entrambi i gruppi oltre il 3% raccomandato. Se tali livelli di rischio procedurale riflettono la pratica contemporanea, la maggior parte dei pazienti asintomatici "ad alto rischio chirurgico" beneficerebbero maggiormente del trattamento medico.

In un RCT di piccole dimensioni, l'uso di uno stent a doppia maglia ha determinato una minore insorgenza di lesioni

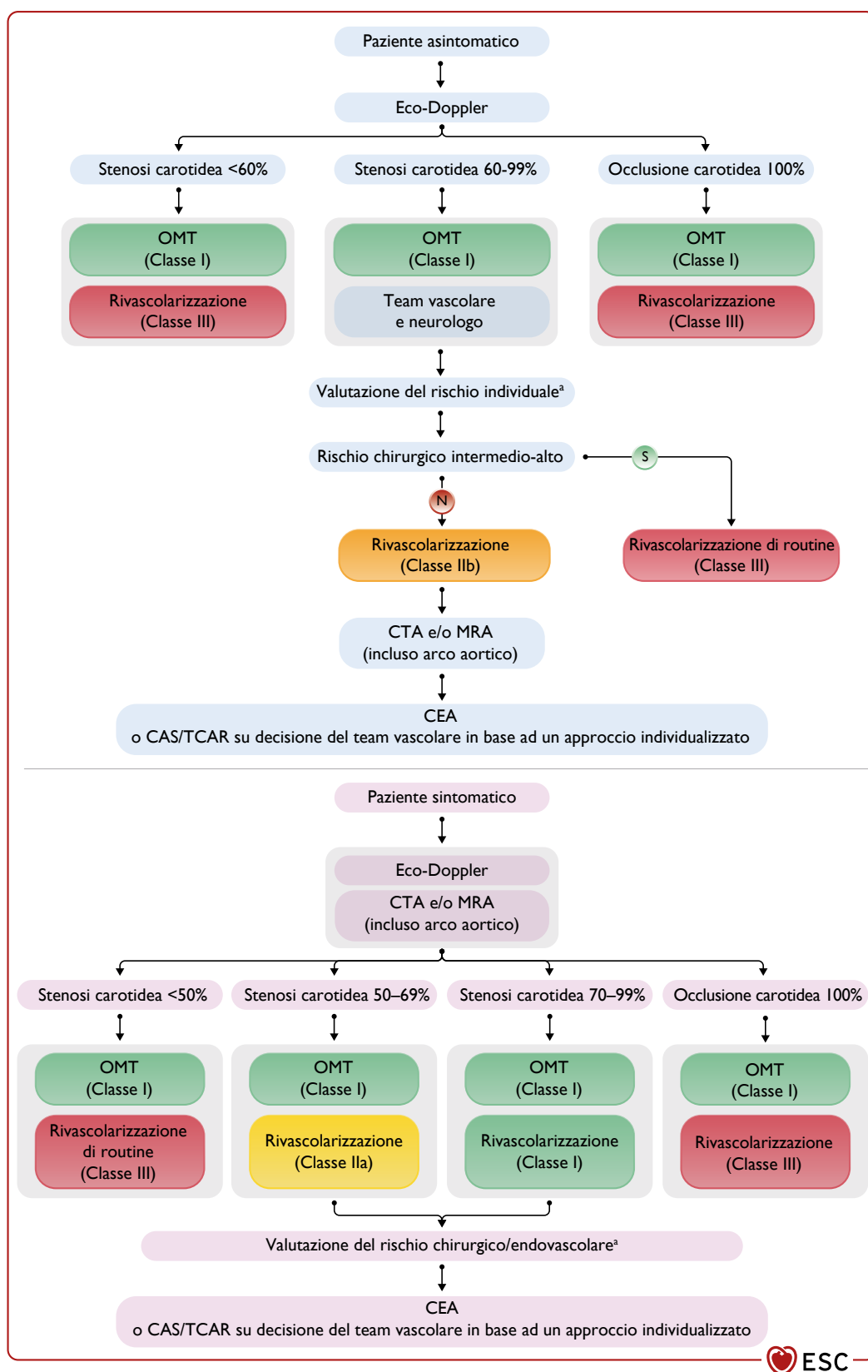


Figura 18. Algoritmo per la gestione della stenosi carotidea.

CAS, stenting carotideo; CEA, endoarteriectomia carotidea; CTA, angio-tomografia computerizzata; MRA, angio-risonanza magnetica; OMT, terapia medica ottimale; TCAR, rivascolarizzazione transcarotidea; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aValutare la presenza di caratteristiche di alto rischio secondo quanto indicato in Tabella 11. Nel prendere in considerazione la chirurgia/ rivascolarizzazione, valutare il rischio operatorio globale secondo quanto indicato in Tabella 12.

ischemiche rilevate all'imaging pesato in diffusione (DWI) periprocedurale, rispetto agli stent convenzionali. Ad 1 anno di follow-up, l'uso di uno stent a doppia maglia è risultato associato ad una significativa riduzione dell'endpoint composto di MACE e restenosi intra-stent o occlusione, anche se il beneficio clinico di tali osservazioni è tuttora da dimostrare^{705,706}.

Recentemente è stata introdotta la rivascolarizzazione transcarotidea (TCAR) e, nonostante non siano disponibili RCT, ampie analisi basate su dati di registro riportano un tasso di successo tecnico del 99.7% e una bassa incidenza di complicanze a 30 giorni (ictus/morte <3% e MI <1%)⁶⁸¹.

In un registro su larga scala l'incidenza di ictus o morte a 1 anno è risultata del 6.4% con TCAR, del 5.2% con CEA e del 9.7% con lo stenting carotideo transfemorale⁷⁰⁷.

Sono necessari RCT adeguatamente disegnati di confronto tra TCAR vs CEA in pazienti asintomatici per stabilire il ruolo effettivo della TCAR nella rivascolarizzazione carotidea⁷⁰⁸.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nel prendere in considerazione la rivascolarizzazione dell'ICA, dopo accurata valutazione dei rischi e dei benefici da parte di un team vascolare, l'incidenza attesa di ictus/mortalità perioperatoria dovrebbe essere <3% e l'aspettativa di vita del paziente >5 anni ^{674,709} .	IIa	B
Nei pazienti a "rischio chirurgico intermedio" di età >75 anni con CS del 60-99% che presentano caratteristiche di alto rischio, in aggiunta all'OMT dovrebbe essere presa in considerazione la CEA ^{674,709} .	IIa	B
Nei pazienti ad "alto rischio chirurgico" con CS del 60-99% che presentano caratteristiche di alto rischio, in aggiunta all'OMT può essere preso in considerazione il CAS ^{699,701,704} .	IIb	B
Nei pazienti a "rischio chirurgico intermedio" con CS del 60-99% che presentano caratteristiche di alto rischio, in aggiunta all'OMT e in alternativa alla CEA, può essere preso in considerazione il CAS ^{696,701,702,710} .	IIb	B
Nei pazienti asintomatici con stenosi dell'ICA che non presentano caratteristiche di alto rischio e hanno un'aspettativa di vita <5 anni non è raccomandata la rivascolarizzazione di routine ⁶⁷⁴ .	III	A

CAS, stenting carotideo; CEA, endoarteriectomia carotidea; CS, stenosi carotidea; ICA, arteria carotide interna; OMT, terapia medica ottimale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2.3. Stenosi carotidea sintomatica

8.2.3.1. Terapia medica

8.2.3.1.1. *Terapia ipolipemizzante.* Vedi Sezione 7.

8.2.3.1.2. *Terapia antipertensiva.* Vedi Sezione 7.

8.2.3.1.3. *Terapia ipoglicemizzante.* Vedi Sezione 7.

8.2.3.1.4. *Terapia antitrombotica.* La CS sintomatica si associa

ad un elevato rischio di recidiva precoce di eventi ischemici cerebrovascolari^{667-669,683}. In tutti i pazienti con CS sintomatica è raccomandata la DAPT con aspirina a basse dosi e clopidogrel per almeno 3 mesi⁶⁶⁹. Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica il clopidogrel può essere interrotto dopo l'intervento⁷¹¹, mentre in quelli sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare la DAPT con clopidogrel e aspirina a basse dosi deve essere proseguita per 4 settimane dopo la procedura^{488,666,711,712}. Nei pazienti con ictus correlato alle arterie extracraniche, l'aspirina è risultata più efficace dei VKA nel ridurre le recidive^{687,713}. L'analisi per sottogruppi dello studio SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) ha indicato una minore incidenza di MACE nei pazienti trattati con ticagrelor vs aspirina⁶⁸⁹, anche se era sottodimensionata per poter trarre conclusioni in merito al beneficio del ticagrelor.

La combinazione di aspirina con clopidogrel nella fase iniziale della CS sintomatica determina una riduzione del rischio di embolizzazione cerebrale asintomatica e di ictus^{692,694,714}, nonché di ictus recidivante dopo ictus minore/TIA^{667,668}.

Recentemente, nello studio THALES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and Acetylsalicylic Acid for Prevention of Stroke and Death), il trattamento con ticagrelor più aspirina vs aspirina in monoterapia in pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio è risultato associato ad una riduzione del rischio di morte o ictus del 17%⁷¹⁵, ma a fronte di una maggiore incidenza di sanguinamento^{700,716}. Da sottolineare che i dati dello studio COMPASS non sono applicabili ai pazienti con CS sintomatica in quanto tale categoria di pazienti era stata esclusa per il rischio di sanguinamento intracranico⁴⁹⁹.

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La DAPT è raccomandata per almeno 21 giorni nella fase immediatamente successiva ad un ictus minore nei pazienti con stenosi dell'ICA non sottoposti a rivascolarizzazione, tenendo conto del rischio emorragico ^{667,668} .	I	A
Si raccomanda che i pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica siano valutati da un team vascolare che comprenda un neurologo ^{667,668} .	I	C
Il trattamento a lungo termine con SAPT dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dell'ICA ^{667,668} .	IIa	C
La DAPT può essere presa in considerazione per un massimo di 90 giorni nella fase immediatamente successiva ad un ictus minore nei pazienti con stenosi dell'ICA, tenendo conto del rischio emorragico ^{667,668} .	IIb	B

DAPT, duplice terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel); ICA, arteria carotide interna; SAPT, singola terapia antiaggregante.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2.3.2. Trattamento interventistico

8.2.3.2.1. *Chirurgia a cielo aperto.* In tutti i pazienti sintomatici con CS è raccomandata la OMT. Nei pazienti con stenosi <50% e sintomi di recente insorgenza, la CEA (più OMT) non

determina un riduzione del rischio di ictus, mentre la chirurgia si associa ad una riduzione del rischio di ictus nei pazienti con stenosi moderata (50-69%) e severa (70-99%). Il beneficio della chirurgia è risultato aumentare con l'aumentare della severità della stenosi, fatta eccezione per le condizioni di "near-occlusion" (stenosi del 95-99% con collasso dell'ICA distale o un restringimento del lume con "trickle flow")^{660,717-720}.

Alcune caratteristiche comportano un rischio ancora più elevato di ictus nei pazienti sintomatici (stenosi del 50-99%) in terapia medica: età (>75 anni), sintomi insorti negli ultimi 14 giorni, sesso maschile, sintomi emisferici (vs retinici), ictus corticale (vs lacunare), burden di comorbidità più elevato, stenosi irregolare, severità della stenosi, occlusione controlaterale, stenosi intracranica in tandem e mancato reclutamento dei circoli collaterali intracranici⁷²¹.

I registri su larga scala indicano che la CEA può essere eseguita in sicurezza nei primi 7 giorni dopo un TIA/ictus minore⁷²²⁻⁷²⁴, ma non tutti i pazienti traggono beneficio della rivascolarizzazione urgente ed esistono pareri discordanti sulla sicurezza della CEA eseguita nelle prime 48h dall'insorgenza dei sintomi a causa di un aumentato rischio di trasformazione emorragica. I pazienti considerati ad alto rischio sono quelli che presentano occlusione carotidea acuta, deficit neurologico maggiore persistente, estensione dell'area di infarto superiore a un terzo del territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media, evidenza di emorragia parenchimale preesistente e segni di compromissione dello stato di coscienza^{724,725}.

La scelta di eseguire la rivascolarizzazione carotidea nelle prime 48h dall'insorgenza dei sintomi è tuttora oggetto di dibattito⁷²⁶.

8.2.3.2.2. Trattamento endovascolare vs chirurgia a cielo aperto. Gli RCT contemporanei di confronto tra CEA vs CAS in pazienti sintomatici hanno riportato un rischio significativamente più elevato di "qualsiasi ictus" e di "morte/ictus" a 30 giorni dopo CAS, dovuto principalmente ad una maggiore incidenza di ictus minore, non invalidante con risoluzione entro 6 mesi^{711,727}.

Tuttavia, l'occorrenza di ictus perioperatorio si associa ad una sopravvivenza a lungo termine 3 volte inferiore⁷²⁷, analoga a quella dell'MI post-procedurale (più frequente post-CEA)⁷²⁸.

Nei pazienti sottoposti a CAS, il rischio è più elevato in quelli di età >60 anni, ancor di più se di età >80 anni, nei quali si riscontra una probabilità 4 volte superiore di andare incontro ad ictus/morte procedurale. Nel confronto tra CAS vs CEA, l'effetto correlato all'età è evidente nei pazienti di età 60-65 anni e la CEA risulta superiore al CAS in quelli di età >70 anni^{729,730}.

I pazienti anziani sottoposti a CAS possono manifestare più frequentemente ictus perioperatorio, prevalentemente ictus ipsilaterale minore, probabilmente a causa di un burden più elevato di malattia dell'arco aortico. In questi casi, l'esperienza dell'operatore e del centro può avere un ruolo determinante nell'outcome periprocedurale. Il CAS si associa ad un rischio significativamente più basso di MI, lesioni transitorie dei nervi cranici ed ematoma^{731,732}.

Oltrepassati i 30 giorni del periodo perioperatorio, i dati a lungo termine indicano che il CAS e la CEA si associano ad un outcome simile^{703,733} e la scelta tra le due modalità di trattamento in ciascun paziente dipenderà in gran parte dalla stima del rischio a 30 giorni (in base alle caratteristiche cliniche/anatomiche e all'esperienza dell'operatore e del centro).

Un'analisi post-hoc di uno studio ha evidenziato un maggior beneficio della CEA quando eseguita entro 2 settimane dall'evento ischemico⁷³⁴, con una riduzione delle complicanze rispetto al CAS eseguito entro 1 settimana da un ictus/TIA. La Carotid Stenosis Trialists' Collaboration ha riportato un'incidenza più elevata di ictus/morte nei pazienti trattati con CAS vs CEA entro 1 settimana dall'ultimo evento sintomatico (8.3% vs 1.3%)⁷³⁵. Questi risultati depongono a favore della CEA precoce nei pazienti sintomatici; tuttavia, questi studi, iniziati oltre 30 anni fa, non comprendono una valutazione dell'attuale OMT. Il CAS è stato inizialmente concepito come possibile alternativa per i pazienti ad alto rischio chirurgico^{704,736}, ma la sua efficacia deve essere presa in considerazione nella pratica contemporanea (Tabella 12)⁷³⁵.

In conclusione, la CEA rappresenta tuttora il trattamento preferenziale per i pazienti con CS sintomatica; tuttavia, nei pazienti eleggibili a rivascolarizzazione carotidea ma ritenuti ad alto rischio chirurgico da un team multidisciplinare, il CAS può essere preferibile rispetto alla CEA – il paziente deve essere un candidato idoneo per CAS e il rischio di complicanze non deve essere superiore al 6%.

Alla stato attuale, i risultati della TCAR sono stati analizzati unicamente in alcuni registri, nei quali l'incidenza di ictus intraospedaliero e la mortalità sono risultate significativamente più basse rispetto al CAS transfemorale^{707,737}. Analogamente ai risultati osservati in precedenza con la CEA, i pazienti sintomatici sottoposti a TCAR mostrano un outcome simile quando la procedura viene eseguita dopo 48h dall'evento neurologico⁷³⁸. Tuttavia, la TCAR non è stata ancora valutata in RCT, né è stata confrontata vs CEA o OMT.

Tabella 12. Caratteristiche di alto rischio perioperatorio in caso di endoarteriectomia carotidea.

Caratteristiche cliniche
Scompenso cardiaco congestizio (classe funzionale NYHA III/IV)
Angina instabile (CCS III/IV)
CAD con stenosi del 70% del LM o multivasale
MI recente (<30 giorni)
Chirurgia a cielo aperto programmata (<30 giorni)
LVEF <30%
Malattia polmonare severa
Malattia renale severa
Caratteristiche anatomiche
Lesioni non accessibili chirurgicamente
<ul style="list-style-type: none"> A livello o al di sopra di C2 Sottoclaveare
Irradiazione del collo ipsilaterale
Immobilità spinale del collo
Occlusione dell'arteria carotide controlaterale (con aumentato rischio di ictus)
Paralisi laringea controlaterale
Tracheostomia

CAD, malattia coronarica; CCS, Canadian Cardiovascular Society; LM, tronco comune; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI, infarto miocardico; NYHA, New York Heart Association.

8.2.3.2.3. Arterie vertebrali. Non esistono evidenze sull'implementazione delle modifiche dello stile di vita e della terapia medica nel contesto della stenosi dell'arteria vertebrale sintomatica, anche se il loro utilizzo è ragionevole dato il rischio CV complessivo in questi pazienti.

Non sono disponibili evidenze sull'impiego di strategie preventive e di agenti antitrombotici, ma il loro utilizzo è ragionevole in presenza di altri CVRF.

Il trattamento chirurgico della stenosi dell'arteria vertebrale extracranica (con trasposizione vertebro-carotidea, endoarteriectomia dell'arteria vertebrale per via trans-succlavia, bypass venoso distale), se eseguito in centri esperti, si associa ad una bassa incidenza di ictus/morte^{739,740}. Tuttavia, in considerazione della limitata expertise nella ricostruzione complessa delle arterie vertebrali, la chirurgia a cielo aperto è stata per lo più sostituita dall'intervento endovascolare.

Un'analisi combinata degli studi VIST (Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial), VAST (Vertebral Artery Stenting Trial) e SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis)⁷⁴¹ non ha dimostrato alcun beneficio evidente dell'impianto di stent nell'arteria vertebrale extracranica.

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per gli interventi nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di stenosi sintomatica dell'ICA del 70-99% si raccomanda di eseguire la CEA a condizione che il rischio documentato di ictus/morte procedurale a 30 giorni sia <6% ^{660,719} .	I	A
Quando indicato, nei pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica si raccomanda di eseguire la CEA entro 14 giorni ⁷³⁴ .	I	B
La OMT è raccomandata in tutti i pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica ¹⁹ .	I	A
La CEA dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi sintomatica dell'ICA del 50-69% a condizione che il rischio documentato di ictus/morte procedurale a 30 giorni sia <6% ^{660,719} .	Ila	A
Il CAS dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici ad alto rischio per CEA con stenosi dell'ICA del 70-99%, a condizione che il rischio documentato di ictus/morte procedurale a 30 giorni sia <6% ⁷⁰³ .	Ila	B
Il CAS può essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici di età <70 anni con stenosi dell'ICA del 70-99%, a condizione che il rischio documentato di ictus/morte procedurale a 30 giorni sia <6% ⁷⁰³ .	Ilb	A
La rivascolarizzazione non è raccomandata nei pazienti con lesioni dell'ICA <50% ^{660,719} .	III	A

CAS, stenting carotideo; CEA, endoarteriectomia carotidea; ICA, arteria carotide interna; OMT, terapia medica ottimale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Non esistono RCT che abbiano valutato tecniche chirurgiche come l'endoarteriectomia o la trasposizione dell'arteria vertebrale. Sono disponibili alcune casistiche che non includono tuttavia un gruppo di controllo trattato secondo un protocollo di terapia medica coerente⁷⁴². Di conseguenza, l'efficacia di queste procedure è tuttora incerta.

8.2.3.3. Follow-up

La gestione medica perioperatoria e post-procedurale dopo rivascolarizzazione carotidea deve includere la OMT. Lo sviluppo di ipertensione postoperatoria rappresenta un fattore di rischio per ictus e TIA, sanguinamento della ferita ed emorragia intracranica⁷⁴³; pertanto, è importante un'adeguata terapia farmacologica antipertensiva per ottimizzare l'outcome⁷⁴⁴.

Le fluttuazioni pressorie dell'ipertensione e dell'ipotensione non sono rare e devono essere trattate tempestivamente^{744,745}.

Si raccomanda anche una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire livelli di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) o una riduzione >50% rispetto ai valori basali¹⁹.

La terapia antiaggregante deve essere personalizzata in base al tipo di intervento. Nel caso della CEA è stata dimostrata una riduzione degli eventi ischemici periprocedurali e a lungo termine con aspirina a basse dosi^{746,747}. Dopo CAS si raccomanda la DAPT (con aspirina e clopidogrel), la cui durata ottimale è ancora oggetto di dibattito⁷⁴⁸. Nel periodo perioperatorio post-CAS deve essere prescritta la DAPT da proseguire per almeno 30 giorni post-procedura^{77,749,750}. Il ticagrelor, quando previsto nella DAPT post-CAS/TCAR, si associa ad un elevato rischio di sanguinamento rispetto al clopidogrel⁷⁵¹⁻⁷⁵³.

La DUS rappresenta la tecnica di prima scelta per valutare i pazienti dopo CEA o CAS. In alternativa, per stabilire il rischio di restenosi, possono essere utilizzate la CTA e la MRA^{749,754}.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con stenosi carotidea

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di eseguire un follow-up annuale per controllare i CVRF e la compliance al trattamento ⁷⁵⁴ .	I	A
Dopo stenting dell'ICA si raccomanda la DAPT con aspirina e clopidogrel per almeno 1 mese ^{77,749,750} .	I	A
Dopo rivascolarizzazione dell'ICA si raccomanda il trattamento con aspirina o clopidogrel a lungo termine ^{746,747} .	I	B
Durante il follow-up, nei pazienti con CS si raccomanda di valutare i sintomi neurologici, i CVRF e l'aderenza al trattamento almeno ogni anno ⁷⁵⁴ .	I	C
Dopo rivascolarizzazione dell'ICA si raccomanda la sorveglianza con DUS nei primi 30 giorni ^{749,754} .	I	C

CS, stenosi carotidea; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; DUS, eco-Doppler; ICA, arteria carotide interna.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Dopo CEA o CAS, la DUS è raccomandata al basale (<3 mesi) e successivamente ogni anno fino a quando il paziente non sia stabile (vale a dire fino a quando l'assenza di restenosi non sia confermata in due scansioni annuali consecutive). La

periodicità della sorveglianza (es. ogni 2 anni) può essere stabilita in base alla presenza di stenosi dell'ICA controlaterale, del profilo di rischio e dell'aspettativa di vita del paziente^{749,754}.

Per i pazienti che presentano multipli CVRF dopo la procedura può essere utile eseguire la DUS ogni 6 mesi fino alla stabilità clinica e successivamente ogni anno^{749,754}.

La sorveglianza precoce, soprattutto nei primi 1-3 mesi e in particolare quando non sia disponibile l'imaging intraoperatorio completo (es. dopo CEA), è utile per rilevare eventuali errori tecnici e stabilire un punto di riferimento per i successivi confronti.

Il follow-up consente di identificare la restenosi carotidea ipsilaterale e la progressione della malattia controlaterale, potendo così intervenire tempestivamente per ridurre al minimo il rischio di ictus. Tuttavia, questo concetto si sta dimostrando sempre più problematico a causa di un ruolo meno diffuso e più selettivo dell'intervento nei pazienti asintomatici. È importante definire un protocollo di sorveglianza quando si prevede che i risultati attesi influiscano in termini di costo-efficacia sul piano di trattamento medico o interventistico^{749,754}.

8.3. Altre sedi arteriose

8.3.1. Malattia dell'arteria succlavia

8.3.1.1. Presentazione clinica e diagnosi

L'aterosclerosi delle arterie degli arti superiori (UEAD) si sviluppa più frequentemente nell'arteria succlavia^{755,756}. L'ischemia digitale è più frequentemente ad eziologia non aterosclerotica, dovuta a tromboembolismo, sclerosi sistemica, forme idiopatiche, tromboangiite obliterante, cause iatrogene o cancro⁷⁵⁷. La stenosi dell'arteria succlavia (SS) isolata è spesso asintomatica e può essere sospettata quando viene rilevata una differenza assoluta di SBP >10-15 mmHg tra le due braccia⁷⁵⁸. Nello studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), la prevalenza di SS asintomatica è risultata di circa il 4.5% negli adulti (maschi: 5.1%, femmine: 3.9%) e più frequente nei pazienti con PAD (11.4%)⁷⁵⁹. Nei pazienti che si rivolgevano ai centri CV, una differenza di di SBP >25 mmHg si associava ad prevalenza 2 volte superiore e si dimostrava fattore predittivo indipendente di mortalità^{32,758}. Con il progredire della malattia ostruttiva, che colpisce in particolare i vasi vertebrali, il rischio di ischemia o i sintomi da furto aumentano significativamente. Disturbi visivi, sincope, atassia, vertigini, disfasia, disartria e deficit sensoriali facciali durante i movimenti del braccio possono essere indicativi di sindrome da furto della succlavia, correlata con la differenza pressoria tra le due braccia⁷⁶⁰. La malattia occlusiva brachiocefalica può portare a ictus o TIA nei territori carotidei e vertebrali, manifestandosi come affaticamento, dolore e claudicatio del braccio indotti dall'esercizio. I casi gravi, soprattutto con malattia distale, possono causare dolore a riposo e ischemia digitale con necrosi.

La valutazione con DUS delle arterie succlavie consente di identificare la presenza di SS tramite flussi intrastenotici ad alta velocità (stenosi del 50%: velocità di picco sistolico [PSV] ≥ 230 cm/s, rapporto di PSV [PSVr] ≥ 2.2 ; stenosi del 70%: PSV ≥ 340 cm/s e PSVr ≥ 3.0) o forme d'onda post-stenotiche monofasiche⁷⁶¹. La maggior parte dei pazienti (>90%) con SS prossimale $\geq 50\%$ presenta un'inversione del flusso intermittente o continua nell'arteria vertebrale, anche se non tutti sono sintomatici^{760,762}. In caso di sospetta sindrome da furto della succlavia, l'inversione del flusso deve essere valutata nell'arteria vertebrale ipsilaterale extracranica mediante test dell'iperemia e, se disponibile, Doppler transcranico⁷⁶². Una stenosi od occlusione severa del tronco brachiocefalico destro è associata a

velocità di flusso ridotte nell'arteria succlavia ipsilaterale e nella CCA. In caso di risultati anomali o incerti alla DUS dovrebbero essere effettuati i test di imaging anatomico (CTA/MRA)⁷⁶³. La CTA ha una resa eccellente per le lesioni sopra-aortiche e può fornire informazioni extravascolari, soprattutto in caso di diagnosi differenziale con la sindrome dello stretto toracico. La RMA fornisce informazioni sia funzionali che morfologiche utili per distinguere la perfusione anterograda da quella retrograda e per stimare la severità della stenosi⁷⁶⁴. La DSA viene eseguita se è indicata la terapia endovascolare. La PET è utile per la diagnosi dell'arterite ma non per la valutazione delle lesioni aterosclerotiche nella pratica clinica.

8.3.1.2. Strategia di trattamento (medico e interventistico)

In tutti i pazienti con UEAD sintomatica è raccomandata la OMT per ridurre il rischio CV³². La rivascolarizzazione è indicata nei pazienti sintomatici con TIA/ictus, sindrome da furto della succlavia, disfunzione dell'accesso emodialitico ipsilaterale e scarsa HRQoL, e dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici candidati a bypass aortocoronarico (CABG) con arteria mammaria interna e in quelli con accesso emodialitico ipsilaterale, nonché nei pazienti asintomatici con SS/occlusione bilaterale significativa per un'adeguata sorveglianza dei valori pressori. La rivascolarizzazione può essere eseguita tramite procedura endovascolare o chirurgica. Non esistono RCT di confronto tra riparazione endovascolare vs quella a cielo aperto, ma alcuni studi, tra cui il Danish Vascular Registry, indicano un'analoga risoluzione dei sintomi a lungo termine, ma un'incidenza più elevata di complicanze generali e una durata dell'ospedalizzazione più lunga nella chirurgia a cielo aperto⁷⁶⁵. Il rischio di complicanze severe, come l'ictus vertebro-basile, è basso con entrambi gli approcci. L'incidenza di ictus post-procedurale è dell'1.3% con il trattamento endovascolare⁷⁶⁵ e dello 0.9-2.4% dopo chirurgia a cielo aperto⁷⁶⁵⁻⁷⁶⁷.

Nei pazienti con SS l'angioplastica percutanea viene spesso eseguita con impianto di stent. Non esistono evidenze definitive per stabilire se l'impianto di stent sia più efficace dell'angioplastica con palloncino⁷⁶⁸. Risultati simili sono stati riportati per il trattamento endovascolare dell'arteria anonima⁷⁶⁹. In caso di lesioni ostiali estremamente calcifiche, gli stent espandibili con palloncino forniscono una forza radiale maggiore rispetto agli stent in nitinolo. L'approccio endovascolare rappresenta il più delle volte la strategia di default, ma in pazienti selezionati a basso rischio operatorio, con occlusione dell'arteria succlavia o nei quali il trattamento endovascolare non abbia avuto successo, la trasposizione chirurgica succlavio-carotidea è sicura con eccellenti risultati di pervietà a lungo termine (pervietà del 96% a 5 anni)⁷⁶⁶. L'intervento chirurgico di bypass carotido-succlavio con graft protesico ha mostrato un beneficio a lungo termine con una bassa mortalità e morbilità, soprattutto nei pazienti con malattia estesa o riocclusione post-stenting (pervietà del 97% a 5 anni)⁷⁷⁰. Opzioni alternative comprendono le procedure di bypass extra-anatomico extratoracico (bypass axillo-axillare, axillo-carotideo o carotido-carotideo)^{771,772}; tuttavia, con il bypass axillo-axillare nel 14% dei casi è stata riportata l'occlusione del graft a 1 anno⁷⁷³. L'approccio transtoracico rappresenta un'alternativa nei pazienti con malattia multivasale con interessamento dell'arco aortico e di alcuni vasi sovra-aortici⁷⁶⁷.

Nei casi di ischemia critica della mano dovuta ad aterosclerosi occlusiva sotto il gomito, seppur relativamente rara, gli interventi si associano ad un elevato tasso di successo, le am-

putazioni maggiori sono rare e molti pazienti possono essere trattati senza ricorrere alla chirurgia⁷⁵⁶. In pazienti opportunamente selezionati, sia il trattamento endovascolare che la chirurgia a cielo aperto hanno un elevato tasso di successo^{755,756}.

Nei pazienti sintomatici con controindicazioni al trattamento endovascolare o alla chirurgia a cielo aperto può essere presa in considerazione l'infusione di prostanoidi o la simpaticotomia toracica⁷⁷⁴.

8.3.1.3. Follow-up

I pazienti con UEAD devono essere monitorati per garantire una prevenzione CV ottimale, prevedendo un follow-up più rigoroso in quelli sintomatici allo scopo di riconsiderare l'indicazione alla rivascolarizzazione, in quanto gran parte dei sintomi si risolve spontaneamente⁷⁷⁵. Dopo l'intervento di rivascolarizzazione, i pazienti devono essere sottoposti a follow-up in maniera da diagnosticare e trattare precocemente un eventuale insuccesso procedurale tardivo.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione della stenosi dell'arteria succlavia (Tabella 9 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con PAAD si raccomanda di misurare la BP su entrambe le braccia ^{32,758} .	I	B
Nei pazienti sintomatici con malattia aterosclerotica dell'arteria succlavia (TIA/ictus, sindrome da furto della succlavia, disfunzione dell'accesso emodialitico ipsilaterale, ischemia severa) dovrebbero essere prese in considerazione entrambe le opzioni di rivascolarizzazione (endovascolare ± stenting o chirurgia) con discussione su base individuale da parte di un team vascolare ⁷⁷⁶ .	IIa	B
La rivascolarizzazione endovascolare può essere presa in considerazione al posto dell'intervento chirurgico in quanto associata a una minore incidenza di complicanze, a parità di outcome a lungo termine ⁷⁶⁵ .	IIb	B
Nei pazienti con malattia aterosclerotica dell'arteria succlavia:		
La rivascolarizzazione dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi prossimale candidati a CABG utilizzando l'arteria mammaria interna ipsilaterale ⁷⁷⁷⁻⁷⁸¹ .	IIa	C
La rivascolarizzazione dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi prossimale già sottoposti a CABG con arteria mammaria interna ipsilaterale su arteria coronaria con evidenza di ischemia miocardica ^{777,778,780} .	IIa	C
La rivascolarizzazione dovrebbe essere presa in considerazione in caso di accesso emodialitico arterovenoso ipsilaterale ⁷⁷⁸ .	IIa	C
La rivascolarizzazione di routine non è raccomandata.	III	C

BP, pressione arteriosa; CABG, bypass aortocoronario; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.3.2. Malattia dell'arteria renale

8.3.2.1. Presentazione clinica e diagnosi

8.3.2.1.1. Epidemiologia. In oltre il 90% dei casi, la RAS è dovuta ad aterosclerosi e coinvolge tipicamente il tratto ostiale dell'arteria renale (Tabella 13)⁷⁸². Nei pazienti di età >65 anni, la prevalenza complessiva di RAS ≥60% è del 6.8% ed è più elevata negli uomini rispetto alle donne (9.1% vs 5.5%)⁷⁸³. Nei pazienti affetti da PAD, la prevalenza della RAS è compresa tra il 7% e il 42%, a seconda dei criteri diagnostici⁷⁸⁴.

8.3.2.1.2. Presentazione clinica. La presentazione clinica comprende ipertensione nefrovascolare, compromissione della funzionalità renale e, in alcuni casi, insorgenza improvvisa di edema polmonare (Tabella 13). La RAS determina una riduzione della capacità di filtrazione del rene interessato, con attivazione della via renina-angiotensina-aldosterone e conseguente rischio di ipertensione nefrovascolare^{782,785}. Nella RAS unilaterale, il rene controlaterale funzionante può aumentare l'escrezione di sodio per prevenire la ritenzione sodica e il sovraccarico di volume. Nella RAS bilaterale di alto grado e nella RAS unilaterale senza secondo rene funzionante, il rischio di deterioramento cardiorenale è maggiore rispetto alla malattia unilaterale⁷⁸⁶.

8.3.2.1.3. Diagnosi di malattia dell'arteria renale. I primi step diagnostici prevedono gli esami di laboratorio per valutare la funzionalità renale, la misurazione della BP clinica e della BP al di fuori dell'ambiente medico (monitoraggio ambulatorio o domiciliare della BP, secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC sull'ipertensione³⁰⁰) e la valutazione emodinamica non invasiva delle arterie renali mediante DUS⁷⁸⁷.

Il riscontro alla DUS di una PSV >200 cm/s in arteria renale conferma la diagnosi di RAS >50% (sensibilità del 95%, specificità del 90%)⁷⁸⁸. Un rapporto della PSV fra arteria renale e aorta (RAR) >3.5 ha una sensibilità dell'84-91% e una specificità del 95-97% per l'identificazione di una RAS ≥60%⁷⁸⁹. Una differenza nell'indice di resistenza intra-renale ≥0.5 tra i due reni può essere utilizzato come ulteriore criterio emodinamico per la diagnosi di RAS emodinamicamente rilevante^{787,790}. Altri criteri basati sulla DUS (tempo di accelerazione, indice di accelerazione) hanno una minore accuratezza diagnostica⁷⁹¹.

La MRA con mezzo di contrasto ha una sensibilità e specificità rispettivamente dell'88% e 100% per la diagnosi di RAS⁷⁸⁹, ma tende a sovrastimare il grado di RAS del 26-32%⁷⁸⁹; tuttavia, offre il vantaggio di poter valutare il flusso sanguigno del parenchima renale senza necessità di mezzo di contrasto iodato.

La CTA spirale multidetettore consente di misurare il diametro dell'arteria renale e di rilevare le calcificazioni della parete vasale e le placche murali e ha una sensibilità e specificità rispettivamente del 64-100% e 92-98% per la diagnosi di RAS⁷⁸⁹. La CTA ha lo svantaggio di comportare l'esposizione alle radiazioni, l'uso di mezzo di contrasto nei pazienti con disfunzione renale e una limitata valutazione emodinamica della RAS.

L'angiografia con catetere rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di RAS, in quanto consente di acquisire ulteriori misure emodinamiche (Figura 19)⁷⁹²; tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi correlati alle procedure invasive, prima di utilizzare questa modalità di imaging per le misurazioni

emodinamiche invasive dovrebbero essere utilizzate la DUS o altre modalità non invasive (CTA o MRA) (Figura 19).

La scintigrafia renale, la determinazione della renina plasmatica prima e dopo test provocativo con somministrazione di ACEI e la misura della renina venosa non sono contemplate per la valutazione della RAS.

8.3.2.1.4. Prognosi. La progressione della RAS aterosclerotica è in rapporto al grado di stenosi, mentre le occlusioni totali dell'arteria renale si verificano meno frequentemente⁷⁹³. La presenza di RAS significativa rappresenta un forte predittore di mortalità⁷⁹⁴ e la malattia renovascolare è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattia renale allo stadio terminale (ESRD)⁷⁹⁵. Il rischio di ESRD correlata alla RAS è più elevato negli uomini che nelle donne e aumenta con l'età⁷⁹⁵.

Tabella 13. Segni clinici suggestivi di malattia dell'arteria renale.

Ipertensione insorta prima dei 30 anni
Ipertensione severa dopo i 55 anni associata a CKD o scompenso cardiaco
Ipertensione con soffio addominale
Ipertensione ben controllata in rapido e persistente peggioramento
Ipertensione resistente <ul style="list-style-type: none"> • Tre farmaci antipertensivi compreso un diuretico o • ≥4 farmaci antipertensivi e • altre forme secondarie improbabili
Crisi ipertensiva (insufficienza renale acuta, scompenso cardiaco acuto, encefalopatia ipertensiva o retinopatia di grado 3 o 4)
Azotemia di nuovo riscontro o aggravamento della funzione renale dopo trattamento con inibitori del RAAS
Rene atrofico inspiegato o discrepanza nelle dimensioni dei reni o insufficienza renale inspiegata
Insorgenza improvvisa di edema polmonare

CKD, malattia renale cronica; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldoosterone.

8.3.2.2. Strategia di trattamento (medico e interventistico)

8.3.2.2.1. Terapia medica. Nei pazienti con RAS è raccomandata la OMT⁷⁸⁵. Anche se esistono solamente pochi dati e di natura retrospettiva sulla terapia antitrombotica nei pazienti con RAS aterosclerotica⁷⁹⁶, l'impiego di agenti antiaggreganti è ragionevole.

Non sono disponibili studi prospettici che abbiano valutato specificamente la terapia antitrombotica nei pazienti con RAS sottoposti ad impianto di stent e le informazioni derivate dagli studi esistenti sono limitate⁷⁹⁷. In linea con l'approccio al trattamento antitrombotico nei distretti arteriosi non coronarici, si suggerisce di utilizzare la DAPT per almeno 1 mese post-stenting⁶⁶⁶.

8.3.2.2.2. Rivascolarizzazione. Rivascolarizzazione per RAS aterosclerotica

Gli RCT prospettici di confronto tra rivascolarizzazione endovascolare vs l'OMT in pazienti con RAS aterosclerotica depon-

gono a favore dell'impianto di stent in arteria renale rispetto all'angioplastica con palloncino⁷⁹².

Tuttavia, l'impianto di stent in arteria renale non si è dimostrato superiore alla OMT nel ridurre la BP, gli eventi CV e renali o la mortalità nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale^{788,798,799}. In uno studio è stato riportato un potenziale beneficio dell'angioplastica dell'arteria renale in termini di BP nella RAS bilaterale, che però non è stato confermato nei successivi RCT⁸⁰⁰⁻⁸⁰². Esistono dati non univoci sull'effetto favorevole dell'impianto di stent in arteria renale nel ridurre la necessità della terapia antipertensiva^{324,800,801,803,804}.

In determinate circostanze o eziologie della RAS dovrebbe essere preso in considerazione l'intervento di rivascolarizzazione (Figura 19). La rivascolarizzazione chirurgica a cielo aperto dell'arteria renale sembra paragonabile al trattamento endovascolare per quanto riguarda l'effetto sulla BP e sulla funzione renale^{805,806}; pertanto, rappresenta un approccio alternativo nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione e un'anatomia complessa o quando la riparazione endovascolare non abbia avuto successo.

8.3.2.3. Follow-up

Nei pazienti con diagnosi di RAS significativa in trattamento con OMT e/o sottoposti a rivascolarizzazione dell'arteria renale, è fondamentale eseguire esami di follow-up periodici, comprensivi dei test di laboratorio per valutare la funzionalità renale, della misurazione della BP clinica e della BP al di fuori dell'ambiente medico (monitoraggio ambulatorio o domiciliare della BP secondo quanto indicato nelle linee guida ESC sull'ipertensione³⁰⁰) e della DUS dell'arteria renale. La DUS rappresenta la modalità di imaging preferenziale durante il follow-up, consentendo di valutare la PSV renale, il RAR, la differenza nell'indice di resistenza tra i due reni e le dimensioni renali⁷⁸⁷.

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie diagnostiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La DUS è raccomandata quale modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta RAS ^{787,789-791} .	I	B
In caso di DUS suggestiva di RAS o non dirimente si raccomanda di eseguire la MRA o la CTA ^{789,791} .	I	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica, nel prendere in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale si raccomanda di valutare le caratteristiche cliniche di alto rischio e la vitalità renale ^{809,810} .	I	B

CTA, angio-tomografia computerizzata; DUS, eco-Doppler; MRA, angio-risonanza magnetica; RAS, stenosi dell'arteria renale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Nei pazienti con RAS in trattamento conservativo, durante il follow-up andrebbe riconsiderata l'opportunità dell'indicazione alla rivascolarizzazione dell'arteria renale (Figura 19).

Nei pazienti sottoposti ad impianto di stent in arteria renale, il follow-up deve essere eseguito inizialmente dopo 1 mese e successivamente ogni 12 mesi o prima in caso di insorgenza

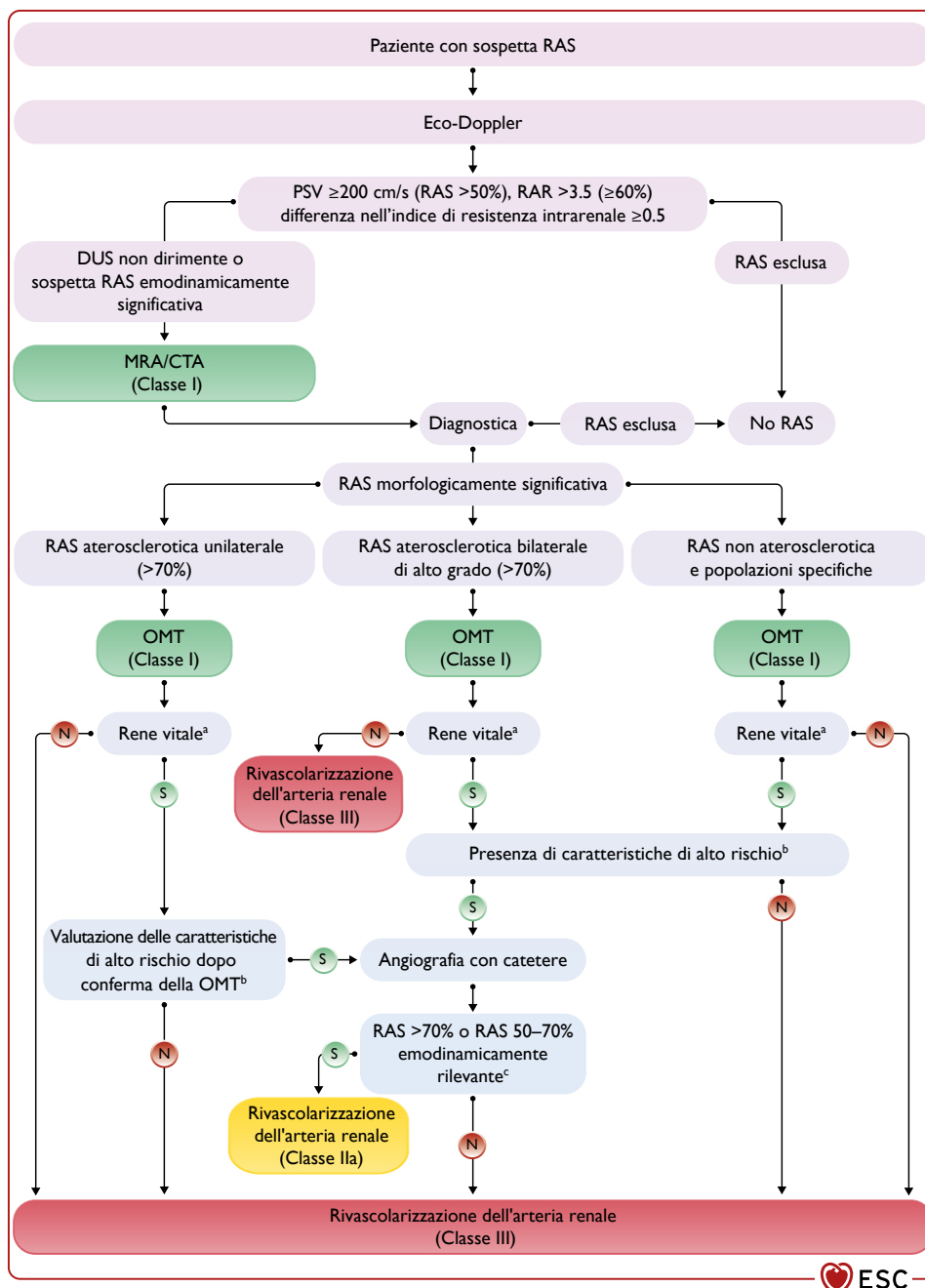


Figura 19. Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della stenosi dell'arteria renale.

CTA, angio-tomografia computerizzata; MRA, angio-risonanza magnetica; OMT, terapia medica ottimale; Pd/Pa, rapporto tra pressione distale alla stenosi e pressione aortica; PSV, velocità di picco sistolico; RAR, rapporto della velocità di picco fra arteria renale e aorta; RAS, stenosi dell'arteria renale.

^aVedi tabella sottostante.

^a Vitalità renale in presenza di RAS		
	Segni di vitalità	Segni di non vitalità
Dimensioni renali	>8 cm	<7 cm
Corticale renale	Differenziazione della corticale (>0.5 cm)	Perdita della differenziazione cortico-midollare
Proteinuria	Rapporto albumina/creatinina <20 mg/mmol	Rapporto albumina/creatinina >30 mg/mmol
Indice di resistenza renale	<0.8	>0.8

^bIpertensione arteriosa rapidamente progressiva, refrattaria al trattamento; funzione renale in rapido deterioramento; insorgenza improvvisa di edema polmonare; rene solitario.

^cGradiente pressorio medio >10 mmHg a riposo; gradiente pressorio sistolico dopo iperemia >20 mmHg; Pd/Pa renale ≤0.9 (o 0.8).

di nuovi segni o sintomi⁸⁰⁷. Il reintervento può essere preso in considerazione in presenza di restenosi intra-stent $\geq 60\%$ alla DUS, di segni e sintomi ricorrenti (BP diastolica >90 mmHg nonostante terapia antipertensiva con più di 3 farmaci o un aumento della creatinina sierica $>20\%$)^{787,808}.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie terapeutiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale (Tabella 10 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Terapia medica		
Nei pazienti con RAS aterosclerotica può essere preso in considerazione il trattamento con aspirina a basse dosi ⁸¹¹ .	IIb	C
Rivascolarizzazione		
Nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale $>70\%$, con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale non appena sia stata instaurata la OMT ^{798,809,810} .	IIa	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica bilaterale ($>70\%$) o RAS di rene solitario con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale ⁸⁰⁰⁻⁸⁰² .	IIa	B
Nei pazienti ipertesi e/o con segni di disfunzione renale dovuta a RAS da displasia fibromuscolare, con caratteristiche concomitanti di alto rischio e segni di vitalità renale, dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione con angioplastica primaria con palloncino e impianto di stent in bailout ^{812,813} .	IIa	B
Nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione dell'arteria renale e con anatomia complessa o dopo inefficace rivascolarizzazione endovascolare dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione chirurgica a cielo aperto ^{805,806} .	IIa	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale non è raccomandata la rivascolarizzazione di routine ^{324,800-804,814} .	III	A

OMT, terapia medica ottimale; RAS, stenosi dell'arteria renale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.3.3. Malattia delle arterie viscerali

8.3.3.1. Ischemia mesenterica acuta

L'AMI può essere causata da embolia arteriosa o trombosi *in situ*, ischemia mesenterica non occlusiva (generalmente dovuta a vasocostrizione dell'arteria mesenterica superiore [SMA]) o trombosi venosa. Negli ultimi decenni, l'incidenza di embolia è diminuita dal 46% al 35%, mentre quella di trombosi arteriosa è aumentata dal 20% al 35%⁸¹⁵⁻⁸¹⁷. L'occlusione tromboembolica acuta colpisce più frequentemente la SMA, ma per via di circoli collaterali estesi, raramente evolve ad infarto intestinale.

8.3.3.1.1. Presentazione clinica e diagnosi. Valutazione clinica La diagnosi precoce di AMI si basa su un forte indice di sospetto clinico. L'AMI embolica si manifesta tipicamente con un intenso dolore addominale ad esordio improvviso, accompagnato da reperti obiettivi minimi, svuotamento intestinale (vomito, diarrea) e una fonte embolica comune (principalmente AF)⁸¹⁸⁻⁸²⁰. Gli emboli possono anche depositarsi in altre sedi, orientando la diagnosi. La trombosi arteriosa acuta tende a verificarsi in aree con malattia aterosclerotica preesistente, determinando una presentazione clinica meno grave. I pazienti possono presentare sintomi pregressi di ischemia mesenterica cronica (CMI) o altre manifestazioni aterosclerotiche⁸²¹.

I test di laboratorio non sono affidabili per la diagnosi di AMI, anche se possono riscontrarsi livelli elevati di L-lattato, leucocitosi e D-dimero (DD)⁸²²⁻⁸²⁵.

Imaging

La CTA rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di AMI^{826,827} in quanto consente di identificare la presenza di trombi e/o emboli nel tronco della SMA o nei suoi rami e di rilevare segni di ischemia intestinale. Una semplice radiografia addominale manca di specificità e risultati nella norma non escludono la diagnosi⁸²⁸.

8.3.3.1.2. Strategia di trattamento. Nella maggior parte dei pazienti è necessario l'intervento immediato di rivascolarizzazione ai fini della sopravvivenza. Non esistono RCT che abbiano confrontato la chirurgia con il trattamento endovascolare nell'IMA. In due metanalisi la rivascolarizzazione endovascolare è risultata superiore all'intervento chirurgico in termini di mortalità intraospedaliera e tassi di resezione intestinale^{829,830}. Un approccio chirurgico a cielo aperto è più appropriato nei centri con limitata fattibilità del trattamento endovascolare e nei pazienti con peritonite⁸³¹. Lo stenting chirurgico dell'arteria mesenterica per via retrograda è un'alternativa che offre tempi operatori più brevi e consiste nella puntura della SMA attraverso l'apertura dell'addome con successivo impianto di stent⁸³².

8.3.3.1.3. Follow-up. La maggior parte dei pazienti trattati per AMI necessita di terapia anticoagulante/antiaggregante a tempo indefinito per la prevenzione delle recidive. La sorveglianza dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dovrebbe essere effettuata con CTA o DUS nei primi 6 mesi⁸³³, tenuto conto che l'AMI ricorrente dopo rivascolarizzazione mesenterica è responsabile del 6-8% di tutti i decessi tardivi⁸³⁴. Le attuali linee guida della Society for Vascular Surgery (SVS) raccomandano la DUS a 1, 6 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno⁷⁵⁴.

8.3.3.2. Ischemia mesenterica cronica

La forma occlusiva della CMI è prevalentemente causata da aterosclerosi arteriosa e colpisce più frequentemente le donne (65-72%)^{835,836}. I sintomi si manifestano tipicamente quando sono coinvolti almeno due vasi mesenterici a causa di circoli collaterali estesi. La prevalenza della stenosi dell'arteria celiaca e/o della SMA asintomatica è del 3% nei pazienti di età <65 anni e del 18% in quelli di età >65 anni⁸³⁷. Tuttavia, anastomosi inadeguate possono provocare ischemia sintomatica anche nel caso di occlusione aterosclerotica monovasale^{838,839}.

8.3.3.2.1. Presentazione clinica e diagnosi. Valutazione clinica Come per l'AMI, la diagnosi precoce della CMI si basa sul sospetto clinico. I sintomi classici includono dolore addomi-

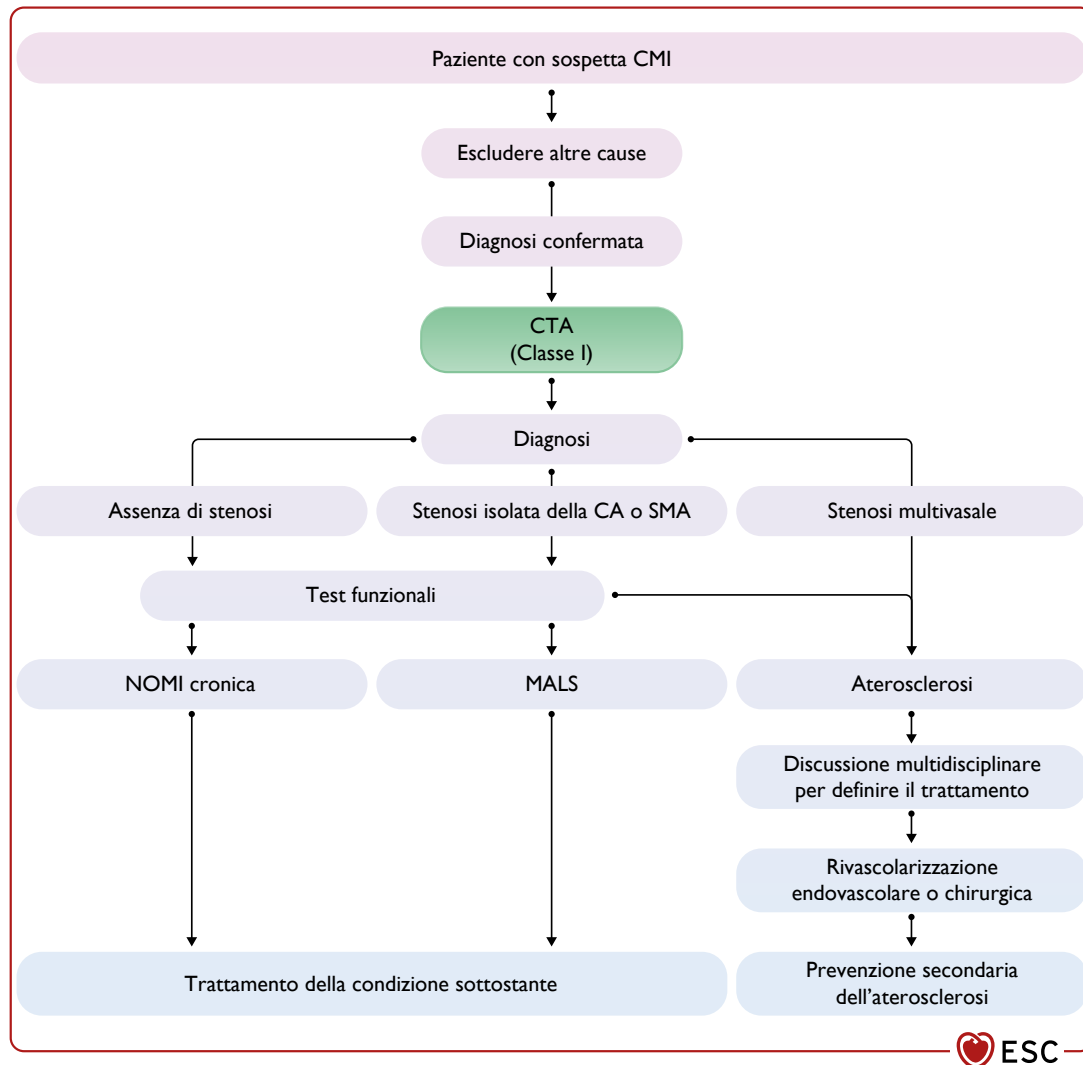


Figura 20. Algoritmo per la gestione dell'ischemia mesenterica cronica.

CA, arteria celiaca; CMI, ischemia mesenterica cronica; CTA, angio-tomografia computerizzata; MALS, sindrome del legamento arcuato mediano; NOMI, ischemia mesenterica non occlusiva; SMA, arteria mesenterica superiore.

nale post-prandiale, perdita di peso e disturbi gastrointestinali come diarrea o costipazione. I pazienti possono sviluppare inconsapevolmente paura di mangiare per evitare il dolore, anche se il loro appetito rimane inalterato, differenziandoli dai soggetti affetti da tumori maligni. All'esame dell'addome si può rivelare la presenza di un soffio.

I livelli di lattato e di lattato deidrogenasi e/o la conta leucocitaria non si dimostrano utili nella diagnosi di CMI^{840,841}. I test funzionali (tonometria, spettroscopia UV-visibile) sono applicabili ai pazienti con stenosi dell'arteria mesenterica sintomatica e malattia monovasale⁸⁴².

Imaging

La DUS si dimostra utile tenuto conto che è a basso costo, non necessita dell'uso di mezzo di contrasto e non richiede radiazioni ionizzanti. Tuttavia, l'esame deve essere eseguito da operatori esperti in centri specialistici. Sono stati proposti dei criteri diagnostici sui quali tuttavia non esiste ancora un consenso^{843,844}. Per la pianificazione del trattamento può es-

sere eseguito il mappaggio anatomico con CTA o MRA^{845,846}, mentre la DSA è riservata solo a fini terapeutici (Figura 20).

8.3.3.2.2. Strategia di trattamento. La OMT rappresenta l'elemento cardine nella gestione della CMI. La rivascolarizzazione profilattica non è raccomandata nella CMI asintomatica. Nei pazienti con CMI sintomatica, i risultati di una metanalisi depongono a favore della chirurgia endovascolare rispetto alla chirurgia a cielo aperto in ragione di una minore incidenza di complicanze e di un trend verso una minore mortalità a 30 giorni⁸³⁵. Tuttavia, in altre due metanalisi la chirurgia a cielo aperto si è dimostrata superiore a lungo termine, associandosi a sintomi recidivanti meno frequenti e tassi di pervietà primaria a 1 e 5 anni più elevati^{847,848}. Nonostante l'uso sempre più diffuso del trattamento endovascolare, la chirurgia a cielo aperto trova tuttora indicazione in caso di insuccesso dell'approccio endovascolare quando non possa essere previsto il reintervento, nonché in caso di occlusioni estese, calcificazioni o problemi tecnici.

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

8.3.3.2.3. *Follow-up*. Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione per CMI è raccomandata la terapia medica a tempo indefinito, comprensiva delle modifiche dello stile di vita e della OMT per il trattamento dell'aterosclerosi. Le linee guida SVS suggeriscono la sorveglianza mediante DUS per restenosi dell'arteria mesenterica. Un potenziale programma di follow-up prevede controlli entro 1 mese dalla procedura, ogni 6 mesi nei primi 2 anni e ogni anno successivamente⁸⁴⁹.

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con stenosi delle arterie viscerali

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta dovuta ad occlusione acuta della SMA si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione endovascolare ⁸²⁹⁻⁸³¹ .	I	B
Nei pazienti con sospetta ischemia mesenterica acuta o cronica si raccomanda di eseguire la CTA ^{826,827,845,846} .	I	C
Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta o cronica si raccomanda la valutazione da parte di un team vascolare.	I	C
La rivascolarizzazione di stenosi aterosclerotica asintomatica delle arterie viscerali non è raccomandata.	III	C

CTA, angio-tomografia computerizzata; SMA, arteria mesenterica superiore.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. AORTA

9.1. Malattia ateromastica dell'aorta

9.1.1. Concetti generali

La malattia ateromastica dell'aorta ha un'incidenza stimata del 40-51.3% e si associa a complicanze nel 7.6% dei casi⁸⁵⁰⁻⁸⁵³. Gli stadi precoci dell'aterosclerosi, che si manifestano con l'infiammazione della placca, sono riscontrabili nel 48% dei soggetti asintomatici⁸⁵⁰. Le placche aterosclerotiche vengono classificate in base al loro spessore e alla presenza di ulcerazione o di componenti mobili (Tabella 14)^{159,171,854}. Questa classificazione è fondamentale perché le placche aterosclerotiche severe o complesse nell'arco aortico o nell'aorta ascendente sono fortemente correlate allo sviluppo di eventi cerebrovascolari (odds ratio [OR] 4-9.1 per placche ≥ 4 mm)⁸⁵⁵⁻⁸⁶⁰. Inoltre, l'incidenza annuale di ictus recidivante rimane elevata (16%) nonostante terapia antiaggregante o anticoagulante^{855,861}.

9.1.2. Trattamento

9.1.2.1. Prevenzione primaria

La terapia antiaggregante non deve essere instaurata in presenza di placche aortiche asintomatiche non severe/non complesse (Tabella 14), mentre nel caso di placche severe/complesse dovrebbe essere instaurato il trattamento con statine al fine di ridurre la progressione della placca e il rischio di eventi CV⁸⁶², nonché dovrebbe essere presa in considerazione la SAPT con clopidogrel o aspirina a basse dosi dopo aver soppesato il rischio vs i benefici^{493,666,861,863}. Viceversa, in questo contesto, non sono indicate né l'OAC⁸⁶¹ né la DAPT (con aspirina a basse dosi e clopidogrel)^{666,863}. Il

riscontro di trombi flottanti in aorta e di placche mobili complesse è raro ed esistono solamente pochi studi di ampie dimensioni sulla loro gestione. Le indicazioni si basano su casi clinici, studi osservazionali e l'opinione degli esperti, anche se ci sono alcune evidenze a favore dell'OAC, in particolare nei casi sintomatici⁸⁶⁴.

9.1.2.2. Prevenzione secondaria

Nei pazienti che sono andati incontro ad un evento embolico si raccomanda la prevenzione secondaria con terapia antiaggregante per prevenire le recidive^{666,865,866}. Il valore della DAPT rispetto alla SAPT è tuttora incerto, tuttavia in studi recenti la DAPT prolungata è risultata associata ad un rischio più elevato di sanguinamento senza di contro conferire benefici anti-trombotici^{667,863,867}. La durata del trattamento non è chiara ed occorre trovare il giusto equilibrio tra il beneficio precoce (in particolare entro 7 giorni dall'embolia) e il rischio di sanguinamento costante. Le statine (target di LDL-C <1.4 mmol/l [55 mg/dl]) si sono dimostrate efficaci nella prevenzione dell'ictus indipendentemente dall'eziologia^{862,865,868}. Inoltre, per migliorare la salute CV e ridurre il rischio di complicanze è fondamentale adottare uno stile di vita sano.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione primaria e secondaria delle placche ateromastiche aortiche

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione primaria		
Nei pazienti con placche ateromastiche aortiche severe/complesse dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con statine per ridurre la progressione e il rischio di eventi CV ⁸⁶² .	Ila	C
Nei pazienti con placche severe/complesse dovrebbe essere presa in considerazione la SAPT con clopidogrel o aspirina a basse dosi ^{493,666,861,863} .	Ila	C
Nei pazienti con placche aortiche non sono raccomandate la terapia anticoagulante ⁸⁶¹ e la DAPT ⁸⁶³ in quanto non conferiscono alcun beneficio e comportano un aumentato rischio emorragico ⁶⁶⁶ .	III	C
Prevenzione secondaria dopo evento embolico correlato ad aterosclerosi aortica		
Nei pazienti che sono andati incontro ad un evento embolico con evidenza di ateroma dell'arco aortico è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire livelli target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) per la prevenzione delle recidive ^{242,862,865,868} .	I	A
Nei pazienti che sono andati incontro ad un evento embolico con evidenza di ateroma dell'arco aortico è raccomandata la SAPT per la prevenzione delle recidive ^{666,865,866} .	I	C

CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; SAPT, singola terapia antiaggregante.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 14. Classificazione della severità delle placche aortiche aterosclerotiche.

Grado	Severità (spessore dell'ateroma)	Descrizione
1	Normale	Spessore medio-intimale <2 mm
2	Lieve	Spessore medio-intimale 2-<3 mm
3	Moderata	Ateroma ≥3-<4 mm (senza componenti mobili/ulcerate)
4	Severa	Ateroma ≥4 mm (senza componenti mobili/ulcerate)
5	Complessa	Ateroma di grado 2, 3 o 4 con componenti mobili/ulcerate

9.2. Aneurisma dell'aorta

9.2.1. Concetti generali

9.2.1.1. Definizioni

La dilatazione dell'aorta, la seconda patologia dell'aorta più frequente dopo l'aterosclerosi, è definita da un diametro aortico superiore a 2 deviazioni standard rispetto al diametro medio stimato in base all'età, al sesso e alle dimensioni corporee (z-score >2). Tuttavia, nella pratica clinica, il sospetto di dilatazione della radice aortica viene posto a fronte di un diametro aortico >40 mm negli adulti maschi e >36 mm nelle femmine^{138,149,869}, o di un diametro indicizzato per la BSA (diametro dell'aorta indicizzato [ASI]) >22 mm/m². In caso di valori di BSA e di età estremi è raccomandato l'uso dello z-score (vedi Sezione 5.4 per il relativo calcolo).

L'aneurisma arterioso è definito da un aumento del diametro di oltre 1.5 volte (>50%) rispetto a quello normale. Questa definizione, così come l'uso dello z-score, implica la necessità di valori normali di riferimento e di valori aggiustati per età, sesso e dimensioni corporee. Tuttavia, i valori aggiustati per la BSA possono portare ad una sottostima nei pazienti in sovrappeso⁸⁷⁰, quindi sta diventando sempre più diffuso l'uso dei valori aggiustati per l'altezza (lunghezza dell'aorta indicizzata [AHI])¹⁵³. In termini di rischio clinico, sia l'ASI che l'AHI hanno dimostrato di migliorare la stratificazione del rischio per AAE^{153,871}. In considerazione del fatto che in molti casi di dilatazione aortica l'indicazione alla chirurgia viene posta prima che sia stato raggiunto tale diametro aneurismatico, si raccomanda fortemente di utilizzare l'espressione *dilatazione aortica significativa*, specificando il diametro o il valore del diametro indicizzato piuttosto che il termine "aneurisma".

I TAA si riscontrano più frequentemente negli uomini che nelle donne (rapporto 4:1)⁸⁷², ma il tasso di crescita è superiore nelle donne rispetto agli uomini (0.96 ± 1.00 mm/anno vs 0.45 ± 0.58 mm/anno) e quindi anche il rischio di AAE⁸⁷³.

Gli aneurismi possono essere distinti in base alla loro morfologia in fusiformi o sacculari. Gli aneurismi sacculari sono correlati a infezioni, ulcera aterosclerotica penetrante (PAU), traumi o malattie infiammatorie, mentre gli aneurismi fusiformi sono associati a processi degenerativi e malattie del tessuto connettivo. Esistono solamente poche evidenze sul loro decorso naturale, ma gli aneurismi sacculari sono considerati più maligni in termini di AAE. A seconda della localizzazione, gli aneurismi dell'aorta vengono classificati in TAA e AAA (Figura 21) e si differenziano per il tipo di specialista deputato al trattamento, per le cause, l'età all'esordio, i fattori di rischio e

le complicanze. Tuttavia, questa classificazione binaria è arbitraria data la prevalenza di aneurismi dell'aorta toraco-addominale (TAAA) e di lesioni in tandem (il 20-30% dei pazienti con AAA presenta anche TAA)^{874,875}, da qui l'importanza di una valutazione completa dell'aorta e dei vasi alla momento della diagnosi. A prescindere dalla localizzazione, quando viene rilevato un aneurisma aortico è consigliabile effettuare una valutazione completa dell'intera aorta sia al basale che durante i successivi follow-up. In particolare, quando viene diagnosticato un TAA, è fondamentale valutare la valvola aortica, soprattutto nei pazienti affetti da BAV. I dati sugli aneurismi periferici nei casi di TAA, in particolare nel distretto femoro-popliteo, sono meno chiari rispetto a quelli dell'AAA. Tuttavia, la presenza di aneurisma cerebrale, la cui prevalenza è particolarmente elevata nelle donne e nei pazienti con HTAD, deve indurre ad effettuare uno screening approfondito, specie nei pazienti sintomatici⁸⁷⁶⁻⁸⁷⁸.

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione iniziale dell'aneurisma dell'aorta toracica e dell'aorta addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Qualora venga identificato un aneurisma dell'aorta in qualsiasi sede, si raccomanda di valutare l'intera aorta al basale e durante il follow-up ^{874,875} .	I	C
Qualora venga identificato un TAA, si raccomanda di valutare la valvola aortica (specialmente in caso di BAV) ^{879,880} .	I	C
Qualora venga identificato un AAA dovrebbe essere preso in considerazione di ricercare la presenza di aneurisma nel distretto femoro-popliteo ^{876-878,881} .	IIa	C
I pazienti con aneurisma dell'aorta sono ad aumentato rischio di CVD e dovrebbero quindi essere prese in considerazione misure di prevenzione CV generali ^{26,882,883} .	IIa	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; BAV, valvola aortica bicuspidale; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; TAA, aneurisma dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2.2. Aneurisma dell'aorta toracica

9.2.2.1. Eziologia, fattori di rischio e storia naturale

I TAA si verificano in 5-10/100 000 persone-anno⁸⁸⁴, con un interessamento predominante della radice aortica e/o dell'aorta ascendente (~60%), seguito dall'aorta discendente (~30%) e dall'arco aortico (~10%)^{885,886}.

L'ipertensione è il principale fattore di rischio (80%), ma nel 20% dei casi possono essere coinvolti anche fattori genetici⁸⁸⁷. La decisione se effettuare o meno una valutazione genetica dovrebbe tenere conto dell'età, della storia familiare e della presenza di segni sindromici^{25,888}, come riportato più dettagliatamente nella Sezione 10.1.

9.2.2.2. Aneurismi dell'aorta toracica ascendente e dell'arco aortico

(1) **Aneurismi della radice aortica** (compresi gli aneurismi del seno di Valsalva: ectasia anulo-aortica): possono essere idiopatici, associati ad HTAD (sindromici/non sindromici

ci) e riscontrabili nel 20-30% dei pazienti con BAV (vedi Sezione 10)^{879,880}. I pazienti sono generalmente più giovani (età 30-50 anni), affetti da insufficienza aortica, con un rapporto maschi/femmine di 1:1.

- (2) **Aneurismi dell'aorta sovracoronarica** (al di sopra del seno di Valsalva): sono dovuti ad aterosclerosi correlata all'ipertensione e si riscontrano nei pazienti di età avanzata (59-69 anni) e di sesso maschile (rapporto 3:1)⁸⁸⁰; oppure sono correlati a degenerazione della tunica media (isolata o associata a valvulopatia aortica, compresa la bicuspidia aortica) (vedi Sezione 10). L'infezione batterica primaria o la sifilide sono rare, così come l'arterite, ma l'arterite di Takayasu e a cellule giganti possono portare alla formazione di aneurismi.
- (3) **Aneurismi dell'arco aortico**: si accompagnano spesso ad aneurismi adiacenti dell'aorta ascendente o discendente e sono problematici da gestire chirurgicamente per i potenziali rischi neurologici e CV. Sono tipicamente correlati all'aterosclerosi, con degenerazione cistica della

tonaca media che interessa primariamente gli aneurismi dell'arco aortico correlati all'aorta ascendente. Le lesioni da decelerazione o la coartazione possono estendersi all'arco aortico⁸⁸⁹.

I pazienti con TAA sono generalmente asintomatici e la diagnosi viene posta incidentalmente durante test di imaging o screening eseguiti per altri motivi. Alcuni pazienti possono manifestare sintomi come dolore toracico, insufficienza aortica e problemi correlati alla compressione⁸⁹⁰. I pazienti con interessamento della radice aortica (come nel caso della HTAD) sono a maggior rischio di AAE^{891,892}.

Il tasso di crescita del TAA è variabile in funzione dell'eziologia, della sede e del diametro aortico basale⁸⁹³⁻⁸⁹⁵. I TAA degenerativi hanno tassi di crescita più rapidi nelle donne rispetto agli uomini e si associano ad un rischio 3 volte superiore di AAE^{24,873,896}. Per dimensioni dell'aorta di 57.5 mm sono stati riportati tassi annuali di rottura, dissezione e morte rispettivamente del 3.6%, 3.7% e 10.8%⁸⁹⁷⁻⁸⁹⁹.

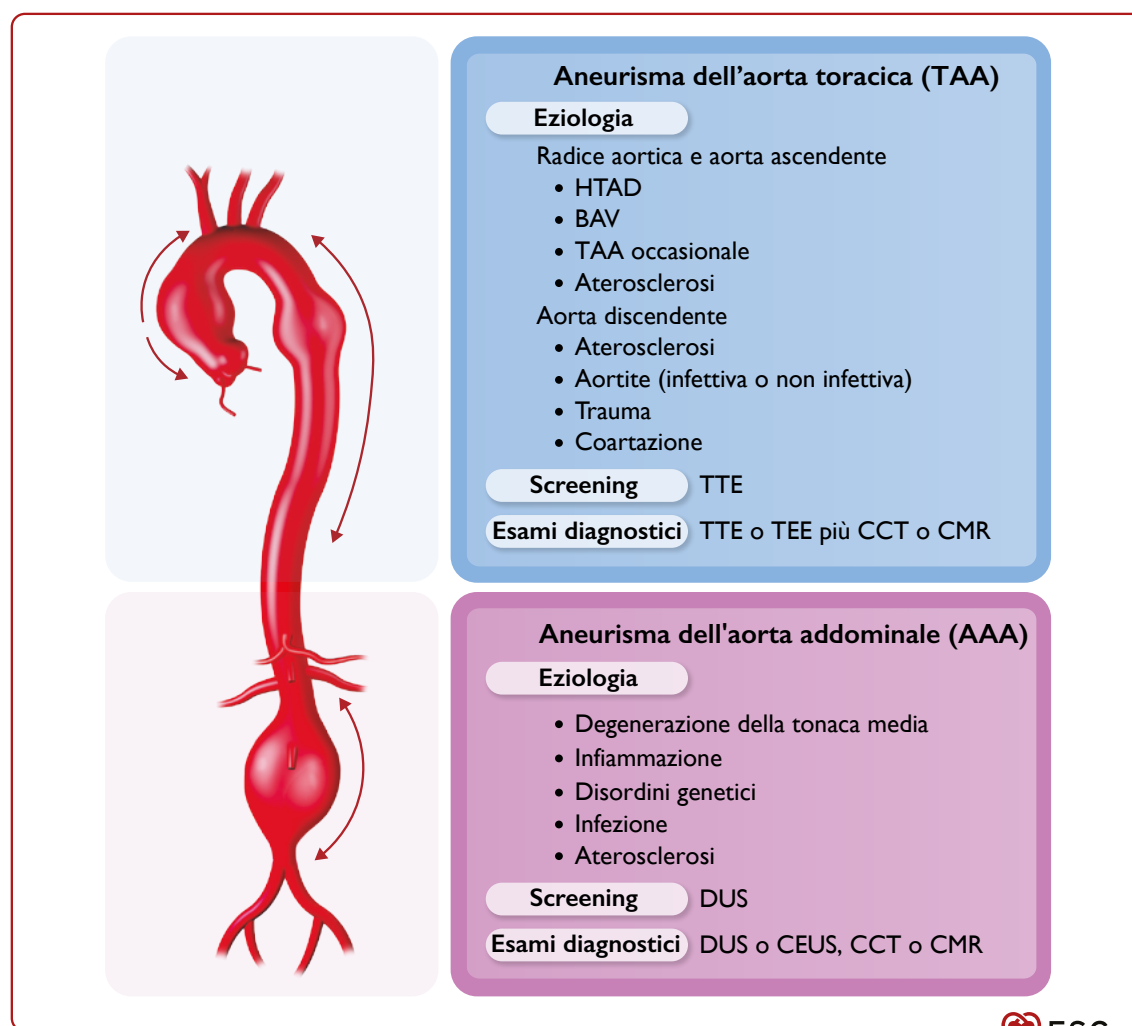


Figura 21. Aneurismi dell'aorta toracica e addominale: eziologia, screening ed esami diagnostici.

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; BAV, valvola aortica bicuspidia; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; TAA, aneurisma dell'aorta toracica; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

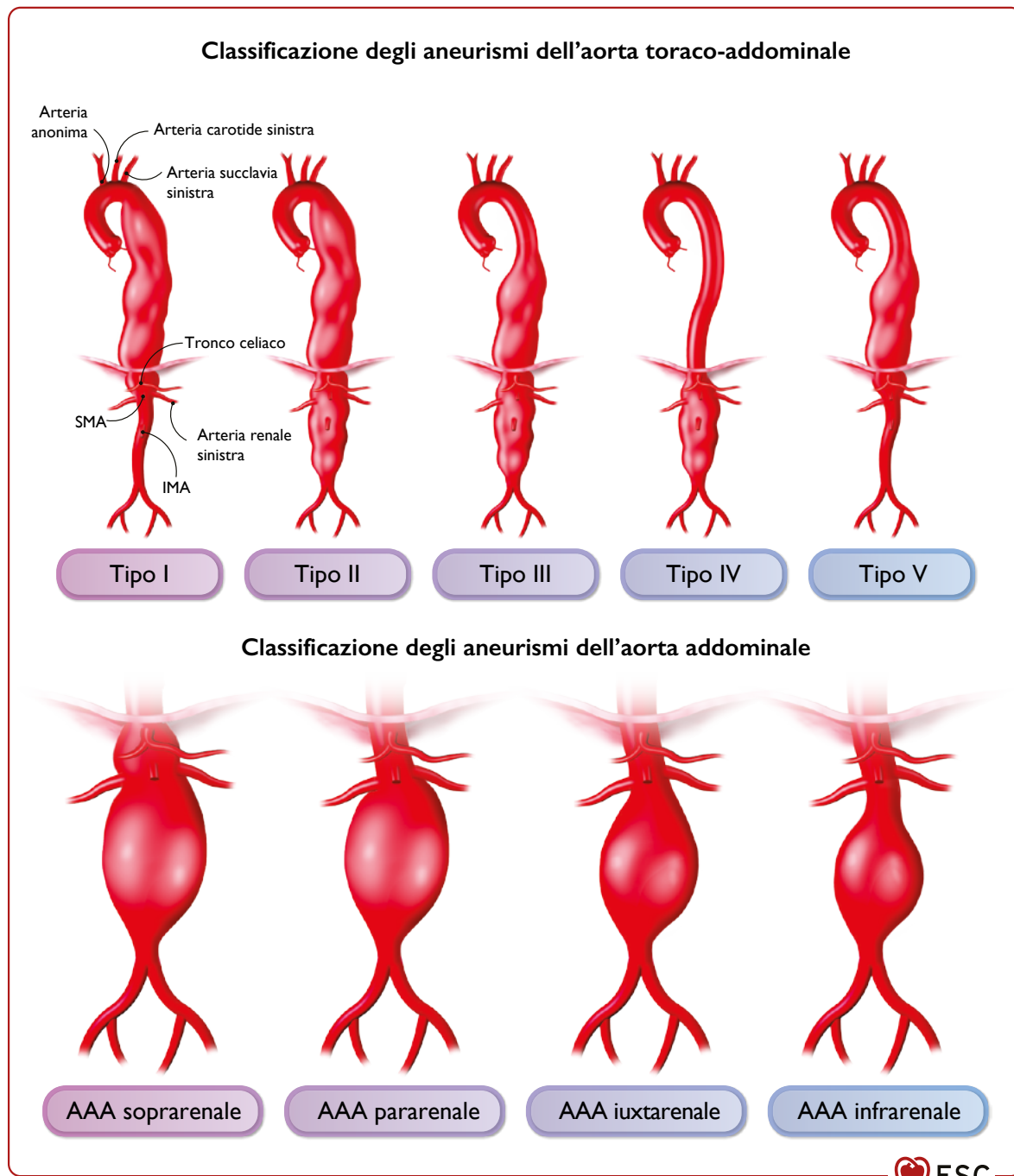


Figura 22. Classificazione degli aneurismi dell'aorta toraco-addominale⁹⁰⁰ e dell'aorta addominale. AAA, aneurisma dell'aorta addominale; IMA, arteria mesenterica inferiore; SMA, arteria mesenterica superiore.

9.2.2.3. Aneurismi dell'aorta toracica discendente e dell'aorta toraco-addominale

I TAA possono interessare diversi segmenti della DTA e possono estendersi all'AA (TAAA). I TAAA vengono suddivisi in cinque gruppi⁹⁰⁰ secondo lo schema di classificazione dei TAAA modificato (Figura 22), che è fondamentale per la stratificazione del rischio. Sulla base dell'estensione dell'aneurisma, il chirurgo può stimare la complessità della procedura, selezionare le tecniche più appropriate e ridurre i rischi durante la pianificazione chirurgica.

La maggior parte degli aneurismi della DTA e dei TAAA sono degenerativi con calcificazione dell'aorta, ma possono anche essere causati da traumi, infezioni, processi infiammatori o fattori genetici^{901,902} (Figura 21). I pazienti con HTAD raramente sviluppano TAAA senza dissezione. L'età media alla diagnosi è di 59-69 anni, con una predominanza maschile di 2-4:1. Il tasso di crescita dell'aneurisma è di 1.9-3.4 mm/anno^{902,903}, ma tende ad aumentare notevolmente in presenza di diametri >50 mm o dopo chirurgia dell'aorta prossimale nei

pazienti con MFS. In questa popolazione è ancora controverso se ciò sia indicativo di un'aorta più vulnerabile associata alla malattia genetica o sia invece la conseguenza di variazioni emodinamiche postoperatorie.

Nei pazienti con aneurisma della DTA non trattato, la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 54% e la principale causa di morte è dovuta a rottura dell'aorta⁹⁰⁴. I fattori di rischio per rottura comprendono la presenza di HTAD, un diametro >50 mm, l'ipertensione, il fumo, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la sintomatologia, la AD cronica e l'età. Per diametri aortici di 60 mm si assiste ad un aumento significativo del rischio di AAE. La dissezione può verificarsi anche nell'aorta di dimensioni più piccole, ma il rischio individuale è basso⁸⁹⁹. Le caratteristiche di alto rischio per rottura di TAAA sono illustrate nella Figura 23.

9.2.2.4. Sorveglianza

I pazienti con TAA non candidabili alla chirurgia devono essere sottoposti a follow-up cronico comprensivo di valutazione clinica e test di imaging. La scelta della migliore modalità di imaging dipende dalla localizzazione dell'aneurisma: la TTE, la CCT o la CMR sono preferibili per gli aneurismi che coinvolgono la radice aortica e l'aorta ascendente, mentre la CMR e la CCT sono da preferire per gli aneurismi che coinvolgono l'aorta ascendente distale, l'arco aortico o la DTA^{159,171}. Il follow-up deve essere eseguito utilizzando la medesima tecnica di imaging e nello stesso centro⁹⁰⁹. Nel caso di TAA di dimensioni moderate che si mantiene relativamente stabile nel tempo, è ragionevole la CMR al posto della CCT allo scopo di ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni^{172,910}. Il follow-up

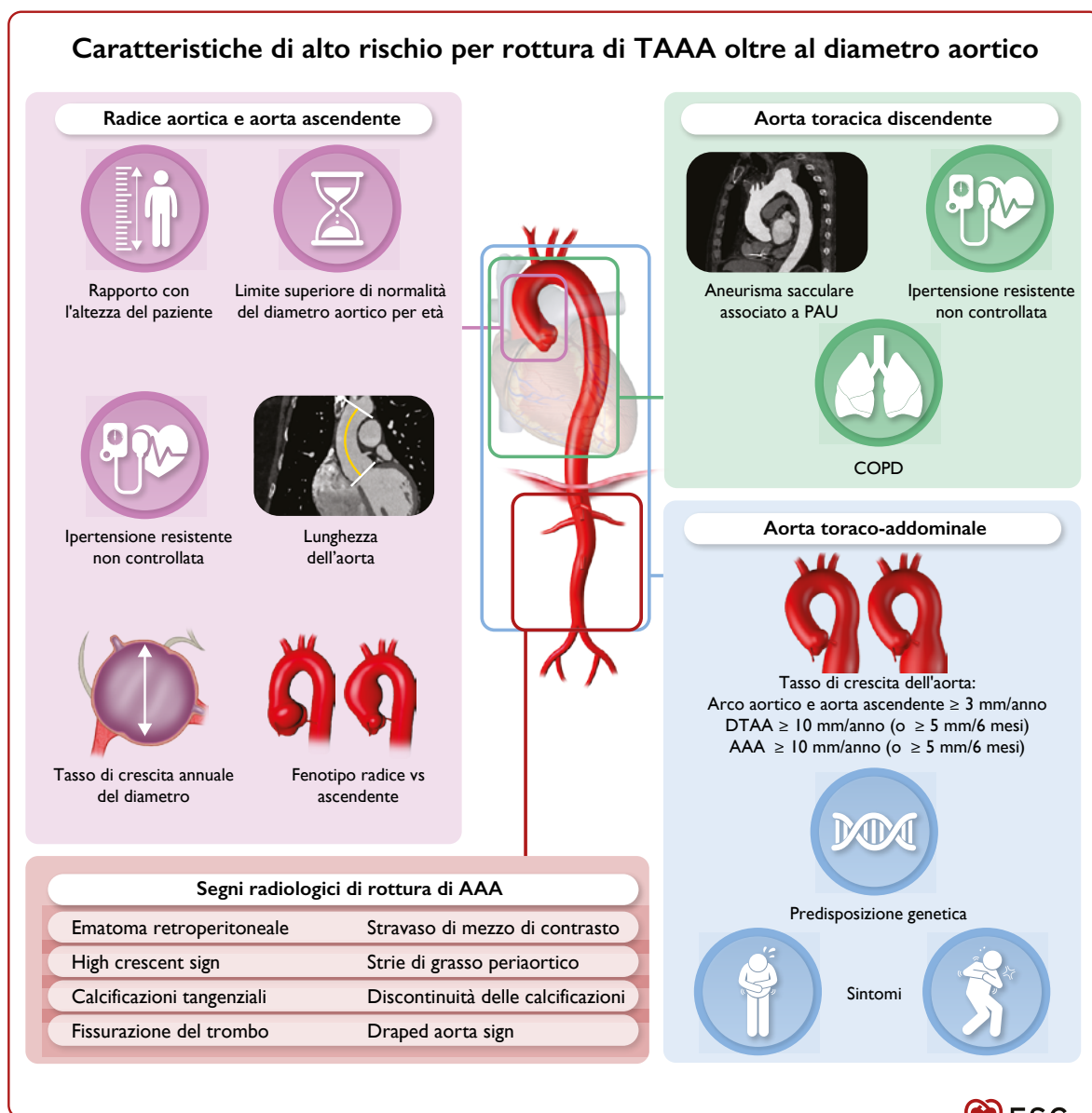


Figura 23. Fattori di rischio per rottura di aneurisma dell'aorta toracica e addominale.

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; COPD, broncopneumopatia cronica ostruttiva; DTAA, aneurisma dell'aorta toracica discendente; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; TAAA, aneurisma dell'aorta toraco-addominale⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁸.

per gli aneurismi dell'aorta associati ad HTAD è descritto nella Sezione 10.1.3.2.

Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica (patologia dell'aorta toracica a carattere non ereditario)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di dilatazione dell'aorta toracica, al momento della diagnosi si raccomanda di valutare alla TTE l'anatomia e la funzione della valvola aortica, il diametro della radice aortica e dell'aorta ascendente, così come si raccomanda una disamina globale dell'aorta utilizzando tutte le proiezioni ecocardiografiche ¹⁵⁹ .	I	C
La CMR o la CCT sono raccomandate per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta ascendente distale, dell'arco aortico, della DTA o con TAAA ^{70,159,172,912-915} .	I	C
In caso di dilatazione dell'aorta toracica si raccomanda di confermare alla CCT o alla CMR le misure acquisite alla TTE, di escludere l'asimmetria aortica e di determinare i diametri al basale ai fini del follow-up ^{137,143,144} .	I	C
L'imaging di follow-up con TTE, CCT o CMR (a seconda della sede dell'aneurisma) dovrebbe essere preso in considerazione su base annua in assenza di ulteriore espansione/estensione o con tempistica personalizzata secondo il diametro aortico al basale e le condizioni sottostanti ^{70,159,172} .	IIa	C
La TTE non è raccomandata per la sorveglianza degli aneurismi dell'aorta ascendente distale, dell'arco aortico o della DTA ^{19,171} .	III	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DTA, aorta toracica discendente; TAAA, aneurisma dell'aorta toraco-addominale; TTE, ecocardiografia trans-toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Nella Figura 24 è illustrato un algoritmo per il follow-up dei pazienti con TAA. In caso di dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente prossimale, dopo la diagnosi iniziale alla TTE, il diametro basale e l'estensione devono essere confermati alla CMR o alla CCT e, in caso di concordanza tra le due metodiche, per il follow-up può essere utilizzata la TTE, ma qualora si riscontrino una differenza ≥ 3 mm, la sorveglianza deve essere effettuata mediante CMR o CCT. Dopo la diagnosi iniziale, l'imaging deve essere eseguito a 6-12 mesi, a seconda dell'eziologia e del diametro basale (Figura 24) (vedi Sezioni 5.4.2 e 9.2.1 per i valori indicizzati delle dimensioni aortiche allo scopo di determinare la stabilità aortica)^{159,911} e successivamente ogni anno in assenza di espansione/estensione o con un timing personalizzato in base alle condizioni sottostanti. Qualora si riscontrino una rapida progressione della dilatazione aortica (≥ 3 mm/anno) o quando questa sia in prossimità della soglia chirurgica o di riparazione endovascolare, si raccomandano valutazioni più ravvicinate ogni 6 mesi. Al contrario, in caso di stabilità dei diametri aortici nel corso degli anni

si può prevedere di prolungare gli intervalli di tempo (specie nel caso di aneurismi non di origine genetica o di dimensioni <45 mm). Nei casi di dilatazione dell'arco aortico o di DTA, i diametri misurati alla TTE sono ritenuti meno precisi e devono essere confermati tramite CMR o CCT, con una frequenza del follow-up che dipenderà dal diametro basale e dall'eziologia, seguendo gli stessi criteri stabiliti nell'algoritmo della Figura 24 per dimensioni nel range di 40-49 mm. Tuttavia, nel caso di dimensioni comprese tra 50-55 mm, l'imaging dell'aorta deve essere eseguito ogni 6 mesi fino al raggiungimento della soglia di intervento (vedi Sezioni 9.2.5.3 e 9.2.5.4).

9.2.3. Aneurisma dell'aorta addominale

9.2.3.1. Concetti generali

Per AAA si intende una dilatazione focale almeno 1.5 volte il suo diametro normale, generalmente ≥ 30 mm. La maggior parte degli AAA è fusiforme e molti sono rivestiti da trombi laminari⁹¹⁶. La loro prevalenza aumenta con l'età con un rapporto maschi/femmine di 4:1⁸⁷². Gli AAA vengono comunemente classificati in base alla loro rapporto anatomico con le arterie renali (Figura 22), in quanto ciò si correla con la complessità del trattamento chirurgico. Nel 25% dei casi l'AAA coinvolge le arterie iliache comuni e nel 20% dei pazienti si associa ad aneurisma dell'arteria femorale periferica e/o poplitea⁸⁷⁶⁻⁸⁷⁸.

9.2.3.2. Eziologia, fattori di rischio e storia naturale

Il fumo, l'età, il sesso maschile e la storia familiare di malattia aneurismatica rappresentano i principali fattori di rischio⁹¹⁷⁻⁹²¹, mentre il diabete si associa ad un minor rischio^{922,923} e ad un tasso di crescita più lento⁹²⁴ (Figura 21, vedi anche Sezione 5). Altre eziologie includono l'infiammazione (5-10% di tutti gli AAA)⁹²⁵, malattie genetiche e infezioni. Il tasso di crescita medio è di circa 3 mm/anno (1-6 mm)^{906,926} e dipende dal diametro della sacca aneurismatica, dalla presenza di malattie genetiche, dal fumo attivo, dal metabolismo (presenza di infiammazione) e dalla calcificazione della parete aortica⁹²⁷⁻⁹²⁹. Il rischio di rottura aumenta esponenzialmente in base al diametro, ed è più alto nelle donne^{930,931}.

Nei due terzi dei casi gli AAA sono asintomatici e, quando sintomatici, la rottura è la principale manifestazione. Spesso vengono rilevati all'imaging incidentalmente, in quanto la valutazione clinica – in particolare la palpazione della massa addominale – ha una scarsa sensibilità. I sintomi possono includere dolore acuto all'addome o al dorso e talvolta shock ipovolemico, ma in caso di rottura contenuta può manifestarsi dolore atipico lombare o addominale (vedi Figura 23 per i fattori di alto rischio ed i segni radiologici o per la rottura dell'AAA)⁹³²⁻⁹³⁵. Indipendentemente dal rischio di rottura, i pazienti con AAA hanno una ridotta sopravvivenza, con un tasso di mortalità a 5 anni più elevato (di 4 volte nelle donne e di 2 volte negli uomini) anche dopo intervento di riparazione, probabilmente a causa della presenza di CVD in altre aree⁹³⁶.

9.2.3.3. Sorveglianza

I pazienti con un diametro aortico <25 mm presentano un basso rischio di sviluppare AAA di grandi dimensioni a 10 anni, mentre in quelli con un diametro aortico di 25-29 mm è opportuna una rivalutazione dopo 4 anni^{937,938}. La DUS è la tecnica di imaging standard per la sorveglianza, ma la CCT fornisce una visualizzazione superiore dell'AA e dei suoi rami, utile soprattutto per la pianificazione preoperatoria. La CMR è

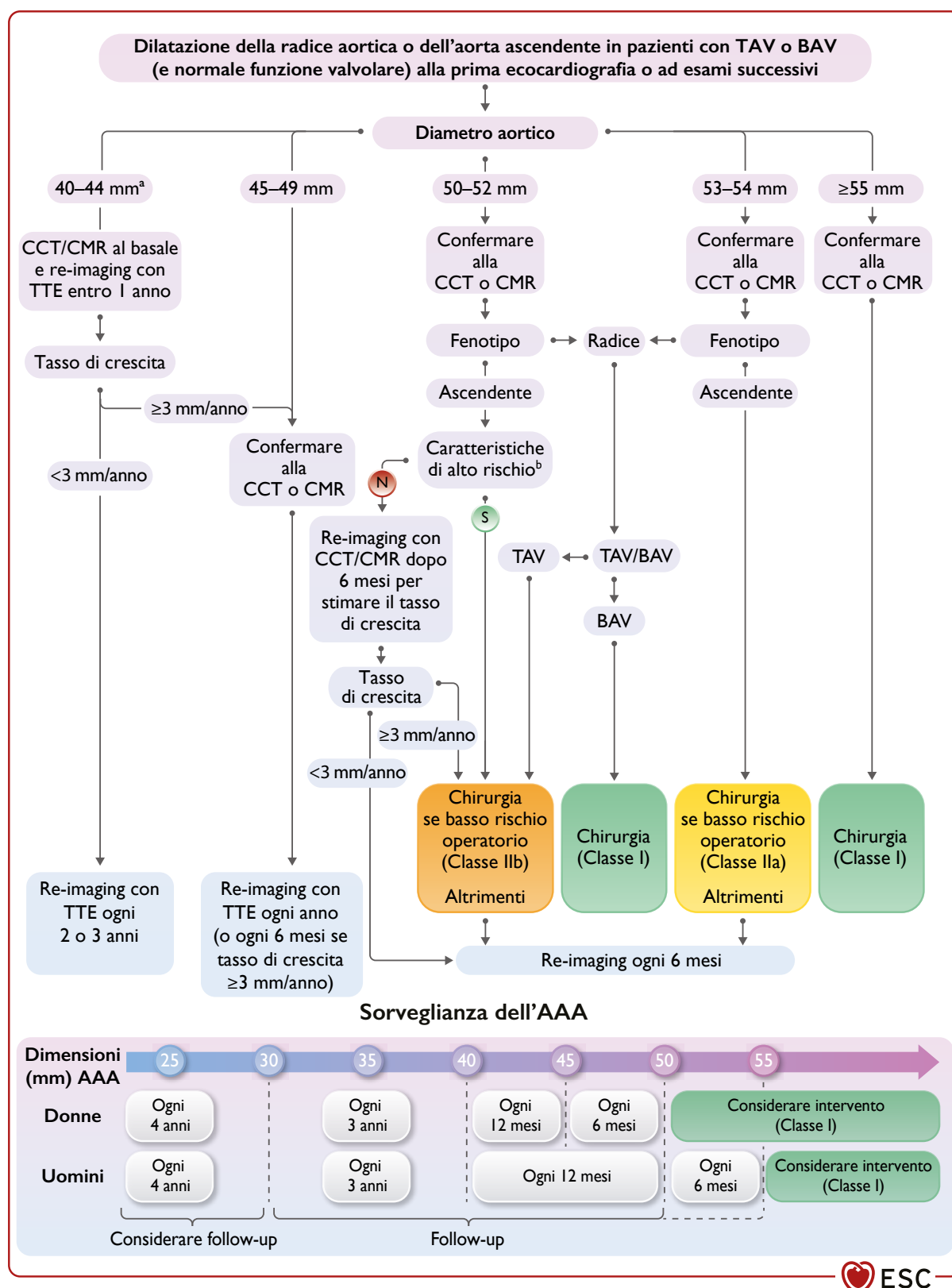


Figura 24. Sorveglianza dei pazienti con patologia dell'aorta toracica **a carattere non ereditario** e con aneurisma dell'aorta addominale. AAA, aneurisma dell'aorta addominale; BAV, valvola aortica bicuspid; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; TAV, valvola aortica tricuspid; TTE, ecocardiografia transtoracica.
^a36-44 mm nelle donne.
^bPer TAV e BAV: età <50 anni; altezza <1.69 m; lunghezza dell'aorta ascendente >11 cm; ipertensione non controllata; e per BAV: coartazione; storia familiare di eventi aortici acuti.

ragionevole in pazienti selezionati (giovani e donne) nel caso di follow-up a più lungo termine, in quanto evita l'esposizione alle radiazioni.

In una metanalisi è stato suggerito di definire gli intervalli di follow-up in base alle dimensioni dell'AAA: a 3 anni per gli AAA di diametro 30-39 mm, ad 1 anno per gli AAA di diametro 40-44 mm e a 6 mesi per gli AAA di diametro 45-54 mm negli uomini, con un rischio di rottura <1%⁹³⁸. Le donne hanno tassi di crescita simili ma un rischio di rottura 4 volte superiore⁹³⁸. Nella Figura 24 è riportato l'algoritmo di follow-up suggerito. In caso di tassi di crescita più rapidi è opportuno prevedere controlli di follow-up più ravvicinati (ogni anno se ≥ 10 mm e ogni 6 mesi se ≥ 5 mm), prendendo eventualmente in considerazione l'intervento di riparazione.

Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La sorveglianza con DUS è raccomandata ogni 6 mesi negli uomini con AAA di diametro 50-55 mm e nelle donne con AAA di diametro 45-50 mm ⁹³⁸ .	I	B
La CCT o la CMR sono raccomandate quando la DUS non consente di ottenere una misurazione adeguata del diametro dell'AAA ^{148,939-942} .	I	B
La DUS è raccomandata per la sorveglianza dell'AAA ⁹⁴³ .	I	C
La sorveglianza con DUS dovrebbe essere presa in considerazione ogni 3 anni nei pazienti con AAA di diametro 30-40 mm ⁹³⁸ .	IIa	B
La sorveglianza con DUS dovrebbe essere presa in considerazione ogni anno nelle donne con AAA di diametro 40-45 mm e negli uomini con AAA di diametro 40-50 mm ⁹³⁸ .	IIa	B
La sorveglianza con DUS dovrebbe essere presa in considerazione ogni 4 anni nei pazienti con un diametro aortico compreso tra ≥ 25 mm e <30 mm e un'aspettativa di vita >2 anni ^{937,938} .	IIa	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2.4. Terapia medica ottimale dell'aneurisma dell'aorta

Nei pazienti con aneurisma dell'aorta resta da chiarire il ruolo della terapia antitrombotica. In caso di placche aterosclerotiche aortiche complicate si riscontra frequentemente CAD concomitante (OR 2.99) e dovrebbe essere presa in considerazione la SAPT (vedi Sezione 9.1). Nei pazienti con AAA, gli studi osservazionali hanno riportato risultati contrastanti riguardo al tasso di crescita dell'aneurisma. L'aspirina a basse dosi non comporta un rischio più elevato di rottura dell'AAA, ma potrebbe peggiorare la prognosi in caso di rottura⁹⁴⁴. In un RCT condotto in pazienti con AAA (35-44 mm), il ticagrelor non si è dimostrato efficace nel rallentare il tasso di crescita⁹⁴⁵.

La OMT per il trattamento degli aneurismi dell'aorta ha lo scopo di ridurre la morbidità CV, rallentare il tasso di crescita, ritardare l'intervento chirurgico, ridurre il rischio perioperatorio e prevenire l'occorrenza di AAE. I pazienti con aneurisma presentano un elevato rischio CV dovuto alla presenza di CVRF comuni e il rischio di mortalità per eventi CV (infarto o ictus) a 10 anni è 15 volte superiore al rischio di AAE, anche dopo la riparazione^{882,883}. Secondo l'algoritmo basato sullo score di rischio SMART, nei pazienti con AAA l'implementazione ottimale delle linee guida per la gestione del rischio determinerebbe una riduzione dell'incidenza di MACE a 10 anni dal 43% al 14%⁹³⁶. Le modifiche dello stile di vita, l'esercizio fisico, la cessazione del fumo e la correzione dei fattori di rischio sono quindi fondamentali (vedi Sezione 7).

In una recente revisione sono stati analizzati i fattori di rischio e le possibili terapie farmacologiche in grado di ridurre il tasso di crescita dell'AAA e/o il rischio di rottura⁹⁴⁶ e in una metanalisi dei relativi studi presi in esame è stato riportato un potenziale effetto degli ACEI (ma non degli ARB) nel ridurre il rischio di rottura, mentre in un'altra metanalisi⁹⁴⁷ gli ACEI non hanno avuto alcun effetto sul tasso di crescita degli AAA. In una recente metanalisi è stata evidenziata una riduzione della velocità di crescita degli AAA nei pazienti trattati con statine³⁵². Inoltre, in alcune metanalisi la metformina, un farmaco antidiabetico, è risultata efficace nel rallentare il tasso di crescita degli AAA^{352,948,949} e sono attualmente in corso alcuni RCT che stanno valutando questo trattamento. Per quanto riguarda i valori pressori, ci si deve attenere alle linee guida generali sull'ipertensione, mirando a conseguire valori di BP <140/90 mmHg o, se tollerati, di 120/80 mmHg^{300,302,305}. I dati sugli effetti positivi specifici dei BB e degli ARB nei TAA e AAA sono limitati (per lo più derivati da popolazioni di pazienti con MFS), anche se il loro utilizzo come farmaci antipertensivi di prima linea sembra ragionevole.

Il trattamento con statine a moderata/alta intensità può essere preso in considerazione nei pazienti con TAA, ma è da evitare in quelli con basso rischio CV o non affetti da malattia aterosclerotica (HTAD). Nei pazienti con AAA, le statine possono essere prese in considerazione per ridurre i rischi correlati all'aneurisma, come il tasso di crescita, la rottura e la mortalità perioperatoria^{330,347,348}. L'impiego dell'aspirina a basse dosi è tuttora oggetto di dibattito, ma può essere un'opzione ragionevole tenuto conto dei livelli elevati di fattori di rischio CV nei pazienti con TAA e AAA^{666,950}. Inoltre, in questi pazienti devono essere implementate tutte le misure di prevenzione secondaria delle CVD (vedi Sezione 7).

Alcune evidenze indicano che l'uso di fluorochinoloni potrebbe associarsi ad un aumentato rischio di progressione e dissezione dell'aneurisma⁹⁵¹⁻⁹⁵⁶, ma i risultati contrastanti delle analisi non supportano tale relazione. L'uso cauto dei fluorochinoloni non deve essere scoraggiato quando sussista un'indicazione clinica al loro impiego, tenuto conto anche dei rischi correlati all'aneurisma aortico e al rischio di AD. Da sottolineare che il rischio di aneurisma aortico e di AD (sia dell'aorta toracica che addominale) può essere più elevato per effetto dell'infezione stessa, indipendentemente dall'antibiotico somministrato. Gli infettivologi scoraggiano l'uso routinario di fluorochinoloni come antibiotico di prima linea quando siano disponibili alternative altrettanto efficaci. Pertanto, nei pazienti con patologie dell'aorta tale terapia, se clinicamente indicata, non deve essere sospesa. Le raccomandazioni per la terapia medica e lo stile di vita sono riassunte nella Figura 7.

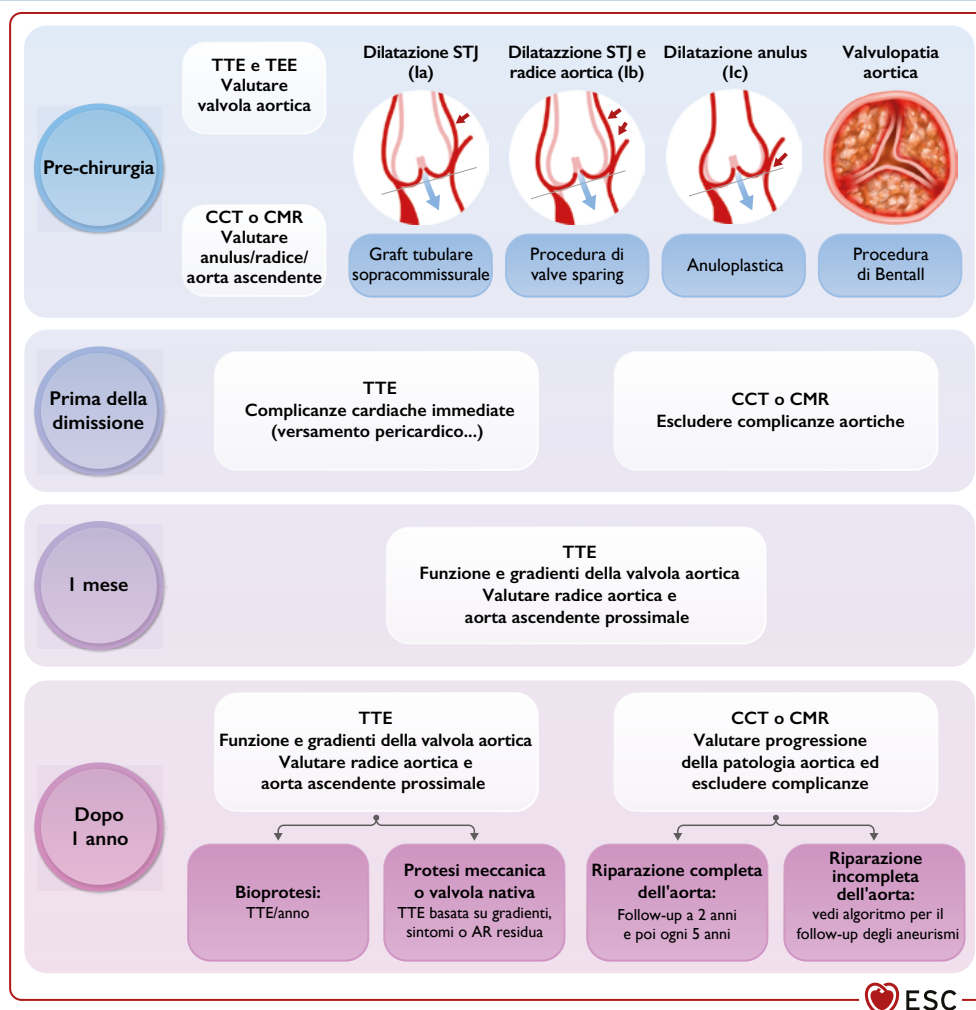


Figura 25. Algoritmo per la gestione perioperatoria dei pazienti con aneurisma della radice aortica e dell'aorta ascendente sottoposti a trattamento chirurgico.

AR, insufficienza aortica; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; STJ, giunzione senotubulare; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica.

Tabella 37 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la terapia medica dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica o dell'aorta addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con aneurisma dell'aorta (TAA e/o AAA) si raccomanda un'implementazione ottimale della gestione del rischio CV e della terapia medica allo scopo di ridurre il rischio di MACE ⁹³⁶ (per i dettagli vedi le relative Tabelle delle raccomandazioni ^c).	I	C
I fluorochinoloni, pur essendo generalmente sconsigliati nei pazienti con aneurisma dell'aorta, possono essere presi in considerazione nel caso di precise indicazioni cliniche quando non vi siano alternative ragionevoli ⁹⁵¹⁻⁹⁶⁰ .	IIb	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; CV, cardiovascolare; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; TAA, aneurisma dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabelle 7-10 delle raccomandazioni.

9.2.5. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta

9.2.5.1. Trattamento chirurgico della radice aortica e dell'aorta ascendente

In caso di dilatazione isolata della porzione tubulare (sovracoronarica) dell'aorta ascendente, viene utilizzato un graft tubulare sopra commissurale con anastomosi distale in prossimità dell'arco aortico. Per gli aneurismi con estensione prossimale al di sotto della giunzione senotubulare con coinvolgimento dei seni aortici, l'approccio chirurgico dipende dall'annulus aortico e dalle condizioni della valvola. Se le cuspidi della valvola aortica sono flessibili, nei centri specializzati possono essere implementate le tecniche di "valve-sparing"⁹⁶¹⁻⁹⁶⁵, come la procedura di David (reimpianto) o la tecnica Yacoub (rimodellamento)^{890,966-968}, mentre, in caso contrario, è indicata la sostituzione combinata della radice e della valvola aortica mediante procedura di Bentall.

La valutazione preoperatoria⁸⁹⁰ e il follow-up iniziale dei pazienti sono descritti nella Figura 25. I pazienti con bioprotesi devono essere sottoposti a monitoraggio annuale con TTE, mentre nei pazienti con protesi meccanica o con valvola aorti-

ca nativa che sviluppano nuovi sintomi cardiaci, la valutazione clinica e la TTE devono essere eseguite il prima possibile⁹⁶⁹. La SAPT con aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) dovrebbe essere presa in considerazione per i primi 3 mesi dopo chirurgia conservativa della valvola aortica, a meno che non sussistano specifiche indicazioni all'OAC. L'OAC con VKA a tempo indefinito è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti ad intervento di Bentall con impianto di protesi meccanica^{970,971}, mentre in quelli senza indicazione all'OAC al basale che hanno ricevuto una bioprotesi dovrebbe essere presa in considerazione l'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) o l'OAC con VKA per i primi 3 mesi post-intervento^{972,973}.

Fra tutti i fattori di rischio associati ad AAE (es. espansione, angolazione e biomeccanica sfavorevole), il diametro aortico rappresenta tuttora il principale determinante di complicanze aortiche e mortalità⁹⁷⁴⁻⁹⁷⁶. Negli ultimi 10 anni la chirurgia profilattica dell'aorta ha contribuito a ridurre l'incidenza di AAE⁹⁷⁷, così come la chirurgia dell'aorta ascendente/radice aortica si è associata ad rischio operatorio significativamente più basso⁹⁷⁸⁻⁹⁸⁰, con una mortalità <1% registrata per gli interventi di chirurgia elettiva eseguiti nei centri specializzati^{980,981}.

Tabella 38 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico della dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente associata a valvola aortica tricuspidale (Tabella 11 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente con valvola aortica tricuspidale e un diametro aortico massimo ≥ 55 mm ^{172,894,899,904} .	I	B
La sostituzione della radice aortica con tecnica di "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo ⁹⁶¹⁻⁹⁶⁵ .	I	B
I VKA sono raccomandati a tempo indefinito in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia con procedura di Bentall e impianto di MHV ^{970,971} .	I	B
Nei pazienti con dilatazione dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione dell'aorta ascendente con un diametro massimo >52 mm, a condizione che l'intervento sia a basso rischio ^c ^{153,981,983} .	Ila	B
Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per patologia della valvola aortica tricuspidale che presentano concomitante dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione della radice aortica o dell'aorta ascendente con diametro massimo ≥ 45 mm o al limite ≥ 50 mm, a condizione che l'intervento sia a basso rischio ^{70,987-989} .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La SAPT con aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) dovrebbe essere presa in considerazione per i primi 3 mesi dopo chirurgia aortica con tecnica di "valve-sparing", a meno che non sussistano altre indicazioni all'OAC al basale.	Ila	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca non valvolare che presentano concomitante dilatazione dell'aorta ascendente o della radice aortica con diametro massimo ≥ 50 mm dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire contestualmente l'intervento di chirurgia aortica ^{79,990,991} .	Ila	C
La sostituzione dell'aorta ascendente o della radice aortica con un diametro massimo ≥ 50 mm può essere presa in considerazione nei pazienti con dilatazione dell'aorta prossimale, a condizione che l'intervento sia a basso rischio ^c e in presenza di una delle seguenti caratteristiche ^{153-155,891,892} : <ul style="list-style-type: none"> • Crescita del diametro aortico ≥ 3 mm/anno • Ipertensione resistente^d • Bassa statura (<1.69 m) • Fenotipo radice • Lunghezza dell'aorta^e >11 cm • Età <50 anni • Desiderio di gravidanza • Coartazione aortica 	Ila	B

MHV, protesi valvolare meccanica; OAC, terapia anticoagulante; SAPT, singola terapia antiaggregante; VKA, antagonista della vitamina K.

Per la patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario e per l'aneurisma dell'aorta toracica correlato a bicuspidia aortica, vedi Sezione 10.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRischio individuale <3%.

^dIperensione non adeguatamente controllata nonostante terapia antipertensiva con 3 o più farmaci raccomandata da un medico esperto nella gestione dell'ipertensione.

^eDistanza curvilinea rispetto alla traiettoria della centerline dell'aorta dalla giunzione ventricolo-aortica all'origine dell'arteria anonima.

La maggior parte delle AAD di tipo A (TAAD acute) si verifica in presenza di diametri <55 mm; tuttavia, il rischio è di oltre l'1% nel caso di diametri 50-54 mm⁹⁸², con un punto critico a 52-53 mm^{153,981,983}. Il diametro aortico pre-dissezione a livello tubulare è del 25-30% più piccolo rispetto al diametro post-dissezione. Oltre il 60% dei pazienti con TAAD acuta non correlata a MFS o BAV non presenta dilatazione dell'aorta pre-dissezione^{984,985}. Inoltre, è stato riportato che il "fenotipo radice" è caratterizzato da una maggiore malignità rispetto al "fenotipo ascendente", con una maggiore velocità di progressione e un rischio più elevato di AAE^{154,891,892,986}.

Alcuni nuovi parametri sono stati correlati al rischio di TAAD acuta, come la lunghezza dell'aorta ascendente (AAL) e l'angolo dell'arco aortico ascendente^{155,976}. Una AAL ≥ 13 cm è correlata ad un'incidenza annuale di AAE quasi 5 volte superiore rispetto ad una AAL <9 cm, con una soglia >11 cm come indicatore di rischio¹⁵⁵. È stato proposto l'impiego di diametri aortici indicizzati per i parametri antropometrici e in uno studio retrospettivo è stato dimostrato un aumento proporzionale del rischio di AAE con l'aumentare del diametro indicizzato per la BSA⁹⁰⁴, del diametro indicizzato per l'altezza del paziente¹⁵³ o dell'area

della sezione trasversale indicizzata per l'altezza del paziente¹⁵⁴. Questi metodi basati sui diametri indicizzati, nonostante siano gravati dalle stesse limitazioni del diametro assoluto per la stima del rischio nella popolazione generale^{984,985}, possono rivelarsi utili nei pazienti di piccola taglia^{153,154}. Questi fattori di rischio aggiuntivi (oltre al diametro) sono riassunti nella Figura 23.

9.2.5.2. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'arco aortico

Il trattamento chirurgico degli aneurismi dell'arco aortico è problematico, soprattutto per i rischi correlati all'arresto circolatorio ipotermico e alla necessità di preservazione delle funzioni cerebrali, che comportano un aumento della mortalità e del rischio di ictus. La chirurgia isolata dell'arco aortico è appropriata nel caso di aneurismi degenerativi asintomatici dell'arco aortico di diametro ≥ 55 mm o di sintomi e segni di compressione locale. La sostituzione dell'emiarco o dell'intero arco aortico si rende frequentemente necessaria nei pazienti che hanno un'indicazione alla chirurgia per aneurisma localizzato in prossimità dell'aorta ascendente. In casi specifici, la trasposizione dei vasi sovra-aortici tramite "debranching" off-pump seguito da TEVAR dell'arco aortico può rappresentare un'alternativa alla chirurgia tradizionale, in particolare se si vuole evitare l'arresto circolatorio in ipotermia⁹⁹²⁻⁹⁹⁶. Nel caso di coinvolgimento dell'aorta discendente prossimale o quando si preveda la necessità del trattamento dell'aorta discendente, come valida opzione può essere presa in considerazione la tecnica del "frozen elephant trunk" (FET)⁹⁹⁷. Quando il trattamento coinvolge l'arco aortico si raccomanda di valutare la pervietà e la morfologia del poligono di Willis^{998,999}.

Tabella 39 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma dell'arco aortico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti a rischio operatorio intermedio-basso con aneurisma dell'arco aortico ed episodi ricorrenti di dolore toracico non imputabili a cause extra-aortiche è raccomandata la chirurgia a cielo aperto di sostituzione dell'arco aortico ^{70,172} .	I	B
Nei pazienti asintomatici con aneurisma isolato dell'arco aortico con diametro massimo ≥ 55 mm e a basso rischio operatorio dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia a cielo aperto di sostituzione dell'arco aortico ^{70,172,899} .	Ila	B
Nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica a cielo aperto di aneurisma dell'aorta ascendente dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione contestuale dell'emiarco quando la dilatazione si estende all'arco aortico prossimale (> 50 mm) ^{70,172,1000} .	Ila	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica a cielo aperto di aneurisma dell'arco aortico dovrebbe essere presa in considerazione la procedura di "elephant trunk" o "frozen elephant trunk" quando la patologia aneurismatica si estende all'aorta toracica discendente prossimale ^{70,172,997,1001} .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica a cielo aperto di aneurisma dell'aorta ascendente può essere preso in considerazione di eseguire contestualmente la sostituzione dell'emiarco o dell'arco quando eseguibile in centri qualificati e quando la dilatazione si estende all'arco aortico (> 45 mm) ^{70,172,1001} .	Ilb	C
Nei pazienti con aneurisma dell'arco aortico che soddisfano i criteri per l'intervento ma che presentano un elevato rischio chirurgico può essere preso in considerazione un approccio ibrido o endovascolare ^{70,172} .	Ilb	C

Per la patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario, vedi Sezione 10.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2.5.3. Trattamento chirurgico dell'aorta toracica discendente

9.2.5.3.1. Considerazioni generali. Un aneurisma della DTA di diametro 60 mm comporta un rischio annuale di rottura del 10%, il che rende giustificabile procedere all'intervento a fronte di diametri ≥ 55 mm^{902,1002}. In presenza di un diametro < 55 mm, l'intervento potrebbe non conferire alcun beneficio in termini di sopravvivenza, fatta eccezione per i pazienti di sesso femminile^{904,1003}, con disturbi del tessuto connettivo⁹⁰⁴ o con tassi di crescita rapida (≥ 10 mm/anno o ≥ 5 mm ogni 6 mesi)¹⁰⁰⁴ (per i fattori di alto rischio, vedi Figura 23). Nei pazienti ad alto rischio chirurgico possono essere presi in considerazione valori soglia più elevati¹⁰⁰⁵. È consigliabile che le procedure complesse vengano eseguite presso centri specializzati nel trattamento delle patologie dell'aorta dotati di un team multidisciplinare per una gestione efficace del paziente.

9.2.5.3.2. Riparazione a cielo aperto. La riparazione endovascolare dei TAA è raccomandata come intervento di prima scelta per gli aneurismi a carico della DTA¹⁰⁰⁶⁻¹⁰¹⁰, quindi l'opzione di riparazione a cielo aperto è limitata a quei pazienti con anatomia non idonea alla TEVAR¹⁰¹¹ o con malattie del tessuto connettivo¹⁰¹². Il beneficio precoce conferito dalla TEVAR in termini di mortalità sembra diminuire dopo 1 anno e, successivamente, la sopravvivenza a lungo termine (10 anni) sembra migliore con la riparazione a cielo aperto¹⁰¹³. Pertanto, è consigliabile la riparazione a cielo nei pazienti di giovane età, nei pazienti sani con anatomia non idonea alla TEVAR e una lunga aspettativa di vita, specie in caso di sintomatologia dovuta a rottura o compressione dell'aneurisma.

Nei pazienti candidati a riparazione a cielo aperto, dato che la procedura comporta rischi postoperatori significativi, deve essere eseguita un'accurata valutazione preoperatoria per la disamina delle patologie cardiache, polmonari, renali, carotidee e delle arterie periferiche. L'intervento si associa a rischio di ictus e ischemia dell'arteria mesenterica o renale dovuta alla durata del clampaggio^{1014,1015} e a paraplegia correlata all'estensione della malattia aneurismatica^{1016,1017}. Per gli interventi che non sono stati eseguiti presso centri specializzati, negli ultimi anni è stato osservato solamente un minimo miglioramento dell'outcome, con una mortalità intorno al 10% ed un'incidenza di ischemia midollare (SCI) dell'11-15%^{1016,1018}.

9.2.5.3.3. Riparazione endovascolare. Gli studi comparativi depongono a favore della TEVAR rispetto alla riparazione a cielo aperto, per effetto di una minore mortalità e morbilità (6%). Tuttavia, il vantaggio della TEVAR in termini di sopravvivenza è controbilanciato da un aumentato rischio di reintervento al follow-up. La TEVAR si associa ad un minor rischio di lesioni midollari (3%)¹⁰²¹⁻¹⁰²⁴. Durante TEVAR, nel 50% dei casi è necessaria la copertura dell'arteria succlavia sinistra (LSA) per l'ancoraggio prossimale¹⁰²⁵, che comporta un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari, SCI e ischemia degli arti superiori^{1026,1027}, rendendo giustificabile l'esecuzione antecedente o concomitante di rivascolarizzazione endovascolare chirurgica (con graft ramificati o fenestrati) della LSA nel contesto elettivo^{1026,1028,1029}. In caso di inadeguate zone di ancoraggio distale, è stata proposta una copertura sicura dell'arteria celiaca in presenza di sufficienti circoli collaterali^{1030,1031}, ma i risultati sono controversi¹⁰³².

9.2.5.4. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta toraco-addominale

9.2.5.4.1. Considerazioni generali. I TAAA di diametro >60 mm comportano un aumentato rischio di AAE^{902,1002,1033}, nonché problematiche maggiori correlate alla tecnica chirurgica di riparazione (rispetto agli aneurismi della DTA o AAA). Nei pazienti a rischio chirurgico moderato-basso, la riparazione del TAAA viene proposta in presenza di un diametro aortico ≥60 mm, ma se il paziente presenta caratteristiche di alto rischio, è a rischio molto basso ed è seguito da chirurghi esperti nel contesto di un team multidisciplinare specialistico la riparazione chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione a fronte di un diametro aortico ≥55 mm (Figura 24)^{1004,1033,1034}. La presenza di HTAD, localizzazione distale, dissezione cronica e BAV⁹⁰³ si associa ad un rapido tasso di crescita con necessità di uno stretto follow-up.

9.2.5.4.2. Riparazione a cielo aperto. La riparazione a cielo aperto dei TAAA è una procedura complessa. Il rischio di mortalità postoperatoria è più elevato nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza renale ed età avanzata¹⁰³⁵⁻¹⁰³⁷. Poiché gli organi e i tessuti distali al clamp aortico sono soggetti ad ischemia prolungata, è assolutamente necessaria la circolazione extracorporea per ridurre il rischio di complicanze^{1011,1038}, in particolare le lesioni midollari (2.5-15%)^{1011,1039-1044}. La mortalità dopo la riparazione a cielo aperto di TAAA è del 6-8% nei centri ad alto volume^{1006,1011,1039} vs il 30% nei centri meno esperti^{1045,1046} e, pertanto, si raccomanda di eseguire queste procedure complesse solamente presso centri specializzati.

9.2.5.4.3. Riparazione endovascolare. La riparazione endovascolare è un'alternativa promettente per il trattamento di anatomie aortiche complesse come l'AAA iuxtarenale (Figura 22)^{1047,1048}. L'uso di endograft fenestrati e ramificati ha dimostrato risultati eccellenti, consentendo la perfusione dei vasi viscerali¹⁰⁴⁹⁻¹⁰⁵³. Pur in assenza di studi di confronto diretto con la riparazione a cielo aperto dei TAAA¹⁰⁵⁴, le procedure endovascolari vengono eseguite sempre più frequentemente, specie nei pazienti ad alto rischio, e si accompagnano a bassi tassi di mortalità postoperatoria (<10%)^{1051,1052,1055-1058}, come confermato da una recente metanalisi che avalla la riparazione endovascolare per il trattamento dei TAAA¹⁰⁵⁹. L'incidenza di lesioni midollari postoperatorie (circa il 5%) è analoga a quella riportata per la chirurgia a cielo aperto^{1052,1057,1060,1061}. Al follow-up a medio termine, la

riparazione endovascolare è duratura con tassi di reintervento secondario accettabili, pur rappresentando tuttora uno dei principali limiti^{1052,1057,1058,1060,1061}. I fattori che depongono a favore della riparazione endovascolare dei TAAA rispetto alla chirurgia a cielo aperto sono riportati nella Tabella 15.

Tabella 40 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica discendente o toraco-addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con aneurisma non rotto della DTA (senza HTAD) con diametro ≥55 mm si raccomanda la riparazione elettiva ^{902,1002} .	I	B
Nei pazienti senza HTAD con aneurisma non rotto della DTA è raccomandata la TEVAR invece della riparazione a cielo aperto quando vi sia indicazione alla riparazione elettiva e un'anatomia favorevole ^{1006,1019,1020} .	I	B
Nei pazienti con aneurisma della DTA sottoposti a TEVAR con copertura programmata della LSA si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione della LSA prima della TEVAR per ridurre il rischio di SCI e ictus ^{1026,1028,1029} .	I	B
Nei pazienti con TAAA degenerativo non rotto con diametro ≥60 mm è raccomandata la riparazione elettiva ^{902,1002,1033} .	I	B
Nei pazienti senza comorbidità significative e con aneurisma della DTA non rotto, in caso di indicazione alla riparazione elettiva ma di anatomia sfavorevole alla TEVAR dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione a cielo aperto quando l'aspettativa di vita è >2 anni ¹⁰¹³ .	IIa	B
In caso di TAAA dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione chirurgica per diametri ≥55 mm quando il paziente presenti caratteristiche di alto rischio, è a rischio molto basso ed è seguito da chirurghi esperti nell'ambito di un team multidisciplinare dell'aorta ^{1004,1033,1034} .	IIa	B
Nei pazienti con TAAA degenerativo non rotto ed un'anatomia idonea, in caso di indicazione a riparazione elettiva dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione endovascolare con endoprotesi fenestate e/o ramificate quando eseguibile presso centri qualificati ^{1051,1052,1055-1059} .	IIa	B
Nei pazienti con aneurisma della DTA non rotto (senza HTAD) e caratteristiche di alto rischio ^c può essere presa in considerazione la riparazione elettiva in presenza di un diametro <55 mm ^{904,1003,1004,1033,1034} .	IIb	B

DTA, aorta toracica discendente; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; LSA, arteria succlavia sinistra; SCI, ischemia midollare; TAAA, aneurisma dell'aorta toraco-addominale; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

Per la HTAD, vedi Sezione 10.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer le caratteristiche di alto rischio, vedi Figura 23.

9.2.5.5. Trattamento chirurgico dell'aneurisma dell'aorta addominale

9.2.5.5.1. Considerazioni generali. La rottura rimane la complicità dell'AAA più temibile ed è associata sia alla misura del diametro massimo¹⁰⁶³ sia ad altri fattori di rischio (Figura 23). Diversi studi¹⁰⁶⁴⁻¹⁰⁷¹ (tra cui UKSAT [United Kingdom Small Aneurysm Trial] e ADAM [American Aneurysm Detection and Management]) non hanno riportato alcun beneficio dell'intervento a cielo aperto o endovascolare (nonostante una minore incidenza di complicanze perioperatorie) nei pazienti asintomatici con AAA con diametro massimo <55 mm negli uomini e <50 mm nelle donne. L'evidenza che le donne hanno un maggior rischio di rottura sotto sorveglianza a fronte anche di un diametro aortico più piccolo giustifica una soglia più bassa (50 mm). È stato proposto un altro metodo interessante per quantificare il rischio di rottura in base alle dimensioni corporee, che sembra dimostrarsi un fattore predittivo migliore nelle donne¹⁰⁷², ma in assenza di studi recenti, le soglie per l'intervento sono rimaste invariate. Tenuto conto delle specifiche problematiche nella gestione di questa categoria di pazienti, è consigliabile che le procedure complesse siano eseguite in centri con un elevato livello di expertise nelle malattie dell'aorta in cui sia disponibile un team multidisciplinare.

9.2.5.5.2. Valutazione cardiovascolare preoperatoria e scelta del trattamento. La CAD rappresenta la principale causa di mortalità precoce dopo riparazione dell'AAA^{937,1073} e si associa ad un'incidenza di complicanze cardiovascolari perioperatorie come morte, MI o ictus del 5-10%^{1074,1075}. La riparazione endovascolare è associata ad una minore mortalità (<1%) e ad un minor rischio di complicanze CV¹⁰⁷⁶⁻¹⁰⁷⁹, pertanto la necessità di un work-up cardiaco preoperatorio dipenderà dal rischio della procedura, dai sintomi e dai CVRF specifici del paziente (vedi Sezioni 4 e 12 e le linee guida ESC 2022 sulla valutazione CV e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca)¹⁰⁸⁰. La rivascolarizzazione coronarica prima della chirurgia aortica elettiva nei pazienti con sintomi cardiaci stabili non è raccomandata, in quanto non vi sono evidenze sufficienti che

dimostrino un miglioramento dell'outcome o una riduzione del rischio di MI a 30 giorni con tale strategia^{1080,1081}.

Per definire la migliore strategia gestionale nei pazienti con AAA è assolutamente necessaria una valutazione vascolare completa (non solo dell'AA ma anche dell'intera aorta: aorta ascendente, arco aortico e aorta discendente). La CCT rappresenta la modalità ottimale di imaging preoperatorio^{1082,1083}, ma in caso di controindicazioni può essere presa in considerazione la CMR, anche se rende più problematica la valutazione delle calcificazioni. La pianificazione preoperatoria dovrebbe determinare la fattibilità dell'EVAR definendo le dimensioni del sistema aorto-iliaco, anche se l'aderenza alle istruzioni specifiche del dispositivo rimane incerta¹⁰⁸⁴⁻¹⁰⁹⁰. È consigliabile la valutazione del distretto femoro-popliteo mediante DUS in quanto gli aneurismi femoro-poplitei si associano frequentemente ad AAA^{1091,1092}. Inoltre, la tecnica preferenziale dovrebbe essere discussa con il paziente tenendo conto dell'aspettativa di vita e delle sue preferenze, dei volumi di attività dell'operatore e dell'ospedale e della compliance alla sorveglianza^{910,1093-1097}. La riparazione elettiva degli AAA non è raccomandata nei pazienti fragili o con aspettativa di vita <2 anni^{1098,1099}. Il processo decisionale nei pazienti con AAA è illustrato nella Figura 26.

Diversi studi hanno dimostrato un significativo beneficio dell'EVAR in termini di sopravvivenza a breve termine, ma con risultati a lungo termine simili a quelli ottenuti con la riparazione a cielo aperto (a 15 anni)¹¹⁰⁰⁻¹¹⁰³ anche nei soggetti di sesso femminile¹¹⁰⁴. Tuttavia, la perdita del beneficio precoce si associa ad una maggiore incidenza di complicanze tardive che si verificano a distanza di 8 anni, in particolare rotture tardive¹⁰⁷⁹. In questi studi sono stati utilizzati dispositivi per EVAR di vecchia generazione, quindi la durabilità dei dispositivi di ultima generazione è ancora da definire, anche se dati recenti riportano un minor rischio di complicanze tardive e di reintervento¹¹⁰⁵⁻¹¹⁰⁸.

9.2.5.5.3. Riparazione a cielo aperto di aneurisma dell'aorta addominale. Per anni, la riparazione a cielo aperto dell'AAA mediante laparotomia della linea mediana (con

Tabella 15. Panoramica dei fattori a favore della riparazione a cielo aperto vs endovascolare dell'aneurisma dell'aorta toraco-addominale.

Caratteristiche	A favore della riparazione a cielo aperto	A favore della riparazione endovascolare
Età biologica e aspettativa di vita	<ul style="list-style-type: none"> Giovane età Aspettativa di vita considerevole con qualità di vita accettabile 	<ul style="list-style-type: none"> Età avanzata Ridotta aspettativa di vita
Considerazioni anatomiche	<ul style="list-style-type: none"> Se l'anatomia aortica e dei vasi collaterali precludono l'approccio endovascolare Accesso vascolare difficile 	<ul style="list-style-type: none"> Zona di atterraggio prossimale e distale adeguata Configurazione viscerale e renale favorevole Accesso vascolare utilizzabile
Patologiche	<ul style="list-style-type: none"> Dissezione cronica 	<ul style="list-style-type: none"> Dissezione acuta
Fattore di background/causale	<ul style="list-style-type: none"> Patologia aortica ereditaria 	<ul style="list-style-type: none"> Patologia aortica degenerativa
Condizione cardiopolmonare	<ul style="list-style-type: none"> Buona riserva cardiopolmonare 	<ul style="list-style-type: none"> Ridotta riserva cardiopolmonare
Fitness	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna comorbidità significativa Riabilitazione verosimilmente efficace 	<ul style="list-style-type: none"> Danno d'organo severo (renale, polmonare) Obesità Limitata mobilità, riabilitazione efficace improbabile
Urgenza	<ul style="list-style-type: none"> Riparazione elettiva Riparazione d'emergenza senza soluzione endovascolare percorribile 	<ul style="list-style-type: none"> Riparazione elettiva Riparazione d'emergenza con tempo a disposizione per graft su misura o adatto a graft standard

Adattata con permesso da Ouzounian et al.¹⁰⁶²

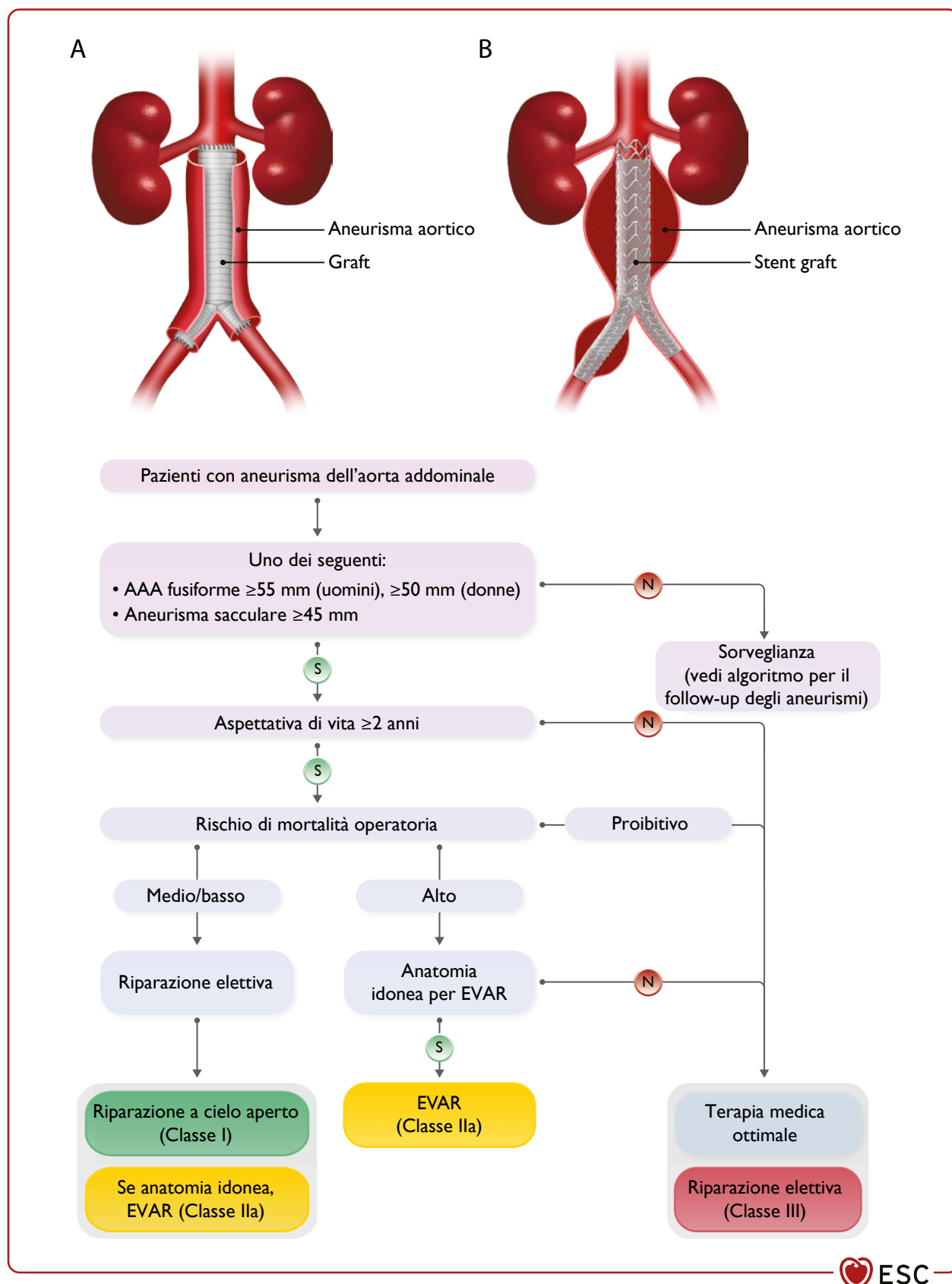


Figura 26. Algoritmo per il processo decisionale individuale nel trattamento dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale. (A) Illustrazione della riparazione a cielo aperto (graft). (B) Illustrazione del trattamento endovascolare (EVAR). AAA, aneurisma dell'aorta addominale; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico.

tempo di clampaggio <30 min) con graft in Dacron ha rappresentato l'opzione preferenziale, nonostante la notevole morbidità CV^{1078,1100,1109-1113} e un tasso di mortalità del 2-5%^{1110,1111,1113,1114}. In caso di rottura di AAA, i risultati della riparazione a cielo aperto sono peggiori di quelli della chirurgia elettiva, con un'incidenza invariata di complicanze di circa il 48%¹¹¹⁵. Pertanto, la riparazione endovascolare è raccomandata per ridurre la morbidità e la mortalità perioperatoria¹¹¹⁶⁻¹¹¹⁸.

La riparazione a cielo aperto dell'AAA aumenta il rischio di ernia incisionale, in particolare nei pazienti obesi, ed è quindi opportuno l'uso di una rete profilattica nei casi ad alto rischio¹¹¹⁹⁻¹¹²¹.

9.2.5.5.4. Riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta addominale. La riparazione endovascolare dell'AAA riduce la mortalità perioperatoria a meno dell'1%, anche se comporta un rischio più elevato di reintervento a lungo termine¹¹²²⁻¹¹²⁴. I dispositivi attuali sono a fissazione attiva, possono essere riposizionati, hanno un design a basso profilo e sono dotati di anelli in polimero per un migliore ancoraggio^{1106,1125-1128}. I nuovi dispositivi dimostrano risultati simili a lungo termine con un minor rischio di reintervento¹⁰⁹⁰, ampliando le possibilità di trattamento al 60-70% dei casi di AAA infrarenale^{1129,1130}. In caso di AAA iuxta- o pararenale (Figura 22), nei centri ad alto volume può essere eseguito sia il trattamento a cielo aperto che quello endovascolare, con risultati simili a breve e lungo termine. La scelta tra riparazione chirurgica a cielo aperto e riparazione endovascolare dipende da vari fattori, come le caratteristiche anatomiche del paziente, lo stato di salute generale e l'estensione dell'aneurisma (vedi Tabella 15). Nei casi di trattamento endovascolare complesso, dovrebbe essere preso in considerazione un endograft fenestrato o con stent ramificato^{1096,1131}.

Può essere praticato l'approccio percutaneo per via femorale che consente un accesso più rapido con minore invasività e in anestesia locale. Nelle procedure di EVAR, alcune evidenze supportano l'uso dell'accesso percutaneo eco-guidato in quanto si associa ad una minore incidenza di complicanze correlate all'accesso e a tempi operatori più brevi¹¹³²⁻¹¹³⁵. In considerazione del fatto che i pazienti trattati con EVAR sono più inclini a sviluppare complicanze tardive (endoleak, migrazione o rottura) e necessitano più frequentemente di reintervento, allo stato attuale è assolutamente necessaria una sorveglianza permanente^{1096,1136-1140}.

Tabella 41 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La riparazione elettiva è raccomandata in presenza di diametro dell'AAA ≥ 55 mm negli uomini o ≥ 50 mm nelle donne ¹⁰⁶⁴⁻¹⁰⁶⁷ .	I	A
Negli AAA rotti con anatomia favorevole è raccomandata la riparazione endovascolare piuttosto che la riparazione a cielo aperto per ridurre la morbidità e la mortalità perioperatoria ¹¹¹⁶⁻¹¹¹⁸ .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima della riparazione dell'AAA dovrebbe essere preso in considerazione di valutare alla DUS il distretto femoro-popliteo per individuare eventuali aneurismi concomitanti ^{1091,1092} .	IIa	B
Nei pazienti con AAA con anatomia favorevole e una ragionevole aspettativa di vita (>2 anni), quale trattamento preferenziale dovrebbe essere presa in considerazione l'EVAR, sulla base di un processo decisionale condiviso ^{910,1096,1141-1143} .	IIa	B
Nei pazienti con AAA non rotto e crescita dell'aneurisma ≥ 5 mm in 6 mesi o ≥ 10 mm/anno può essere preso in considerazione l'intervento di riparazione ^{1064,1065} .	IIb	C
La riparazione elettiva può essere presa in considerazione nei pazienti che presentano un aneurisma sacculare ≥ 45 mm ¹¹⁴⁴ .	IIb	C
Nei pazienti con AAA e ridotta aspettativa di vita (<2 anni) non è raccomandata la riparazione elettiva dell'AAA ^{1098,1099} .	III	B
Prima della riparazione dell'AAA, la valutazione di routine con coronarografia e la rivascularizzazione sistematica non sono raccomandate nei pazienti con sindromi coronariche croniche ^{1080,1081} .	III	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; DUS, eco-Doppler; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico.

Vedi anche Figura 23.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2.6. Endoleak

Per endoleak si intende la persistenza del flusso ematico all'esterno dell'endoprotesi ma all'interno della sacca aneurismatica per la prevenzione della trombosi (Figura 27). Gli endoleak rappresentano la complicanza più comune, con un'incidenza fino a un terzo delle procedure precoci o tardive (dopo 1 anno)¹¹⁴⁵. La terapia anticoagulante cronica costituisce un fattore di rischio per reintervento, conversione chirurgica tardiva e mortalità¹¹⁴⁶. Gli endoleak che espongono la sacca aneurismatica alla pressione e all'espansione sistemica necessitano di reintervento per prevenire la rottura.

Come illustrato nella Figura 27, esistono cinque tipi di endoleak. Il tipo I e il tipo III necessitano di correzione mediante una nuova procedura (endovascolare). Il tipo II si osserva in circa il 25% dei pazienti, ma si risolve spontaneamente in circa il 50% dei casi. I fattori di rischio per endoleak di tipo II comprendono circoli collaterali pervi, la presenza di arterie accessorie e la terapia anticoagulante. Nei pazienti con espansione significativa della sacca (≥ 10 mm) dovrebbe essere preso in considerazione il reintervento, preferibilmente mediante embolizzazione del vaso o della sacca. L'endoleak di tipo IV, dovuto ad un'eccessiva porosità del dispositivo, si riscontra raramente con l'impiego dei dispositivi moderni e non richiede alcun intervento. L'endoleak di tipo V induce l'espansione della sacca senza alcun endoleak visibile. Il trattamento, che può essere preso in considerazione a fronte di una crescita significativa della sacca (≥ 10 mm), consiste nel riallineamento

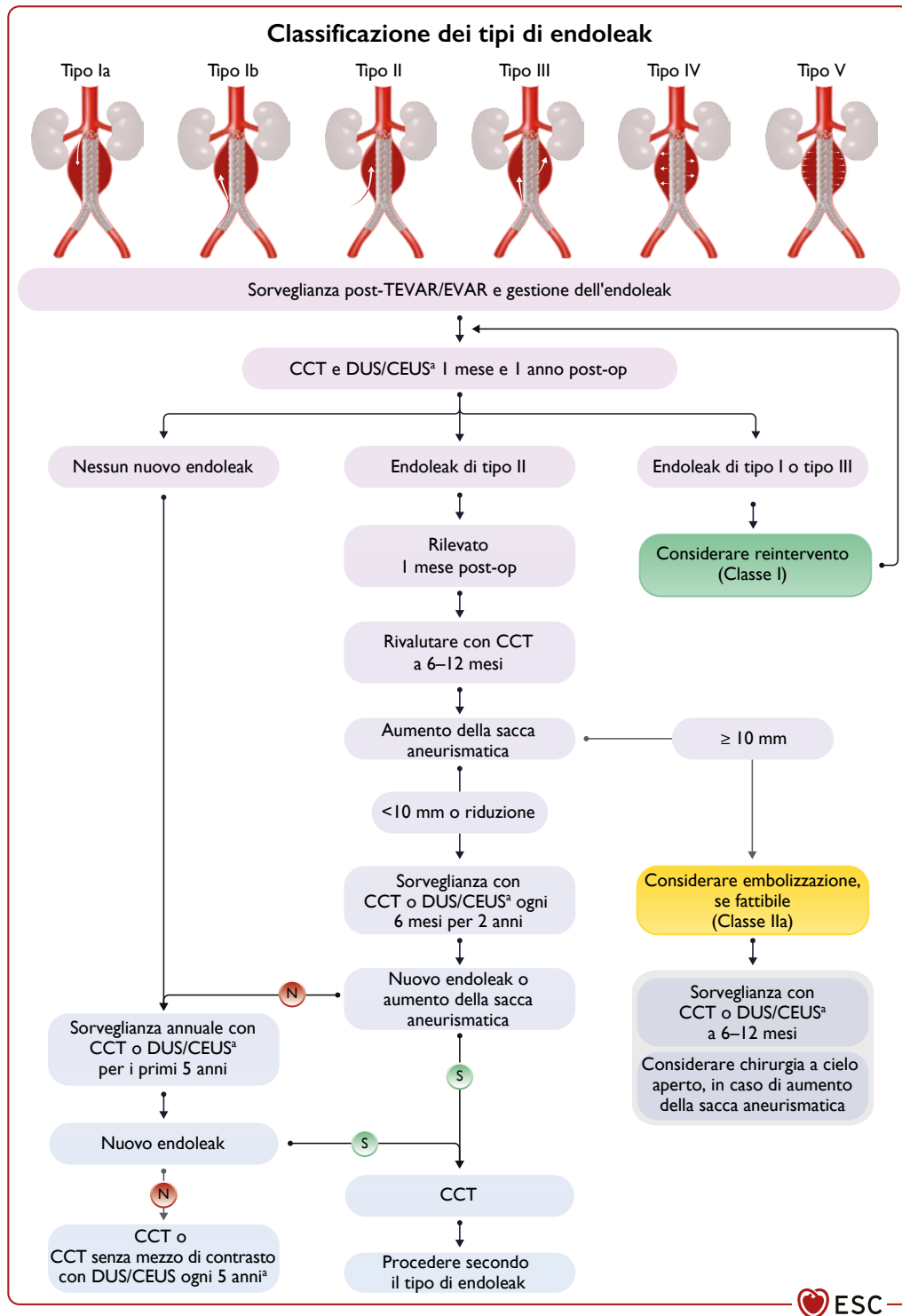


Figura 27. Algoritmo per il follow-up post-riparazione endovascolare di aneurisma dell'aorta toracica e gestione degli endoleak e loro classificazione.

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; DUS, eco-Doppler; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aNei casi di TEVAR, la CCT è la tecnica di imaging preferenziale in quanto la DUS/CEUS non consentono una corretta valutazione dell'aorta toracica. In caso di insufficienza renale, la CCT senza mezzo di contrasto rappresenta una valida alternativa per monitorare la crescita della sacca aneurismatica e può essere associata alla DUS/CEUS per il monitoraggio dell'EVAR. Gli endoleak vengono classificati in cinque tipi: Tipo Ia, endoleak con sito di attacco prossimale; Tipo Ib, endoleak con sito di attacco distale; Tipo II, "ackfilling della sacca aneurismatica attraverso i vasi di derivazione dell'aorta; Tipo III, difetto del graft o disallineamento del componente; Tipo IV, leakage attraverso la parete del graft dovuto a porosità dell'endoprotesi; e Tipo V, dovuto ad "endotensione", verosimilmente conseguente alla pressione aortica trasmessa attraverso il graft/trombo alla sacca aneurismatica.

Adattata con permesso da Rokosh et al.¹¹⁴⁷

del graft o nell'espanto definitivo dell'endoprotesi e nella riparazione chirurgica a cielo aperto.

La CCT senza mezzo di contrasto e la DUS e/o CEUS sono le principali modalità di imaging per il follow-up dei pazienti sottoposti a TEVAR/EVAR. Si raccomanda di eseguire l'imaging entro i primi 30 giorni per valutare il successo e/o le complicanze del trattamento. Nel caso della TEVAR, la CCT con mezzo di contrasto è la tecnica di imaging preferenziale per il follow-up e deve essere eseguita periodicamente (definendo gli intervalli temporali in base alla velocità di espansione). Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, in alternativa può essere previsto il follow-up combinato con DUS e CCT senza mezzo di contrasto (vedi l'algoritmo per il follow-up della Figura 27). Nel caso dell'EVAR, la CCT e la DUS/CEUS sono raccomandati a 1 mese dalla riparazione e, successivamente, la sorveglianza dovrebbe basarsi sul rischio di complicanze tardive e comprendere l'esecuzione della DUS e/o CEUS (Figura 27).

Tabella 42 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con endoleak

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di eseguire l'imaging con CCT e DUS/CEUS a 30 giorni post-TEVAR/EVAR per valutare il successo dell'intervento ¹⁰⁹⁶ .	I	B
Nei pazienti con endoleak di tipo I post-TEVAR/EVAR si raccomanda il reintervento correttivo ^{1137,1148} .	I	B
Nei pazienti con endoleak di tipo III post-TEVAR/EVAR si raccomanda il reintervento correttivo, prevalentemente con approccio endovascolare ¹¹³⁹ .	I	B
Il reintervento, prevalentemente con approccio endovascolare o con embolizzazione, dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con endoleak di tipo II o V e una significativa espansione della sacca aneurismatica ≥ 10 mm o una significativa riduzione dell'ancoraggio prossimale o distale ^{1096,1149} .	IIa	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; DUS, eco-Doppler; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.2.7. Follow-up a lungo termine dopo riparazione aortica

Il successo a lungo termine nella gestione degli aneurismi dell'aorta dipende anche dalla stretta sorveglianza post-trattamento, per quanto riguarda sia la prevenzione secondaria della patologia dell'aorta sia l'identificazione precoce delle complicanze post-riparazione.

Nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare, la sorveglianza mira a rilevare la presenza di endoleak, dilatazione della sacca aneurismatica e il fallimento strutturale o la migrazione del graft¹¹⁵⁰. Il trattamento chirurgico, pur comportando un rischio operatorio più elevato, spesso produce risultati più duraturi con complicanze tardive più rare per lo più correlate alla laparotomia¹¹⁵¹.

Dopo un intervento sull'aorta toracica, per il follow-up vengono utilizzate la TTE, la TEE, la CCT e la CMR, fra le quali la CCT è la metodica più utilizzata e disponibile in caso sia di trattamento endovascolare che chirurgico¹¹⁵⁰⁻¹¹⁵². Dopo un intervento sull'AA, vengono utilizzate la CTT, la CMR e la DUS/CEUS; quest'ultima consente di rilevare gli inconvenienti più comuni dell'EVAR, ad eccezione dei problemi strutturali del graft. Per il monitoraggio cronico e periodico dovrebbe essere presa in considerazione la CMR, specie nelle giovani donne (per ridurre l'esposizione alle radiazioni). Tuttavia, la scelta tra queste modalità dovrebbe tenere conto dei fattori correlati al paziente, dei potenziali artefatti e dell'expertise e della disponibilità locale dei test di imaging. Sia per l'aorta toracica che per l'AA, in considerazione della mancanza di studi che abbiano confrontato sistematicamente i diversi intervalli di tempo di sorveglianza, le raccomandazioni si basano per lo più sul consenso o sulle evidenze derivate da studi osservazionali monocentrici^{70,1153}.

9.2.7.1. Follow-up dopo trattamento di aneurisma dell'aorta toracica

Le complicanze dopo sostituzione dell'aorta ascendente con un graft, sebbene rare, includono pseudoaneurismi e infezioni del graft. Gli pseudoaneurismi, che si osservano in circa il 5% dei casi, si verificano più frequentemente nei primi 2 anni post-intervento e sono correlati alla chirurgia per AD, ad HTAD e all'uso di colle sintetiche¹¹⁵⁴. Gli studi mediante CMR per il controllo sistematico dell'ematoma peri-anastomotico hanno riportato un'incidenza più elevata (15%)¹¹⁵⁵. Le infezioni del graft, che possono verificarsi nello 0.5-6% dei pazienti sottoposti a chirurgia con elevati tassi di morbidità e mortalità, devono essere diagnosticate rapidamente. Il trattamento in genere prevede l'intervento chirurgico o la terapia antibiotica, a seconda dello stato di salute generale, della severità dell'infezione e delle condizioni sottostanti¹¹⁵⁶. La progressione della malattia aortica residua dipende dalle condizioni sottostanti, come l'HTAD, e necessita di una sorveglianza personalizzata.

Dopo TEVAR per aneurisma della DTA, le complicanze tardive sono più elevate rispetto alla chirurgia (fino al 38%), con necessità di reintervento nel 24% dei casi¹¹⁵⁰. Tuttavia, oltre l'80% delle complicanze correlate alla TEVAR si sviluppa entro i primi anni post-intervento¹¹⁵⁷. In particolare, la tecnica FET provoca un minor numero di complicanze correlate all'endoprotesi: lacerazione intima nel 2%, endoleak nel 3% e necessità di reintervento nel 7%¹¹⁵⁸.

Dopo trattamento chirurgico di TAA, il protocollo prevede inizialmente un esame con CCT alla dimissione o a 1 mese, da ripetere nel corso del primo anno postoperatorio (a 6, 9 o 12 mesi) e a 2 anni e, in assenza di complicanze, ogni 5 anni (Figura 25)^{1062,1159}. Dopo TEVAR è raccomandata una sorveglianza più stretta a tempo indefinito, con esame inizialmente ad 1 mese, da ripetere ogni anno per almeno i primi 5 anni post-intervento e, in assenza di complicanze, ad intervalli più prolungati successivamente (Figura 27).

Nei pazienti sottoposti a riparazione di aneurisma aortico, le variazioni del profilo di rischio CV, la riabilitazione cardiaca e le modifiche dello stile di vita costituiscono parte integrante del follow-up (Figura 7)²⁴.

9.2.7.2. Follow-up dopo trattamento di aneurisma dell'aorta addominale

Le evidenze riguardo al follow-up dopo AAA sono più solide rispetto a quelle dopo riparazione di TAA^{70,1096}. Le compli-

canze post-chirurgiche anastomotiche o para-anastomotiche sono rare (2-4%)¹¹⁶⁰. Al contrario, l'EVAR si associa ad un'incidenza di complicanze più elevata (16-30%) ed è pertanto necessaria una sorveglianza nel corso dell'intera vita^{1079,1150}. Il beneficio dell'EVAR in termini di sopravvivenza rispetto alla chirurgia diminuisce dopo 8 anni dall'intervento, con un rischio più elevato di mortalità correlata all'aneurisma¹⁰⁷⁹. Tuttavia, la maggior parte degli insuccessi dell'intervento sono rilevabili precocemente e le complicanze tardive si verificano raramente nei pazienti con controlli precoci normali^{1161,1162}. La CCT è in grado di identificare precocemente le complicanze correlate all'EVAR¹¹⁶³, ma anche la sorveglianza con DUS/CEUS si dimostra accurata e, inoltre, non comporta l'esposizione alle radiazioni né l'uso di agenti nefrotossici ed è a basso costo (Figura 27)¹¹⁶⁴⁻¹¹⁶⁷.

È interessante notare che, in una metanalisi, nei pazienti con bassa compliance alla sorveglianza postoperatoria non sono state osservate differenze in termini di mortalità per tutte le cause, mortalità correlata all'aneurisma e reintervento rispetto ai pazienti aderenti alla sorveglianza¹¹⁶⁸. Nel complesso, le evidenze sopra menzionate depongono a favore di metodi stratificati di sorveglianza¹⁰⁹⁶, identificando le situazioni ad alto rischio (es. pazienti anziani, ancoraggio inadeguato, endoleak di tipo II, nessun restringimento precoce post-procedurale della sacca aneurismatica) per le quali dovrebbe essere prevista una valutazione più frequente^{1161,1169,1170}.

Il follow-up della OMT è estremamente importante nei pazienti con AAA (Figura 7)²⁴. Il trattamento con statine dopo riparazione dell'AAA (mediante chirurgia o EVAR) si associa ad una minore mortalità a breve e lungo termine¹¹⁷¹. Inoltre, si raccomanda la sorveglianza per monitorare lo sviluppo di aneurisma in altre sedi arteriose.

Tabella 43 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up post-trattamento di aneurisma dell'aorta (Tabella 12 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Aneurisma dell'aorta toracica		
Dopo riparazione a cielo aperto di TAA si raccomanda di eseguire una CCT entro i primi 30 giorni, ogni 12 mesi nei primi 2 anni di follow-up post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili ^{c70,1153,1159} .	I	B
Dopo TEVAR si raccomanda un follow-up mediante test di imaging a 1 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno fino a 5 anni post-intervento qualora non siano state evidenziate anomalie ^{d70,1153,1158} .	I	B
In assenza di complicanze a 5 anni post-intervento dovrebbe essere preso in considerazione di proseguire il follow-up a lungo termine della TEVAR mediante CCT ogni 5 anni ^{70,1153,1158} .	IIa	B
In caso di crescita dell'aneurisma trattato senza evidenza di endoleak di tipo I o III dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la CCT ogni 6-12 mesi, a seconda del tasso di crescita osservato ¹¹⁵⁰ .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TAA sottoposti a riparazione a cielo aperto o endovascolare che necessitano di controlli più frequenti, dopo il primo anno di follow-up dovrebbe essere presa in considerazione la CMR piuttosto che la CCT. Tuttavia, la scelta tra le due modalità di imaging dovrebbe essere basata sui fattori individuali di ciascun paziente, sui potenziali artefatti e sulla disponibilità ed expertise locale nelle specifiche tecniche di imaging ¹¹⁵⁵ .	IIa	C
Aneurisma dell'aorta addominale		
Dopo riparazione a cielo aperto di AAA si raccomanda di eseguire il primo follow-up ai test di imaging entro 12 mesi post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili ^{1079,1096} .	I	A
Dopo EVAR si raccomanda un follow-up mediante imaging con CCT (o CMR) e DUS/CEUS a 1 e 12 mesi post-intervento e, qualora non siano state evidenziate anomalie ^d , si raccomanda il controllo con DUS/CEUS ogni 12 mesi, ripetendo la CCT o la CMR (a seconda dei potenziali artefatti) ogni 5 anni ^{70,1079,1100,1163-1165,1167} .	I	A
Nei pazienti a più alto rischio, cioè con fissaggio inadeguato o endoleak di tipo II alla prima CCT di controllo, dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire più frequentemente l'imaging con DUS/CEUS ^{e1096,1161,1164,1165,1167} .	IIa	B
Nei pazienti a basso rischio ^f , a partire da 12 mesi post-EVAR, dovrebbe essere preso in considerazione di ripetere la DUS/CEUS ogni 2 anni ¹⁰⁹⁶ .	IIa	B
Qualora vengano evidenziate delle anomalie alla DUS/CEUS dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire un'ulteriore CCT o CMR di conferma (a seconda dei potenziali artefatti) ^{1163,1166} .	IIa	B
Nella sorveglianza post-intervento dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di OMT (vedi Sezioni 8.1.2.2 e 8.2.4) e la valutazione dello sviluppo/crescita dell'aneurisma in altri segmenti arteriosi.	IIa	C

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; OMT, terapia medica ottimale; TAA, aneurisma dell'aorta toracica; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSia a livello del segmento trattato che nell'aorta nativa residua.

^dEndoleak (di qualsiasi tipo), dilatazione dell'aneurisma escluso e migrazione/separazione/frattura dell'endoprotesi.

^eEs. imaging ogni 6 mesi nel primo anno e ogni 2-3 anni successivamente.

^fBasso rischio: restringimento precoce della sacca >10 mm, età relativamente giovane (<70 anni), fissaggio prossimale e distale >10 mm, assenza di endoleak.

9.3. Sindromi aortiche acute

9.3.1. Concetti generali

Le AAS, come la classica AAD, l'IMH, la PAU, lo pseudoaneurisma aortico e le lesioni traumatiche dell'aorta (TAI), sono emergenze potenzialmente fatali che comportano un danno alla parete aortica, accomunate da una fisiopatologia dinamica e sovrapposta, una presentazione clinica e approcci diagnostici e terapeutici simili^{24,172,174,910}. Le AAS possono anche essere di natura iatrogena sviluppandosi a seguito di procedure a cielo aperto o endovascolari/percutanee o di chirurgia cardiaca¹¹⁷².

Per orientare la gestione delle AAS sono state sviluppate diverse classificazioni anatomiche, come i sistemi di Stanford e DeBakey che sono i più utilizzati. Il sistema di Stanford classifica le AAS in base al coinvolgimento (tipo A o DeBakey tipo I e tipo II) o meno dell'aorta ascendente (tipo B o DeBakey tipo IIIa e tipo IIIb) indipendentemente dal sito di origine della lesione intimitale^{172,174,910,1173}. Questa classificazione considera non solo

gli aspetti anatomici e di trattamento, ma anche le implicazioni prognostiche, in quanto nei pazienti con AAS di tipo II di DeBakey la chirurgia si dimostra generalmente efficace nel trattamento delle lesioni strutturali della parete aortica (Figura 28).

Inoltre, in base al tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, le AAS possono essere suddivise in iperacute (<24 h), acute (1-14 giorni), subacute (15-90 giorni) e croniche (>90 giorni) (Figura 28)¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶.

Una nuova classificazione considera il sito di entrata della lacerazione intimitale e l'estensione della dissezione (Figura 29)¹³⁶, dove la lettera P deponente si riferisce al coinvolgimento dell'aorta prossimale, mentre la lettera D deponente alla zona distale. Questa classificazione serve a guidare le decisioni terapeutiche per la chiusura della breccia di ingresso. Le AD non-A e non-B si riferiscono alle AAD confinate all'arco aortico o alle dissezioni retrograde estese fino all'arco aortico ma non all'aorta ascendente¹¹⁷⁷⁻¹¹⁷⁹.

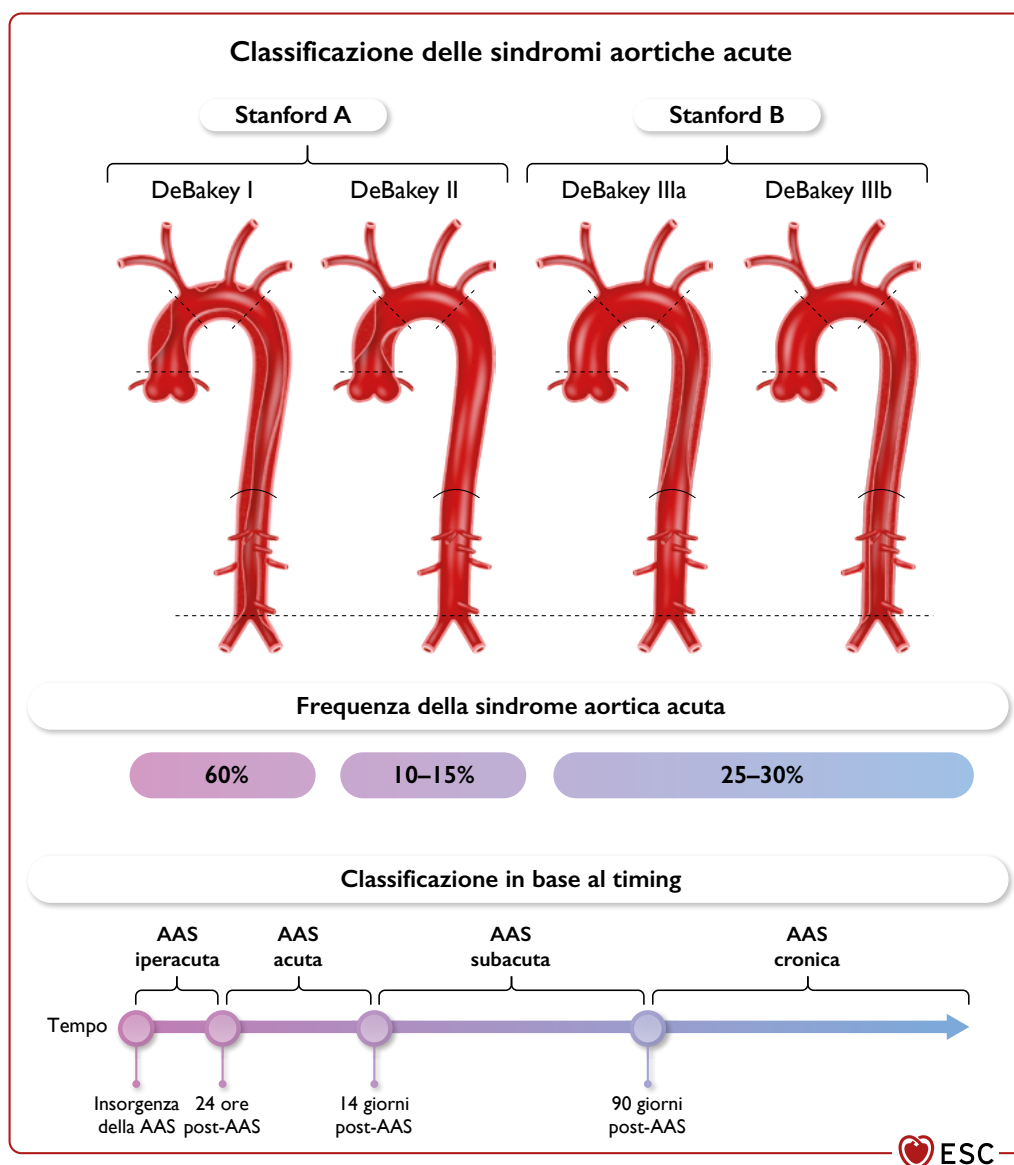


Figura 28. Classificazione anatomica e temporale delle sindromi aortiche acute (AAS).

Recentemente, è stato proposto un aggiornamento europeo della classificazione di Stanford – la classificazione Type Entry Malperfusion (TEM)¹¹⁸⁰ – che combina informazioni sul tipo e l'estensione della dissezione e la presenza di complicanze (malperfusion), fornendo così maggiori indizi prognostici (Figura 29). Questa classificazione è raccomandata dalla European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Le diverse classificazioni, fra cui quella TEM, sono descritte nella Sezione 1.6 del materiale supplementare online.

9.3.1.1. Epidemiologia e fattori di rischio

La classica AAD (che costituisce l'80-90% di tutte le AAS, con un'incidenza di 2.6-3.5 casi per 100 000 persone-anno)^{24,1181} è caratterizzata dalla presenza di un flap intimale che separa il vero dal FL^{24,172,910}.

Nell'AAD, che si verifica principalmente nei maschi (~65%) nella settima decade di vita (~63 anni)^{1175,1182}, spesso coesistono molteplici fattori di rischio, fra cui quelli direttamente correlati allo stress parietale (più frequentemente ipertensione sistemica) e/o ad alterazioni della tonaca media, o anche malattie genetiche sindromiche e non sindromiche. I pazienti di giovane età (<40 anni) presentano più frequentemente HTAD, BAV, pregressa chirurgia aortica e dimensioni aortiche maggiori^{24,1182,1183}. L'ipertensione sistemica e l'abuso di cocaina sono più comuni nei pazienti afro-americani che nei pazienti di razza caucasica^{1184,1185}. Da sottolineare che l'incidenza di AD iatrogena durante cateterismo cardiaco è molto bassa (circa 0.01-0.02%) e durante chirurgia cardiaca è dello 0.06-0.23%, con prognosi intraospedaliera e a lungo termine favorevole^{1186,1187}.

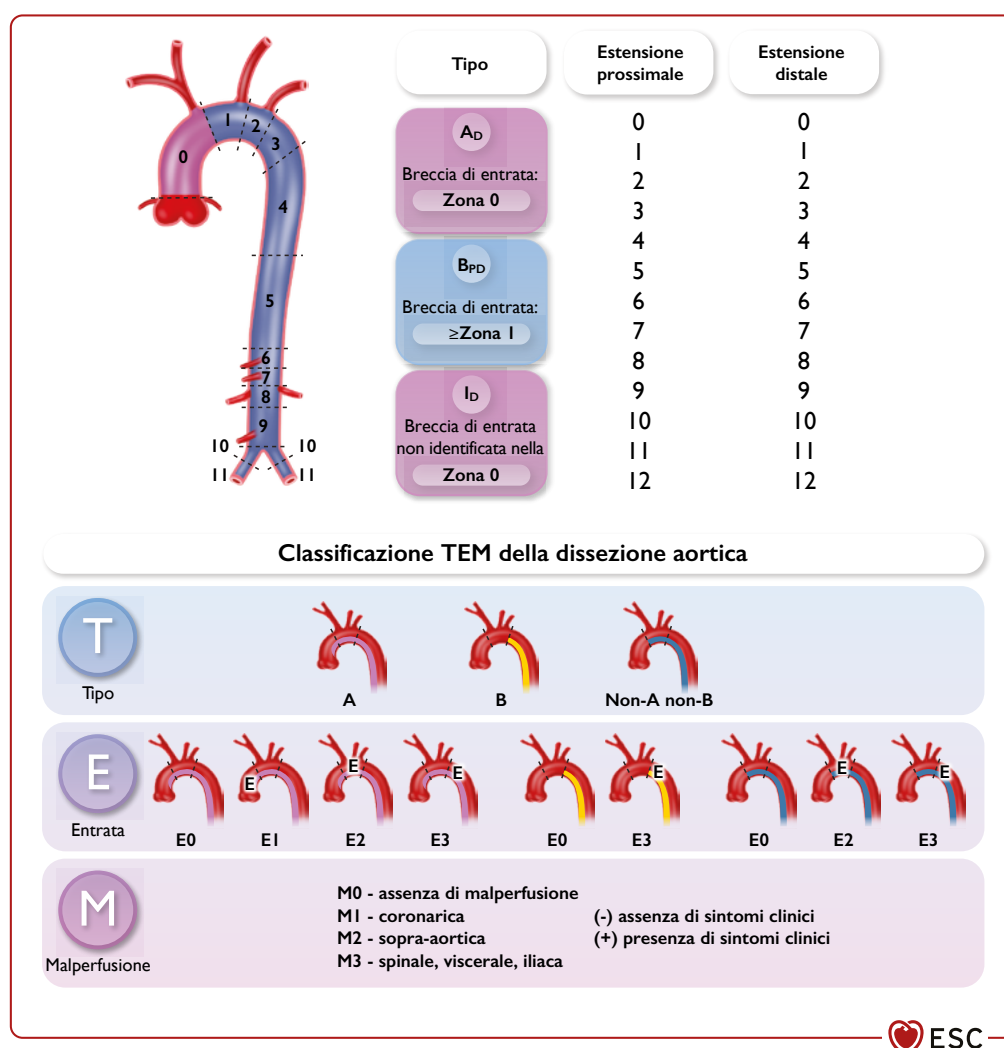


Figura 29. Sistema di classificazione della dissezione aortica basato sui Society for Vascular Surgery/Society of Thoracic Surgeons Reporting Standards 2020 e sull'aggiornamento europeo della classificazione di Stanford – Type Entry Malperfusion.

A, dissezione aortica di tipo A; B, dissezione aortica di tipo B; non-A, non-B, dissezione aortica circoscritta all'arco aortico o dissezione retrograda estesa fino all'arco aortico (ma non all'aorta ascendente). Pannello superiore: classificazione della dissezione aortica acuta in base alla sede della breccia intimale e all'estensione della dissezione. La lettera P deponente si riferisce al coinvolgimento dell'aorta prossimale, mentre la lettera D deponente alla zona distale. Pannello inferiore: la classificazione TEM è l'aggiornamento europeo della classificazione di Stanford che combina le informazioni relative al Tipo di dissezione (T), alla sede di Entrata (E) e alla presenza di Malperfusion (M).

Vedi anche Sezione 1.6. Society for Vascular Surgery/Society of Thoracic Surgeons (SVS/STS) del materiale supplementare online.

Riprodotta con permesso da^{136,1180}.

9.3.1.1.1. Differenze di sesso. La TAAD acuta sembra essere caratterizzata da uno specifico fenotipo femminile. Al momento del ricovero, le donne con TAAD acuta sono generalmente di età più avanzata, hanno un indice di massa corporea, una BSA e livelli plasmatici di creatinina inferiori, sono meno spesso fumatrici o affette da BAV e hanno più raramente storia pregressa di chirurgia cardiaca¹¹⁸⁸, ma presentano più frequentemente diabete mellito rispetto agli uomini. La mortalità intraoperatoria è analoga nei due sessi, ma la sopravvivenza a 10 anni sembra essere più elevata negli uomini. Nei pazienti con TAAD acuta trattati conservativamente è stata registrata nei due sessi una analoga mortalità intraospedaliera proibitiva (58.6% negli uomini vs 53.8% nelle donne)¹¹⁸⁸. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per indagare le differenze di sesso nei pazienti con AAD al fine di predisporre interventi diagnostici e terapeutici appropriati e strategie preventive¹¹⁸⁹.

La gravidanza comporta un rischio più elevato di sviluppare AAS, soprattutto nell'ultimo trimestre (50%) e post-partum (33%)¹¹⁹⁰.

9.3.1.1.2. Cronobiologia. L'AAD presenta pattern cronobiologici, con una maggiore incidenza al mattino (con un picco tra le ore 8:00 e le ore 9:00) e nel periodo invernale (con un picco nel mese di gennaio nell'emisfero settentrionale)^{24,1175}.

9.3.1.1.3. Outcome. Nella TAAD acuta, la mortalità intraospedaliera è diminuita dal 31% al 22% grazie a un miglioramento dell'outcome chirurgico, mentre nell'AD acuta di tipo B (TBAD acuta) è rimasta stabile nel corso degli anni (14%)^{1175,1182}. Se si considerano anche i decessi verificatisi prima dell'ospedalizzazione, nell'Europa occidentale la mortalità a 30 giorni per AAD è compresa tra il 23% e il 55.8%¹¹⁸¹.

I pazienti con dissezione non-A, non-B tendono ad essere più giovani (età mediana 59 anni) e hanno una mortalità inferiore rispetto ai pazienti con TAAD acuta^{1180,1191}. La mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati conservativamente è di circa il 14%¹¹⁷⁹, mentre in quelli sottoposti con successo a trattamento chirurgico è del 4.4%¹¹⁷⁷.

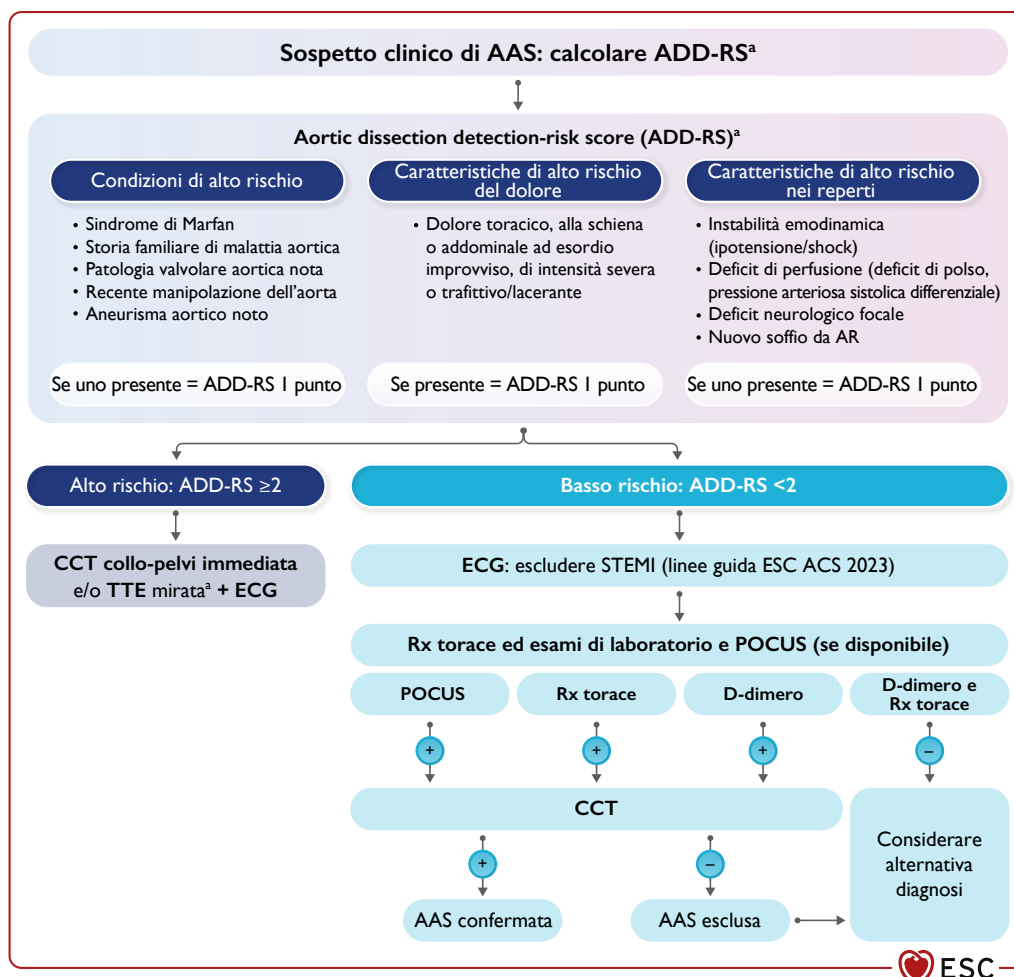


Figura 30. Work-up diagnostico multiparametrico per le sindromi aortiche acute.

AAS, sindrome aortica acuta; ACS, sindrome coronarica acuta; ADD-RS, aorta dissection detection-risk score; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; POCUS, ecografia point-of-care; Rx, radiografia; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica; +, reperti compatibili con AAS.

^aNei pazienti emodinamicamente instabili prendere in considerazione la TTE e/o la TEE come modalità di imaging preferenziale in base alla disponibilità ed expertise locale.

9.3.1.2. Presentazione clinica

La TAAD acuta si manifesta tipicamente con un forte dolore improvviso al torace e irradiato alla schiena, spesso descritto come "lacerante", congiuntamente a storia di ipertensione arteriosa, anche se circa il 6.4% dei pazienti non accusa dolore^{1182,1192,1193}. Ipotensione e shock sono frequenti. Le caratteristiche cliniche specifiche della TAAD acuta sono costituite da versamento pericardico, insufficienza aortica e interessamento delle arterie coronarie (specie l'arteria coronaria destra) con successivo sviluppo di ACS¹¹⁹⁴. In caso di coinvolgimento dei rami sovraortici possono verificarsi episodi di ictus. Ulteriori complicanze comprendono paraplegia (dovuta a SCI), danno renale acuto, ischemia intestinale o ischemia degli arti. La dissezione isolata dell'AA si verifica in circa l'1.3% dei pazienti con TBAD acuta quando il flap intimale ha origine al di sotto o in corrispondenza delle arterie renali¹¹⁹⁵.

È assolutamente necessario eseguire una valutazione clinica completa, comprensiva di esame neurologico, auscultazione cardiaca e polmonare (soffio diastolico aortico, sfregamento pericardico, ecc.), palpazione addominale (dolorabilità, ecc.) e valutazione delle pulsazioni periferiche, nonché della mobilità e sensibilità degli arti superiori e inferiori. Devono essere ricercate le differenze di SBP (deficit di polso).

9.3.1.3. Work-up diagnostico

La diagnosi precoce rappresenta tuttora una delle principali sfide nella gestione dei pazienti con AAD e a questo scopo è stato creato un algoritmo diagnostico multiparametrico (Figura 30), che combina lo score ADD-RS (aortic dissection detection-risk score) con la determinazione del DD e che è stato validato dimostrando un'eccellente capacità nell'escludere la presenza di AAS¹¹⁹⁶⁻¹²⁰⁰.

Nei pazienti con dolore toracico si raccomanda una radiografia del torace e un ECG di routine per escludere altre eziologie, anche se la mancanza di tali reperti non dovrebbe differire l'esecuzione di ulteriori indagini¹⁶³. Devono essere effettuati i test di laboratorio, ma in attesa dei risultati non devono essere ritardati i test di imaging qualora sussista un elevato sospetto di AAD. Il reperto più comune consiste in elevati livelli di DD, che caratterizzano molte altre condizioni come l'embolia polmonare o le infezioni. Livelli di DD <500 ng/ml non sono indicativi di AAD^{172,1201}.

Si raccomanda possibilmente di eseguire in Pronto Soccorso una TTE mirata^{1202,1203} per rilevare la presenza di versamento pericardico, alterazioni della cinetica parietale e insufficienza aortica, nonché per determinare i diametri aortici. In alcuni casi è possibile visualizzare un flap di dissezione, soprattutto quando si utilizza il mezzo di contrasto¹⁶⁵.

In caso di sospetta AAD, la CCT ECG-gated dal collo al distretto pelvico rappresenta la tecnica di imaging preferenziale, con una sensibilità del 100% e una specificità del 98%, e deve essere eseguita il prima possibile per confermare la diagnosi, localizzare la breccia di entrata, determinare l'estensione (tipo A vs tipo B) e segni di malperfusione^{170,172,1182,1204}. In caso di diagnosi differenziale con ACS ed embolia polmonare, è possibile eseguire un protocollo CCT ECG-gated a tripla esclusione per evitare artefatti da movimento che possono simulare una TAAD acuta^{170,1205,1206}, anche se tale strategia comporta dosi di mezzo di contrasto e radiazioni più elevate, potrebbe essere meno accurata per AAS e non riduce la necessità di ulteriori test di imaging^{170,1207}. Qualora la CCT non sia disponibile o il paziente sia emodinamicamente instabile, la TEE con-

sente di confermare la diagnosi ed è inoltre particolarmente utile prima, durante e dopo l'intervento per monitorare i cambiamenti nella configurazione anatomica dell'AAD e le complicanze chirurgiche. La CMR potrebbe essere una valida alternativa alla CCT, ma è meno disponibile, richiede un tempi di acquisizione delle immagini più lunghi ed è subordinata alla collaborazione del paziente, di conseguenza è utilizzata meno frequentemente nel contesto acuto. La CCT, la CMR e la TEE sono tutte dotate di una buona accuratezza diagnostica^{172,1204} (Tabella S4 del materiale supplementare online).

Tabella 44 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il work-up diagnostico delle sindromi aortiche acute

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti instabili che non possono essere trasferiti per essere sottoposti a CCT si raccomanda di eseguire la TEE per la diagnosi ^{1204,1208,1209} e la valutazione del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica ¹²¹⁰ .	I	B
Nei pazienti con caratteristiche cliniche verosimilmente indicative di AAS si raccomanda un algoritmo multiparametrico per confermare o escludere la presenza di AAS utilizzando lo score di rischio ADD-RS ¹¹⁹⁶⁻¹²⁰⁰ .	I	B
La CCT ECG-gated dal collo al distretto pelvico è raccomandata come modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta AAS, in quanto ampiamente disponibile, accurata e in grado di fornire informazioni sulla breccia di entrata, sull'estensione e sulle possibili complicanze (malperfusione, dilatazione o rottura) ¹⁷⁰ .	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TTE mirata (possibilmente con mezzo di contrasto) durante la valutazione iniziale ¹⁷⁰ .	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TEE per guidare la gestione perioperatoria e rilevare eventuali complicanze ¹⁷⁰ .	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS dovrebbe essere presa in considerazione la CMR quale modalità di imaging alternativa qualora la CCT non sia disponibile ¹⁷⁰ .	Ila	C

AAS, sindrome aortica acuta; ADD-RS, aortic dissection detection-risk score; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica. Vedi anche Figura 30.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3.1.4. Interventi terapeutici nella dissezione aortica acuta

9.3.1.4.1. Trattamento iniziale. L'assistenza ai pazienti con AAS dovrebbe essere centralizzata presso centri qualificati e dovrebbe essere gestita da un team dell'aorta¹²¹¹. L'obiettivo primario nelle AAS consiste nel conseguire inizialmente valori di SBP <120 mmHg e di frequenza cardiaca ≤60 b/min, mirando a diminuire lo stress parietale per evitare un'ulteriore estensione della dissezione con successivo rischio di rottura

o malperfusione^{174,1212-1216}. La somministrazione per via endovenosa di BB (preferibilmente labetalolo per le sue proprietà alfa e beta-bloccanti) è generalmente ritenuta l'opzione migliore. Inoltre, l'esmololo, un beta-bloccante a brevissima durata d'azione, può essere titolato rapidamente e facilmente, rendendolo particolarmente utile nel contesto acuto. In caso di controindicazioni, per il controllo della frequenza cardiaca potrebbero essere utilizzati i CCB non diidropiridinici per via endovenosa. Se la terapia beta-bloccante iniziale non si dimostra efficace nel conseguire il target pressorio, possono essere somministrati i vasodilatatori per via endovenosa, come i nitrati o i CCB diidropiridinici (es. nicardipina), in associazione ad agenti per il controllo della frequenza per evitare la comparsa di tachicardia riflessa. In caso di malperfusione, possono essere tollerati valori pressori più elevati per ottimizzare la perfusione nell'area a rischio. È tassativo il posizionamento precoce di una linea arteriosa per il monitoraggio invasivo della BP ed è consigliabile il ricovero in unità di terapia intensiva (con monitoraggio dell'ECG e campionamento delle urine)^{1205,1217,1218}. Una volta che i valori di BP e di frequenza cardiaca siano a target e che il paziente presenta un normale transito gastrointestinale, si può passare gradualmente alla terapia antipertensiva per via orale. Per facilitare il raggiungimento di questi obiettivi emodinamici è necessario un adeguato controllo del dolore con accurata titolazione della morfina per via endovenosa (Figura 31).

La mortalità intraospedaliera, che raggiunge il 60%, è correlata al tipo di AAS, alla localizzazione, alle comorbidità del paziente e al trattamento, con un rischio più elevato in presenza di complicanze, quali tamponamento pericardico, coinvolgimento coronarico o malperfusione. Nella Figura 32 sono riportati i principali segni e sintomi delle complicanze ed i relativi tassi di mortalità¹²¹⁹⁻¹²²³.

Il trattamento interventistico nei pazienti con TAAD o TBAD acuta è descritto nelle sezioni successive e sintetizzato nella Figura 33.

Tabella 45 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica delle sindromi aortiche acute

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con AAS si raccomanda di istituire immediatamente una terapia per il controllo dell'espansione mirata a conseguire valori di SBP <120 mmHg e una frequenza cardiaca ≤60 b/min. In caso di ischemia midollare o lesioni cerebrali concomitanti si raccomanda di mantenere valori di MAP più elevati ¹²¹⁴⁻¹²¹⁶ .	I	B
I BB in somministrazione e.v. (es. labetalolo o esmololo) sono raccomandati quali farmaci di prima scelta con l'aggiunta se necessario di vasodilatatori e.v. (es. calcio-antagonisti diidropiridinici o nitrati) ^{174,1224} .	I	B
Si raccomanda il monitoraggio invasivo con linea arteriosa ed ECG continuo a tre derivazioni, nonché il ricovero in unità di terapia intensiva ^{1205,1217,1218,1225} .	I	B
Nei pazienti con AAS idonei al trattamento conservativo che hanno conseguito i target emodinamici con la terapia e.v. per il controllo dell'espansione della dilatazione, in presenza di normale transito gastrointestinale si raccomanda di passare dopo 24h alla terapia con BB per via orale con titolazione se necessario di altri agenti antipertensivi ^{174,1216} .	I	B

(continua)

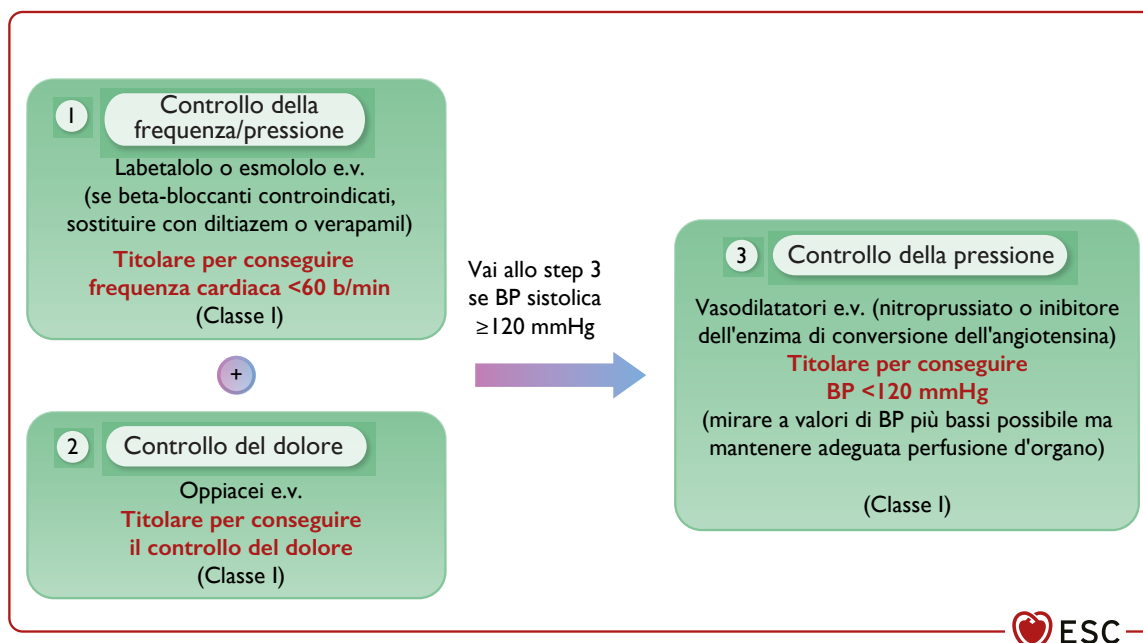


Figura 31. Trattamento farmacologico delle sindromi aortiche acute. BP, pressione arteriosa.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda un adeguato controllo del dolore per conseguire i target emodinamici ¹⁷⁴ .	I	C
In caso di controindicazioni alla terapia BB dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con calcio-antagonisti non diidropiridinici ^{174,1224} .	Ila	B

AAS, sindrome aortica acuta; BB, beta-bloccante; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via endovenosa; MAP, pressione arteriosa media; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3.1.4.2. *Trattamento interventistico della dissezione aortica di tipo A.* In caso di TAAD acuta è raccomandata la riparazione chirurgica immediata, in quanto se trattata solamente in maniera conservativa si associa ad un'elevata mortalità nelle prime 48 h (~50% e 1-2%/h)¹²³². Nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche e anestesologiche, il rischio di mortalità perioperatoria (17-25%) e di complicanze neurologiche (18%) è tuttora elevato¹²³³. Nei recenti report IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection), nei pazienti trattati con terapia medica è stata documentata una mortalità del 23.7% (0.5%/h) vs 4.4% (0.09%/h) in quelli sottoposti a chirurgia¹²³⁴. L'analisi dei dati IRAD prima e dopo il mese di luglio 2007 non ha mostrato alcuna differenza nella morta-

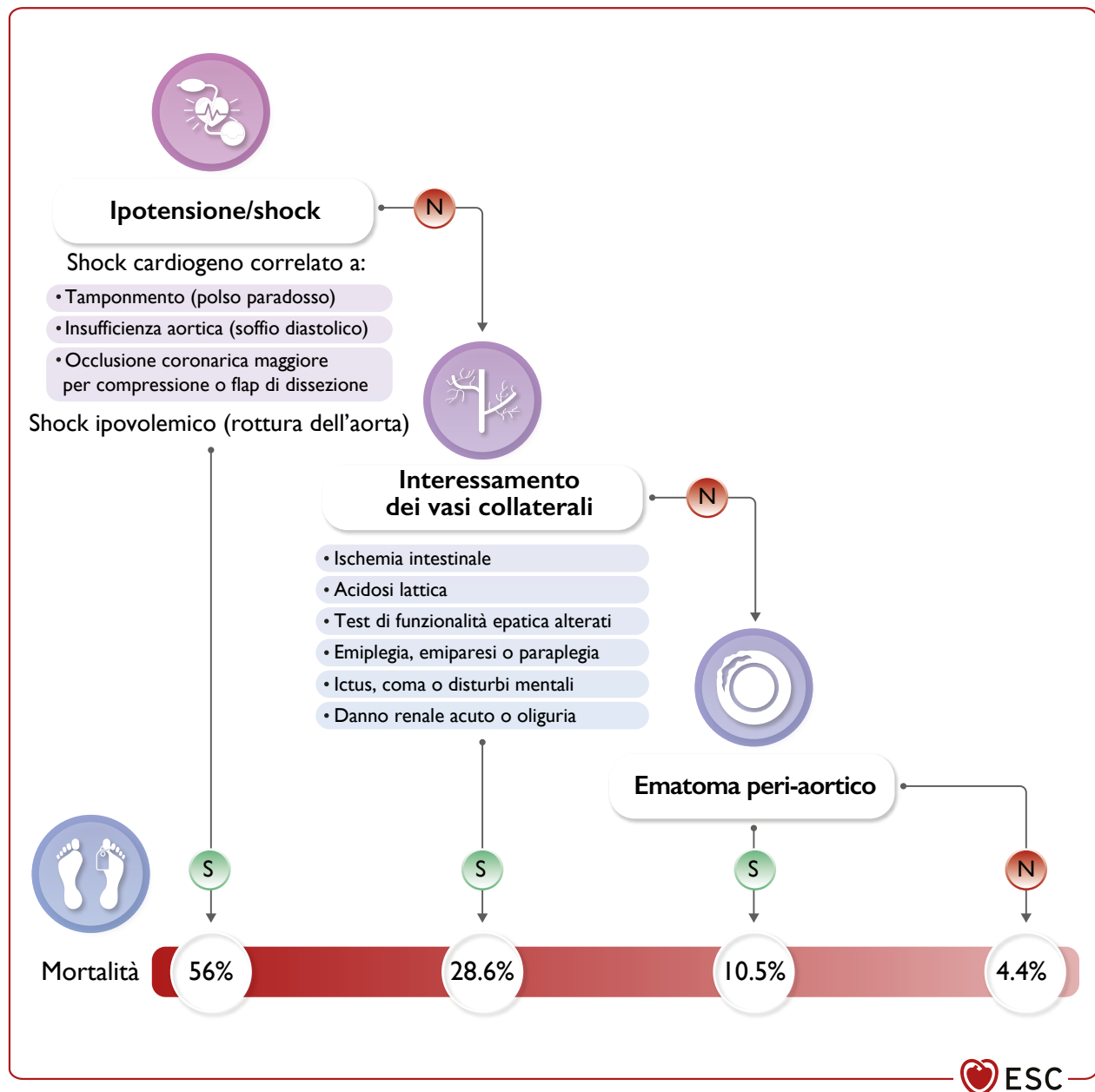


Figura 32. Complicanze delle sindromi aortiche acute, evidenza clinica associata a sindrome da malperfusion e mortalità intraospedaliera associata a tali complicanze.

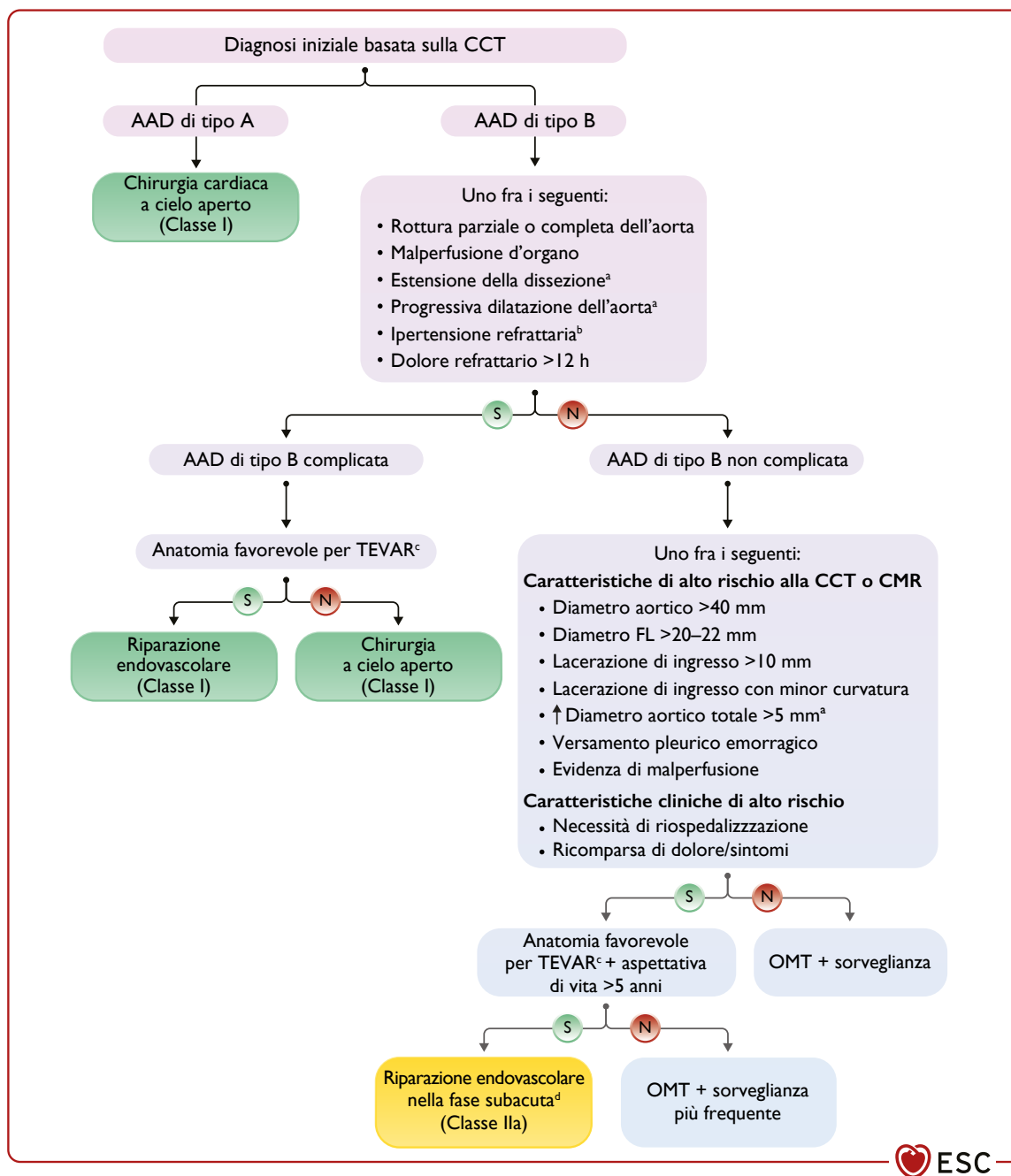


Figura 33. Algoritmo per il trattamento interventistico della dissezione aortica acuta.

AAD, dissezione aortica acuta; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; OMT, terapia medica ottimale; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aAll'imaging seriato in fase acuta durante la degenza ospedaliera.

^bIpertensione in atto nonostante trattamento con più di tre classi di farmaci antipertensivi.

^cDefinita come la presenza di adeguate zone di atterraggio prossimali e distali per la protesi e di adeguati vasi iliaci/femorali per l'accesso vascolare.

^dTra 14 e 90 giorni dall'insorgenza della dissezione^{172,1226-1231}.

lità a 48h nei pazienti trattati conservativamente, mentre è stata osservata una riduzione della mortalità chirurgica (da 5.5% a 3.9%)¹²³⁴. Con il miglioramento delle tecniche chirurgiche, i dati hanno evidenziato un miglioramento dei tassi di sopravvivenza postoperatoria¹²³⁵. Nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considera-

zione l'uso dello score GERAADA (German Registry of Acute Aortic Dissection Type A)¹²³⁶ per la stima della mortalità a 30 giorni (https://www.dgthg.de/de/GERAADA_Score).

L'intervento chirurgico si dimostra più efficace rispetto al trattamento conservativo nel follow-up a lungo termine¹²³⁷, anche nei casi complessi; pertanto, tutti i pazienti con TAAD

acuta dovrebbero essere sottoposti a chirurgia. I principali fattori predittivi di mortalità postoperatoria sono rappresentati da shock cardiogeno secondario a tamponamento pericardico, malperfusion delle arterie coronarie, mesenteriche, degli arti inferiori, renale o cerebrale e/o coma (Figura 32)^{1234,1238}. Negli ottuagenari, la mortalità intraospedaliera è risultata inferiore dopo chirurgia rispetto al trattamento conservativo (37.9% vs 55.2%), ma con una differenza non significativa dovuta alla limitata dimensione campionaria¹²³⁹. Nei pazienti anziani alcuni studi hanno riportato un outcome eccellente in termini di efficacia della chirurgia e di qualità di vita¹²³⁹, mentre in altri è stata osservata un'incidenza più elevata di complicanze neurologiche postoperatorie¹²⁴⁰. Sulla base delle attuali evidenze, l'età di per sé non dovrebbe essere considerata un criterio di esclusione per la chirurgia.

Tabella 46 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo A

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TAAD acuta si raccomanda un consulto e una valutazione chirurgica d'emergenza e l'intervento chirurgico immediato ^{1182,1250} .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano distruzione estesa della radice aortica, aneurisma della radice aortica o un disturbo aortico genetico noto si raccomanda la sostituzione della radice aortica con condotto valvolato meccanico o biologico ¹²⁵¹⁻¹²⁵⁵ .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta dovrebbe essere preso in considerazione il trasferimento da un centro specialistico a basso volume a uno ad alto volume dotato di team multidisciplinare per migliorare la sopravvivenza, a condizione che il trasferimento non comporti un differimento significativo dell'intervento ^{1256,1257} .	IIa	B
In pazienti selezionati può essere presa in considerazione la riparazione della radice aortica con tecnica di "valve-sparing", se eseguibile da chirurghi esperti ^{1251,1258,1259} .	IIb	B

TAAD, dissezione aortica di tipo A.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Per una riparazione ottimale della TAAD acuta relativamente all'outcome a lungo termine, incluso il rischio di morte e reintervento tardivi, occorre tenere conto di alcuni aspetti. Innanzitutto, nella maggior parte dei casi di insufficienza aortica associata a TAAD acuta, la valvola aortica è essenzialmente normale e può essere preservata¹²⁴¹⁻¹²⁴³ o, in alternativa, in caso di malattia valvolare strutturale preesistente può essere eseguita la sostituzione valvolare. La decisione in merito alla sostituzione della radice aortica si basa sulla presenza di lacerazioni dei seni, dissezione estesa dei seni/osti coronarici o di significativa dilatazione della radice, tenendo conto del rischio di dilatazione tardiva in caso di conservazione dei seni aortici^{1242,1244}. Inoltre, l'estensione distale della riparazione aortica è ancora oggetto di dibattito. La sola sostituzione dell'aorta ascendente o dell'emiarco è tecnicamente più semplice e con-

sente una chiusura efficace del sito di ingresso, tuttavia gran parte dell'aorta malata rimane non trattata. Nella TAAD acuta con malperfusion viscerale o renale, la breccia di entrata primaria è spesso situata in aorta discendente e, in questi pazienti, dovrebbero essere presi in considerazione trattamenti estesi come la riparazione FET, che consentono una riparazione completa con una bassa probabilità di reintervento tardivo nonostante una maggiore complessità tecnica¹²⁴⁵⁻¹²⁴⁷.

In caso di arresto cardiaco dovuto a tamponamento pericardico, dovrebbe essere presa in considerazione la pericardiocentesi d'emergenza come misura salvavita temporanea prima del trasferimento in sala operatoria^{1248,1249}.

La tecnica "frozen elephant trunk"

La tecnica FET consente di gestire problematiche complesse dell'aorta e dell'arco aortico in un'unica operazione¹²⁶⁰⁻¹²⁶³, creando una zona di atterraggio sicura per successivi interventi. I recenti progressi riguardano la "prossimalizzazione" – ovvero posizionamento della FET nella zona 0 o 1 dell'arco aortico, trattamento delle anomalie dell'arco aortico prossimale e miglioramento della zona di atterraggio per le procedure a valle – che di dimostra superiore alla tecnica "elephant trunk" standard^{1264,1265}.

Tabella 47 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le strategie di riparazione nella dissezione aortica acuta di tipo A

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TAAD acuta e parziale dissezione della radice aortica ma senza interessamento significativo dei lembi valvolari si raccomanda la risospensione piuttosto che la sostituzione della valvola aortica ¹²⁵¹⁻¹²⁵⁵ .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta sottoposti a riparazione aortica si raccomanda un'anastomosi distale a cielo aperto per migliorare la sopravvivenza e aumentare il tasso di trombosi del FL ¹²⁶⁶⁻¹²⁶⁹ .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta senza lacerazione intinale o aneurisma significativo dell'arco aortico si raccomanda la riparazione dell'emiarco piuttosto che la sostituzione più estesa dell'arco ¹²⁷⁰⁻¹²⁷² .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta e lacerazione intinale secondaria dell'arco aortico o della DTA prossimale può essere presa in considerazione la riparazione aortica estesa con stenting della DTA prossimale (es. con tecnica "frozen elephant trunk") per ridurre le complicanze aortiche distali tardive (es. evoluzione aneurismatica della restante aorta discendente dissecata) ^{1273,1274} .	IIb	C

DTA, aorta toracica discendente; FL, falso lume; TAAD, dissezione aortica di tipo A.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Malperfusion nella dissezione aortica di tipo A

Nella TAAD acuta con segni di malperfusion, la mortalità operatoria è correlata al numero di organi interessati. Circa il 30% dei pazienti sviluppa una sindrome da malperfusion per effetto dell'elevata pressione nel FL causata da un notevole afflusso nella porzione prossimale e da un insufficiente efflusso a

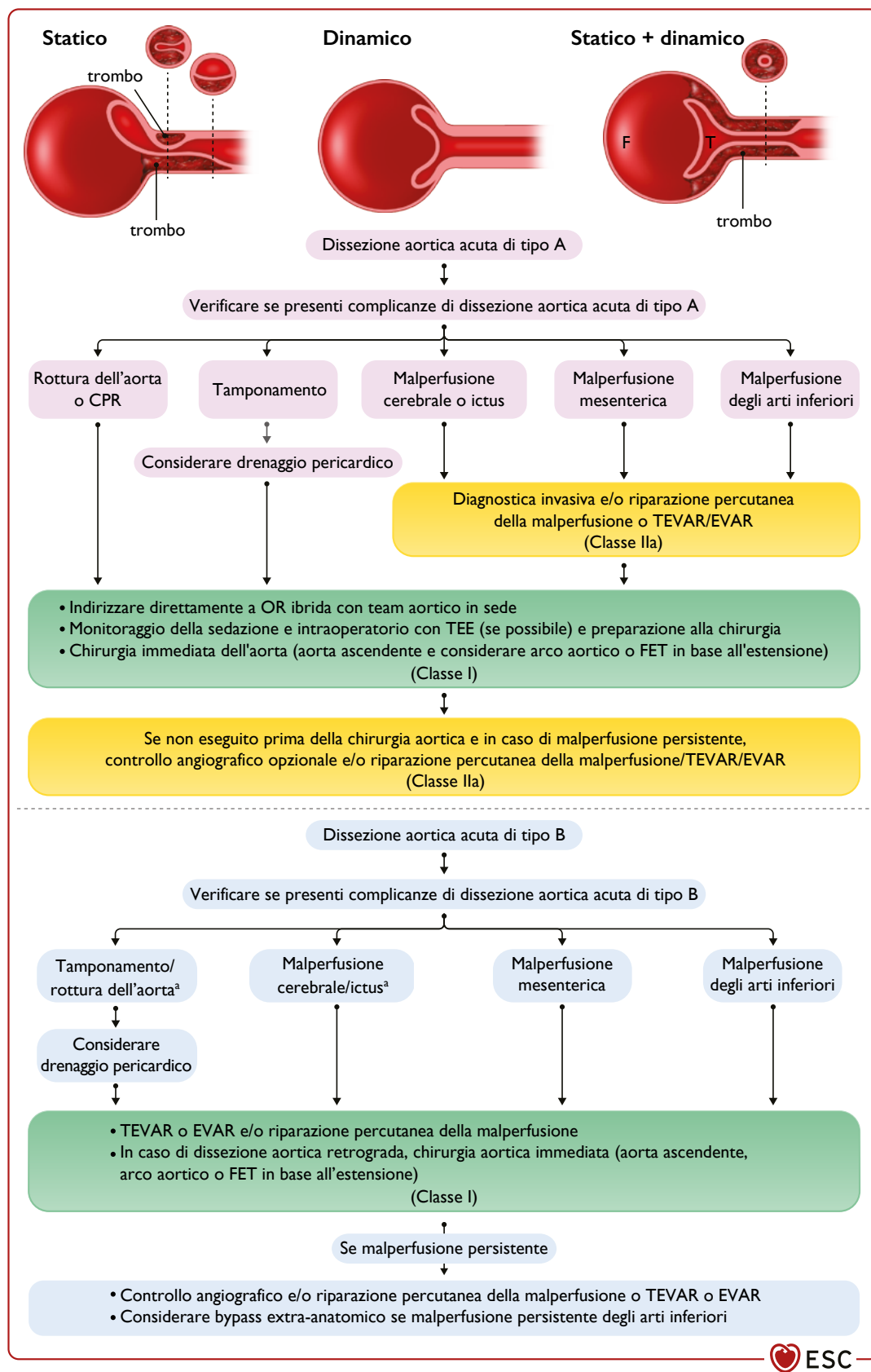


Figura 34. Meccanismi e gestione clinica dell'ostruzione dei vasi collaterali nella dissezione aortica acuta.

CPR, rianimazione cardiopolmonare; EVAR, riparazione endovascolare di aneurisma aortico; F, falso lume; FET, frozen elephant trunk; OR, sala operatoria; T, vero lume; TEE, ecocardiografia transesofagea; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aSi sviluppa solamente nella dissezione retrograda di tipo A.

livello distale, che porta ad ischemia degli organi viscerali e degli arti¹¹⁷⁵. Il flap intinale può estendersi alle arterie periferiche, causando un'occlusione statica "simil-stenotica". La malperfusion combina tipicamente ostruzioni dinamiche e statiche, con necessità di trattamento chirurgico ibrido (Figura 34).

Nei casi di malperfusion mesenterica, una complicanza potenzialmente fatale con un tasso di mortalità del 65-95%, sono stati adottati diversi approcci terapeutici. Alcuni centri preferiscono la riperfusion diretta precoce prima della chirurgia aortica, mentre altri optano per la riparazione convenzionale dell'aorta centrale¹²⁷⁵. Nel registro IRAD è stata evidenziata la superiorità dell'approccio chirurgico ibrido rispetto alla sola terapia medica o endovascolare. La riparazione dell'aorta centrale consente un ripristino efficace della perfusione, con risultati promettenti per la malperfusion renale, degli arti e mesenterica non complicata o una loro combinazione.

Per quanto riguarda la malperfusion cerebrale, altrettanto grave, l'approccio terapeutico implica una strategia multidisciplinare. Le evidenze sono a supporto dell'intervento chirurgico, in quanto abbassa i tassi di mortalità al 25-27%, rispetto al 76% con la sola gestione medica^{1255,1276}. Ai fini di un outcome ottimale e per ridurre al minimo il rischio di danni neurologici permanenti è fondamentale uno stretto monitoraggio e un intervento rapido. La Figura 34 mostra l'algoritmo consigliato per la gestione dei fenomeni di malperfusion.

Tabella 48 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei fenomeni di malperfusion nel contesto della dissezione aortica acuta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano malperfusion (cerebrale, mesenterica, degli arti inferiori o renale) si raccomanda la chirurgia aortica immediata ^{1275,1277} .	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano malperfusion cerebrale o ictus non emorragico dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia aortica immediata per migliorare l'outcome neurologico e ridurre la mortalità ^{1255,1276,1278} .	Ila	B
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano sindrome da malperfusion mesenterica clinicamente significativa dovrebbe essere presa in considerazione l'angiografica invasiva immediata per valutare la riparazione percutanea della malperfusion prima o direttamente post-chirurgia aortica presso centri specialistici qualificati ¹²⁷⁸⁻¹²⁸⁰ .	Ila	C

TAAD, dissezione aortica di tipo A.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Trattamento endovascolare nella dissezione aortica di tipo A

Il trattamento endovascolare da solo è stato utilizzato in casi altamente selezionati e recentemente è stato proposto l'approccio con un singolo condotto endovascolare per l'impianto della valvola, ma non è stato ancora validato^{1281,1282}.

Trattamento nella dissezione aortica non-A non-B

La gestione conservativa comporta un'elevata mortalità (malperfusion, rottura dell'aorta); pertanto, nei primi 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi sono da preferire la chirur-

gia o il trattamento endovascolare. Per la AD non-A non-B complicata con lacerazione dell'arco dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione con tecnica FET o, in alternativa e se fattibile, l'impianto di endoprotesi per la copertura della lacerazione primaria^{1179,1283}.

9.3.1.4.3. Trattamento interventistico della dissezione aortica acuta di tipo B. In circa la metà dei casi la TBAD acuta non è associata a complicanze¹²⁵⁰. Le complicanze della TBAD acuta, quali rottura dell'aorta, problemi correlati a malperfusion, rapida espansione aortica, paraplegia/paraparesi, ematoma aortico, dolore refrattario e ipertensione nonostante terapia ottimale, comportano un rischio di mortalità di circa il 50% con il trattamento conservativo^{1193,1250,1284,1285}.

La chirurgia a cielo aperto è stata in passato l'unica opzione terapeutica per la TBAD acuta complicata, ma con tassi di mortalità del 25-50%. Di conseguenza, la gestione medica, ora ritenuta l'approccio standard per i casi non complicati, riduce significativamente la mortalità. Il trattamento con BB ha lo scopo di ridurre i valori pressori e la frequenza cardiaca (vedi Sezione 9.3.1.4.1), ma il principale limite del trattamento medico cronico è l'aderenza che si attesta al di sotto del 50%^{1286,1287}. La compliance è più elevata nei pazienti con pregressa chirurgia dell'aorta, ipertensione severa o in grado di comprendere il processo patologico, quindi in questa popolazione è fondamentale la sorveglianza e la consapevolezza della malattia.

In presenza di un'anatomia idonea, la terapia endovascolare per TBAD acuta complicata è attualmente il trattamento di prima linea dato l'outcome positivo a breve e a lungo termine¹²⁸⁸⁻¹²⁹⁴. La chirurgia a cielo aperto è riservata ai casi non idonei, mentre la fenestrazione aortica è da ritenersi come *extrema ratio*. In casi selezionati può essere presa in considerazione la correzione della compressione dei rami collaterali prima del "sealing" prossimale¹³⁶.

Negli ultimi anni, gli studi ADSORB (Acute Dissection Stentgraft OR Best Medical Treatment) e INSTEAD-XL (Investigation of Stent Grafts in Aortic Dissection with extended length of follow-up)^{1219,1226,1295} hanno riportato che l'intervento precoce per TBAD acuta e subacuta non complicata è superiore alla gestione conservativa, ma è ampiamente dibattuto se sia opportuno sottoporre ad intervento tali pazienti per migliorare la loro aspettativa di vita¹²⁹⁶⁻¹²⁹⁸. L'intervento deve essere preso in considerazione precocemente entro i primi 90 giorni dall'insorgenza dei sintomi e potrebbe essere ancora più sicuro se eseguito nella fase subacuta (>14 giorni dall'insorgenza dei sintomi), ma i dati a riguardo sono ancora limitati¹²⁹⁸⁻¹³⁰⁰. Le linee guida 2022 della Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS)¹²⁹⁴ affermano che nei pazienti con adeguata anatomia e caratteristiche di alto rischio può essere presa in considerazione a scopo profilattico anche la TEVAR (Figura 33) nell'ottica di ridurre gli AAE tardivi. Tuttavia, tale questione è ancora da chiarire ed è attualmente in corso lo studio IMPROVE-AD (Improving outcomes in vascular disease-aortic dissection) che mira a valutare l'outcome clinico nei pazienti con TBAD subacuta non complicata (da 48 h a 6 settimane) randomizzati ad una strategia iniziale con TEVAR più terapia medica in confronto alla sola terapia medica con sorveglianza per deterioramento.

Le caratteristiche dell'aorta si modificano con il passare del tempo e il trattamento endovascolare nella fase cronica difficilmente può favorire un rimodellamento aortico. Si è ten-

tato di identificare alcune caratteristiche specifiche al momento della diagnosi di TBAD acuta che potessero predire un decorso complicato. I fattori predittivi indipendenti di outcome nella TBAD comprendono una lacerazione di ingresso primaria >10 mm a livello della curvatura interna dell'aorta¹³⁰¹, un diametro aortico iniziale >40 mm^{1301,1302}, un diametro iniziale del FL >20 mm¹³⁰¹, il numero e le dimensioni delle fenestrazioni tra il vero e FL¹³⁰³, una nuova lacerazione di ingresso dovuta all'endoprotesi^{1304,1305} e la trombosi parziale del FL^{1306,1307}. Questi parametri sono stati inclusi in un nuovo sistema per la classificazione delle AD, il DISSECT (Duration from onset of symptoms, Intimal tear location, Size of the aorta based on maximum trans-aortic diameter, Segmental Extent, Clinical complications related to the dissection, Thrombosis of the FL)¹³⁰⁸, utilizzato per orientare le decisioni terapeutiche (Figura 33)¹³⁰⁸. In una recente metanalisi, la TEVAR si è dimostrata superiore alla OMT nel trattamento della TBAD acuta non complicata. Gli outcome precoci erano simili, ma la TEVAR è risultata associata ad una minore incidenza di eventi a lungo termine e ad un migliore rimodellamento aortico^{1297,1298,1309}. Pertanto, nei pazienti con TBAD stabile che presentano un'anatomia idonea e caratteristiche di alto rischio dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR preventiva per migliorare l'outcome tardivo.

Tabella 49 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con TBAD acuta si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio ^{1215,1219,1310,1311} .	I	B
Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda l'intervento d'emergenza ^{1193,1250,1284,1285,1288,1289,1291-1293} .	I	B
Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda la TEVAR quale trattamento preferenziale ^{c910,1288-1293} .	I	B
Nei pazienti con TBAD acuta dovrebbero essere presi in considerazione i BB quale terapia medica preferenziale ^{1216,1312} .	Ila	B
In pazienti selezionati con TBAD acuta non complicata e caratteristiche di alto rischio ^d , nella fase subacuta (tra 14 e 90 giorni) dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR per prevenire lo sviluppo di complicanze aortiche ^{1219,1226,1295,1297,1298,1308,1309} .	Ila	B

BB, beta-bloccante; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; TBAD, dissezione aortica di tipo B; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

Vedi anche Figura 33.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cAd eccezione dei pazienti con HTAD sospetta o nota.

^dPer le caratteristiche di alto rischio, vedi Figura 33.

Ai fini del successo della TEVAR è fondamentale un accurato dimensionamento dell'endoprotesi, in quanto eventuali errori possono indurre lo sviluppo di complicanze. Alcuni fattori specifici della malattia, come nel caso delle AAS, possono essere problematici per le fluttuazioni del diametro aortico

dovute a shock emorragico e alla rianimazione e nel decidere le dimensioni dell'endoprotesi occorre tenere conto di tali variazioni. La determinazione del diametro dell'aorta toracica mediante CCT al momento del ricovero può essere imprecisa, anche con misurazioni adeguate della "centerline". L'imaging in tempo reale, in particolare l'IVUS, migliora l'accuratezza, soprattutto in presenza di ipovolemia. Tuttavia, ai fini della cura ottimale del paziente sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo dell'imaging intraoperatorio (es. IVUS, TEE, CCT 3D) nel dimensionamento dell'endoprotesi e nell'outcome a lungo termine¹⁹⁴.

9.3.1.4.4. Trattamento interventistico della dissezione aortica cronica di tipo B. La TBAD viene definita cronica dopo 3 mesi dall'insorgenza dei sintomi, ma comprende anche la dissezione di tipo B residua dopo riparazione della TAAD. Le complicanze aortiche, in particolare la degenerazione aneurismatica, si verificano nel 50% di questi pazienti^{1302,1313}. Pertanto, nella TBAD cronica, le indicazioni al trattamento includono i sintomi aortici di nuova insorgenza come una rapida espansione, la malperfusione o la rottura¹³¹⁴. Nei pazienti asintomatici, la dilatazione aneurismatica rappresenta il fattore di rischio più importante per rottura, raggiungendo il 20% quando il diametro supera i 55 mm^{1302,1315}. Il rischio di rottura aumenta in proporzione al diametro; è stato riportato un rischio del 15.3% e 18.8% per diametri compresi rispettivamente tra 50-55 mm e 54-56 mm, portando a stabilire un valore soglia di 50-55 mm per la chirurgia elettiva¹³¹⁶. Tuttavia, nei pazienti con HTAD dovrebbero essere presi in considerazione diametri inferiori. Secondo alcuni studi, la mortalità nella fase cronica è elevata (40-70%) ed è principalmente correlata alle comorbidità del paziente, quali malattie cardiache e ictus.

Riparazione a cielo aperto

Nonostante non vi siano dati di confronto tra riparazione a cielo aperto vs TEVAR nella TBAD cronica, la chirurgia a cielo aperto rimane il trattamento di prima linea nei pazienti a basso rischio o in quelli con HTAD. Secondo le linee guida STS/AATS¹²⁹⁴, la riparazione a cielo aperto dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con TBAD cronica con indicazione all'intervento, a meno che non presentino comorbidità proibitive o anatomia non idonea alla TEVAR. La tecnica chirurgica per il trattamento della TBAD cronica è analoga a quella prevista per gli aneurismi degenerativi, ma la riparazione è più complessa a causa del flap di dissezione¹³¹⁷. Sono stati riportati tassi di mortalità chirurgica compresi tra il 6% e l'11% e un'incidenza di SCI tra il 3% e l'11%¹³¹⁷⁻¹³²¹. I pazienti trattati in centri a basso volume presentano tassi di mortalità più elevati (del 20%), il che depone sempre più a supporto della centralizzazione dell'intervento in centri specializzati.

Riparazione endovascolare

La TEVAR è il trattamento preferenziale per i pazienti eleggibili con TBAD cronica, associata ad una bassa mortalità precoce (<5%) e ad un'incidenza di ictus e SCI <3%, e può essere eseguita anche nei pazienti ad alto rischio non candidabili a riparazione a cielo aperto. L'intervento ha lo scopo primario di chiudere la breccia di entrata, indurre la trombosi del FL e promuovere il rimodellamento aortico per rallentare il tasso di crescita e diminuire il rischio di rottura^{1322,1323}. In una revisione sistematica è stato riportato un successo tecnico immediato del 90% e la trombosi completa del FL nell'86% dei casi. Tuttavia,

la trombosi del FL si verifica generalmente al di sopra del tronco celiaco, il che comporta la sorveglianza del FL distale per tutta la vita¹³²⁴. Spesso si rende necessaria la copertura della LSA che dovrebbe essere eseguita contestualmente alla rivascolarizzazione. In una recente metanalisi¹³²⁵ in cui è stata confrontata la TEVAR vs la riparazione a cielo aperto nella TBAD cronica, la TEVAR è risultata associata ad una minore mortalità precoce e ad un'incidenza inferiore di ictus, SCI e complicanze respiratorie, a fronte tuttavia di un'incidenza più elevata di reintervento. A parità di sopravvivenza a lungo termine, la riparazione a cielo aperto ha dimostrato avere effetti più duraturi¹³²⁶.

Quando la dissezione si estende all'arteria iliaca diventa problematico ottenere un adeguato "sealing" distale, per la presenza di ulteriori rientri che innescano il flusso retrogrado nell'aneurisma toracico. Nei pazienti affetti da TBAD cronica con dilatazione dell'AA, una zona di atterraggio distale insufficiente o ampie lesioni di rientro, non è indicata la TEVAR da sola, ma è necessaria una riparazione completa che coinvolga l'aorta viscerale, l'aorta infra-renale e l'arteria iliaca. Studi recenti hanno mostrato risultati favorevoli con l'impiego di endoprotesi fenestrate/ramificate su misura in pazienti accuratamente selezionati^{1062,1327-1329}. Per ottenere un buon outcome è necessario un approccio in team multidisciplinare presso centri specializzati¹³³⁰.

Tabella 50 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica cronica di tipo B

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con TBAD cronica è raccomandata la terapia antipertensiva ¹³³¹⁻¹³³³ .	I	B
Nei pazienti con TBAD cronica associata a sintomi acuti di malperfusione, rottura o progressione della malattia è raccomandato l'intervento d'emergenza ^{1302,1313,1314} .	I	C
Nei pazienti con TBAD cronica e un diametro dell'aorta toracica discendente ≥ 60 mm si raccomanda di sottoporre a trattamento quelli che presentano un ragionevole rischio chirurgico ^{1302,1315,1334} .	I	B
Nei pazienti con TBAD cronica e un diametro dell'aorta toracica discendente ≥ 55 mm, l'indicazione all'intervento dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che presentano un basso rischio procedurale ^{1302,1316} .	Ila	C
Nei pazienti con aneurisma cronico dell'aorta toraco-addominale post-dissezione, in caso di indicazione al trattamento può essere preso in considerazione l'uso di endoprotesi fenestrate o ramificate ^{1062,1327-1329} .	Ilb	C

TBAD, dissezione aortica di tipo B.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3.1.4.5. Gestione durante la gravidanza. L'AD in gravidanza deve essere gestita da un team multidisciplinare presso centri specializzati, facendo riferimento per la cura iniziale alle raccomandazioni mediche generali (come descritto in precedenti) ed utilizzando farmaci con il minor impatto teratogeno.

Nei casi di dissezione di tipo A, se il feto è vitale, prima della riparazione aortica dovrà essere eseguito il parto cesareo, mentre se il feto non è vitale, l'intervento chirurgico sarà eseguito senza rimuovere il feto^{1335,1336}. Nelle dissezioni di tipo B non complicate, si raccomanda uno stretto controllo della paziente e del feto adottando una gestione medica conservativa^{1224,1335}. Sebbene limitatamente a casi selezionati, la TEVAR ha avuto successo nel trattamento della TBAD complicata¹²²⁷. Ulteriori informazioni sono disponibili nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle CVD in gravidanza¹³³⁷.

9.3.2. Ematoma intramurale

L'IMH costituisce il 5-25% dei casi di AAS e consiste in un'emorragia all'interno della tonaca media per rottura dei vasa vasorum, con o senza lesione intinale^{70,172,1338}. Nella maggior parte dei casi (60-70%) coinvolge la DTA (aorta ascendente ~30%, arco aortico ~10%)^{70,172,1192}. Condivide grosso modo gli stessi fattori di rischio dell'AAD, anche se si verifica generalmente in età più avanzata^{70,172,1192,1338}, ma l'insufficienza aortica, la sindrome da malperfusione e i deficit di polso sono meno frequenti nell'IMH di tipo A rispetto alla TAAD^{70,172}.

9.3.2.1. Work-up diagnostico

Il work-up diagnostico dell'IMH è analogo a quello previsto per le AAS (Figura 30), ma con caratteristiche morfologiche diverse alle tecniche di imaging.

La CCT e la CMR (seguite dalla TEE) sono le principali modalità diagnostiche^{70,159,171-173}. La CCT inizialmente senza mezzo di contrasto rappresenta lo strumento più utilizzato nel contesto acuto (segnale iperintenso della parete aortica prima della somministrazione del mezzo di contrasto)^{70,171,172}. Il segno diagnostico distintivo dell'IMH consiste nell'ispessimento concentrico e con morfologia a semiluna della parete aortica senza evidenza di lesione intinale o nell'impregnazione della parete aortica dopo la somministrazione del mezzo di contrasto^{70,171,172}. La CMR è un'eccellente tecnica di imaging per rilevare IMH di piccole dimensioni e per differenziare l'IMH (alle immagini T1-pesate) dall'ispessimento aterosclerotico dell'aorta, da un trombo o dalla dissezione trombizzata¹⁷². La TTE è dotata di una scarsa sensibilità (<40% per l'IMH con cut-off di 5 mm)¹⁷¹.

9.3.2.2. Outcome clinico

L'IMH può evolvere in AAD (nel 12% dei pazienti), aneurisma saccolare (8%) o fusiforme (22%) e/o lesione intinale (54%)^{1192,1339-1342}. La regressione parziale o totale è riportata nel 34% dei pazienti^{70,1192,1343}. Gli outcome sono paragonabili a quelli dell'AAD. La mortalità intraospedaliera per IMH di tipo A è del 26.6% (24.1% con la chirurgia e 40.0% con la terapia medica), più elevata quando l'IMH coinvolge il complesso valvolare aortico¹¹⁷⁵. La mortalità intraospedaliera per IMH di tipo B è del 4.4%, ma è più elevata in caso di indicazione al trattamento chirurgico (20.0% vs 3.8% con la terapia medica)^{1175,1344}.

9.3.2.3. Variazioni geografiche

I report provenienti dalla Corea del Sud e dal Giappone rivelano notevoli disparità con i paesi occidentali nell'incidenza dell'IMH (secondo i dati IRAD 28.9% vs 5.7% di tutte le AAD), nelle strategie di trattamento e nell'outcome. Nelle

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

regioni dell'Est, la maggior parte dei pazienti con IMH di tipo A (80.8%) riceve la terapia medica, con miglioramento significativo dell'outcome clinico (mortalità intraospedaliera del 6.6% [5.9% con la terapia medica e 9.4% con la chirurgia])¹³⁴⁵. Questi risultati possono essere in parte dovuti al rilevamento dell'IMH allo stadio iniziale (casi lievi, non complicati) nei centri primari¹³⁴⁵⁻¹³⁴⁷.

Tabella 16. Caratteristiche di alto rischio per ematoma intramurale di tipo A e di tipo B.

Interessamento dell'aorta ascendente
Controllo pressorio difficile
Dolore toracico persistente/ricorrente nonostante controllo pressorio aggressivo
Diametro aortico massimo:
• Tipo A: >45-50 mm
• Tipo B: >47-50 mm
Progressione verso la dissezione aortica
Lesione intimale focale con proiezione simil-ulcerosa
Spessore dell'ematoma >10 mm (tipo A) o >13 mm (tipo B)
Espansione dell'ematoma
Aumento del diametro aortico
Versamento pericardico al ricovero (tipo A)
Versamento pleurico ricorrente
Presenza di malperfusioni d'organo

Adattata con permesso da¹⁷².

9.3.2.4. Gestione

Gli attuali interventi terapeutici per l'IMH, che sono analoghi a quelli per l'AAD, prevedono nella fase iniziale il controllo del dolore e della BP indipendentemente dalle caratteristiche anatomico-patologiche (Figura 31).

9.3.2.4.1. Ematoma intramurale di tipo A. Come nell'AAD, l'IMH di tipo A coinvolge l'aorta ascendente ed è pertanto raccomandato l'intervento chirurgico (d'emergenza o d'urgenza a seconda delle condizioni cliniche). In pazienti selezionati ad alto rischio operatorio (es. con comorbidità multiple) e con IMH di tipo A non complicato senza caratteristiche di alto rischio all'imaging (Tabella 16), può essere ragionevole una strategia "wait-and-see" in un centro di riferimento/specializzato^{70,172,1348,1349}.

9.3.2.4.2. Ematoma intramurale di tipo B. L'IMH di tipo B coinvolge l'aorta discendente distalmente all'arteria succlavia sinistra. Per l'IMH di tipo B non complicato, la gestione iniziale prevede la terapia medica con monitoraggio clinico e test di imaging approfonditi^{70,172}. In assenza di caratteristiche di alto rischio all'imaging (Tabella 16), il team multidisciplinare dovrebbe prendere in considerazione la riparazione endovascolare; viceversa, nell'IMH di tipo B complicato andrebbe valutata l'opportunità della TEVAR^{1350,1351} o, nel caso di anatomia sfavorevole, la chirurgia a cielo aperto.

La presenza di lesioni intimali è stata descritta nel 54% dei casi di IMH di tipo B^{1192,1339-1342}, di cui circa il 28% è costituito

da sottili rotture dell'intima (≤ 3 mm) non correlate ad AAE, ma che nel 14% dei casi evolve in lesioni intimali focali (FID) (> 3 mm), con implicazioni prognostiche; pertanto, in tutti i pazienti con lesioni intimali è indicato uno stretto follow-up con tecniche di imaging. Nella fase acuta, la presenza di FID comporta una prognosi sfavorevole per l'elevato rischio di rottura dell'aorta e deve essere eseguito precocemente l'intervento invasivo, in particolare nel caso di FID di ampie dimensioni (≥ 10 mm di lunghezza e ≥ 5 mm di profondità)^{1342,1352}. Tuttavia, nella fase cronica, la maggior parte delle FID evolvono lentamente in dilatazione aortica senza complicanze e possono essere gestite con la terapia medica e una stretta sorveglianza mediante i test di imaging¹³⁵².

Tabella 51 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ematoma intramurale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con IMH si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio ^{24,172} .	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo A è raccomandata la chirurgia d'urgenza ^{172,1175,1192} .	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B è raccomandata inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza ^{1175,1192,1347,1350,1353} .	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B non complicato ^c è indicato l'imaging seriato (CCT o CMR) ^{1175,1192,1347,1350,1353} .	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B complicato ^c è raccomandata la TEVAR ^{1175,1192,1347,1350,1353} .	I	C
Nell'IMH di tipo B non complicato ^c ma con caratteristiche di alto rischio ^d ai test di imaging dovrebbe essere presa in considerazione la TEVAR ^{1347,1350} .	Ila	C
Nell'IMH di tipo B complicato ^c può essere presa in considerazione la chirurgia nei pazienti con anatomia non idonea alla TEVAR ^{1175,1192,1347,1350,1353} .	Ilb	C
In pazienti selezionati ad alto rischio operatorio e IMH di tipo A non complicato ^c senza caratteristiche di alto rischio ^d ai test di imaging può essere presa in considerazione una strategia "wait-and-see" ^{1348,1354-1356} .	Ilb	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; IMH, ematoma intramurale; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer IMH complicato/non complicato si intende la presenza o l'assenza di dolore ricorrente, espansione dell'IMH, ematoma periaortico e lesione intimale.

^dLe caratteristiche di alto rischio per IMH di tipo A e B sono descritte nella Tabella 16.

9.3.3. Ulcera aterosclerotica penetrante

La PAU (2-7% di tutte le AAS) è caratterizzata da un'ulcerazione localizzata di una placca aterosclerotica aortica che penetra nella tonaca media attraverso la lamina elastica interna, il più delle volte associata a IMH e aterosclerosi diffusa^{70,172,174,910,1338,1343}.

Spesso sono presenti PAU multiple di diametro tra 5 e 25 mm e con una profondità tra 4 e 30 mm^{70,172,174,1338}, riscontrabili prevalentemente in corrispondenza del tratto medio e inferiore della DTA e meno frequentemente nell'arco aortico e nell'AA. Il coinvolgimento dell'aorta ascendente, sebbene raro^{70,172,910,1192} ma specie se complicato da IMH, comporta un rischio di rottura del 33-75% e la progressione verso la dissezione si associa a un'elevata mortalità.

La maggior parte dei pazienti sono di sesso maschile, di età >65 anni, fumatori e presentano molteplici comorbidità, quali ipertensione sistemica, CAD, BPCO, insufficienza renale e concomitante aneurisma dell'AA^{24,172,910,1357}.

I sintomi sono simili a quelli dell'AAD e possono manifestarsi in età avanzata dopo una lunga fase asintomatica (spesso la PAU viene diagnosticata come reperto incidentale all'imaging)^{24,172,910,1357}. Da sottolineare che la comparsa dei sintomi può essere indicativa di un'espansione della PAU (con coinvolgimento della tonaca avventizia) e in questi casi deve essere eseguito l'imaging d'urgenza (CCT o CMR) ed un intervento terapeutico appropriato per prevenire la rottura aortica^{70,171,172,174}.

9.3.3.1. Diagnosi

Il work-up diagnostico è descritto nella Figura 30. La CCT rappresenta la tecnica di scelta per la diagnosi, ma in alternativa a seconda della disponibilità e dell'expertise locale possono essere utilizzate anche la TEE e la CMR^{70,159,171-173}. Da tenere conto che la ¹⁸F-DG-PET-CT si è dimostrata una tecnica promettente in grado di rilevare un incremento della captazione di glucosio nei pazienti con PAU quale marker di aumentata attività metabolica e infiammazione, che si associa ad eventi avversi maggiori^{1358,1359}. Queste informazioni possono essere utili per orientare le decisioni terapeutiche, inclusa la selezione dei pazienti che possono trarre beneficio da un intervento endovascolare piuttosto che chirurgico¹³⁶⁰.

9.3.3.2. Trattamento

È raccomandata la stessa terapia medica prevista per l'AD (Figura 31). Nel caso di riscontro incidentale, la gestione resta ancora da definire chiaramente¹⁷⁴. Alcune casistiche di piccole dimensioni indicano che le PAU isolate, asintomatiche e poco estese possono essere gestite in sicurezza in maniera conservativa con sorveglianza periodica^{1361,1362}.

Nei pazienti con PAU di tipo A si raccomanda l'intervento chirurgico, con l'opzione di una strategia "wait-and-see" nei pazienti ad alto rischio opportunamente selezionati che non presentano caratteristiche di alto rischio (Figura 35), mentre nei pazienti con PAU di tipo B non complicata si raccomanda la terapia medica unitamente ad un'accurata sorveglianza clinica e con imaging^{174,1350}. In caso di intervento si dovrebbe optare per il trattamento endovascolare piuttosto che per la chirurgia a cielo aperto (mortalità aortica precoce e a 3 anni, rispettivamente, del 7.2% e 10.4% vs 15.9% e 25.0%)^{174,1350}, anche nei pazienti con PAU non complicata che presentano caratteristiche di alto rischio all'imaging¹³⁶³⁻¹³⁶⁵ (Figura 35). La storia naturale della PAU dell'AA associata a IMH è meno nota. In una revisione della letteratura sulla PAU dell'AA, lo stenting endovascolare è risultato il trattamento preferenziale (62%), seguito dalla riparazione chirurgica a cielo aperto (35%) e dal trattamento conservativo (3%)¹³⁶⁶.

Tabella 52 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ulcera aterosclerotica penetrante

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con PAU si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio ^{24,172} .	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo A è raccomandato il trattamento chirurgico ¹⁷² .	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B è raccomandata inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza ^{1347,1350} .	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B non complicata è raccomandato l'imaging seriato (CMR, CCT o TEE) ^{1347,1350} .	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B complicata è raccomandato il trattamento endovascolare (TEVAR) ^{1347,1350,1357} .	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B non complicata con caratteristiche di alto rischio ^c ai test di imaging dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento endovascolare ^{1347,1350} .	IIa	C
In pazienti selezionati ad alto rischio operatorio con PAU di tipo A non complicata senza caratteristiche di alto rischio ^c ai test di imaging può essere presa in considerazione una strategia "wait-and-see" ¹³⁶⁷ .	IIb	C
Nei pazienti con PAU di tipo B complicata può essere preso in considerazione il trattamento chirurgico in base all'anatomia e alle comorbidità mediche ^{1347,1350} .	IIb	C
Nei pazienti con PAU isolata, asintomatica, di piccole dimensioni e senza caratteristiche di alto rischio ^c può essere presa in considerazione una gestione conservativa con sorveglianza periodica e terapia medica ^{24,1361} .	IIb	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; TEE, ecocardiografia transesofagea; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer le caratteristiche di alto rischio della PAU, vedi Figura 35.

9.3.4. Pseudoaneurisma aortico

Lo pseudoaneurisma aortico, o falso aneurisma, è dovuto ad una lesione della parete aortica che si verifica tipicamente dopo un trauma, un intervento chirurgico o un'infezione. Spesso è asintomatico e viene rilevato incidentalmente all'imaging eseguito dopo una procedura aortica. I sintomi possono comprendere dolore toracico e da compressione che, se non trattati, possono portare a rottura fatale o ad altre complicanze gravi^{1369,1370}.

L'intervento di riparazione è sempre indicato, indipendentemente dalle dimensioni o dalla posizione dello pseudoaneurisma, per prevenire la progressione e la rottura, ma in alcune circostanze l'intervento può essere differito prevedendo uno stretto follow-up e monitoraggio del paziente mediante CCT,

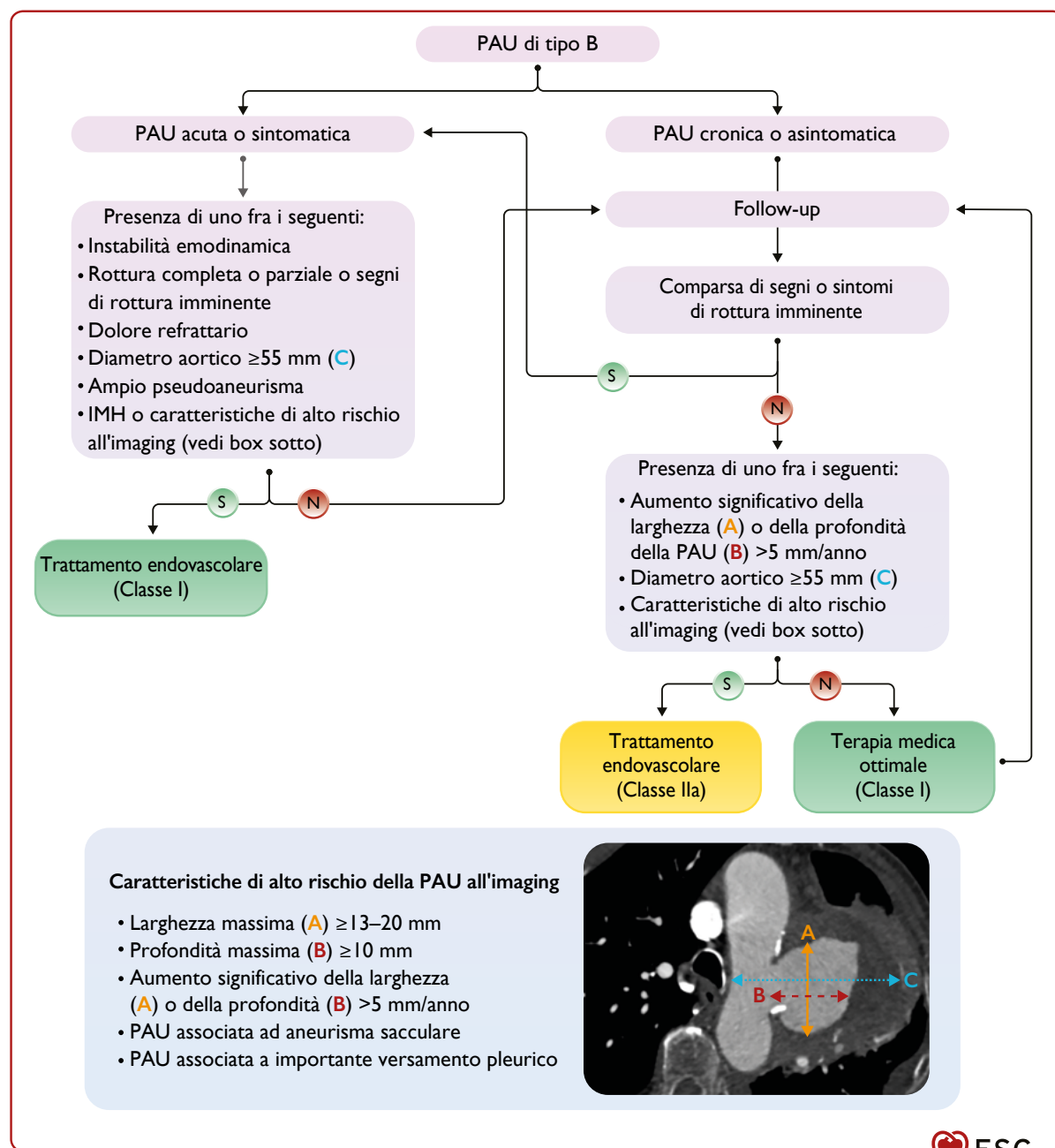


Figura 35. Caratteristiche di alto rischio per ulcera aterosclerotica penetrante e gestione dei pazienti con ulcera aterosclerotica penetrante di tipo B.

IMH, ematoma intramurale; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; riparazione endovascolare dell'aorta toracica. (A) Larghezza massima della PAU. (B) Profondità massima della PAU. (C) Diametro massimo dell'aorta a livello della PAU⁹¹⁰.

CMR o TEE a meno che non si verifichi un'espansione delle dimensioni, la comparsa di sintomi o la compressione delle strutture circostanti¹³⁷¹. Lo pseudoaneurisma può essere trattato sia con chirurgia a cielo aperto che con trattamento endovascolare (dispositivi di chiusura, endoprotesi o coil). Non esistono studi randomizzati di confronto tra chirurgia a cielo aperto vs TEVAR e la scelta del trattamento si basa generalmente sulle caratteristiche anatomiche, sulla presentazione clinica e sulle comorbidità del paziente dopo valutazione in team multidisciplinare in centri specializzati^{1045,1371}.

9.3.5. Lesioni traumatiche dell'aorta

Le TAI, solitamente causate da un incidente stradale ad alta velocità o da una caduta, consistono in una lacerazione parziale o completa dell'aorta. La loro formazione è dovuta ad una decelerazione improvvisa che genera forze di torsione e stiramento, che spesso interessano segmenti dell'aorta relativamente poco mobili come l'istmo aortico (90%), la radice aortica (5%) o lo iato diaframmatico (5%)^{24,70,172}.

Le TAI sono classificate in base al grado di lesione della parete aortica (Figura 36): grado I (lacerazione intimale), grado II

(IMH), grado III (pseudoaneurisma) e grado IV (rottura dell'aorta). Nel Crash Injury Study, 130/613 decessi (21%) sono risultati associati a TAI (mortalità associata a rottura dell'aorta: 91%; sopravvivenza sul luogo dell'incidente: 9%)¹³⁷².

9.3.5.1. Diagnosi e trattamento

A causa dei sintomi e segni aspecifici (spesso non evidenti per la concomitanza di lesioni multiorgano), una diagnosi tempestiva si basa su un alto livello di sospetto clinico^{70,172}. La CCT (accuratezza di quasi il 100%) rappresenta la tecnica preferenziale, fungendo da "one-stop shop" per valutare rapidamente l'intero sistema scheletrico e gli organi interni^{70,171,172}. In alternativa, a seconda della disponibilità e dell'expertise locale, può essere eseguita la TEE a meno che il paziente non presenti traumi multipli^{24,70,172}. Il trattamento dipende dall'estensione della lesione aortica e dalle condizioni cliniche del paziente, in base alla valutazione di un team multidisciplinare. In linea generale dovrebbe essere evitata la somministrazione aggressiva di liquidi in quanto potrebbe aggravare il sanguinamento, la coagulopatia e l'ipertensione. Per ridurre il rischio di rottura, la BP media non deve superare gli 80 mmHg¹⁷². Le lesioni aortiche lievi (grado 1 e 2) possono essere gestite con terapia medica sotto stretta sorveglianza clinica e di imaging, quelle moderate (grado 3) con riparazione semi-elettiva (entro 24-72 h) per consentire la stabilizzazione del paziente (anche se in alcuni casi è necessaria la riparazione d'urgenza)^{24,1373}, e quelle severe (grado 4) con riparazione immediata¹³⁷⁴. In caso di progressione dell'IMH (grado 2) può essere presa in considerazione la riparazione semi-elettiva (entro 24-72 h). La TEVAR (se fattibile) è preferibile rispetto alla chirurgia a cielo aperto (mortalità intraospedaliera e ad 1 anno, rispettivamente, 7.9% e 8.7% vs 20% e 17%). Nella riparazione semi-elettiva, qualora sia necessaria la copertura della LSA è opportuno eseguire l'intervento di rivascolarizzazione prima della TEVAR allo scopo di ridurre il rischio di paraplegia^{172,1373,1374}.

9.3.5.2. Sorveglianza a lungo termine delle lesioni traumatiche dell'aorta

Oltre alla valutazione clinica, la CCT è la modalità di imaging preferenziale per il follow-up^{70,171,172}. L'esposizione cumulativa alle radiazioni e al mezzo di contrasto iodato rappresenta il limite principale nei pazienti di giovane età, specie nelle donne. Come valida alternativa può essere utilizzata la radiografia del torace congiuntamente alla CMR (in assenza di artefatti legati al materiale endoprotetico)^{24,171,172}.

Tabella 53 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle lesioni traumatiche dell'aorta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di lesioni aortiche severe (grado 4) si raccomanda la riparazione immediata ^{24,1373,1374} .	I	A
In caso di TAI nei pazienti con anatomia idonea all'intervento è raccomandata la TEVAR piuttosto che la chirurgia a cielo aperto ^{24,1373,1374} .	I	A
In tutti i pazienti con TAI si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio e della frequenza cardiaca ^{24,172} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di sospetta TAI si raccomanda di eseguire la CCT ^{159,172} .	I	C
In caso di lesione aortica moderata (grado 3) si raccomanda l'intervento di riparazione ^{24,1373} .	I	C
Qualora la CCT non fosse disponibile dovrebbe essere presa in considerazione la TEE ^{159,172} .	Ila	C
In caso di lesioni aortiche lievi (grado 1 o 2) dovrebbe essere presa in considerazione inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza clinica e con imaging ^{24,1374} .	Ila	C
In caso di progressione dell'IMH (grado 2) dovrebbe essere presa in considerazione la riparazione semi-elettiva (entro 24-72 h) ^{24,1374} .	Ila	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; IMH, ematoma intramurale; TAI, lesione traumatica dell'aorta; TEE, ecocardiografia transesofagea; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9.3.6. Lesioni aortiche iatrogene

Per lesioni aortiche iatrogene si intendono le lesioni associate a procedure invasive (chirurgia cardiaca, più frequentemente dissezione di tipo A, o coronarografia, con analogia percentuale di dissezioni di tipo A e di tipo B) (vedi Sezione 9.3.2.1). L'incidenza è bassa e le AD sono le lesioni più comuni. I principali fattori di rischio sono l'età avanzata e la presenza di CVRF, aterosclerosi, aneurisma dell'aorta o PAD (Figura 37). I pazienti con AAS iatrogena spesso non accusano dolore e di conseguenza avvertono meno dolore a livello toracico e dorsale¹³⁷⁵.

Sebbene storicamente associate ad un'elevata mortalità¹³⁷⁵, studi di registro recenti come il GERAADA riportano una mortalità analoga a quella delle dissezioni spontanee¹¹⁸⁶.

La gestione clinica si basa sul tipo di lesione sottostante (AAD, IMH) e sulla sua localizzazione; tuttavia, è stata descritta una gestione conservativa con buoni risultati nella dissezione iatrogena di tipo A in pazienti con flusso coronarico preservato e dissezioni di piccole dimensioni¹³⁷⁶. La classificazione delle lesioni iatrogene è illustrata nella Figura 37¹³⁷⁷. I dati, seppur limitati, sono a supporto di un approccio conservativo basato sull'evoluzione per le lesioni di tipo 1 e 2 (classificazione di Dunning) e della chirurgia per le lesioni di tipo 3¹³⁷⁷. In caso di coinvolgimento coronarico, può essere proposto l'impianto di stent per il "sealing" del flap^{1376,1377}.

9.3.7. Follow-up a lungo termine delle sindromi aortiche acute

La modalità di imaging da utilizzare e l'intervallo temporale in base al quale eseguire la sorveglianza variano a seconda della sede della lesione (aorta ascendente/discendente), del tipo di trattamento (medico, endovascolare, chirurgico) e della patologia sottostante (HTAD)^{70,1062,1153}. Rispetto al contesto della malattia cronica, il follow-up dei pazienti con AAS è caratterizzato da un rischio più elevato di complicanze e dalla necessità di reintervento¹³⁷⁸. Quest'ultima è tendenzialmente più frequente nei pazienti precedentemente sottoposti a TEVAR per AAS con coinvolgimento dell'aorta discendente (27-49%) rispetto a quelli sottoposti a riparazione chirurgica^{1379,1380}. Tut-

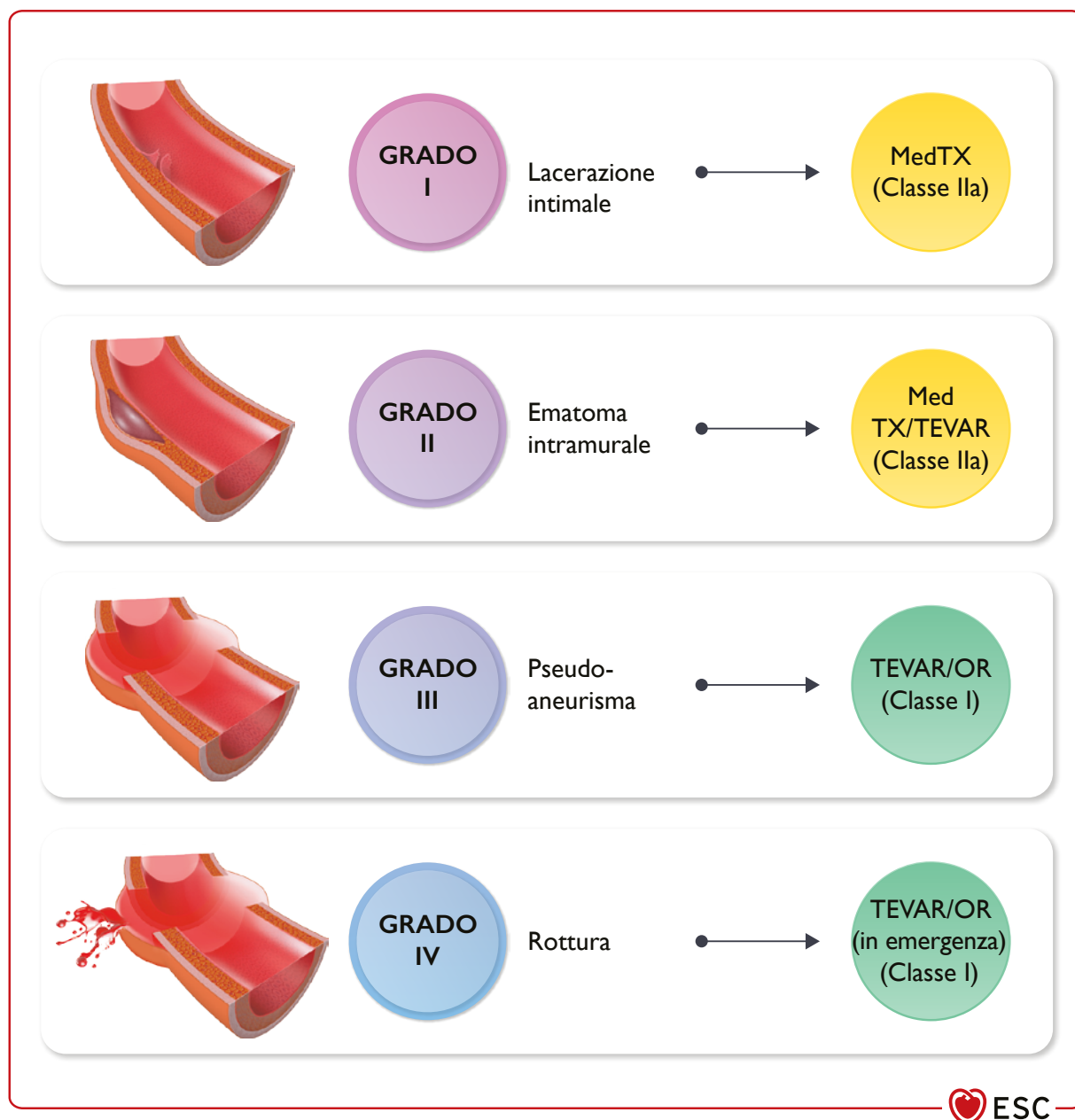


Figura 36. Classificazione e trattamento delle lesioni traumatiche dell'aorta.
OR, riparazione chirurgica a cielo aperto; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica.

tavia, la necessità di reintervento al follow-up (dopo il trattamento iniziale dell'AAD) sembra avere un impatto significativo sulla sopravvivenza per TAAD¹³⁸¹ ma non per TBAD¹³⁸⁰.

9.3.7.1. Follow-up dopo trattamento invasivo

Nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per AAS, l'imaging di sorveglianza deve incentrarsi sulla persistenza/obliterazione del FL, la deiscenza anastomotica, la dilatazione progressiva dell'aorta nativa residua (con o senza dissezione residua) e l'infezione del graft. La CCT è la modalità maggiormente utilizzata, ma nei pazienti che necessitano di frequenti esami può essere presa in considerazione la CMR per ridurre l'esposizione alle radiazioni.

Rispetto all'outcome della chirurgia a cielo aperto per il trattamento di aneurisma aortico, il tempo al reintervento nei pazienti che sviluppano complicanze è significativamente più breve¹¹⁵⁹, anche a causa del tasso di crescita medio più rapido dell'aorta dissecata (circa 1 mm/anno)⁷⁰. Tenuto conto dell'incidenza riportata (~10%) di complicanze che necessitano di reintervento, è ragionevole seguire i pazienti ogni 6 mesi nel primo anno (con ecocardiografia precoce – entro 1 mese – per monitorare la funzione della valvola aortica nativa o protesica), annualmente fino a 3 anni post-intervento e ogni 2-3 anni successivamente in assenza di complicanze (Figura 38)^{1153,1159}.

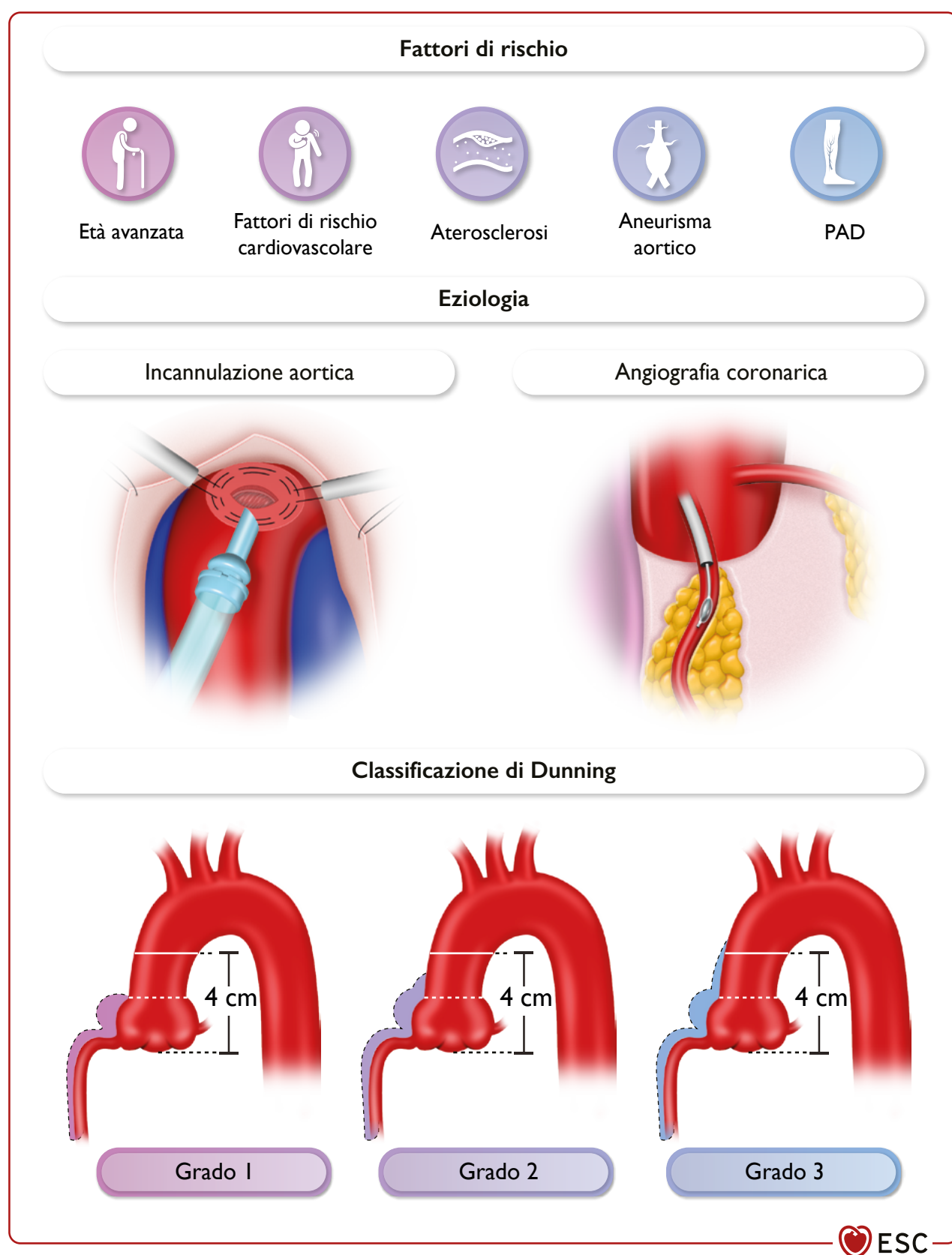


Figura 37. Eziologia, fattori di rischio e classificazione delle lesioni iatrogene dell'aorta.
PAD, arteriopatia periferica.

Classificazione di Dunning della dissezione iatrogena dell'aorta: tipo 1, dissezione circoscritta ai seni di Valsalva; tipo 2, dissezione dell'aorta ascendente esterna ai seni ma di dimensioni <40 mm dall'anulus aortico; tipo 3, dissezione >40 mm dall'anulus aortico.

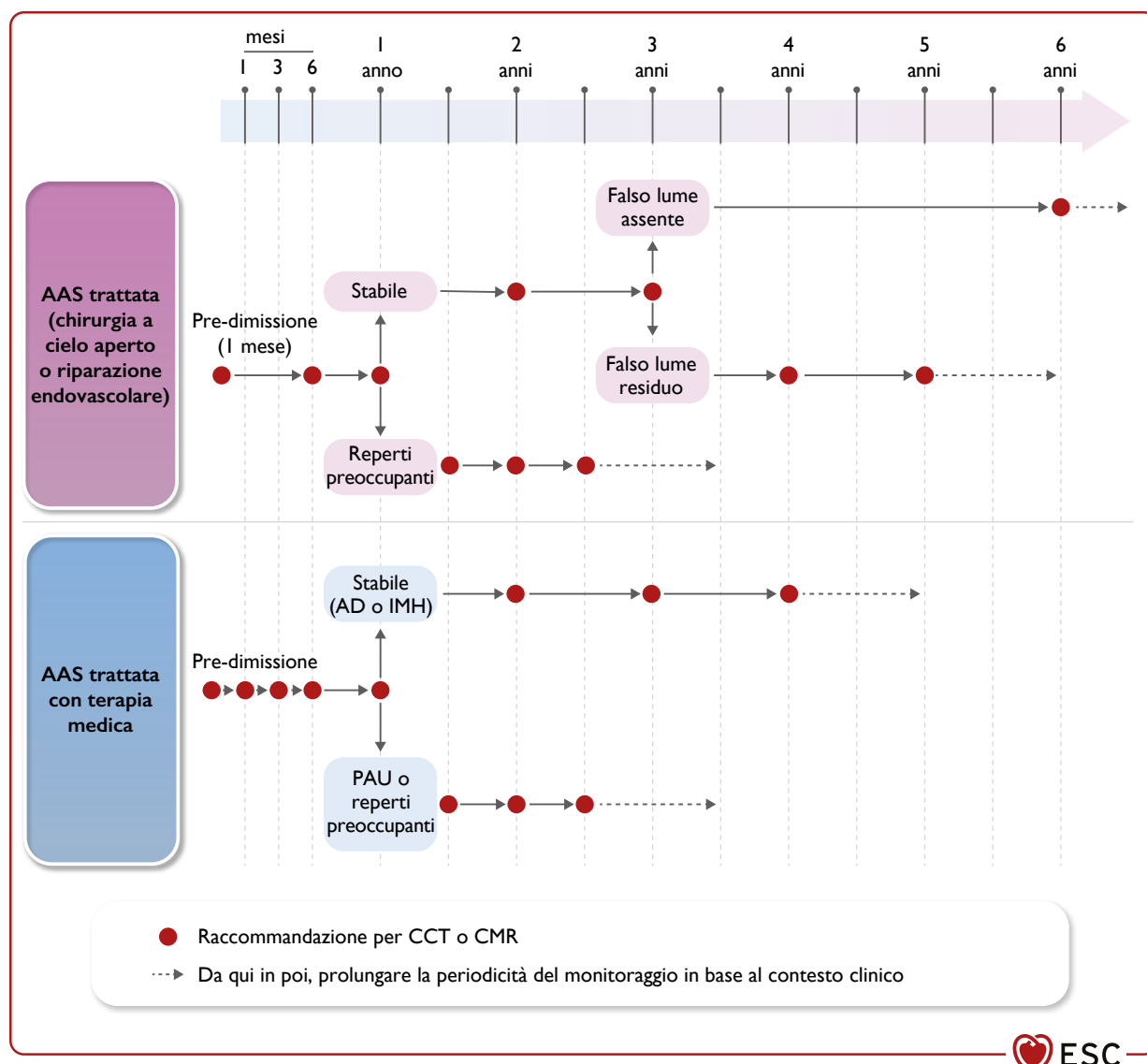


Figura 38. Algoritmo per il follow-up delle sindromi aortiche acute.

AAS, sindrome aortica acuta; AD, dissezione aortica; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; IMH, ematoma intramurale; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante.

La TEVAR comporta un rischio più elevato di reintervento tardivo^{1159,1378}, ma qualora non vengano rilevate anomalie si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 6, 12, 24, 36, 48 e 60 mesi (nei pazienti ad alto rischio dovrebbero essere previsti intervalli temporali più ristretti). Successivamente, i controlli potranno essere effettuati ogni 2-3 anni. Rispetto agli intervalli di follow-up post-chirurgia, è necessario eseguire un controllo precoce aggiuntivo a 1 mese per escludere la dissezione retrograda di tipo A asintomatica correlata alla TEVAR (il 70% dei casi si verifica nei primi 30 giorni post-intervento)¹³⁸².

Oltre all'imaging di sorveglianza, il follow-up clinico ha lo scopo di conseguire un rigoroso controllo della BP, ridurre il burden dei CVRF e fornire un counseling ai pazienti per le modifiche dello stile di vita e la prescrizione dell'attività sportiva²⁴. Alcune evidenze indicano che il trattamento con statine

può migliorare la sopravvivenza nei pazienti con AAS in terapia medica, mentre i BB possono migliorare la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia¹³³³.

9.3.7.2. Follow-up dei pazienti in terapia medica (dissezione aortica cronica di tipo B, ematoma intramurale, ulcera aterosclerotica penetrante)

Circa il 70% dei pazienti con TBAD sopravvive alla fase iperacuta. Qualora non si riscontrino malperfusione, ipertensione non controllata o rischio di rottura imminente, unitamente alla sorveglianza deve essere instaurata la terapia per il controllo dell'espansione.

La dilatazione aortica cronica, che raggiunge un diametro di 55 mm, rappresenta la principale causa che induce all'intervento (~40%), mentre le complicanze acute che necessitano di trattamento immediato si verificano più raramente^{1301,1383}.

Tabella 54 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il follow-up dopo trattamento di sindrome aortica acuta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Dopo TEVAR per AAS si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 6 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno fino a 5 anni post-intervento qualora non siano state evidenziate anomalie ^c 1159,1378,1382.	I	B
Nei pazienti con AAS di tipo B o IMH trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'insorgenza e successivamente ogni anno in presenza di reperti stabili all'imaging ^{1301,1383} .	I	C
Nei pazienti con PAU trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1 mese dalla diagnosi e successivamente ogni 6 mesi in presenza di reperti stabili all'imaging ^{70,1350,1384} .	I	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto per AAS dovrebbe essere preso in considerazione l'imaging di follow-up con CCT e TTE entro 6 mesi e successivamente con CCT a 12 mesi e poi su base annuale in presenza di reperti stabili all'imaging ^d 1153,1159,1383.	IIa	B
In assenza di complicanze ^e durante i primi 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire successivamente la CCT ogni 2 anni ^{1159,1378} .	IIa	B
In assenza di FL pervio residuo durante i primi 3 anni post-intervento dovrebbe essere presa in considerazione la successiva sorveglianza con CCT ogni 2-3 anni ^{1153,1159,1383} .	IIa	C
Qualora vengano documentate anomalie ^c nel corso del follow-up post-TEVAR per AAS dovrebbe essere presa in considerazione di eseguire la CCT ogni 3-6 mesi ^{1159,1378,1382} .	IIa	C
Nei pazienti con AAS sottoposti a riparazione a cielo aperto o endovascolare che necessitano di frequenti controlli dovrebbe essere presa in considerazione la CMR piuttosto che la CCT dopo il primo anno di follow-up ^{70,1153} .	IIa	C
Nei pazienti con PAU trattati con terapia medica che presentano dopo 2 anni reperti stabili all'imaging e sono a basso rischio ^e dovrebbero essere presi in considerazione intervalli di follow-up più lunghi ^{70,1350,1384} .	IIa	C

AAS, sindrome aortica acuta; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; FL, falso lume; IMH, ematoma intramurale; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; TEVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPseudoaneurisma, infezione del graft, endoleak (di qualsiasi tipo), dilatazione dell'aneurisma escluso e migrazione/separazione/frattura dell'endoprotesi.

^dIn termini sia di estensione del FL residuo sia di diametro aortico a qualsiasi livello.

^eBasso rischio: in base alla larghezza e alla profondità della PAU (per le caratteristiche di alto rischio, vedi Figura 35).

L'imaging di follow-up deve essere eseguito almeno a 1, 6 e 12 mesi dopo la dimissione e successivamente ogni anno; tuttavia, un'ulteriore esame eseguito precocemente, ad esempio entro i primi 3 mesi, può mostrare importanti variazioni che possono verificarsi nella fase subacuta, quando l'aorta dissecata può essere trattata tempestivamente con successo mediante TEVAR¹³⁸³. Durante la sorveglianza, alcune caratteristiche rilevabili all'imaging, come il numero e la localizzazione della breccia di entrata e le dimensioni del FL, il lume aortico (vero + FL), possono contribuire a predire il rischio di complicanze tardive¹³⁸³, rivelandosi utili per la stratificazione del rischio in base alla quale modulare l'intensità della sorveglianza in ciascun paziente (Figura 33)¹²¹³.

L'IMH di tipo B e la PAU vengono generalmente trattati in maniera conservativa con terapia antipertensiva e accurato monitoraggio. La maggior parte degli IMH trattati con terapia medica hanno un decorso favorevole, mentre le PAU sono meno prevedibili in termini di rischio di TBAD acuta o di rottura¹³⁵⁰. Pertanto, per l'IMH possono essere utilizzati gli stessi criteri di sorveglianza previsti per la TBAD non complicata trattata con terapia medica, mentre per la PAU sono opportuni controlli più frequenti, ogni 6 mesi anziché ogni anno. In pazienti selezionati asintomatici con un tasso di crescita stabile a 2 anni e senza caratteristiche di alto rischio possono essere previsti intervalli di follow-up più lunghi (ogni 1-2 anni) (Figure 35 e 38)^{70,1384}.

10. PATOLOGIE GENETICHE E CONGENITE DELL'AORTA

10.1. Malattie genetiche e cromosomiche

In questa sezione vengono prese in esame le patologie genetiche e congenite dell'aorta. La malattia della radice aortica e dell'aorta ascendente sono comunemente correlate a fattori congeniti o ereditari, mentre le patologie dell'aorta discendente, specialmente nell'AA, sono spesso dovute ad aterosclerosi¹³⁸⁵. Salvo diversa indicazione, le raccomandazioni fornite qui di seguito sono da intendersi riferite ai soggetti adulti.

Tabella 55 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con HTAD si raccomanda di individualizzare la terapia medica sulla base di un processo decisionale condiviso ¹³⁸⁶ .	I	C
Si raccomanda che i pazienti con HTAD sindromica o non sindromica, nota o sospetta, siano valutati presso centri esperti nella cura di questa categoria di pazienti ⁸⁸⁸ .	I	C

HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Le malattie genetiche che coinvolgono l'aorta toracica vengono raggruppate sotto il termine più ampio di HTAD. Le HTAD comprendono un gruppo di disordini eterogeneo dal punto di vista clinico e genetico che condividono il comune denominatore dell'aneurisma o della dissezione dell'aorta

toracica. Nella definizione di HTAD rientrano le forme familiari (in cui almeno due membri della stessa famiglia sono affetti da malattia dell'aorta toracica [TAD]) o le entità genetiche confermate (familiari o sporadiche), nonché le sindromi che conferiscono un rischio di TAD⁷⁰. A causa della rarità di queste condizioni, per molti scenari non esistono solide evidenze, come le soglie di intervento, i metodi chirurgici, la chirurgia a cielo aperto vs gli approcci endovascolari e la pianificazione della gravidanza, ed è pertanto consigliabile un approccio multidisciplinare individualizzato^{70,1386,1387}.

In termini clinici, le HTAD possono manifestarsi come entità sindromiche o non sindromiche. I geni identificati fino ad oggi possono sottostare ad entrambe le entità e hanno prevalentemente un pattern di trasmissione autosomico dominante. Mentre la TAD è la caratteristica principale delle HTAD, le caratteristiche extra-aortiche (scheletriche/oculari) possono essere fondamentali per la diagnosi di alcuni casi sindromici. In alcuni casi, la presenza di manifestazioni extra-aortiche può essere utile per la stratificazione del rischio e, di conseguenza, per la pianificazione di una gestione ottimale¹³⁸⁸⁻¹³⁹⁰. I principali dati clinici e genetici sulle HTAD sindromiche e non sindromiche sono riassunti nella Tabella S5 del materiale supplementare online.

Sono stati scoperti numerosi difetti genici sottostanti sia i casi sindromici che non sindromici, che hanno portato alla definizione di tre principali gruppi molecolari: i geni che codificano per componenti (a) della matrice extracellulare, (b) della via di segnalazione del transforming growth factor-beta (TGF-β) e (c) dell'apparato contrattile delle cellule muscolari lisce. Questi gruppi hanno outcome clinici e CV diversi che contribuiranno a spianare la strada alla medicina di precisione nelle HTAD¹³⁹¹. Numerosi studi clinici e di imaging condotti nel contesto delle HTAD hanno evidenziato un coinvolgimento di altri distretti vascolari oltre all'aorta toracica. I pazienti possono sviluppare aneurismi e/o dissezioni al di fuori dell'aorta quando affetti da malattie come la MFS, la sindrome di Loews-Dietz o la sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (vEDS)^{1390,1392,1393}, o possono essere predisposti a malattia vascolare occlusiva nel contesto di varianti del gene alfa-actina (ACTA2)¹³⁹⁴. Nelle famiglie portatrici della stessa variante è stata osservata un'ampia variabilità clinica, nonché casi di penetranza incompleta ("salto di una generazione"). Tutte le entità di HTAD mostrano una degenerazione cistica della tonaca media, che impedisce di formulare una diagnosi precisa sulla base dei reperti anatomo-patologici.

Sia i test genetici che l'imaging (principalmente mediante TTE, ma anche con CMR o CCT quando non sia possibile visualizzare adeguatamente la radice aortica/aorta ascendente) sono importanti ai fini della diagnosi di HTAD nei pazienti e nei familiari. Nei pazienti in cui non sia stata identificata una causa genetica, ma nei quali sussista un alto sospetto di un difetto genetico sottostante deve essere preso in considerazione di ripetere il test genetico dopo 3-5 anni. Il test genetico deve accompagnarsi sempre ad un counseling appropriato. Inoltre, ai pazienti e alle famiglie dovrebbe essere offerta un'adeguata valutazione della HRQoL e un supporto psicologico¹³⁹⁵. Le indicazioni per il test genetico e per lo screening dell'aorta per HTAD sono illustrate nell'algoritmo della Figura 39.

L'AAA isolato si associa meno frequentemente a determinanti genetici, ma i pazienti con caratteristiche di alto rischio (caratteristiche sindromiche, insorgenza precoce della malattia, assenza di CVRF e/o anamnesi familiare di TAD

o AAA) dovrebbero essere valutati in centri esperti nella cura delle HTAD per valutare la necessità del test genetico e di una sorveglianza specifica, come lo screening clinico nei familiari.

Tabella S6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test genetico e lo screening dell'aorta nelle patologie aortiche

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Test genetico		
Nei pazienti con aneurisma della radice aortica/aorta ascendente o dissezione dell'aorta toracica si raccomanda di acquisire le informazioni sull'anamnesi familiare di almeno tre generazioni relativamente all'occorrenza di TAD, morte improvvisa inspiegata e aneurismi periferici e intracranici ^{880,1396-1402} .	I	B
Nei pazienti con aneurisma della radice aortica/aorta ascendente o dissezione dell'aorta toracica e con fattori di rischio per HTAD ^c si raccomanda il counseling genetico presso un centro qualificato prevedendo l'esecuzione del test genetico se opportuno ^{1399,1403-1408} .	I	B
Nei pazienti con HTAD che presentano una variante patogena/probabilmente patogena si raccomanda di eseguire il test genetico dei parenti biologici a rischio (test a cascata), indipendentemente dall'età ^{70,1407,1409} .	I	C
Nei pazienti con HTAD dovrebbe essere preso in considerazione di orientare la gestione clinica in base al gene o alla variante sottostante, se noti ^{70,1391,1410-1416} .	IIa	B
Screening con imaging dell'aorta		
Nei pazienti con TAD con fattori di rischio per HTAD ^c con anamnesi familiare negativa per TAD e nei quali non sia stata identificata alcuna variante (probabilmente) patogena si raccomanda di eseguire lo screening con imaging dell'aorta mediante TTE ^d nei FDR ^e ^{1396,1402} .	I	B
Lo screening con imaging dei familiari di pazienti con TAD con fattori di rischio per HTAD ^c nei quali non sia stata identificata alcuna variante (probabilmente) patogena dovrebbe essere preso in considerazione a partire dall'età di 25 anni, o dall'età di 10 anni nei soggetti più giovani. Qualora lo screening iniziale risulti normale dovrebbe essere preso in considerazione lo screening continuo ogni 5 anni fino all'età di 60 anni ²⁵ .	IIa	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; FDR, parente di primo grado; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; TAD, malattia dell'aorta toracica; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Figura 39.

^dIn caso di inadeguata visualizzazione della radice aortica/aorta ascendente può essere opportuno eseguire la CMR/CCT.

^eGenitori, fratelli e sorelle, bambini.

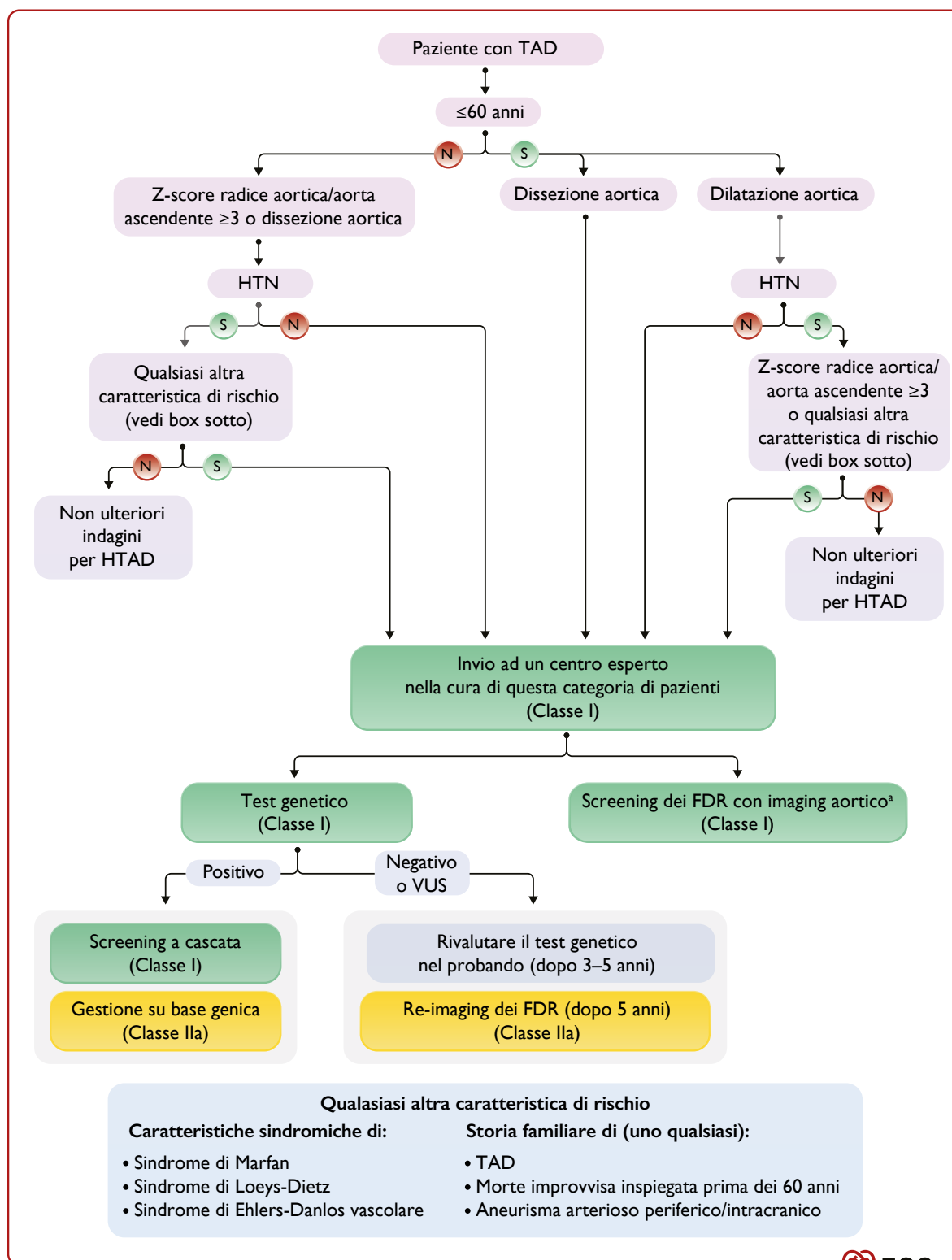


Figura 39. Algoritmo per lo screening genetico e con imaging nei pazienti con malattia dell'aorta toracica.

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; FDR, parente di primo grado; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; HTN, ipertensione arteriosa; TAD, malattia dell'aorta toracica; TTE, ecocardiografia transtoracica; VUS, variante di significato incerto.

^aPrincipalmente con TTE, ma prendere in considerazione anche la CMR o la CCT in caso di inadeguata visualizzazione della radice aortica/aorta ascendente.

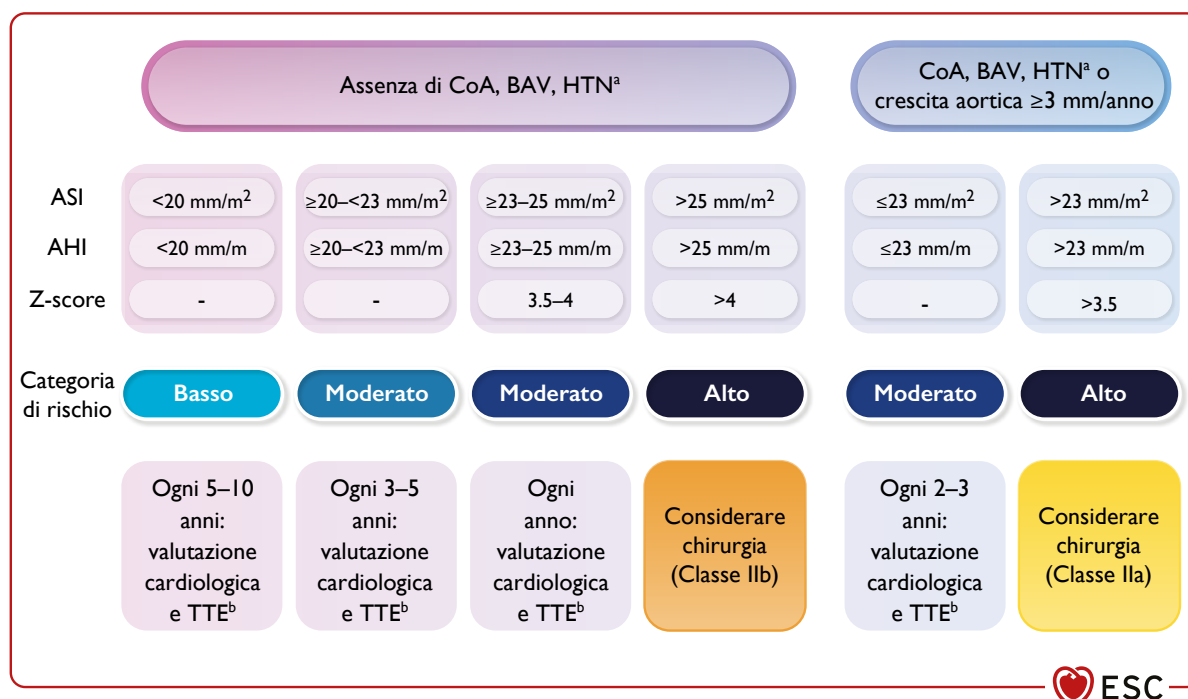


Figura 40. Algoritmo per la sorveglianza delle donne (età ≥ 15 anni) con sindrome di Turner.

AHI, lunghezza dell'aorta indicizzata (rapporto tra diametro aortico [in mm] e altezza [in m] dell'aorta); ASI, diametro dell'aorta indicizzato [rapporto tra diametro aortico [in mm] e BSA [m²]]; BAV, valvola aortica bicuspidica; BSA, superficie corporea; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CoA, coartazione aortica; HTN, ipertensione arteriosa; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aHTN non controllata nonostante trattamento antipertensivo con più di tre classi di farmaci.

^bCMR (preferibilmente) o CCT in caso di inadeguata visualizzazione dell'aorta ascendente.

10.1.1. Sindrome di Turner

10.1.1.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale

La sindrome di Turner (TS), dovuta alla monosomia parziale o completa del cromosoma X, colpisce 1/2500 femmine nate vive.

Circa il 50% delle pazienti presenta malformazioni CV come dilatazione dell'aorta ascendente, BAV, coartazione aortica (CoA), dilatazione dell'arco aortico e ritorno venoso anomalo polmonare parziale¹⁴¹⁷⁻¹⁴¹⁹. Tutte le donne mostrano arteriopatia generalizzata e la TS rappresenta di per sé un fattore di rischio indipendente per dilatazione dell'aorta toracica. In questa popolazione si riscontra un rischio elevato di AD (di tipo A nell'85% e di tipo B nel 15%)¹⁴²⁰⁻¹⁴²², che secondo studi recenti può essere mitigato implementando appropriate linee guida di trattamento¹⁴²³⁻¹⁴²⁶. I fattori di rischio comprendono dilatazione aortica, BAV, coartazione e ipertensione arteriosa. La definizione della dilatazione aortica nella TS deve essere aggiustata per i parametri antropometrici e per il tasso di crescita aortica ai fini della stima del rischio di dissezione¹⁴²⁷. I valori di z-score specifici per la TS sono equivalenti a quelli utilizzati per la popolazione generale¹⁴²⁸.

Imaging di sorveglianza

Nei pazienti con TS di nuova diagnosi si raccomanda di eseguire la TTE e la CMR al basale per valutare i difetti cardiaci congeniti, nonché l'anatomia e i diametri dell'aorta. Nelle donne con TS di età ≥ 15 anni, per la valutazione delle dimensioni aortiche è fondamentale l'aggiustamento per le minori dimensioni corporee. Per stabilire il grado di dilatazione aortica e stimare il rischio di dissezione aortica occorre utilizzare

determinate metriche come il diametro dell'aorta ascendente indicizzato (ASI), la lunghezza dell'aorta indicizzata (AHI) o lo z-score aortico. La necessità di un'ulteriore follow-up dipenderà dai diametri aortici misurati al basale, dall'età e dai fattori di rischio (Figura 40).

Tabella 57 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i test di imaging nelle donne con sindrome di Turner

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In considerazione delle minori dimensioni corporee delle donne (≥15 anni) con TS si raccomanda di utilizzare l'ASI dell'aorta ascendente (rapporto tra diametro aortico [mm] e BSA [m ²]), l'AHI (rapporto tra diametro aortico [mm] e altezza [m]) o lo z-score aortico per stabilire il grado di dilatazione aortica e valutare il rischio di dissezione aortica ^{153,1417,1421,1423,1428,1429} .	I	C
Si raccomanda di definire la periodicità dei test di imaging e della sorveglianza clinica in base al rischio di dissezione stimato sulla base dell'ASI dell'aorta ascendente e delle lesioni concomitanti ^{c1420,1421} .	I	C

AHI, lunghezza dell'aorta indicizzata; ASI, diametro dell'aorta indicizzato; BSA, superficie corporea; TS, sindrome di Turner.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLesioni concomitanti: ipertensione, coartazione aortica, valvola aortica bicuspidica (Figura 40).

10.1.1.2. Terapia medica

In mancanza di studi clinici, per quanto riguarda la terapia medica della TS viene adottato un approccio pragmatico per il processo decisionale condiviso. Può essere valutata l'opportunità di adottare una strategia per l'inibizione della crescita aortica con BB e/o ARB come per la MFS. Per il trattamento dell'ipertensione ci si deve attenere alle linee guida generali³⁰⁰.

La terapia sostitutiva con ormone della crescita (nell'infanzia), ormoni sessuali (estrogeni e/o progesterone) ed ormoni tiroidei deve essere discussa in team multidisciplinare con il coinvolgimento di un pediatra ed un endocrinologo¹⁴³⁰⁻¹⁴³⁴.

10.1.1.3. Chirurgia per aneurisma dell'aorta

Nella TS, il trattamento chirurgico degli aneurismi dell'aorta si deve basare su una decisione informata, personalizzata, che tenga conto anche di altri fattori oltre al diametro aortico (indicizzato), quali la presenza di BAV, coartazione, ipertensione non controllata (nonostante più di tre classi di farmaci antiipertensivi), rapida crescita aortica (≥ 3 mm/anno) e gravidanza pianificata.

Tabella 58 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia aortica nelle donne con sindrome di Turner

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La chirurgia elettiva per aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne con TS di età ≥ 15 anni, con ASI dell'aorta ascendente >23 mm/m ² , AHL >23 mm/m e z-score >3.5 che presentano fattori di rischio associati per dissezione aortica ^c o che stanno pianificando una gravidanza ^{70,1417,1421} .	Ila	C
La chirurgia elettiva per aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente può essere presa in considerazione nelle donne con TS di età ≥ 15 anni, con ASI dell'aorta ascendente >25 mm/m ² , AHL >25 mm/m e z-score >4 che non presentano fattori di rischio associati per dissezione aortica ^{c70,1417,1421} .	Ilb	C

AHL, lunghezza dell'aorta indicizzata; ASI, diametro dell'aorta indicizzato; BSA, superficie corporea; TS, sindrome di Turner.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cValvola aortica bicuspidale, prolungamento dell'aorta trasversale, coartazione aortica e/o ipertensione non controllata (nonostante terapia con tre classi di farmaci antiipertensivi). Vedi Figura 40.

10.1.1.4. Gravidanza ed esercizio fisico

La TS comporta spesso problemi di fertilità, ma grazie alle tecniche di riproduzione assistita si è osservato un incremento dei tassi di gravidanza. Tuttavia, la gravidanza nella TS può aumentare il rischio di AD, in particolare nelle donne che presentano anche altri fattori di rischio (Figura 40). Studi recenti hanno riportato un miglioramento dell'outcome della gravidanza dovuto ad una maggiore aderenza alle linee guida^{1435,1436}. Nelle donne con TS che contemplano una gravidanza, quando l'ASI raggiunge i 25 mm/m² è raccomandata la chirurgia profilattica della radice aortica¹³³⁷. Tali decisioni dovrebbero essere prese da un team di esperti nell'ambito di un processo decisionale condiviso.

L'esercizio fisico ha un impatto positivo sul rischio di CVD e sulla HRQoL nella TS¹⁴³⁷. Per le raccomandazioni relative ai livelli di pratica sportiva occorre tenere conto dei difetti cardiaci congeniti strutturali e dei diametri aortici (ASI, AHL e z-score) (Figura 40)¹⁴¹⁸.

10.1.2. Sindrome di Ehlers-Danlos vascolare

10.1.2.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale

La vEDS è una rara patologia a carattere autosomico dominante (prevalenza da 1/50 000 a 1/200 000) dovuta a mutazioni del gene *COL3A1*, che codifica per le catene pro-alfa1 del procollagene di tipo III. Le varianti più comuni di *COL3A1* provocano una disorganizzazione delle fibrille di collagene di tipo III, che induce una notevole perdita della resistenza meccanica delle arterie e di altri organi cavi, in particolare l'intestino e l'utero¹⁴³⁸. L'identificazione di una variante causale di *COL3A1* è un prerequisito per la diagnosi di vEDS¹⁴³⁹.

La vEDS è la forma più grave della sindrome di Ehlers-Danlos per le sue complicanze vascolari cliniche potenzialmente fatali ed è quindi cruciale una diagnosi precoce unitamente ad un'approfondita analisi familiare.

Le complicanze cliniche possono esordire già durante l'adolescenza e ripresentarsi nel corso del corso della vita ad intervalli di tempo non prevedibili. Le complicanze più comuni, come dissezioni, aneurismi, rottura e fistole artero-venose, coinvolgono le arterie di medie dimensioni. L'AD (sia di tipo A che di tipo B) si verifica nel 10% dei pazienti¹⁴⁴⁰.

La prognosi dipende dal tipo di variante di *COL3A1*, con varianti nulle (nessun prodotto genico, né perdita di funzione) che mostrano un outcome migliore¹⁴⁴¹. L'incidenza delle complicanze ricorrenti a carico degli organi nei pazienti con vEDS è stimata in 1.6 episodi ogni 5 anni. L'aspettativa media di vita è di 51 anni¹⁴⁴².

10.1.2.2. Sorveglianza e imaging

La gestione della vEDS è complessa e richiede un approccio multidisciplinare. Le raccomandazioni comprendono le modifiche dello stile di vita per ridurre al minimo le lesioni e il rischio di rottura di vasi/organi, l'identificazione di un team assistenziale, piani assistenziali d'emergenza individualizzati, il mantenimento dei valori pressori nel range di normalità, il trattamento intensivo dell'ipertensione e la sorveglianza annuale dell'albero vascolare mediante DUS, CCT (alternative a basse dosi di radiazioni) o CMR (se fattibile)¹⁴³⁹. Una recente survey condotta nei centri esperti europei ha riportato che il monitoraggio arterioso è una pratica clinica standard e che la frequenza del follow-up dovrebbe essere adattata su base individuale¹⁴⁴³. Nei pazienti gestiti in maniera appropriata si osserva un miglioramento della prognosi¹⁴⁴¹.

10.1.2.3. Terapia medica

La gestione medica si basa sul controllo ottimale della BP. In due studi retrospettivi^{1441,1444} e in uno studio randomizzato in aperto¹⁴⁴⁵, il celioprololo, un BB con proprietà vasodilatatorie, ha dimostrato di ridurre la morbidità vascolare. Non esiste un consenso su quale sia l'età migliore per iniziare il trattamento, ma numerosi esperti ritengono che sia ragionevole a partire dai 10 anni.

Tabella 59 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (Tabella 13 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con vEDS si raccomanda una periodica sorveglianza vascolare dell'aorta e delle arterie periferiche mediante DUS, CCT o CMR ^{1439,1443} .	I	C
Nei pazienti con vEDS dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con celiprololo ^{1441,1444,1445} .	Ila	B

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; vEDS, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.1.2.4. Trattamento chirurgico

In caso di dolore acuto e inspiegato deve essere eseguito un esame di imaging d'urgenza per escludere la rottura arteriosa. Generalmente le complicanze arteriose acute comportano l'ospedalizzazione con approccio conservativo nella maggior parte dei casi. Le procedure interventistiche vascolari o intestinali sono limitate ai pazienti a rischio di vita. Le procedure che richiedono l'insufflazione degli organi devono essere evitate o eseguite con estrema cautela. Per i pazienti con vEDS non esistono raccomandazioni chiare riguardo ai diametri aortici/arteriosi di riferimento in base ai quali debba essere predisposto l'intervento, pertanto le decisioni devono essere prese caso per caso.

10.1.2.5. Gravidanza

La gravidanza nella vEDS comporta un rischio di complicanze arteriose (fatali) e uterine, ma non sembra avere un impatto sulla mortalità totale rispetto alle donne con vEDS nullipare¹⁴⁴⁶. Tuttavia, le pazienti devono essere coinvolte in un processo decisionale condiviso e informato sulla base dello stato vascolare e dal tipo di variante sottostante.

10.1.3. Sindrome di Marfan

10.1.3.1. Diagnosi, presentazione clinica e storia naturale

La MFS, la condizione sindromica più comune di HTAD (prevalenza di 1/5000-1/10000), è dovuta ad una mutazione del gene che codifica per la fibrillina-1 (*FBN1*) e, oltre al sistema CV, spesso coinvolge contemporaneamente più organi e apparati, compresi gli occhi e lo scheletro. La diagnosi si basa sul riconoscimento delle caratteristiche cliniche in linea con i nuovi criteri di Ghent, che includono il test genetico¹⁴⁴⁷.

L'aneurisma e la dissezione dell'aorta con interessamento della radice aortica rappresentano i segni distintivi della malattia, mentre l'aorta toracica discendente e l'aorta addominale sono meno frequentemente coinvolte. Con l'aumento della sopravvivenza e dell'aspettativa di vita nella MFS, la prevalenza di TBAD sembra essere più elevata, superando i tassi di dissezione di tipo A secondo recenti report^{1448,1449}. La TBAD si verifica spesso a fronte di diametri inferiori alle soglie chirurgiche. L'intervento pregresso di sostituzione della radice aortica, la chirurgia valvolare mitralica e un'età più avanzata sono associati al rischio di TBAD. Altre caratteristiche CV comprendono il prolasso valvolare mitralico, il coinvolgimento arterioso extra-aortico, la disfunzione miocardica e le aritmie^{1393,1450-1452}. Grazie al miglioramento della diagnosi ad uno

stadio più precoce, ad un'appropriata gestione mediante sorveglianza, terapia medica e chirurgia aortica profilattica tempestiva, l'aspettativa di vita dei pazienti con MFS si sta adesso avvicinando a quella della popolazione generale^{1416,1453}.

Il diametro della radice aortica rappresenta il principale determinante della TAAD, con un maggior rischio di rottura quando supera i 50 mm¹⁴⁵⁴. Altri fattori di rischio comprendono l'anamnesi familiare di AAS sviluppatasi a diametri inferiori, il tasso di crescita della radice aortica (≥ 3 mm/anno negli adulti), la gravidanza e l'ipertensione (ipertensione persistente nonostante tre o più farmaci antipertensivi prescritti da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione). Stanno emergendo sempre più evidenze che indicano delle differenze nel rischio aortico in base alla variante e che potrebbero essere prese in considerazione^{1413,1416}.

10.1.3.2. Imaging di sorveglianza

La TTE rappresenta la modalità di imaging appropriata nella maggior parte dei pazienti per la valutazione iniziale e il follow-up della radice aortica, consentendo anche in molti casi di valutare i segmenti distali dell'aorta. Inoltre, la TTE è utile per valutare l'insufficienza mitralica e aortica, il prolasso valvolare mitralico con o senza disgiunzione mitro-anulare e la disfunzione ventricolare sinistra. In alcuni casi (soprattutto quando sono presenti anomalie del pectus) la finestra transtoracica può essere inadeguata, nel qual caso è preferibile la CMR o in alternativa la CCT. È opportuna una valutazione periodica dell'intera aorta e delle arterie periferiche con CMR/CCT e DUS (ogni 3-5 anni in base all'evoluzione del paziente), in quanto è stata osservata una maggiore incidenza di aneurismi periferici¹⁴⁵⁵, che si associano a forme più aggressive della malattia¹³⁹³. A seconda della disponibilità ed expertise locale, la CMR è da preferire alla CCT non solo per evitare l'esposizione alle radiazioni ma anche perché consente di valutare i parametri biomeccanici ed emodinamici che possono rivelarsi utili nella stratificazione del rischio^{181,1456,1457}. Data la sua maggiore risoluzione spaziale, la CCT può essere raccomandata per la pianificazione preoperatoria o quando si riscontrino delle discordanze nelle misure. L'imaging dei vasi intracerebrali è indicato nei pazienti con sintomi e/o manifestazioni cliniche di aneurisma/rottura. Le raccomandazioni per l'imaging di sorveglianza, illustrate nella Figura 41, devono essere adattate al singolo paziente, tenendo conto dell'anamnesi e della presenza di anomalie ai precedenti esami.

Tabella 60 delle raccomandazioni - Raccomandazioni per l'imaging vascolare nei pazienti con sindrome di Marfan

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con MFS, si raccomanda di eseguire la TTE ^{70,171,1458,1459} :		
<ul style="list-style-type: none"> Almeno una volta all'anno nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio^c. Almeno ogni 6 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in presenza di ulteriori fattori di rischio^c. Almeno ogni 6-12 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica ≥ 45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio^c. 	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti senza pregressa chirurgia aortica si raccomanda l'imaging completo delle arterie periferiche e dell'aorta toraco-addominale mediante CMR o CCT e DUS alla prima valutazione e successivamente ogni 3-5 anni in caso di reperti stabili ^{70,1455,1459} .	I	C
Nei pazienti con MFS sottoposti a sostituzione della radice aortica si raccomanda l'imaging di sorveglianza dell'aorta toracica mediante CMR (o CCT) almeno ogni 3 anni ^{70,1458} .	I	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; MFS, sindrome di Marfan; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFattori di rischio: diametro della radice aortica compreso tra >40 e ≤45 mm e storia familiare di dissezione aortica in presenza di dimensioni aortiche ridotte (<50 mm); ipertensione resistente (ipertensione persistente nonostante trattamento con tre o più farmaci antipertensivi prescritti da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione) e rapida crescita dell'aorta (tasso di crescita ≥3 mm/anno nei soggetti adulti).

10.1.3.3. Terapia medica

La terapia medica è descritta nella Tabella 61 delle raccomandazioni. Deve essere usata una certa cautela nell'impiego dei CCB, in quanto in un modello murino e in studi retrospettivi caso-controllo si sono dimostrati associati ad un aumento del rischio aortico¹⁴⁶⁰; pertanto, per il trattamento dell'ipertensione sono da preferire opzioni alternative.

Tabella 61 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Marfan (Tabella 14 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con MFS si raccomanda il trattamento con BB o ARB alle dosi massime tollerate (in assenza di controindicazioni) per ridurre il tasso di progressione della dilatazione aortica ^{1461,1462} .	I	A
Nei pazienti con MFS dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di BB e di ARB alle dosi massime tollerate (in assenza di controindicazioni) per ridurre il tasso di progressione della dilatazione aortica ^{1463,1464} .	Ila	A

ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BB, beta-bloccante; MFS, sindrome di Marfan.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.1.3.4. Chirurgia aortica

Nei pazienti con MFS è da preferire la chirurgia a cielo aperto rispetto al trattamento endovascolare, che invece può essere preso in considerazione in casi selezionati in contesti d'emergenza e/o in centri con un alto livello di expertise¹⁴⁶⁵. Le soglie per la chirurgia della radice aortica devono basarsi sulla presenza di fattori di rischio aggiuntivi, nonché sull'expertise del team¹⁴⁶⁶.

Tabella 62 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia aortica nei pazienti con sindrome di Marfan

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti con MFS che presentano malattia della radice aortica con un diametro massimo del seno aortico ≥50 mm ^{70,172,1466-1468} .	I	B
La sostituzione chirurgica della radice aortica e dell'aorta ascendente con tecnica di "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti con MFS o HTAD correlata che presentano dilatazione della radice aortica a condizione che le caratteristiche anatomiche siano tali da consentire la conservazione della valvola nativa e che l'intervento sia eseguito da un chirurgo con expertise specifica ^{70,1466,1469} .	I	B
Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con MFS che presentano aneurisma della radice aortica con un diametro massimo del seno aortico ≥45 mm e ulteriori fattori di rischio ^{c 1467,1469} .	Ila	C
Nei pazienti con MFS e aneurisma dell'aorta ascendente, dell'arco aortico, dell'aorta toracica discendente o dell'aorta addominale di ≥50 mm dovrebbe essere presa in considerazione la sostituzione chirurgica del segmento aneurismatico da parte di un chirurgo con expertise specifica ^{1467,1469} .	Ila	C

HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; MFS, sindrome di Marfan.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cStoria familiare di dissezione aortica in presenza di dimensioni aortiche ridotte (<50 mm); ipertensione resistente (ipertensione persistente nonostante trattamento con tre o più farmaci antipertensivi prescritti da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione) e rapida crescita dell'aorta (tasso di crescita ≥3 mm/anno nei soggetti adulti).

10.1.3.5. Gravidanza ed esercizio fisico

Le donne in gravidanza con MFS presentano un rischio di AD 8 volte più elevato rispetto alla popolazione generale¹⁴⁷⁰. Il rischio di TAAD è determinato dal diametro aortico, ma le dissezioni di tipo B tendono ad essere ancora più frequenti e possono svilupparsi anche in assenza di dilatazione^{1470,1471}. I pazienti devono essere consapevoli del rischio costante di TBAD dopo sostituzione della radice aortica¹⁴⁷¹. Le donne che non sono a conoscenza della diagnosi sono a più alto rischio di dissezione¹⁴⁷⁰⁻¹⁴⁷².

Nelle donne del registro ROPAC (Registry Of Pregnancy And Cardiac disease) trattate secondo le indicazioni delle linee guida è stato riportato un basso rischio di complicanze correlate alla gravidanza e non sono stati dimostrati effetti maggiori dei BB sulla crescita fetale, anche se è comunque opportuno un accurato monitoraggio^{70,1337,1435,1471,1472}.

L'esercizio fisico comporta verosimilmente un rischio più elevato di dilatazione aortica e AAD; pertanto nei pazienti con MFS si raccomanda di individualizzare l'attività fisica in base al diametro aortico, alla storia familiare di dissezione o morte

improvvisa e alla forma fisica preesistente⁷¹. Gli sport agonistici sono controindicati, ma è invece raccomandata la pratica di esercizio aerobico moderato con un livello di intensità basato sul diametro aortico⁷¹.

Tabella 63 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gravidanza nelle donne con sindrome di Marfan

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutte le donne con MFS si raccomanda di:		
• Eseguire una valutazione preconcezionale per determinare il rischio CV materno e di altre complicanze.	I	C
• Eseguire un follow-up in un centro dotato di un team per la gravidanza in donne portatrici di malattie cardiache e vascolari ¹⁴⁷³ .		
Si raccomanda di offrire una consulenza genetica preconcezionale alle coppie con un partner che presenta o è a rischio di HTAD.	I	C
Prima di ogni gravidanza si raccomanda l'imaging dell'intera aorta (con CMR/CCT).	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda di eseguire il follow-up con una periodicità definita in base al diametro e al tasso di crescita dell'aorta ^{1337,1474,1475} .	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda l'assunzione di BB ¹⁴⁷⁶ .	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica è raccomandata nelle donne con un diametro aortico >45 mm che desiderano una gravidanza ^{1435,1472} .	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica può essere presa in considerazione nelle donne con un diametro aortico di 40-45 mm che desiderano una gravidanza ^{1472,1475,1477} .	IIb	C
Gli ARB non sono raccomandati in gravidanza ¹⁴⁷⁸⁻¹⁴⁸⁰ .	III	B

ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; BB, beta-bloccante; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CV, cardiovascolare; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; MFS, sindrome di Marfan.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

In due studi^{1481,1482} l'esercizio dinamico lieve-moderato ha determinato un miglioramento della struttura e della funzione della parete aortica e ha rallentato il tasso di crescita aortica in un modello murino di MFS. Dati recenti in bambini e giovani adulti affetti da MFS indicano che l'aderenza all'esercizio fisico (10 000 passi al giorno) esercita effetti positivi sulla crescita della radice aortica¹⁴⁸³. I programmi di riabilitazione fisica sono stati valutati solamente in un numero limitato di studi clinici, ma in due studi^{1484,1485} è stato evidenziato che l'attività fisica può essere raccomandata fino a un'intensità moderata specifica. Pertanto, sebbene l'attività fisica ponga dei dilemmi, i programmi personalizzati adattati al singolo paziente hanno molto probabilmente successo nell'incentivare la pratica dell'esercizio fisico.

Tabella 64 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con sindrome di Marfan

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con MFS si raccomanda di personalizzare l'attività fisica in base al diametro aortico, alla storia familiare di dissezione aortica e alla forma fisica preesistente.	I	C
Nella maggior parte dei pazienti con MFS si raccomanda di praticare regolarmente esercizio fisico aerobico moderato con un livello di intensità definito in base al diametro aortico.	I	C
Nei pazienti con dissezione aortica e/o sottoposti a chirurgia aortica dovrebbe essere presa in considerazione la riabilitazione cardiaca postoperatoria allo scopo di migliorare la salute fisica e mentale ^{73,1483,1484,1486} .	IIa	B

MFS, sindrome di Marfan.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.1.4. Altre patologie dell'aorta toracica sindromiche e non sindromiche a carattere ereditario e/o disturbi arteriosi

I principali dati clinici e genetici delle entità di HTAD sindromiche e non sindromiche note sono sintetizzati nella Tabella S5 del materiale supplementare online. Le due malattie più diffuse di ciascuna entità sono rispettivamente la sindrome di Loeys-Dietz e la HTAB correlata a mutazioni del gene *ACTA2*. Data la rarità di queste patologie, mancano raccomandazioni specifiche per la sorveglianza e il trattamento, che sono in gran parte traslate da quelle formulate per la MFS. Di seguito sono riportate alcune raccomandazioni specifiche.

10.1.4.1. Sindrome di Loeys-Dietz

10.1.4.1.1. Diagnosi, presentazione clinica ed evoluzione naturale. La sindrome di Loeys-Dietz è caratterizzata da uno spettro di presentazioni cliniche estremamente variabile. Alcuni pazienti soddisfano i criteri per MFS¹⁴⁴⁷, mentre alcune caratteristiche come l'ugola bifida e l'ipertelorismo sono del tutto specifiche della malattia. Le manifestazioni cliniche sono elencate nella Tabella S5 del materiale supplementare online. Si riscontra una tendenza alla AD e alla rottura a dimensioni inferiori dei vasi rispetto a quelle tipicamente osservate in altre condizioni simili^{1390,1487}. La sindrome di Loeys-Dietz è causata da varianti patologiche in 6 geni (*TGFBR1* e *TGFBR2*, *TGFB2* e *TGFB3*, *SMAD2* e *SMAD3*), tutti componenti che codificano per la via di segnalazione del TGF-β. Sono state riportate delle differenze nelle manifestazioni cliniche e nell'outcome aortico in base al gene sottostante e all'estensione delle caratteristiche extra-aortiche, che devono essere prese in considerazione nella sorveglianza e nella definizione delle soglie per la chirurgia^{1388,1390,1391}.

La sorveglianza nella sindrome di Loeys-Dietz è descritta nella Tabella 65 delle raccomandazioni e nella Figura 41. L'indicazione al trattamento chirurgico deve essere posta in base al difetto genetico sottostante e alla presenza di fattori di rischio (Tabella 66 delle raccomandazioni e Figura 42) ma tenendo in considerazione una soglia di diametro aortico di 45 mm (≥40 mm in presenza di caratteristiche di alto rischio).

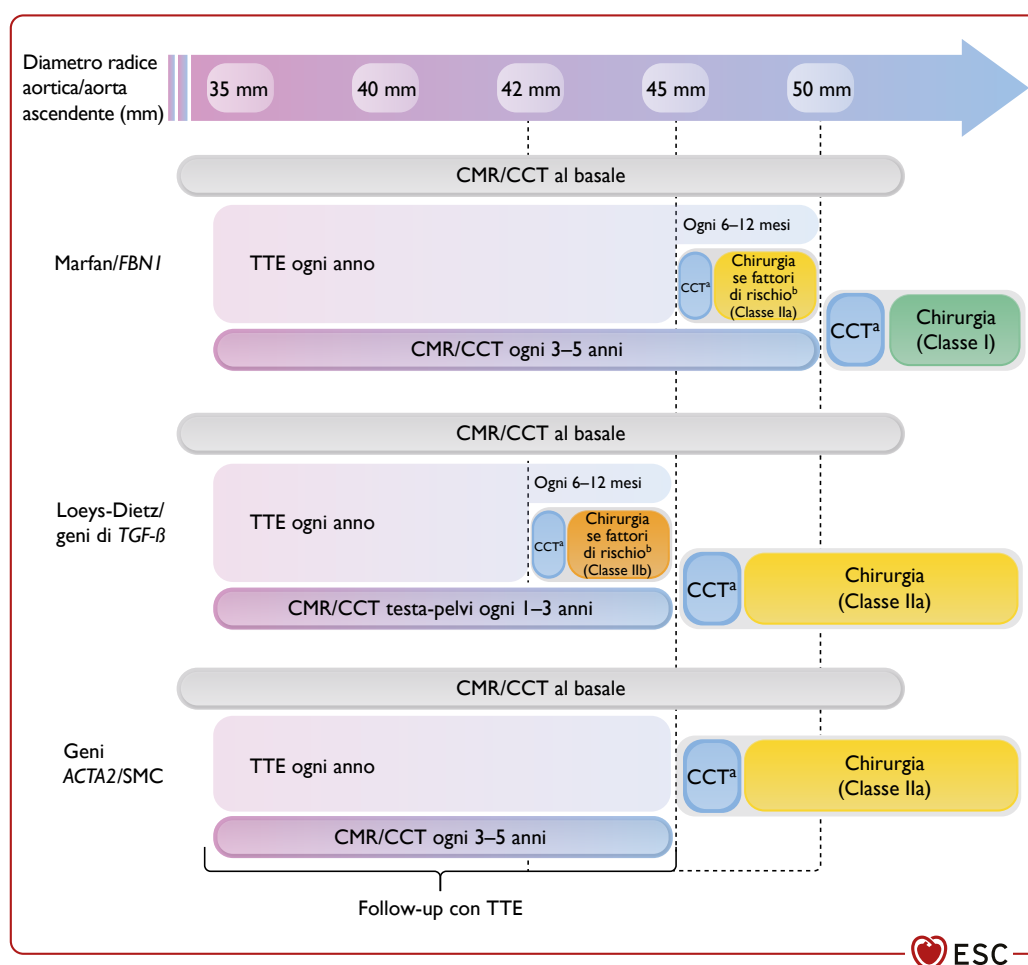


Figura 41. Algoritmo per l'imaging di sorveglianza nei pazienti con patologia dell'aorta toracica sindromica e non sindromica a carattere ereditario.

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; SMC, cellula muscolare liscia; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aCCT pre-chirurgia.

^bPer la chirurgia aortica nella sindrome di Marfan e di Loeys-Dietz, vedi le relative tabelle delle raccomandazioni (Tabelle 62 e 66).

Tabella 65 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging di follow-up nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz si raccomanda di eseguire la TTE al basale e successivamente ogni 6-12 mesi, a seconda del diametro e del tasso di crescita dell'aorta ^{c70,1390,1488} .	I	C
Nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz si raccomanda la valutazione basale all'imaging dalla testa alla pelvi con CMR o CCT e successiva sorveglianza con CMR o CCT o DUS ogni 1-3 anni ^{i70,1488} .	I	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; DUS, eco-Doppler; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cImaging più frequente in caso di diametro della radice aortica/aorta ascendente >42 mm e tasso di crescita dell'aorta ≥3 mm/anno.

Tabella 66 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chirurgia della radice aortica nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La sostituzione della radice aortica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz in caso di diametro della radice aortica >45 mm ^{1388,1390,1489-492} .	IIa	C
Può essere preso in considerazione di adattare la soglia per l'intervento chirurgico in base al gene sottostante, tenendo conto delle caratteristiche di rischio associate ^{c1391} .	IIb	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLe caratteristiche di alto rischio comprendono alcune specifiche varianti patologiche, donne con varianti del gene *TGFBR2* e di piccola taglia, caratteristiche extra-aortiche severe, storia familiare di dissezione aortica (soprattutto in giovane età o con diametro dell'aorta relativamente piccolo) e tasso di crescita aortica ≥3 mm/anno.

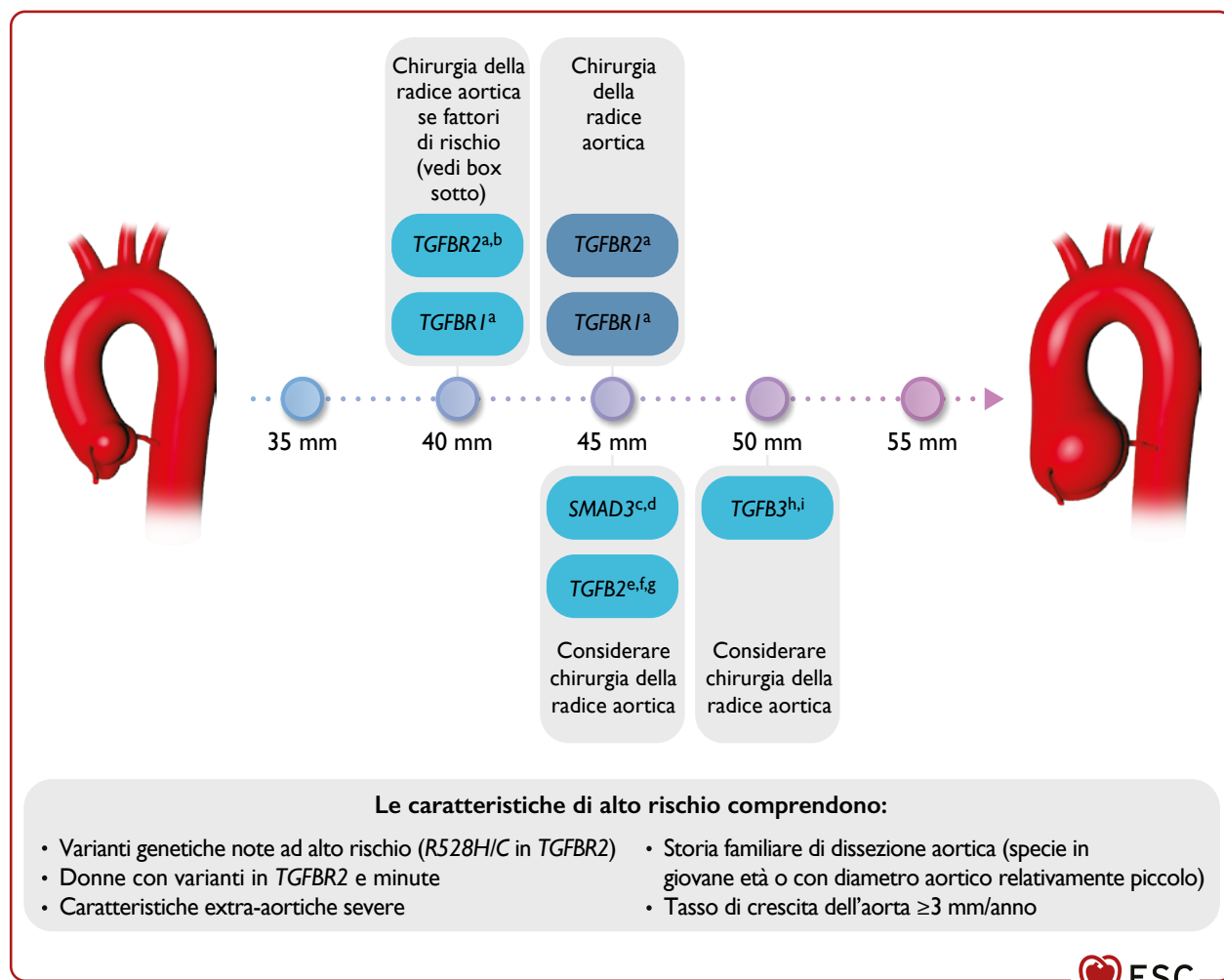


Figura 42. Valori soglia consigliati per la sostituzione profilattica della radice aortica/aorta ascendente nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz. Da ^a1388, ^b1391, ^c1492, ^d1491, ^e1490, ^f1489, ^g1493, ^h1494, ⁱ1495.

10.1.4.2. Patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2

Nei pazienti non sindromici, le varianti patogene nel gene *ACTA2*, che codifica per l'alfa-actina delle cellule muscolari lisce (un componente critico dell'apparato contrattile delle cellule muscolari lisce vascolari), portano alla formazione di aneurismi e dissezioni aortiche¹⁴⁹⁶. I pazienti presentano prevalentemente dissezione aortica di tipo A o di tipo B e aneurismi che coinvolgono la radice aortica e/o l'aorta ascendente. Un sottoinsieme di varianti patogene predispone allo sviluppo di malattie vascolari occlusive¹⁴⁹⁷. Le indicazioni per la sorveglianza sono riportate nella Tabella 67 delle raccomandazioni e nella Figura 41. La TAAD può verificarsi a fronte di un diametro aortico <45 mm e l'opportunità della chirurgia dovrebbe essere valutata tenendo conto della presenza di ulteriori fattori di rischio clinici e genetici¹⁴¹⁰. Lo screening genetico e di imaging a cascata dei familiari di primo grado è un elemento essenziale della cura, in quanto potrebbero non essere identificati i familiari con malattia altrimenti curabile, con conseguenze fatali.

Tabella 67 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'imaging e la chirurgia nella patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2 (Tabella 11 delle evidenze)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per valutare la dilatazione della radice aortica/aorta ascendente si raccomanda il monitoraggio annuale con TTE ¹⁴⁹⁸ .	I	C
Si raccomanda di eseguire l'imaging dell'aorta con CMR/CCT ogni 3-5 anni ¹⁴⁹⁸ .	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di un diametro aortico ≥ 45 mm, o inferiore nei casi associati ad altri fattori di rischio ^{c 1499} .	IIa	C

CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFattori di rischio per dissezione aortica: storia familiare di dissezione con dilatazione minima o assente o giovane età; tasso di rapida crescita ≥ 3 mm/anno.

10.2. Patologia dell'aorta associata a valvola aortica bicuspid

La BAV è la più frequente malformazione cardiaca congenita (0.5-2% dei nati vivi) e, oltre ad essere un fattore di rischio per valvulopatia aortica, si associa ad una particolare forma di aortopatia dalle caratteristiche morfologiche e cliniche eterogenee (valvulo-aortopatia bicuspid). È altamente ereditaria

con modalità di trasmissione autosomica dominante in una minoranza dei casi, ma non sono stati identificati geni specifici che ne determinano l'ereditarietà¹⁵⁰⁰⁻¹⁵⁰². Alcuni geni, generalmente implicati nell'embriogenesi e nella differenziazione cellulare, sono stati associati alla BAV o all'aortopatia correlata a BAV, ma a ciascuno di essi è imputabile neanche il 5% dei casi¹⁵⁰³⁻¹⁵⁰⁷. Pertanto, il test genetico non è indicato per la BAV

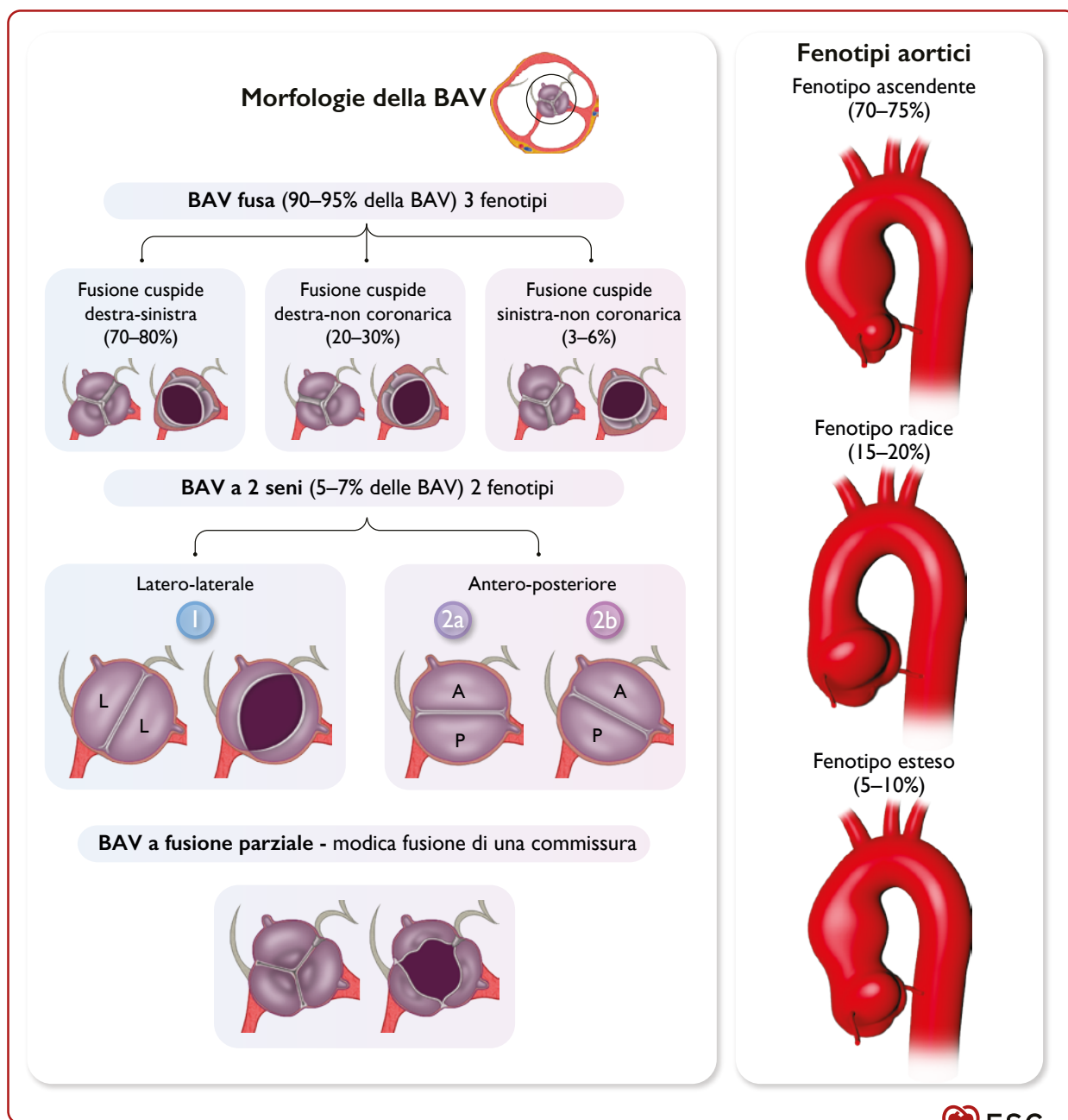


Figura 43. Nomenclatura della valvola aortica bicuspid, valvulo-aortopatia.

A, anteriore; BAV, valvola aortica bicuspid; L, laterale, P, posteriore.

Seppure vi siano delle associazioni preferenziali, ciascuno dei tre tipi di valvola – “BAV fusa”, “BAV a 2 seni” e “BAV a fusione parziale” – può associarsi a dilatazione prevalentemente localizzata a livello dei seni di Valsalva (“fenotipo radice”, 15-20%) o del tratto tubulare (sovracoronarico) (“fenotipo ascendente”, 70-75%). Una percentuale limitata di pazienti può presentare pari dilatazione dei segmenti sinusali e tubulari o dilatazione dell’aorta ascendente estesa all’arco aortico prossimale (“fenotipo esteso”, 5-10%).

Modificata da Micheleni et al.¹⁵¹⁰

isolata, ma deve essere riservato ai pazienti con caratteristiche sindromiche, anamnesi familiare di patologia aortica o di aneurismi/dissezioni di arterie di medio calibro in sedi diverse dall'aorta toracica, e può essere preso in considerazione nei pazienti con fenotipo radice^{1389,1508,1509}.

Si raccomanda di adottare una nuova nomenclatura e classificazione internazionale definita in base al consenso di un panel di esperti, che sostituisce le varie nomenclature utilizzate finora¹⁵¹⁰ (Figura 43). La prevalenza dell'aneurisma è del 40% nelle casistiche cliniche e dello 0.85/100 pazienti-anno negli studi di popolazione. Gli AAE si verificano raramente, ma sono 8-10 volte più frequenti rispetto alla popolazione generale^{1001,1511}. Di recente è stato riportato il follow-up più lungo in assoluto di pazienti affetti da BAV¹⁵¹², che ha mostrato un burden totale di morbidità nel corso della vita dell'86%, in buona parte determinato da complicanze correlate alla valvola (stenosi aortica, endocardite, HF).

Nei pazienti con BAV di prima diagnosi deve essere eseguita una valutazione completa dell'aorta toracica, così come in presenza di dilatazione dell'aorta ascendente deve essere accertata la morfologia valvolare^{70,969}. Quando alla TTE viene rilevata dilatazione aortica associata a BAV, si raccomanda di eseguire la CCT o la CMR per confermare le misurazioni, escludere la coartazione e registrare i diametri basali a differenti livelli come riferimento per le successive valutazioni periodiche^{137,1001}. La sorveglianza mediante TTE diventa necessaria quando il diametro massimo supera i 40 mm. Nelle casistiche miste di pazienti con valvola aortica tricuspidale e BAV, gli AAE si sono verificati in 2/10000 pazienti-anno in quelli con un diametro >40 mm (vs 0.1-0.3/10000 pazienti-anno nella popolazione generale)⁸⁹⁴ (Figura 43). Considerando una crescita media del diametro aortico di 0.2-0.6 mm/anno^{893,1513}, dopo aver escluso una progressione rapida, il follow-up può essere programmato ogni 2-3 anni (in base al profilo di rischio). Nel 5-15% dei casi, i pazienti con BAV hanno almeno un FDR con BAV o dilatazione dell'aorta ascendente; il fenotipo radice e l'insufficienza aortica nel probando rappresentano fattori predittivi di dilatazione dell'aorta ascendente nei FDR¹⁵¹⁴. Lo screening dei FDR è ritenuto costo-efficace, ma resta da definire l'età alla quale la TTE dovrebbe essere eseguita nei parenti^{1515,1516}.

Un diametro >55 mm a qualsiasi livello pone l'indicazione al trattamento chirurgico^{70,969,1001}, anche se recentemente è stata rivista la storica relazione tra diametro e complicanze acute. Sia nelle ampie casistiche miste¹⁵³ che in quelle incentrate sui pazienti con BAV⁹⁸¹, un diametro dell'aorta ascendente di circa 52 mm era già indicativo di un aumentato rischio AAE (da ~1% a 4-5%). Inoltre, la mortalità postoperatoria precoce dopo chirurgia elettiva dell'aorta prossimale è oggi compresa tra lo 0.25% e il 2%^{980,981}. Pertanto, la chirurgia aortica nei pazienti a basso rischio chirurgico (<3%) con un diametro dell'aorta ascendente >52 mm comporta un rischio inferiore a quanto osservato nella storia naturale della malattia. Per la dilatazione della radice aortica nei pazienti con BAV, le dimensioni limite erano di 50 mm⁹⁸¹; questo fenotipo si associa ad un tasso di crescita più rapido⁸⁹³, un rischio più elevato di eventi dopo sostituzione isolata della valvola aortica¹⁵¹⁷, una minore sopravvivenza se non trattato¹⁵¹⁸ e un rischio più elevato di TAAD acuta^{976,1519}.

La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati con fenotipo ascendente per diametri ≥50 mm (Figure 23, 24 e 43)^{70,1001}. Tra i vari fattori vanno sottoli-

neati la storia familiare di AAE, l'ipertensione non controllata, la CoA e la rapida crescita del diametro (≥3 mm/anno). La chirurgia può anche essere presa in considerazione a fronte di un diametro >50 mm nel contesto di un processo decisionale condiviso con il paziente, tenendo conto dello stile di vita e dei fattori psicologici^{70,1001}, dato che ad un diametro di 50 mm corrisponde un aumento all'incirca di 10 volte del rischio di AAE⁸⁹⁴. In uno studio in pazienti con diametro aortico ≥40 mm, quelli con diametro di 50 mm sono andati incontro ad un rischio dell'1% di AAE a 5 anni rispetto allo 0.1% di quelli con diametro di 40 mm, da cui deriva la differenza di 10 volte nel rischio di AAE; tuttavia, in questo studio non erano stati inclusi esclusivamente pazienti con BAV⁸⁹⁴. In un altro studio recente¹⁵²⁰ specificamente condotto in pazienti con BAV, è stata riportata un'incidenza di AAE dello 0.4% per pazienti-anno per un diametro >50 mm, rispetto ad un'incidenza dello 0.03% nella popolazione generale¹⁵²¹. Le precedenti linee guida ponevano anche indicazione alla riparazione aortica per un rapporto area della sezione trasversale/altezza (CSA/h) >10 cm²/m⁷⁰; tuttavia, più recentemente, è stato suggerito che la soglia di CSA/h per il tratto ascendente nei pazienti con BAV dovrebbe essere di 13 cm²/m⁹⁸¹. Per l'altezza media dei maschi e delle femmine europei (rispettivamente 1.8 m e 1.67 m), un CSA/h di 10 cm²/m corrisponderebbe a un diametro rispettivamente di 48 mm o 46 mm, mentre un valore di 13 cm²/m sta ad indicare 54 mm o 53 mm. È ragionevole fare riferimento al cut-off di CSA/h 13 cm²/m per la riparazione dell'aorta ascendente, specie nei soggetti con un'altezza ≤1.69 m (in quanto 13 cm²/m corrispondono ad un diametro ≤52 mm). Recentemente, oltre alla dilatazione, anche un allungamento dell'aorta è stato considerato un fattore di rischio⁹⁷⁴, e una lunghezza curvilinea >11.5 cm a livello della "centerline" del vaso aumenta il rischio annuale di AAE¹⁵⁵. L'età rappresenta un altro fattore di cui tenere conto: a 50 anni, un'aorta ascendente di 40 mm corrisponde al limite superiore della normalità nei pazienti di grossa taglia¹⁴⁹, e quindi lo stesso diametro a un'età superiore potrebbe comportare un minor rischio di AAE.

Tabella 68 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'aortopatia associata a valvola aortica bicuspidale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di BAV di prima diagnosi si raccomanda di eseguire inizialmente la TTE per valutare il diametro dell'aorta a diversi livelli ^{1001,1510,1522} .	I	B
Il trattamento chirurgico per aortopatia bicuspidale è raccomandato in presenza di un diametro aortico massimo ≥55 mm ^{70,172,899,969,1001} .	I	B
Il trattamento chirurgico per aortopatia bicuspidale a fenotipo radice ^c è raccomandato in presenza di un diametro aortico massimo ≥50 mm ^{70,893,981,986,1001,1519,1523} .	I	B
Si raccomanda di eseguire la CCT o la CMR dell'intera aorta toracica al momento della prima diagnosi e quando si riscontrino importanti discordanze nelle misurazioni ai successivi controlli con TTE durante la sorveglianza, o in presenza di un diametro aortico >45 mm ^{1001,1510} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con BAV con aortopatia a fenotipo radice ^c e/o insufficienza aortica isolata si raccomanda lo screening con TTE dei FDR ^{1001,1510,1514} .	I	C
Nei pazienti con BAV con diametro aortico massimo >40 mm, senza indicazione alla chirurgia o dopo chirurgia valvolare aortica isolata si raccomanda la sorveglianza mediante imaging seriato con TTE dopo 1 anno e successivamente, in caso di reperti stabili, ogni 2-3 anni ^{70,1001} .	I	C
Lo screening con TTE dei FDR dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con BAV ^{70,1001,1500,1510,1515} .	Ila	B
Nei pazienti a basso rischio operatorio dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia dell'aortopatia bicuspidale a fenotipo ascendente ^d in presenza di un diametro aortico massimo >52 mm ^{153,172,981} .	Ila	B
Nei pazienti a basso rischio chirurgico con aortopatia bicuspidale a fenotipo ascendente dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia in presenza di un diametro aortico massimo ≥50 mm in presenza di uno dei seguenti fattori ^{70,153,155,981,1001} : <ul style="list-style-type: none"> • Età <50 anni • Bassa statura^e • Lunghezza dell'aorta ascendente ≥11 cm^f • Tasso di crescita del diametro aortico ≥3 mm/anno^g • Anamnesi familiare di sindrome aortica acuta • Coartazione aortica • Ipertensione resistente^h • Concomitante chirurgia cardiaca non aortica • Desiderio di gravidanza. 	Ila	C
La chirurgia per aortopatia bicuspidale nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare aortica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di un diametro della radice aortica o dell'aorta ascendente ≥45 mm ^{70,172,969} .	Ila	C

BAV, valvola aortica bicuspidale; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CSA/h, rapporto area della sezione trasversale/altezza; FDR, parente di primo grado; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFenotipo radice = dilatazione aortica con diametro sinusale > diametro tubulare.

^dFenotipo ascendente = dilatazione aortica con diametro tubulare > diametro sinusale.

^eAltezza compresa tra 1.50 e 1.69 m (CSA/h >13 cm²/m).

^fDistanza curvilinea a livello della centerline dell'aorta tra la giunzione ventricolo-aortica e l'origine dell'arteria anonima.

^gPer accertare la crescita effettiva è necessario rivalutare le immagini affiancate ottenute con la stessa modalità e tecnica.

^hIpertensione persistente nonostante tre o più farmaci antipertensivi prescritti da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione, compresi i diuretici.

10.3. Coartazione dell'aorta e varianti anatomiche dell'arco aortico

10.3.1. Coartazione dell'aorta

Questo argomento è ampiamente discusso nelle linee guida ESC 2020 per la gestione delle cardiopatie congenite dell'adulto¹⁴⁶⁸. La CoA si manifesta come un restringimento anormale o un segmento ipoplasico tipicamente localizzato all'inserzione del dotto arterioso, mentre quando è localizzato più distalmente prende la connotazione di sindrome dell'aorta media e necessita di una gestione particolare¹⁵²⁴. Le lesioni associate comprendono la BAV (50-85%), gli aneurismi intracerebrali (10%) e gli aneurismi dell'aorta ascendente^{1525,1526}. La CoA può anche essere associata ad alcune sindromi come la TS. Gli studi indicano che il 12.6% dei pazienti di sesso femminile con diagnosi di CoA è affetta anche da TS e la coartazione si osserva nel 7-18% dei pazienti con TS^{1417,1468,1527}.

10.3.1.1. Work-up diagnostico

La CoA di lieve entità può manifestarsi anche solo in età adulta. I sintomi riflettono l'ipertensione pre-stenotica (es. cefalea, epistassi) e l'ipoperfusione post-stenotica (es. angina addominale e claudicatio). Il decorso naturale è in gran parte determinato dalle complicanze correlate all'ipertensione, come HF, emorragia intracranica, malattia coronarica/cerebrale precoce e rottura/dissezione aortica¹⁵²⁸. Allo stato attuale non esistono evidenze a supporto dello screening per aneurisma intracranico nei pazienti asintomatici.

Alla misurazione invasiva, un gradiente pressorio sistolico tra gli arti superiori e inferiori, un ABI anormale o un gradiente pressorio picco-picco ≥20 mmHg sono indicativi di CoA significativa. In presenza di circoli collaterali o di disfunzione ventricolare sinistra, i gradienti o l'ABI possono sottostimare la severità. Un calo pressorio che continua durante la diastole nella DTA o un flusso anterogrado diastolico in aorta addominale alla TTE depongono per un restringimento significativo. I criteri per la definizione di CoA significativa sono elencati nella Figura 44. La TTE è utile anche per identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, che costituisce un marker di malattia. La CMR e la CCT sono le tecniche di imaging preferenziali, che consentono la visualizzazione del restringimento e dell'anatomia circostante, utile ai fini del processo decisionale interventistico.

10.3.1.2. Trattamento e follow-up

Nella CoA nativa e nella ri-coartazione (Figura 44), il trattamento di prima scelta è l'impianto di stent o, se non indicato, l'interposizione di un graft quale terapia chirurgica preferenziale¹⁵²⁹. L'ipertensione rimane una complicanza importante, anche dopo il successo del trattamento, e si riscontra più frequentemente quando la riparazione iniziale viene eseguita in età adulta¹⁵²⁸. La misurazione ambulatoria della BP delle 24 h al braccio destro e il test da sforzo sono le modalità migliori per rilevare l'ipertensione^{1530,1531}.

I pazienti con CoA devono essere sottoposti a follow-up per tutta la vita¹⁵³². Per documentare le complicanze post-riparazione o post-intervento (come la ri-coartazione) si rende necessario l'imaging dell'aorta con CMR/CCT ogni 3-5 anni, o ad intervalli aggiustati in base ai reperti precedenti e al tipo di intervento. La riparazione con patch comporta un rischio più elevato di aneurisma para-anastomotico o pseudoaneurisma del sito di riparazione, quest'ultimo potendosi verificare anche dopo l'interposizione del graft¹⁵³³.

Sospetta (ri)coartazione significativa: uno fra i seguenti:

- A** Gradiente pressorio (braccio destro-gamba) >20 mmHg alla misurazione non invasiva
- B** Restringimento $>50\%$ a qualsiasi test di imaging
- C** Flusso anterogrado diastolico in aorta addominale alla DUS
- D** Flusso anterogrado diastolico in aorta toracica discendente alla DUS
- E** Gradiente medio >20 mmHg a livello della CoA alla DUS
- F** Flusso collaterale $>30\%$ alla CMR con mezzo di contrasto

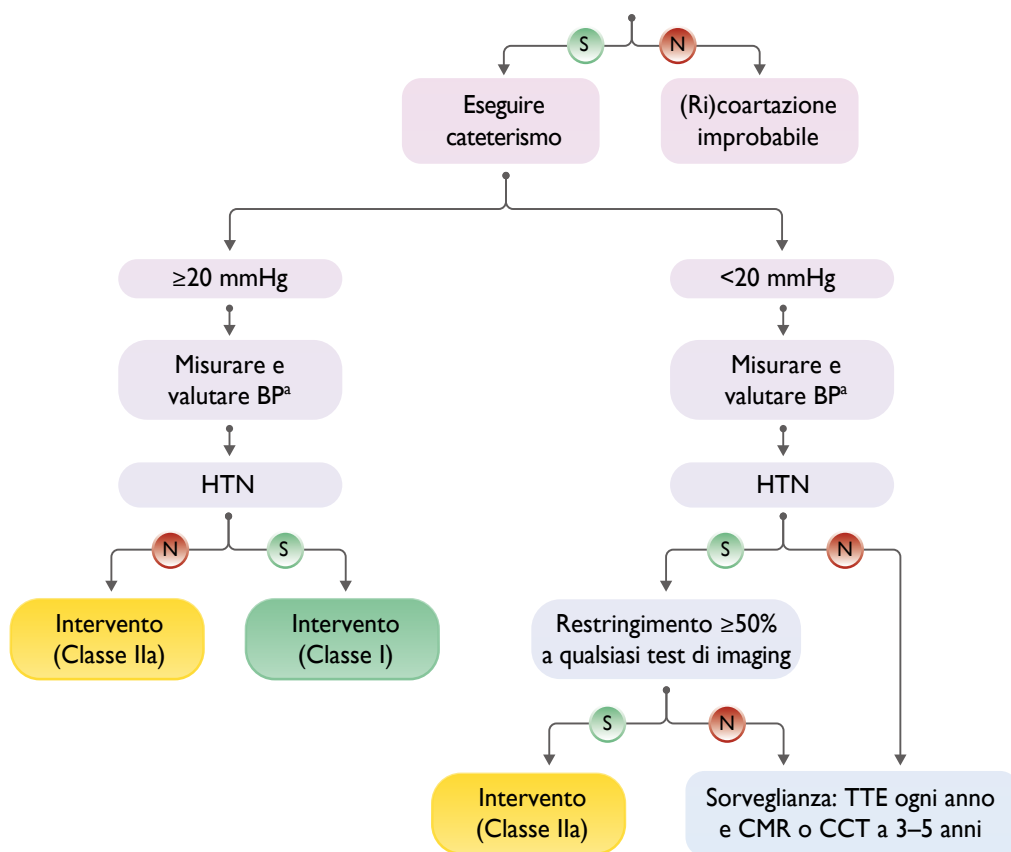
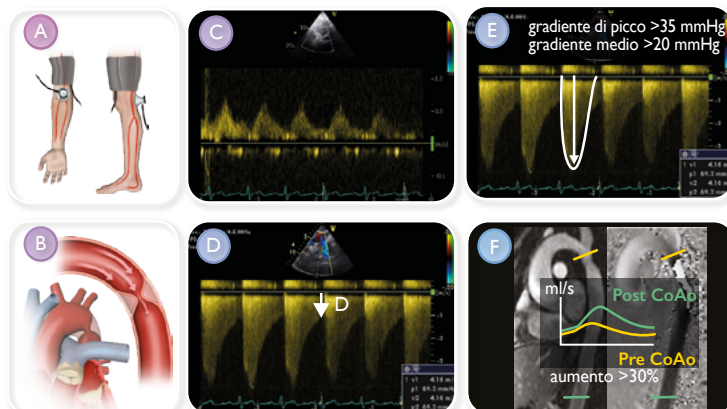


Figura 44. Criteri per la definizione di coartazione/ri-coartazione aortica significativa e algoritmo gestionale.

BP, pressione arteriosa; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CoA, coartazione dell'aorta; DUS, eco-Doppler; HTN, ipertensione; TTE, ecocardiografia transtoracica.

^aPer confermare la diagnosi di HTN può essere necessario il monitoraggio ambulatorio della BP, che dovrebbe essere preso in considerazione anche in caso di HTN da sforzo e/o di ipertrofia ventricolare sinistra alla TTE.

Tabella 69 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica dei pazienti con coartazione dell'aorta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con coartazione nativa o riparata è raccomandato il follow-up a tempo indefinito, comprensivo di imaging periodico dell'aorta con CCT/CMR ogni 3-5 anni (adattato in base alle condizioni cliniche e ai precedenti reperti) ^{1534,1535} .	I	B
La riparazione della coartazione o della ri-coartazione (chirurgica o endovascolare) è indicata nei pazienti ipertesi con un aumento del gradiente tra gli arti superiori e inferiori (ABI ridotto) rilevato con metodo non invasivo e confermato alla misurazione invasiva (gradiente picco-picco >20 mmHg), privilegiando l'impianto di stent se tecnicamente fattibile ¹⁵³⁶ .	I	C
Nei pazienti con coartazione si raccomanda di misurare la BP ad entrambe le braccia e ad un arto inferiore.	I	C
Nei pazienti con coartazione si raccomanda di trattare l'ipertensione secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC ³⁰⁰ .	I	C
Il trattamento endovascolare dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti ipertesi con un restringimento >50% rispetto al diametro aortico a livello del diaframma, anche quando il gradiente picco-picco alla misurazione invasiva è <20 mmHg, se tecnicamente fattibile.	Ila	C
Il trattamento endovascolare dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti normotesi con un gradiente aumentato rilevato con metodo non invasivo e confermato alla misurazione invasiva (gradiente picco-picco >20 mmHg), se tecnicamente fattibile.	Ila	C

ABI, indice caviglia-braccio; BP, pressione arteriosa; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; ESC, Società Europea di Cardiologia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10.3.2. Varianti anatomiche dell'arco aortico

L'arco di tipo I, in cui i tre grandi vasi originano direttamente dall'aorta, è la forma più comune, presente in circa il 70% della popolazione. L'arco di tipo II (bovino) è la variante più frequente: nel tipo II-A (9% della popolazione) l'arteria carotide comune sinistra origina dall'arteria anonima e nel tipo II-B (13% della popolazione) sia l'arteria carotide comune sinistra che l'arteria anonima originano da uno stesso punto dell'arco aortico^{1538,1539}. Dati limitati indicano che un arco bovino si associa ad un rischio più elevato di dilatazione aortica ed eventi/complicanze aortiche^{1540,1541}. Queste differenze sono importanti da riportare in quanto possono influire su determinate procedure mediche e sull'interpretazione diagnostica.

10.3.3. Arteria succlavia aberrante e diverticolo di Kommerell

L'arteria succlavia destra aberrante è la variante più comune, in cui l'arteria succlavia destra origina come ultima ramificazione dell'arco aortico, generalmente dopo l'arteria succlavia sinistra, e spesso decorre dietro l'esofago attraverso il mediastino, potendo causare disfagia lusoria, sintomi respiratori o paralisi ricorrente del nervo laringeo. L'arteria succlavia sinistra aberrante è invece la variante meno comune, tipicamente associata a difetti cardiaci congeniti, come l'arco aortico destroposto. Tuttavia, in età adulta, entrambe le varianti vengono identificate incidentalmente¹⁵⁴².

Il diverticolo di Kommerell è la persistenza del quarto arco aortico dorsale dovuto a regressione incompleta, che si riscontra nel 20-60% dei pazienti con arteria succlavia aberrante¹⁵⁴³. L'intervento chirurgico è consigliabile in presenza di un orifizio del diverticolo >30 mm o di un diverticolo in combinazione con un diametro dell'aorta discendente adiacente >50 mm, o di entrambi¹⁵⁴⁴. Il successo dell'intervento di riparazione è stato riportato utilizzando un approccio sia a cielo aperto che endovascolare o ibrido a seconda dell'anatomia, delle comorbidità e dell'expertise¹⁵⁴³.

11. MALATTIA POLIVASCOLARE E ARTERIOPATIA PERIFERICA NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE CARDIACHE

11.1. Malattia polivascolare

Per malattia polivascolare si intende la presenza concomitante di lesioni aterosclerotiche ostruttive clinicamente rilevanti in almeno due principali territori arteriosi.

11.1.1. Epidemiologia e prognosi

La PVD si riscontra in circa 1 paziente su 4-6 con aterosclerosi (Figura 45)^{620,1545}. Secondo i dati del registro REACH, i pazienti con PAD avevano una probabilità più elevata sia di essere affetti da PVD al basale che di sviluppare PVD durante il periodo di osservazione^{1546,1547}.

La PVD è un fattore di rischio indipendente per eventi CV maggiori, comportando un rischio circa 2 volte maggiore rispetto alla patologia con interessamento di un singolo distretto arterioso¹⁵⁴⁷⁻¹⁵⁴⁹. L'incidenza di eventi aumenta in rapporto al numero di distretti arteriosi coinvolti^{1546,1550}.

11.1.2. Screening per aterosclerosi in altri territori arteriosi

Lo screening per PVD nei pazienti con aterosclerosi si basa sull'anamnesi, sulla valutazione clinica e sulla misurazione dell'ABI. In caso di sospetta PVD, eseguire inizialmente la DUS non invasiva e successivamente, se opportuno, la CTA/MRA¹⁵⁵⁷. Per la valutazione della concomitante aterosclerosi in altri distretti vascolari fare riferimento alla Tabella 17.

11.1.2.1. Screening per malattia coronarica in pazienti con arteriopatía periferica sintomatica

I pazienti con PAD presentano un'elevata morbilità e mortalità dovute alle complicanze CV. In considerazione dell'elevata incidenza di eventi coronarici nei pazienti con PAD, lo screening per CAD può essere utile per ottimizzare il trattamento medico ma non ha lo scopo di identificare i pazienti candidabili ad intervento coronarico⁴³¹. La valutazione può essere eseguita mediante test da sforzo o CCT; tuttavia, non esistono eviden-

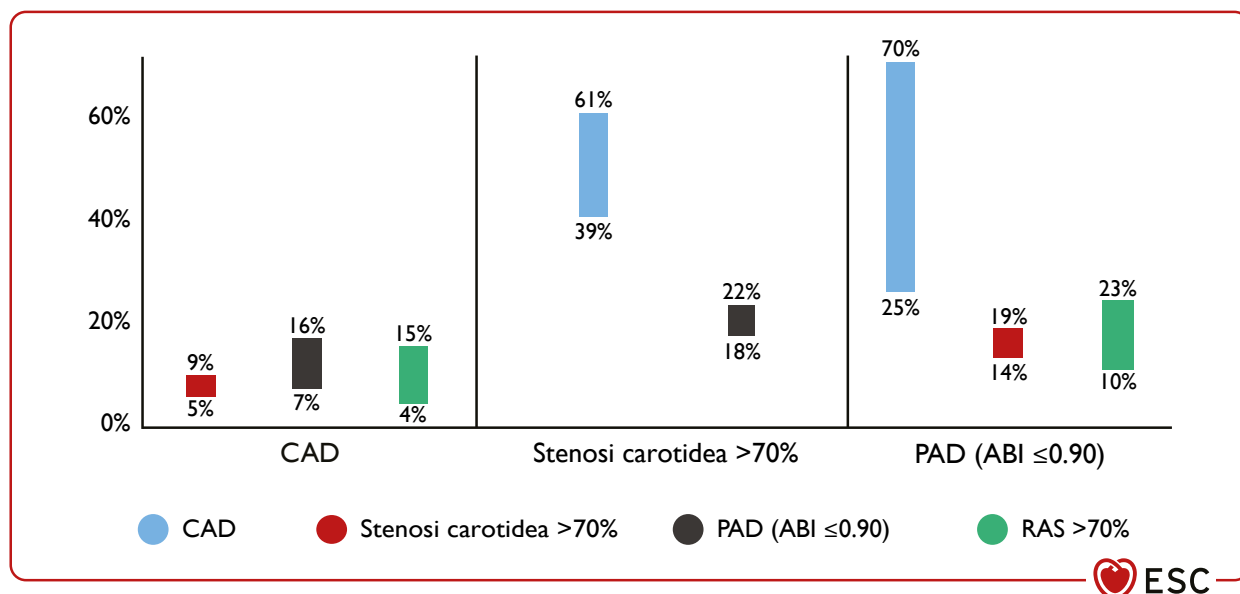


Figura 45. Range di incidenza dell'aterosclerosi localizzata in altri territori in pazienti affetti da specifiche patologie arteriose. Nel grafico è riportata l'incidenza di patologie arteriose concomitanti in pazienti con arteriopatia in un solo territorio (es. il 5-9% dei pazienti con CAD presentano concomitante stenosi carotidea >70%). ABI, indice caviglia-braccio; CAD, malattia coronarica; PAD, arteriopatia periferica; RAS, stenosi dell'arteria renale. Adattata dalle linee guida ESC 2017 sulla PAD^{77,493,784,1549,1551-1556}.

ze a supporto dello screening sistematico per CAD nell'ottica di migliorare l'outcome dei pazienti con PAD stabile. La coronarografia è meno adatta essendo un esame invasivo. Nei pazienti che necessitano di rivascolarizzazione degli arti inferiori, per la gestione della CAD ci si deve attenere a quanto indicato nelle linee guida ESC 2022 sulla valutazione CV e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca¹⁰⁸⁰.

11.1.2.2. Screening per arteriopatia periferica in pazienti con malattia coronarica

Nei pazienti con CAD ad alto rischio affetti da malattia trivale o con recente ACS, lo screening sistematico per malattia aterosclerotica multidistrettuale mediante determinazione dell'ABI e

DUS carotidea, degli arti inferiori o delle arterie renali non è risultato associato ad un miglioramento dell'outcome¹⁵⁶³. Tuttavia, in un'analisi per sottogruppi dello studio COMPASS è stato riportato un potenziale beneficio con l'aggiunta di rivaroxaban a dosaggio vascolare all'aspirina in pazienti stabili con CAD e PAD, sollevando la questione se l'identificazione della PAD in pazienti con CAD stabile possa essere vantaggiosa^{429,1559}. Nei pazienti sottoposti a CABG, la presenza concomitante di PAD si associa a un rischio 3 volte più elevato di eventi CV post-intervento^{1560,1561}. Possibilmente andrebbe preservata la GSV, in quanto il successo della rivascolarizzazione delle arterie periferiche nelle lesioni complesse è fortemente associato alla disponibilità di sufficiente materiale venoso autologo^{567,1564}.

Tabella 17. Valutazione della concomitante aterosclerosi in altri distretti vascolari nei pazienti sintomatici con malattia coronarica, arteriopatia periferica o stenosi carotidea.

Valutazione in altri distretti vascolari	Malattia principale		
	CAD	PAD	Stenosi carotidea
CAD		Può essere utile per ottimizzare la terapia medica ⁴³¹ e da prendere in considerazione nei pazienti candidati a chirurgia vascolare a cielo aperto con ridotta capacità funzionale o fattori di rischio o sintomi significativi ¹⁰⁸⁰ .	Da prendere in considerazione nei pazienti candidati ad endoarteriectomia carotidea e con sospetta CAD ¹⁵⁵⁸ .
PAD	Potenzialmente utile nell'identificare i pazienti ad alto rischio e guidare le decisioni terapeutiche ^{429,1559-1561} .		
Stenosi carotidea	Utile nei pazienti candidati a CABG elettivo ^{1555,1562} .		

CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; PAD, arteriopatia periferica.

11.1.2.3. Screening per la malattia coronarica in pazienti con stenosi carotidea

In ragione dell'elevata prevalenza di CAD nei pazienti candidati a CEA elettiva^{1565,1566}, lo screening preoperatorio per CAD, comprensivo di coronarografia, può essere preso in considerazione nei pazienti con sospetta CAD¹⁵⁵⁸. In presenza di CAD, l'urgenza della rivascolarizzazione deve essere determinata in base alle condizioni cliniche del paziente e alla severità della malattia carotidea e della CAD. In linea generale, in prima istanza dovrebbe essere eseguita la rivascolarizzazione coronarica, fatta eccezione per quei pazienti con sintomi neurologici instabili nei quali dovrebbe essere data la priorità alla rivascolarizzazione carotidea⁶⁸⁰.

11.1.2.4. Screening per stenosi carotidea in pazienti con malattia coronarica

Lo screening per stenosi carotidea può essere utile nei pazienti candidati ad intervento elettivo di CABG. L'occorrenza di ictus ischemico post-CABG è multifattoriale¹⁵⁶⁷, ma dipende anche dal grado di severità della malattia carotidea¹⁵⁵⁶. Secondo i risultati di due studi, l'esecuzione della DUS limitata ai pazienti con almeno un fattore di rischio (età >65 anni, storia di malattia cerebrovascolare, presenza di soffio carotideo, CAD multivasale o PAD) si è dimostrata in grado di identificare la maggior parte dei pazienti con CS significativa ($\geq 70\%$)^{1555,1562}. Tuttavia, è improbabile che l'aggiunta della CEA all'intervento di CABG possa determinare una riduzione significativa degli eventi di ictus. In uno studio che ha incluso pazienti affetti da CAD con CS >80% sottoposti a procedura carotidea stadiata o concomitante (due terzi senza sintomi neurologici e il 73% con CS monolaterale asintomatica), l'incidenza di ictus intraospedaliero e la mortalità a 30 giorni sono risultate simili nei pazienti trattati con CABG + CEA e in quelli trattati con CABG isolato¹⁵⁶⁸. In un altro studio è stato riportato che l'uso selettivo della DUS dovrebbe essere preso in considerazione prima dell'intervento di CABG nei pazienti con storia di eventi neurologici o PAD¹⁵⁶⁹.

11.1.3. Gestione dei pazienti con malattia polivascolare

La PVD richiede una gestione proattiva di tutti i fattori di rischio modificabili mediante interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica. Le attuali evidenze indicano che una terapia antitrombotica intensiva ha effetti benefici, senza alcun aumento del rischio emorragico¹⁵⁷⁰. La terapia ipolipemizzante intensiva offre benefici comparabili nei pazienti con PVD e in quelli con malattia circoscritta ad un singolo distretto arterioso, ma nei pazienti con PVD tali benefici sono indipendenti dai livelli di LDL-C in condizioni basali¹⁵⁷¹.

La rivascolarizzazione dovrebbe essere riservata ai distretti arteriosi responsabili dei sintomi, utilizzando la strategia meno invasiva possibile con approccio multidisciplinare in team vascolare.

11.2. Arteriopatia periferica e scompenso cardiaco

Il 20-30% dei pazienti con PAD mostra disfunzione ventricolare sinistra^{1572,1573}, per lo più associata a CAD¹⁵⁷⁴. Un'elevata rigidità aortica causa un incremento del postcarico del ventricolo sinistro compromettendo il flusso ematico coronarico, con conseguente sviluppo di ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica ventricolare sinistra e HF^{1575,1576}. Il coinvolgimento e il decondizionamento

dei muscoli scheletrici dovuti alla PAD possono esacerbare l'HF^{1577,1578}.

La PAD e l'HF si associano in maniera indipendente ad outcome sfavorevole e i pazienti con HF concomitante hanno un rischio del 30% più elevato di MACE e del 40% di mortalità per tutte le cause¹⁵⁷⁴. La valutazione della funzione ventricolare sinistra nei pazienti con PAD può essere utile per una migliore stratificazione del rischio CV e una gestione completa della CVD¹⁵⁷⁹, che si rivela particolarmente importante nei pazienti candidati a intervento vascolare a rischio intermedio o alto. La presenza di PAD nei pazienti con HF, come prevedibile, si associa anche ad un outcome sfavorevole¹⁵⁸⁰⁻¹⁵⁸⁴. Questa categoria di pazienti è da ritenersi ad alto rischio, il che rende necessaria l'implementazione di strategie intensive per la modifica dei fattori di rischio e l'ottimizzazione della terapia dell'HF.

11.3. Arteriopatia periferica e fibrillazione atriale

La prevalenza di AF nei pazienti con PAD è di circa il 12%¹⁵⁸⁵⁻¹⁵⁹⁰. In una metanalisi, il rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità CV e MACE nei pazienti con AF e PAD è risultato più elevato rispettivamente del 40%, >60% e >70% rispetto ai pazienti con AF senza PAD¹⁵⁹¹. La PAD è inclusa nello score di rischio CHA₂DS₂-VASC (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥ 75 anni [2 punti], diabete, ictus [2 punti], malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile), stando ad indicare la rilevanza prognostica della PAD nei pazienti con AF¹⁵⁹².

11.4. Arteriopatia periferica e stenosi aortica

La PAD si accompagna frequentemente a stenosi aortica sintomatica, specialmente nei pazienti non idonei all'intervento di sostituzione chirurgica della valvola aortica (20-30%)¹⁵⁹³⁻¹⁵⁹⁵. In questi pazienti è assolutamente necessario eseguire una CCT/CTA o CMR¹⁵⁹⁶ pre-procedurale dell'aorta e delle principali arterie periferiche per valutare il sito di accesso per l'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) e per pianificare una strategia di chiusura del sito di accesso. I pazienti con PAD sono a più alto rischio di mortalità per tutte le cause e complicanze vascolari post-TAVI¹⁵⁹⁸, pertanto in questi pazienti può essere utile lo screening per PAD.

Tabella 70 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening e la gestione della malattia polivascolare e dell'arteriopatia periferica associata a patologie cardiache

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con PVD si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali ^{242,1571} .	I	A
Nei pazienti con PAD e AF di nuova diagnosi con CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥ 2 si raccomanda la terapia anticoagulante a pieno dosaggio ¹⁵⁹⁷ .	I	C
Nei pazienti sottoposti a TAVI si raccomanda lo screening per PAD ileo-femorale ^{198,1598} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti stabili candidati a CABG con TIA/ictus negli ultimi 6 mesi non sottoposti a rivascolarizzazione carotidea dovrebbe essere presa in considerazione la DUS carotidea ^{1556,1569} .	Ila	B
Nei pazienti con PVD stabile, sintomatici in almeno un territorio e non ad elevato rischio emorragico ^c dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento combinato con rivaroxaban (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die) ^{429,1559} .	Ila	A
Nei pazienti stabili candidati a CABG senza TIA/ictus negli ultimi 6 mesi può essere presa in considerazione la DUS carotidea ^{1555,1562} .	Ilb	C

AF, fibrillazione atriale; bid, due volte al giorno; CABG, bypass aortocoronario; CHA₂DS₂-VASC, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile; DUS, eco-Doppler; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PAD, arteriopatia periferica; PVD, malattia polivascolare; TAVI, impianto transcattetere di valvola aortica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cStoria pregressa di emorragia intracranica o ictus ischemico, storia di altra patologia intracranica, recente sanguinamento gastrointestinale o anemia verosimilmente dovuta a perdite di sangue del tratto gastrointestinale, altra patologia gastrointestinale associata ad aumentato rischio emorragico, insufficienza epatica, diatesi emorragica o coagulopatia, età estremamente avanzata o fragilità, o insufficienza renale con necessità di dialisi o con valori di eGFR <15 ml/min/1.73 m².

12. MESSAGGI CHIAVE

Le PAAD hanno un'elevata prevalenza e sono spesso asintomatiche e correlate ad un aumento della morbilità e della mortalità. Una diagnosi precoce è fondamentale per ottenere outcome migliori e la gestione richiede un team multidisciplinare. Il controllo dei CVRF è fondamentale per prevenire la progressione e le complicanze. Nonostante i benefici della terapia medica, le modifiche dello stile di vita, una sana alimentazione, la cessazione del fumo, l'esercizio fisico/riabilitazione e l'educazione sono essenziali per una gestione efficace, così come sono fondamentali l'empowerment del paziente per migliorare l'aderenza e un monitoraggio accurato/periodico per migliorare la prognosi. L'uso di calcolatori, disponibili online o tramite app, per la stima del rischio CV nella prevenzione secondaria dell'ASCVD può rivelarsi utile per motivare il paziente ad implementare le modifiche dello stile di vita e facilitare l'aderenza alla terapia farmacologica.

Arterie periferiche

La PAD aterosclerotica degli arti inferiori è una malattia cronica che necessita di follow-up per tutta la vita.

La valutazione della compromissione della deambulazione, dello stato funzionale e del rischio di amputazione è fondamentale nella gestione della PAD.

L'ABI dovrebbe essere il test diagnostico iniziale per lo screening e la diagnosi della PAD e rappresenta un marcatore surrogato per mortalità CV e per tutte le cause. La DUS è la metodica di imaging di prima linea per confermare le lesioni da PAD.

Il SET o, se non disponibile, l'HBET migliora la capacità di deambulazione e la performance funzionale, nonché riduce il rischio CV. L'allenamento fisico è tuttora sottoutilizzato ed è necessaria una maggiore consapevolezza.

Nei pazienti con PAD asintomatica non è raccomandata la rivascolarizzazione, mentre in quelli con PAD sintomatica, dopo un periodo di OMT e di esercizio fisico, dovrebbe essere discussa in team multidisciplinare l'opportunità del trattamento interventistico.

La CLTI si associa ad un aumentato rischio di eventi CV, deve essere diagnosticata precocemente con rapido invio a team vascolare multidisciplinare ed i pazienti devono essere sottoposti a rivascolarizzazione per il salvataggio dell'arto.

L'ALI necessita di una rapida valutazione clinica da parte del team vascolare e di rivascolarizzazione urgente.

La DUS rappresenta la modalità diagnostica di prima linea nei pazienti con CS. La rivascolarizzazione di routine non è raccomandata in caso di CS asintomatica, mentre nei pazienti sintomatici si raccomanda una valutazione multidisciplinare.

La UEAD aterosclerotica è localizzata più frequentemente nell'arteria succlavia e può essere sospettata in presenza di una differenza assoluta di SBP >10-15 mmHg tra le due braccia. La DUS rappresenta la modalità di imaging di prima linea e la rivascolarizzazione di routine non è raccomandata.

Un alto livello di sospetto clinico costituisce il fattore primario per la diagnosi precoce di AMI e CMI – i test di laboratorio non sono affidabili per la diagnosi. In caso di occlusione acuta della SMA è necessaria la rivascolarizzazione immediata.

Aorta

La gestione degli aneurismi dell'aorta si basa sulle dimensioni, sulla localizzazione e sul tasso di crescita. Gli aneurismi di piccole dimensioni devono essere monitorati regolarmente (le linee guida forniscono algoritmi di follow-up), mentre quelli più estesi possono necessitare di riparazione chirurgica/endovascolare per prevenire la rottura.

In caso di aneurisma della radice aortica, nei pazienti a basso rischio che presentano un diametro >52 mm può essere presa in considerazione la sostituzione aortica presso centri specializzati.

Il diametro aortico è il principale fattore di rischio per AAE. Tuttavia, per la valutazione del rischio le evidenze supportano l'impiego del diametro indicizzato (specie nei pazienti con valori estremi di BSA), della lunghezza dell'aorta (>11 cm), dell'AHl (>32.1 mm/m), del tasso di crescita (≥3 mm/anno per l'aorta ascendente e l'arco aortico o >5 mm ogni 6 mesi per l'aorta toraco-addominale) e dell'età/sex.

La collaborazione multidisciplinare, le sale operatorie ibride e la tecnologia avanzata degli stent hanno portato ad una maggiore adozione degli approcci ibridi e delle terapie endovascolari per il trattamento di diverse malattie dell'aorta toraco-addominale.

La gestione delle AAS prevede la terapia medica in unità di terapia intensiva e l'intervento chirurgico selettivo in base alla localizzazione e alle complicanze. La principale criticità di queste condizioni è tuttora il ritardo nella diagnosi e nel trasferimento del paziente in un centro specializzato nel trattamento delle patologie aortiche. Il miglioramento degli algoritmi diagnostici e la riduzione delle complicanze chirurgiche hanno portato ad una minore mortalità. Il trattamento chirurgico/endovascolare nella fase subacuta è consigliato per i pazienti ad alto rischio con sindrome aortica di tipo B.

In caso di sospetta patologia genetica dell'aorta è necessaria una valutazione presso centri specializzati con esecuzione del test genetico sia nel paziente che nei FDR. Le patologie genetiche dell'aorta devono essere prese in considerazione in base alla storia familiare, alle caratteristiche sindromiche, all'età <60 anni e all'assenza di CVRF (nelle linee guida è riportato un algoritmo di screening per la malattia dell'aorta toracica). Nei pazienti con HTAD è raccomandata una valutazione completa dell'intera aorta e degli altri distretti vascolari. I recenti progressi nell'ambito della genetica stanno rendendo possibile una valutazione personalizzata e incentrata sul paziente, mediante l'impiego di diverse soglie di diametro aortico per porre l'indicazione al trattamento chirurgico e l'implementazione di diversi algoritmi di sorveglianza.

13. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Ci sono diverse aree in cui mancano ancora solide evidenze e che meritano di essere oggetto di futuri studi clinici.

- (1) Epidemiologia e fattori di rischio nelle PAAD:
 - (a) Occorre migliorare la definizione del rischio di PAAD.
 - (b) Sono necessari dati aggiornati sulla prevalenza delle PAAD in Europa.
 - (c) I biomarker dell'infiammazione, la metabolomica e la proteomica possono verosimilmente avere un valore prognostico nelle PAAD.
- (2) Valutazione delle arterie periferiche e dell'aorta:
 - (a) Gli algoritmi per il follow-up possono facilitare la gestione dei pazienti con PAAD ma hanno dei limiti e sono necessarie evidenze sul rapporto costo-efficacia.
 - (b) Resta da chiarire la migliore metodologia per le misurazioni aortiche.
- (3) Screening per malattia carotidea, arteriopatia periferica e patologie dell'aorta:
 - (a) Screening in popolazioni specifiche: sono necessari studi per approfondire le varie tipologie di screening in particolari popolazioni e se le attuali linee guida debbano essere modificate.
 - (b) Outcome dei pazienti e benefici dello screening: deve essere valutato l'impatto dello screening sull'outcome dei pazienti.

- (4) OMT e PAAD:
 - (a) Sono necessari studi sulla qualità di vita e sulla capacità lavorativa.
 - (b) Sono necessari studi sulle strategie preventive ottimali.
 - (c) Nei pazienti con PAAD, la terapia e la riabilitazione fisica dovrebbero essere maggiormente accessibili e utilizzate.
 - (d) Sono necessari studi sulla terapia antinfiammatoria.
 - (e) Sono necessari studi che valutino la terapia antitrombotica in specifiche categorie di pazienti a rischio di PAAD e in quelli sottoposti a rivascularizzazione.
- (5) Aneurisma dell'aorta:
 - (a) È necessario identificare nuovi parametri individualizzati per la stratificazione del rischio in aggiunta ai marker già consolidati.
 - (b) Deve essere valutata la sicurezza dell'uso dei fluorochinoloni nei pazienti con aneurisma dell'aorta.
- (6) Sindromi aortiche acute:
 - (a) Occorre valutare la gestione delle AAS correlate alla gravidanza.
 - (b) Occorre identificare altri biomarker diagnostici oltre al D-dimero.
 - (c) Deve essere valutata la gestione della TBAD e dell'IMH non complicati.
- (7) Malattie genetiche dell'aorta:
 - (a) È necessario perfezionare la stima del rischio nella AD, specie nella HTAD, in particolare il rischio di AD di tipo B.
 - (b) Non esistono evidenze sufficienti a supporto dell'efficacia di qualsiasi terapia farmacologica nel ridurre il rischio di AD.
- (8) Differenze di sesso nelle PAAD:
 - (a) Sono necessari studi sulle differenze di sesso e di età.
 - (b) Occorre valutare quale sia il parametro o il parametro indicizzato ottimale per guidare le decisioni di intervento nelle donne con PAAD.

14. DIFFERENZE DI GENERE

Le differenze di genere sono state valutate e discusse nelle specifiche sezioni.

15. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Nella Tabella 18 sono elencate le raccomandazioni di Classe I e III tratte da queste linee guida.

Tabella 18. "Cosa fare" e "cosa non fare".

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la valutazione clinica, laboratoristica, funzionale e della qualità di vita nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nella gestione delle PAAD si raccomanda di adottare un approccio completo mirato all'intera circolazione arteriosa.	I	B
Nella valutazione delle PAAD si raccomanda di eseguire un'accurata analisi clinica, vascolare, laboratoristica e dei CVRF.	I	C
Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica		
La misurazione dell'ABI è raccomandata come test non invasivo di prima scelta per lo screening e la diagnosi della PAD, utilizzando un ABI ≤0.90 come criterio diagnostico.	I	B
In caso di arterie non comprimibili a livello della caviglia o di un ABI >1.40 si raccomanda di avvalersi di ulteriori metodi come la TP, il TBI o l'analisi delle onde di velocità Doppler.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per l'imaging dell'aorta		
Si raccomanda di misurare il diametro dell'aorta in corrispondenza di punti di riferimento anatomici prestabiliti e che il diametro maggiore della sezione sia perpendicolare all'asse longitudinale.	I	C
In caso di imaging seriato dell'aorta nel corso del tempo, si raccomanda di utilizzare la stessa metodica di imaging e il medesimo metodo di misurazione.	I	C
Nell'ottica di scegliere la modalità di imaging ottimale con minima esposizione alle radiazioni e minor rischio iatrogeno, ad eccezione dei casi d'emergenza, si raccomanda di tenere in considerazione la funzione renale, lo stato di gravidanza, l'età e la storia di allergia ai mezzi di contrasto.	I	C
Raccomandazioni per le misurazioni dell'aorta toracica		
La TTE è raccomandata come metodica di imaging preferenziale per la valutazione delle patologie dell'aorta toracica.	I	B
All'ecocardiografia si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato in telediastole utilizzando il metodo "leading-to-leading edge".	I	C
Alla CCT o CMR si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato in telediastole utilizzando il metodo "inner-to-inner edge".	I	C
Alla CCT o CMR si raccomanda di riportare il diametro dell'aorta misurato alle immagini acquisite in duplice proiezione obliqua (non in proiezione assiale).	I	C
La CCT con sincronizzazione ECG è raccomandata per la diagnosi completa, il follow-up e la valutazione pre-trattamento invasivo dell'intera aorta, in particolare della radice aortica e dell'aorta ascendente.	I	C
La CMR è raccomandata per la diagnosi e il follow-up delle patologie dell'aorta toracica, soprattutto in caso di follow-up cronico.	I	C
Raccomandazioni per lo screening dell'aneurisma dell'aorta addominale		
È raccomandato negli uomini di età ≥65 anni con storia di fumo per ridurre il rischio di morte per rottura dell'AAA.	I	A
È raccomandato nei parenti di primo grado di pazienti con AAA di età ≥50 anni, a meno che non sia stata identificata chiaramente una causa acquisita.	I	C
Raccomandazioni per lo stile di vita, l'attività fisica e l'educazione del paziente		
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di smettere ed evitare di fumare qualsiasi tipo di tabacco per ridurre il rischio di AD, MI, morte e ischemia degli arti.	I	A
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di seguire una sana alimentazione ricca di legumi, fibre, noci, frutta e verdura ad elevato apporto di flavonoidi (dieta mediterranea) per la prevenzione delle malattie CV.	I	A
Nei pazienti con PAD si raccomanda di praticare attività fisica aerobica di bassa o moderata intensità (o di alta intensità se tollerata) per aumentare la distanza di cammino percorsa complessiva e libera dal dolore.	I	A
Nei pazienti con PAAD si raccomanda il counseling comportamentale per promuovere una sana alimentazione, la cessazione del fumo e la pratica di attività fisica per migliorare il profilo di rischio CV.	I	B
Si raccomanda di promuovere l'educazione e l'empowerment del paziente e dei caregiver mediante una guida mirata sugli aggiustamenti dello stile di vita e sull'importanza di praticare regolarmente attività fisica.	I	C
Raccomandazioni per la terapia antipertensiva nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nei pazienti ipertesi con PAAD si raccomanda un target di SBP nel range di 120-129 mmHg, se tollerato.	I	A
Nei pazienti con RAS unilaterale si raccomanda che la terapia antipertensiva includa un ACEI/ARB.	I	B
Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda la terapia ipolipemizzante.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Le statine sono raccomandate in tutti i pazienti con PAD.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con statine alle dosi massime tollerate in associazione ad ezetimibe, si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9 per conseguire i valori target.	I	B
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C, si raccomanda la terapia combinata con statine ed ezetimibe per conseguire i valori target.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica intolleranti alle statine, ad alto rischio CV nei quali non sia possibile conseguire i valori target di LDL-C con ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di acido bempedoico da solo o in associazione ad un inibitore di PCSK9.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I fibrati non sono raccomandati per la riduzione dei livelli di colesterolo.	III	B
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti diabetici con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta		
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di perseguire un controllo glicemico stringente (HbA1c <53 mmol/mol [7%]) per ridurre le complicanze microvascolari.	I	A
Gli SGLT2i dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e PAAD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
I GLP-1RA dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e PAAD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
Nei pazienti con PAAD si raccomanda di evitare stati di ipoglicemia.	I	B
Si raccomanda di personalizzare i target di HbA1c in base alle comorbidità, alla durata del diabete e all'aspettativa di vita.	I	C
Si raccomanda di preferire l'impiego di agenti ipoglicemizzanti dal comprovato beneficio CV, seguiti da quelli dalla comprovata sicurezza CV rispetto agli agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza CV.	I	C
Raccomandazioni per i test diagnostici nei pazienti con arteriopatia periferica e diabete, insufficienza renale e ferite		
Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale che presentano normali valori di ABI a riposo si raccomanda di misurare la TP o il TBI.	I	C
Raccomandazioni per i test di imaging nei pazienti con arteriopatia periferica		
La DUS è raccomandata come metodo di imaging preferenziale per confermare la presenza di lesioni correlate alla PAD.	I	C
Nei pazienti sintomatici con malattia aorto-iliaca o multisegmentale/complessa si raccomanda la CTA e/o la MRA quali metodiche di imaging aggiuntive ai fini della pianificazione della procedura di rivascularizzazione.	I	C
Prima di eseguire una procedura invasiva si raccomanda di analizzare i test di imaging anatomico in combinazione con i sintomi e gli esami emodinamici.	I	C
Raccomandazioni per la terapia con esercizio fisico nei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD sintomatica si raccomanda il SET.	I	A
Nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione endovascolare si raccomanda il SET come terapia adiuvante.	I	A
Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante con sola aspirina (range 75-160 mg/die) o solo clopidogrel (75 mg/die) per ridurre il rischio di MACE.	I	A
Nei pazienti con PAD non è raccomandata la DAPT a lungo termine.	III	A
Nei pazienti con PAD non è raccomandata la monoterapia con anticoagulanti orali (a meno che non sussista altra indicazione).	III	A
Nei pazienti con PAD non è raccomandato l'impiego routinario di ticagrelor.	III	A
Nei pazienti con PAD asintomatica senza segni di ASCVD clinicamente rilevante non è raccomandato il trattamento sistematico con farmaci antiaggreganti.	III	B
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con arteriopatia periferica asintomatica o sintomatica		
Nei pazienti con PAD sintomatica, dopo un periodo di 3 mesi di OMT ed esercizio fisico, si raccomanda di valutare la QoL correlata alla PAD.	I	B
Si raccomanda di definire la modalità e il tipo di rivascularizzazione in base alla sede anatomica delle lesioni, alla morfologia delle lesioni e alle condizioni generali del paziente.	I	C
L'intervento di rivascularizzazione al solo scopo di prevenire la progressione verso la CLTI non è raccomandato nei pazienti con PAD.	III	B
L'intervento di rivascularizzazione non è raccomandato nei pazienti con PAD asintomatica.	III	C
Raccomandazione per il follow-up dei pazienti con arteriopatia periferica		
Nei pazienti con PAD si raccomanda di eseguire follow-up periodici, almeno una volta l'anno, valutando lo stato clinico e funzionale, l'aderenza alla terapia, i sintomi agli arti ed i CVRF, prevedendo un esame DUS quando opportuno.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dell'ischemia cronica critica degli arti		
Per il salvataggio dell'arto nei pazienti con CLTI è raccomandata la rivascularizzazione.	I	B
Per il salvataggio dell'arto si raccomanda di identificare tempestivamente la presenza di CLTI con successivo invio al team vascolare.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con ischemia cronica critica degli arti		
Si raccomanda che i pazienti con CLTI siano gestiti da un team vascolare.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CLTI e ulcere si raccomanda di minimizzare lo stress meccanico sui tessuti per facilitare la guarigione delle ferite.	I	C
Si raccomanda di trattare le infezioni con terapia antibiotica.	I	C
L'allenamento fisico degli arti inferiori non è raccomandato nei pazienti con CLTI e ferite.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento interventistico dell'ischemia cronica critica degli arti		
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione quanto prima possibile.	I	B
Nei pazienti con CLTI si raccomanda di utilizzare la vena autologa quale condotto preferenziale per l'intervento di bypass infra-inguinale.	I	B
In caso di malattia vascolare multilivello si raccomanda di eliminare le ostruzioni all'afflusso quando vengono trattate le lesioni localizzate a valle.	I	C
Si raccomanda una valutazione del rischio individuale (soppesando il rischio procedurale individuale della rivascolarizzazione endovascolare vs chirurgica) da parte di un team vascolare multidisciplinare.	I	C
Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con ischemia cronica critica degli arti		
Nei pazienti con CLTI che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione si raccomanda di eseguire un follow-up periodico.	I	C
Al follow-up si raccomanda di valutare lo stato clinico, emodinamico e funzionale, i sintomi agli arti, l'aderenza al trattamento ed i CVRF.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con ischemia acuta degli arti		
Nei pazienti con ALI si raccomanda una valutazione urgente da parte di un medico vascolare sufficientemente esperto nell'esaminare la vitalità dell'arto ed implementare una terapia appropriata.	I	C
In caso di deficit neurologico si raccomanda di procedere a rivascolarizzazione d'urgenza; i test diagnostici di imaging sono raccomandati per guidare il trattamento, a meno che la loro esecuzione non comporti un differimento dell'intervento o la necessità di amputazione primaria sia evidente.	I	C
In assenza di deficit neurologico severo si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione entro poche ore dall'imaging iniziale, valutando i pazienti su base individuale.	I	C
Per il controllo del dolore si raccomanda di instaurare la terapia analgesica quanto prima possibile.	I	C
Post-rivascolarizzazione si raccomanda di monitorare l'eventuale insorgenza di sindrome compartimentale e nel caso di procedere al relativo trattamento (fasciotomia).	I	C
Post-rivascolarizzazione si raccomanda di valutare il successo clinico ed emodinamico.	I	C
Nei pazienti con ALI si raccomanda di acquisire un'anamnesi completa e determinare la causa di trombosi e/o embolizzazione.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione della stenosi carotidea		
Per valutare la stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare il metodo NASCET o metodo equivalente non invasivo.	I	B
Per la diagnosi di stenosi dell'ICA si raccomanda di utilizzare la DUS come test di imaging di prima scelta.	I	C
Per valutare la stenosi dell'ICA non è raccomandato l'utilizzo del metodo ECST.	III	C
Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con stenosi carotidea		
Nei pazienti con CS sintomatica, non sottoposti ad endoarteriectomia carotidea o stenting si raccomanda la DAPT con aspirina a basse dosi e clopidogrel (75 mg) per almeno i primi 21 giorni, seguita da clopidogrel 75 mg o aspirina a lungo termine per ridurre il rischio di ictus.	I	A
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica		
Nei pazienti asintomatici con stenosi dell'ICA che non presentano caratteristiche di alto rischio e hanno un'aspettativa di vita <5 anni non è raccomandata la rivascolarizzazione di routine.	III	A
Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica		
La DAPT è raccomandata per almeno 21 giorni nella fase immediatamente successiva ad un ictus minore nei pazienti con stenosi dell'ICA non sottoposti a rivascolarizzazione, tenendo conto del rischio emorragico.	I	A
Si raccomanda che i pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica siano valutati da un team vascolare che comprenda un neurologo.	I	C
Raccomandazioni per gli interventi nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica		
In caso di stenosi sintomatica dell'ICA del 70-99% si raccomanda di eseguire la CEA a condizione che il rischio documentato di ictus/morte procedurale a 30 giorni sia <6%.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Quando indicato, nei pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica si raccomanda di eseguire la CEA entro 14 giorni.	I	B
La OMT è raccomandata in tutti i pazienti con stenosi dell'ICA sintomatica.	I	A
La rivascolarizzazione non è raccomandata nei pazienti con lesioni dell'ICA <50%.	III	A
Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti con stenosi carotidea		
Si raccomanda di eseguire un follow-up annuale per controllare i CVRF e la compliance al trattamento.	I	A
Dopo stenting dell'ICA si raccomanda la DAPT con aspirina e clopidogrel per almeno 1 mese.	I	A
Dopo rivascolarizzazione dell'ICA si raccomanda il trattamento con aspirina o clopidogrel a lungo termine.	I	B
Durante il follow-up, nei pazienti con CS si raccomanda di valutare i sintomi neurologici, i CVRF e l'aderenza al trattamento almeno ogni anno.	I	C
Dopo rivascolarizzazione dell'ICA si raccomanda la sorveglianza con DUS nei primi 30 giorni.	I	C
Raccomandazioni per la gestione della stenosi dell'arteria succlavia		
In tutti i pazienti con PAAD si raccomanda di misurare la BP su entrambe le braccia.	I	B
La rivascolarizzazione di routine non è raccomandata nei pazienti con malattia aterosclerotica dell'arteria succlavia.	III	C
Raccomandazioni per le strategie diagnostiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale		
La DUS è raccomandata quale modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta RAS.	I	B
In caso di DUS suggestiva di RAS o non dirimente si raccomanda di eseguire la MRA o la CTA.	I	B
Nei pazienti con RAS aterosclerotica, nel prendere in considerazione la rivascolarizzazione dell'arteria renale si raccomanda di valutare le caratteristiche cliniche di alto rischio e la vitalità renale.	I	B
Raccomandazioni per le strategie terapeutiche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale		
Nei pazienti con RAS aterosclerotica unilaterale non è raccomandata la rivascolarizzazione di routine.	III	A
Raccomandazioni per i pazienti con stenosi delle arterie viscerali		
Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta dovuta ad occlusione acuta della SMA si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione endovascolare.	I	B
Nei pazienti con sospetta ischemia mesenterica acuta o cronica si raccomanda di eseguire la CTA.	I	C
Nei pazienti con ischemia mesenterica acuta o cronica si raccomanda la valutazione da parte di un team vascolare.	I	C
La rivascolarizzazione di stenosi aterosclerotica asintomatica delle arterie viscerali non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per la prevenzione primaria e secondaria delle placche ateromasiche aortiche		
Nei pazienti con placche aortiche non sono raccomandate la terapia anticoagulante e la DAPT in quanto non conferiscono alcun beneficio e comportano un aumentato rischio emorragico.	III	C
Nei pazienti che sono andati incontro ad un evento embolico con evidenza di ateroma dell'arco aortico è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire livelli target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) per la prevenzione delle recidive.	I	A
Nei pazienti che sono andati incontro ad un evento embolico con evidenza di ateroma dell'arco aortico è raccomandata la SAPT per la prevenzione delle recidive.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione iniziale dell'aneurisma dell'aorta toracica e dell'aorta addominale		
Qualora venga identificato un aneurisma dell'aorta in qualsiasi sede, si raccomanda di valutare l'intera aorta al basale e durante il follow-up.	I	C
Qualora venga identificato un TAA, si raccomanda di valutare la valvola aortica (specialmente in caso di BAV).	I	C
Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica (patologia dell'aorta toracica a carattere non ereditario)		
In caso di dilatazione dell'aorta toracica, al momento della diagnosi si raccomanda di valutare alla TTE l'anatomia e la funzione della valvola aortica, il diametro della radice aortica e dell'aorta ascendente, così come si raccomanda una disamina globale dell'aorta utilizzando tutte le proiezioni ecocardiografiche.	I	C
La CMR o la CCT sono raccomandate per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta ascendente distale, dell'arco aortico, della DTA o con TAAA.	I	C
In caso di dilatazione dell'aorta toracica si raccomanda di confermare alla CCT o alla CMR le misure acquisite alla TTE, di escludere l'asimmetria aortica e di determinare i diametri al basale ai fini del follow-up.	I	C
La TTE non è raccomandata per la sorveglianza degli aneurismi dell'aorta ascendente distale, dell'arco aortico o della DTA.	III	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la sorveglianza dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale		
La sorveglianza con DUS è raccomandata ogni 6 mesi negli uomini con AAA di diametro 50-55 mm e nelle donne con AAA di diametro 45-50 mm.	I	B
La CCT o la CMR sono raccomandate quando la DUS non consente di ottenere una misurazione adeguata del diametro dell'AAA.	I	B
La DUS è raccomandata per la sorveglianza dell'AAA.	I	C
Raccomandazione per la terapia medica dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica o dell'aorta addominale		
Nei pazienti con aneurisma dell'aorta (TAA e/o AAA) si raccomanda un'implementazione ottimale della gestione del rischio CV e della terapia medica allo scopo di ridurre il rischio di MACE (per i dettagli vedi le relative Tabelle delle raccomandazioni).	I	C
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico della dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente associata a valvola aortica tricuspid		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con dilatazione della radice aortica o dell'aorta ascendente con valvola aortica tricuspid e un diametro aortico massimo ≥ 55 mm.	I	B
La sostituzione della radice aortica con tecnica di "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo.	I	B
I VKA sono raccomandati a tempo indefinito in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia con procedura di Bentall e impianto di MHV.	I	B
Raccomandazioni per il trattamento chirurgico dei pazienti con aneurisma dell'arco aortico		
Nei pazienti a rischio operatorio intermedio-basso con aneurisma dell'arco aortico ed episodi ricorrenti di dolore toracico non imputabili a cause extra-aortiche è raccomandata la chirurgia a cielo aperto di sostituzione dell'arco aortico.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica discendente o toraco-addominale		
Nei pazienti con aneurisma non rotto della DTA (senza HTAD) con diametro ≥ 55 mm si raccomanda la riparazione elettiva.	I	B
Nei pazienti senza HTAD con aneurisma non rotto della DTA è raccomandata la TEVAR invece della riparazione a cielo aperto quando vi sia indicazione alla riparazione elettiva e un'anatomia favorevole.	I	B
Nei pazienti con aneurisma della DTA sottoposti a TEVAR con copertura programmata della LSA si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione della LSA prima della TEVAR per ridurre il rischio di SCI e ictus.	I	B
Nei pazienti con TAAA degenerativo non rotto con diametro ≥ 60 mm è raccomandata la riparazione elettiva.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale		
La riparazione elettiva è raccomandata in presenza di diametro dell'AAA ≥ 55 mm negli uomini o ≥ 50 mm nelle donne.	I	A
Negli AAA rotti con anatomia favorevole è raccomandata la riparazione endovascolare piuttosto che la riparazione a cielo aperto per ridurre la morbidità e la mortalità perioperatoria.	I	B
Nei pazienti con AAA e ridotta aspettativa di vita (< 2 anni) non è raccomandata la riparazione elettiva dell'AAA.	III	B
Prima della riparazione dell'AAA, la valutazione di routine con coronarografia e la rivascolarizzazione sistematica non sono raccomandate nei pazienti con sindromi coronariche croniche.	III	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con endoleak		
Si raccomanda di eseguire l'imaging con CCT e DUS/CEUS a 30 giorni post-TEVAR/EVAR per valutare il successo dell'intervento.	I	B
Nei pazienti con endoleak di tipo I post-TEVAR/EVAR si raccomanda il reintervento correttivo.	I	B
Nei pazienti con endoleak di tipo III post-TEVAR/EVAR si raccomanda il reintervento correttivo, prevalentemente con approccio endovascolare.	I	B
Raccomandazioni per il follow-up post-trattamento di aneurisma dell'aorta		
Dopo riparazione a cielo aperto di TAA si raccomanda di eseguire una CCT entro i primi 30 giorni, ogni 12 mesi nei primi 2 anni di follow-up post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili.	I	B
Dopo TEVAR si raccomanda un follow-up mediante test di imaging a 1 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno fino a 5 anni post-intervento qualora non siano state evidenziate anomalie.	I	B
Dopo riparazione a cielo aperto di AAA si raccomanda di eseguire il primo follow-up ai test di imaging entro 12 mesi post-intervento e successivamente ogni 5 anni se i reperti sono stabili.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Dopo EVAR si raccomanda un follow-up mediante imaging con CCT (o CMR) e DUS/CEUS a 1 e 12 mesi post-intervento e, qualora non siano state evidenziate anomalie, si raccomanda il controllo con DUS/CEUS ogni 12 mesi, ripetendo la CCT o la CMR (a seconda dei potenziali artefatti) ogni 5 anni.	I	A
Raccomandazioni per il work-up diagnostico delle sindromi aortiche acute		
Nei pazienti instabili che non possono essere trasferiti per essere sottoposti a CCT si raccomanda di eseguire la TEE per la diagnosi e la valutazione del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica.	I	B
Nei pazienti con caratteristiche cliniche verosimilmente indicative di AAS si raccomanda un algoritmo multiparametrico per confermare o escludere la presenza di AAS utilizzando lo score di rischio ADD-RS.	I	B
La CCT ECG-gated dal collo al distretto pelvico è raccomandata come modalità di imaging preferenziale nei pazienti con sospetta AAS, in quanto ampiamente disponibile, accurata e in grado di fornire informazioni sulla breccia di entrata, sull'estensione e sulle possibili complicanze (malperfusion, dilatazione o rottura).	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TTE mirata (possibilmente con mezzo di contrasto) durante la valutazione iniziale.	I	C
Nei pazienti con sospetta AAS si raccomanda di eseguire una TEE per guidare la gestione perioperatoria e rilevare eventuali complicanze.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica delle sindromi aortiche acute		
Nei pazienti con AAS si raccomanda di istituire immediatamente una terapia per il controllo dell'espansione mirata a conseguire valori di SBP <120 mmHg e una frequenza cardiaca ≤60 b/min. In caso di ischemia midollare o lesioni cerebrali concomitanti si raccomanda di mantenere valori di MAP più elevati.	I	B
I BB in somministrazione e.v. (es. labetalolo o esmololo) sono raccomandati quali farmaci di prima scelta con l'aggiunta se necessario di vasodilatatori e.v. (es. calcio-antagonisti diidropiridinici o nitrati).	I	B
Si raccomanda il monitoraggio invasivo con linea arteriosa ed ECG continuo a tre derivazioni, nonché il ricovero in unità di terapia intensiva.	I	B
Nei pazienti con AAS idonei al trattamento conservativo che hanno conseguito i target emodinamici con la terapia e.v. per il controllo dell'espansione della dilatazione, in presenza di normale transito gastrointestinale si raccomanda di passare dopo 24h alla terapia con BB per via orale con titolazione se necessario di altri agenti antipertensivi.	I	B
Si raccomanda un adeguato controllo del dolore per conseguire i target emodinamici.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento interventistico nei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo A		
Nei pazienti con TAAD acuta si raccomanda un consulto e una valutazione chirurgica d'emergenza e l'intervento chirurgico immediato.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano distruzione estesa della radice aortica, aneurisma della radice aortica o un disturbo aortico genetico noto si raccomanda la sostituzione della radice aortica con condotto valvolato meccanico o biologico.	I	B
Raccomandazioni per le strategie di riparazione nella dissezione aortica acuta di tipo A		
Nei pazienti con TAAD acuta e parziale dissezione della radice aortica ma senza interessamento significativo dei lembi valvolari si raccomanda la risuspensione piuttosto che la sostituzione della valvola aortica.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta sottoposti a riparazione aortica si raccomanda un'anastomosi distale a cielo aperto per migliorare la sopravvivenza e aumentare il tasso di trombosi del FL.	I	B
Nei pazienti con TAAD acuta senza lacerazione intimale o aneurisma significativo dell'arco aortico si raccomanda la riparazione dell'emiarco piuttosto che la sostituzione più estesa dell'arco.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei fenomeni di malperfusion nel contesto della dissezione aortica acuta		
Nei pazienti con TAAD acuta che presentano malperfusion (cerebrale, mesenterica, degli arti inferiori o renale) si raccomanda la chirurgia aortica immediata.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B		
In tutti i pazienti con TBAD acuta si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio.	I	B
Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda l'intervento d'emergenza.	I	B
Nei pazienti con TBAD acuta complicata si raccomanda la TEVAR quale trattamento preferenziale.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con dissezione aortica cronica di tipo B		
In tutti i pazienti con TBAD cronica è raccomandata la terapia antipertensiva.	I	B
Nei pazienti con TBAD cronica associata a sintomi acuti di malperfusion, rottura o progressione della malattia è raccomandato l'intervento d'emergenza.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TBAD cronica e un diametro dell'aorta toracica discendente ≥ 60 mm si raccomanda di sottoporre a trattamento quelli che presentano un ragionevole rischio chirurgico.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dell'ematoma intramurale		
Nei pazienti con IMH si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio.	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo A è raccomandata la chirurgia d'urgenza.	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B è raccomandata inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza.	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B non complicato è indicato l'imaging seriato (CCT o CMR).	I	C
Nei pazienti con IMH di tipo B complicato è raccomandata la TEVAR.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dell'ulcera aterosclerotica penetrante		
In tutti i pazienti con PAU si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio.	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo A è raccomandato il trattamento chirurgico.	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B è raccomandata inizialmente la terapia medica sotto stretta sorveglianza.	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B non complicata è raccomandato l'imaging seriato (CMR, CCT o TEE).	I	C
Nei pazienti con PAU di tipo B complicata è raccomandato il trattamento endovascolare (TEVAR).	I	C
Raccomandazioni per la gestione delle lesioni traumatiche dell'aorta		
In caso di lesioni aortiche severe (grado 4) si raccomanda la riparazione immediata.	I	A
In caso di TAI nei pazienti con anatomia idonea all'intervento è raccomandata la TEVAR piuttosto che la chirurgia a cielo aperto.	I	A
In tutti i pazienti con TAI si raccomanda la terapia medica per alleviare il dolore e per il controllo pressorio e della frequenza cardiaca.	I	C
In caso di sospetta TAI si raccomanda di eseguire la CCT.	I	C
In caso di lesione aortica moderata (grado 3) si raccomanda l'intervento di riparazione.	I	C
Raccomandazioni per il follow-up dopo trattamento di sindrome aortica acuta		
Dopo TEVAR per AAS si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 6 e 12 mesi post-intervento e successivamente ogni anno fino a 5 anni post-intervento qualora non siano state evidenziate anomalie.	I	B
Nei pazienti con AAS di tipo B o IMH trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'insorgenza e successivamente ogni anno in presenza di reperti stabili all'imaging.	I	C
Nei pazienti con PAU trattati con terapia medica si raccomanda di eseguire l'imaging di follow-up a 1 mese dalla diagnosi e successivamente ogni 6 mesi in presenza di reperti stabili all'imaging.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario		
Nei pazienti con HTAD si raccomanda di individualizzare la terapia medica sulla base di un processo decisionale condiviso.	I	C
Si raccomanda che i pazienti con HTAD sindromica o non sindromica, nota o sospetta, siano valutati presso centri esperti nella cura di questa categoria di pazienti.	I	C
Raccomandazioni per il test genetico e lo screening dell'aorta nelle patologie aortiche		
Nei pazienti con aneurisma della radice aortica/aorta ascendente o dissezione dell'aorta toracica si raccomanda di acquisire le informazioni sull'anamnesi familiare di almeno tre generazioni relativamente all'occorrenza di TAD, morte improvvisa inspiegata e aneurismi periferici e intracranici.	I	B
Nei pazienti con aneurisma della radice aortica/aorta ascendente o dissezione dell'aorta toracica e con fattori di rischio per HTAD si raccomanda il counseling genetico presso un centro qualificato prevedendo l'esecuzione del test genetico se opportuno.	I	B
Nei pazienti con HTAD che presentano una variante patogena/probabilmente patogena si raccomanda di eseguire il test genetico dei parenti biologici a rischio (test a cascata), indipendentemente dall'età.	I	C
Nei pazienti con TAD con fattori di rischio per HTAD con anamnesi familiare negativa per TAD e nei quali non sia stata identificata alcuna variante (probabilmente) patogena si raccomanda di eseguire lo screening con imaging dell'aorta mediante TTE nei FDR.	I	B
Raccomandazioni per i test di imaging nelle donne con sindrome di Turner		
In considerazione delle minori dimensioni corporee delle donne (≥ 15 anni) con TS si raccomanda di utilizzare l'ASI dell'aorta ascendente (rapporto tra diametro aortico [mm] e BSA [m ²]), l'AHI (rapporto tra diametro aortico [mm] e altezza [m]) o lo z-score aortico per stabilire il grado di dilatazione aortica e valutare il rischio di dissezione aortica.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di definire la periodicità dei test di imaging e della sorveglianza clinica in base al rischio di dissezione stimato sulla base dell'ASI dell'aorta ascendente e delle lesioni concomitanti.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare		
Nei pazienti con vEDS si raccomanda una periodica sorveglianza vascolare dell'aorta e delle arterie periferiche mediante DUS, CCT o CMR.	I	C
Raccomandazioni per l'imaging vascolare nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS, si raccomanda di eseguire la TTE: <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una volta all'anno nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio. • Almeno ogni 6 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica <45 mm in presenza di ulteriori fattori di rischio. • Almeno ogni 6-12 mesi nei pazienti con un diametro della radice aortica ≥45 mm in assenza di ulteriori fattori di rischio. 	I	C
Nei pazienti senza pregressa chirurgia aortica si raccomanda l'imaging completo delle arterie periferiche e dell'aorta toraco-addominale mediante CMR o CCT e DUS alla prima valutazione e successivamente ogni 3-5 anni in caso di reperti stabili.	I	C
Nei pazienti con MFS sottoposti a sostituzione della radice aortica si raccomanda l'imaging di sorveglianza dell'aorta toracica mediante CMR (o CCT) almeno ogni 3 anni.	I	C
Raccomandazioni per la terapia medica nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS si raccomanda il trattamento con BB o ARB alle dosi massime tollerate (in assenza di controindicazioni) per ridurre il tasso di progressione della dilatazione aortica.	I	A
Raccomandazioni per la chirurgia aortica nei pazienti con sindrome di Marfan		
Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti con MFS che presentano malattia della radice aortica con un diametro massimo del seno aortico ≥50 mm.	I	B
La sostituzione chirurgica della radice aortica e dell'aorta ascendente con tecnica di "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti con MFS o HTAD correlata che presentano dilatazione della radice aortica a condizione che le caratteristiche anatomiche siano tali da consentire la conservazione della valvola nativa e che l'intervento sia eseguito da un chirurgo con expertise specifica.	I	B
Raccomandazioni per la gravidanza nelle donne con sindrome di Marfan		
In tutte le donne con MFS si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> • Eseguire una valutazione preconcezionale per determinare il rischio CV materno e di altre complicanze. • Eseguire un follow-up in un centro dotato di un team per la gravidanza in donne portatrici di malattie cardiache e vascolari. 	I	C
Si raccomanda di offrire una consulenza genetica preconcezionale alle coppie con un partner che presenta o è a rischio di HTAD.	I	C
Prima di ogni gravidanza si raccomanda l'imaging dell'intera aorta (con CMR/CCT).	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda di eseguire il follow-up con una periodicità definita in base al diametro e al tasso di crescita dell'aorta.	I	C
Durante la gravidanza si raccomanda l'assunzione di BB.	I	C
La chirurgia profilattica della radice aortica è raccomandata nelle donne con un diametro aortico >45 mm che desiderano una gravidanza.	I	C
Gli ARB non sono raccomandati in gravidanza.	III	B
Raccomandazioni per l'esercizio fisico nei pazienti con sindrome di Marfan		
Nei pazienti con MFS si raccomanda di personalizzare l'attività fisica in base al diametro aortico, alla storia familiare di dissezione aortica e alla forma fisica preesistente.	I	C
Nella maggior parte dei pazienti con MFS si raccomanda di praticare regolarmente esercizio fisico aerobico moderato con un livello di intensità definito in base al diametro aortico.	I	C
Raccomandazioni per l'imaging di follow-up nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz		
Nei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz si raccomanda di eseguire la TTE al basale e successivamente ogni 6-12 mesi, a seconda del diametro e del tasso di crescita dell'aorta.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con sindrome di Loews-Dietz si raccomanda la valutazione basale all'imaging dalla testa alla pelvi con CMR o CCT e successiva sorveglianza con CMR o CCT o DUS ogni 1-3 anni.	I	C
Raccomandazioni per l'imaging e la chirurgia nella patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario correlata al gene ACTA2		
Per valutare la dilatazione della radice aortica/aorta ascendente si raccomanda il monitoraggio annuale con TTE.	I	C
Si raccomanda di eseguire l'imaging dell'aorta con CMR/CCT ogni 3-5 anni.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dell'aortopatia associata a valvola aortica bicuspid		
In caso di BAV di prima diagnosi si raccomanda di eseguire inizialmente la TTE per valutare il diametro dell'aorta a diversi livelli.	I	B
Il trattamento chirurgico per aortopatia bicuspid è raccomandato in presenza di un diametro aortico massimo ≥ 55 mm.	I	B
Il trattamento chirurgico per aortopatia bicuspid a fenotipo radice è raccomandato in presenza di un diametro aortico massimo ≥ 50 mm.	I	B
Si raccomanda di eseguire la CCT o la CMR dell'intera aorta toracica al momento della prima diagnosi e quando si riscontrino importanti discordanze nelle misurazioni ai successivi controlli con TTE durante la sorveglianza, o in presenza di un diametro aortico >45 mm.	I	C
Nei pazienti con BAV con aortopatia a fenotipo radice e/o insufficienza aortica isolata si raccomanda lo screening con TTE dei FDR.	I	C
Nei pazienti con BAV con diametro aortico massimo >40 mm, senza indicazione alla chirurgia o dopo chirurgia valvolare aortica isolata si raccomanda la sorveglianza mediante imaging seriato con TTE dopo 1 anno e successivamente, in caso di reperti stabili, ogni 2-3 anni.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione e la terapia medica dei pazienti con coartazione dell'aorta		
Nei pazienti con coartazione nativa o riparata è raccomandato il follow-up a tempo indefinito, comprensivo di imaging periodico dell'aorta con CCT/CMR ogni 3-5 anni (adattato in base alle condizioni cliniche e ai precedenti reperti).	I	B
La riparazione della coartazione o della ri-coartazione (chirurgica o endovascolare) è indicata nei pazienti ipertesi con un aumento del gradiente tra gli arti superiori e inferiori (ABI ridotto) rilevato con metodo non invasivo e confermato alla misurazione invasiva (gradiente picco-picco >20 mmHg), privilegiando l'impianto di stent se tecnicamente fattibile.	I	C
Nei pazienti con coartazione si raccomanda di misurare la BP ad entrambe le braccia e ad un arto inferiore.	I	C
Nei pazienti con coartazione si raccomanda di trattare l'ipertensione secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC.	I	C
Raccomandazioni per lo screening e la gestione della malattia polivascolare e dell'arteriopatia periferica associata a patologie cardiache		
Nei pazienti con PVD si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Nei pazienti con PAD e AF di nuova diagnosi con CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥ 2 si raccomanda la terapia anticoagulante a pieno dosaggio.	I	C
Nei pazienti sottoposti a TAVI si raccomanda lo screening per PAD ileo-femorale.	I	B

AAA, aneurisma dell'aorta addominale; AAS, sindrome aortica acuta; ABI, indice caviglia-braccio; ACEI, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AD, dissezione aortica; ADD-RS, aortic dissection detection-risk score; AF, fibrillazione atriale; AHI, lunghezza dell'aorta indicizzata; ALL, ischemia acuta degli arti; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; ASI, diametro dell'aorta indicizzato; BAV, valvola aortica bicuspid; BB, beta-bloccante; BP, pressione arteriosa; CCT, tomografia computerizzata cardiovascolare; CEA, endoarteriectomia carotidea; CEUS, ecografia con mezzo di contrasto; CHA₂DS₂-VASC, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CLTI, ischemia cronica critica degli arti; CMR, risonanza magnetica cardiovascolare; CS, stenosi carotidea; CTA, angio-tomografia computerizzata; CV, cardiovascolare; CVRF, fattori di rischio cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; DTA, aorta toracica discendente; DUS, eco-Doppler; ECG, elettrocardiogramma; ECST, European Carotid Surgery Trial; ESC, Società Europea di Cardiologia; FDR, parente di primo grado; FL, falso lume; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HTAD, patologia dell'aorta toracica a carattere ereditario; ICA, arteria carotide interna; IMH, ematoma intramurale; i.v., per via endovenosa; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; LSA, arteria succlavia sinistra; MACE, eventi cardiaci avversi maggiori; MAP, pressione arteriosa sistolica; MFS, sindrome di Marfan; MHV, protesì valvolare meccanica; MI, infarto miocardico; MRA, angio-risonanza magnetica; NASCET, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; OMT, terapia medica ottimale; PAAD, patologie delle arterie periferiche e dell'aorta; PAD, arteriopatia periferica; PAU, ulcera aterosclerotica penetrante; PCSK9, propeptina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; PVD, malattia polivascolare; RAS, stenosi dell'arteria renale; QoL, qualità di vita; SAPT, singola terapia antiaggregante; SBP, pressione arteriosa sistolica; SCL, ischemia del midollo spinale; SET, esercizio fisico sotto supervisione; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SMA, arteria mesenterica superiore; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TAA, aneurisma dell'aorta toracica; TAAA, aneurisma dell'aorta toraco-addominale; TAAD, dissezione aortica di tipo A; TAD, malattia dell'aorta toracica; TAI, lesione traumatica dell'aorta; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TBAD, dissezione aortica di tipo B; TBI, indice alluce-braccio; TEE, ecografia transesofagea; TEVAR/EVAR, riparazione endovascolare dell'aorta toracica/di aneurisma aortico; TP, pressione all'al-luce; TS, sindrome di Turner; TTE, ecocardiografia transtoracica; vEDS, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare; VKA, antagonista della vitamina K.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

16. TABELLE DELLE EVIDENZE

Le tabelle delle evidenze sono disponibili online sul sito dello *European Heart Journal*.

17. BIBLIOGRAFIA

- van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2010;31:992–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp553>
- Dolmazi OB, El Mathari S, Driessen AHG, Klautz RJM, Poelmann RE, Lindeman JHN, et al. Are thoracic aortic aneurysm patients at increased risk for cardiovascular diseases? *J Clin Med* 2023;12:272. <https://doi.org/10.3390/jcm12010272>
- Tully L, Gianos E, Vani A, Guo Y, Balakrishnan R, Schwartzbard A, et al. Suboptimal risk factor control in patients undergoing elective coronary or peripheral percutaneous intervention. *Am Heart J* 2014;168:310–6.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.05.011>
- Saratzis A, Jaspers NEM, Gwilym B, Thomas O, Tsui A, Lefroy R, et al. Observational study of the medical management of patients with peripheral artery disease. *Br J Surg* 2019;106:1168–77. <https://doi.org/10.1002/bjs.11214>
- McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157–62. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2157>
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1654–60. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223482>
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>
- Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1647–53. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223480>
- Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:267–78. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.05.001>
- Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Lin J, Chen Y, Jiang N, Li Z, Xu S. Burden of peripheral artery disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:868370. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868370>
- GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators. Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet Glob Health* 2023;11:e1553–65. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00355-8)
- Liu W, Yang C, Chen, Lei F, Qin J-J, Liu H, et al. Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: results from the Global Burden of Disease study 2019. *Atherosclerosis* 2022;347:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.002>
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke* 2023;54:1330–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040073>
- Summers KL, Kerut EK, Sheahan CM, Sheahan MG, III. Evaluating the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United States through a national screening database. *J Vasc Surg* 2021;73:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.03.046>
- Behrendt CA, Thomalla G, Rimmele DL, Petersen EL, Twerenbold R, Debus ES, et al. Editor's choice—prevalence of peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and risk factors in the Hamburg city health study: a cross sectional analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:590–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.01.002>
- Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonney-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:522–32. <https://doi.org/10.1177/2048872619858285>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res* 2021;128:1818–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
- Pabon M, Cheng S, Altin SE, Sethi SS, Nelson MD, Moreau KL, et al. Sex differences in peripheral artery disease. *Circ Res* 2022;130:496–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320702>
- Khawaja T, Janus SE, Tashtish N, Janko M, Baeza C, Gilkeson R, et al. Prevalence of thoracic aortic aneurysm in patients referred for no/low-charge coronary artery calcium scoring: insights from the CLARIFY registry. *Am J Prev Cardiol* 2022;12:100378. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100378>
- Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH, Frost L, Lambrechtsen J, Busk M, et al. Population-based risk factors for ascending, arch, descending, and abdominal aortic dilations for 60–74-year-old individuals. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:201–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.094>
- Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:331–48. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>
- Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018;258:243–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.145>
- Burger PM, Pradhan AD, Dorresteijn JAN, Koudstaal S, Teraa M, de Borst GJ, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular events and mortality in patients with various cardiovascular disease locations. *Am J Cardiol* 2023;197:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.03.025>
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
- Parkkila K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiömäki J, Kesäniemi YA, Ukkola O. Carotid and femoral bruits as cardiovascular risk indicators in a middle-aged Finnish population: a 20-year prospective study. *PLoS One* 2022;17:e0278901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278901>
- Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1587–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60691-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60691-1)
- Charry D, Gouskova N, Meyer ML, Ring K, Nambi V, Heiss G, et al. Arterial stiffness and contralateral differences in blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:878–84. <https://doi.org/10.1111/jch.14493>
- Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.055>
- Marcovina SM, Shapiro MD. Measurement of lipoprotein(a): a once in a lifetime opportunity. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:629–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.053>
- Arndt H, Nordanstig J, Bertges DJ, Budtz-Lilly J, Venermo M, Espada CL, et al. A Delphi consensus on patient reported outcomes for registries and trials including patients with intermittent claudication: recommendations and reporting standard. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;64:526–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.08.011>
- Ryder JA, Narcisse D, Cosiano M, Tanaka J, McDermott MM, Treat-Jacobson DJ, et al. Patient-reported outcome measures in symptomatic, non-limb-threatening peripheral artery disease: a state-of-the-art review. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e011320. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.011320>
- Raja A, Spertus J, Yeh RW, Secemsky EA. Assessing health-related quality of life among patients with peripheral artery disease: a review of the literature and focus on patient-reported outcome measures. *Vasc Med* 2021;26:317–25. <https://doi.org/10.1177/1358863x20977016>
- Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal exercise programs for patients with peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e10–33. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000623>
- Poku E, Duncan R, Keetharuth A, Essat M, Phillips P, Woods HB, et al. Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of psychometric properties. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:161. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0563-y>
- Mays RJ, Casserly IP, Kohrt WM, Ho PM, Hiatt WR, Nehler MR, et al. Assessment of functional status and quality of life in claudication. *J Vasc Surg* 2011;53:1410–21. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.11.092>
- Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, Criqui MH, Treat-Jacobson D, McDermott MM, et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the peripheral arterial disease awareness, risk, and treatment: new resources for survival (PARTNERS) program. *Vasc Med* 2008;13:15–24. <https://doi.org/10.1177/1358863x07084911>
- Harwood AE, King S, Totty J, Smith GE, Vanicek N, Chetter IC. A systematic review of muscle morphology and function in intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2017;66:1241–57. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.106>

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

42. Schieber MN, Hasenkamp RM, Pipinos II, Johanning JM, Stergiou N, De-Spiegelaere HK, et al. Muscle strength and control characteristics are altered by peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2017;66:178–86.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.01.051>
43. Gohil RA, Mockford KA, Mazari F, Khan J, Vanicek N, Chetter IC, et al. Balance impairment, physical ability, and its link with disease severity in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 2013;27:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.05.005>
44. Mockford KA, Mazari FA, Jordan AR, Vanicek N, Chetter IC, Coughlin PA. Computerized dynamic posturography in the objective assessment of balance in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 2011;25:182–90. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.07.021>
45. Gardner AW, Montgomery PS. Impaired balance and higher prevalence of falls in subjects with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M454–8. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.7.m454>
46. McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, Guralnik JM, Tian Lu, Liao Y, et al. Leg symptom categories and rates of mobility decline in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1256–62. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02941.x>
47. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004;292:453–61. <https://doi.org/10.1001/jama.292.4.453>
48. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Depressive symptoms and lower extremity functioning in men and women with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med* 2003;18:461–7. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20527.x>
49. Ramirez JL, Drudi LM, Grenon SM. Review of biologic and behavioral risk factors linking depression and peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018;23:478–88. <https://doi.org/10.1177/1358863X18773161>
50. Golledge J, Leicht AS, Yip L, Rowbotham SE, Pinchbeck J, Jenkins JS, et al. Relationship between disease specific quality of life measures, physical performance, and activity in people with intermittent claudication caused by peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:957–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.02.006>
51. Gardner AW, Montgomery PS, Wang M, Xu C. Predictors of health-related quality of life in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2018;68:1126–34. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.12.074>
52. McDermott MM, Tian L, Liu K, Guralnik JM, Ferrucci L, Tan J, et al. Prognostic value of functional performance for mortality in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1482–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.034>
53. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Ferrucci L, Liu K, Liao Y, et al. Baseline functional performance predicts the rate of mobility loss in persons with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:974–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.030>
54. Sprengers RW, Teraa M, Moll FL, de Wit GA, van der Graaf Y, Verhaar MC. Quality of life in patients with no-option critical limb ischemia underlines the need for new effective treatment. *J Vasc Surg* 2010;52:843–9.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.057>
55. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 1962;27:645–58.
56. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101–9. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90150-I](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90150-I)
57. Birkett ST, Harwood AE, Caldwell E, Ibbegazene S, Ingle L, Pymer S. A systematic review of exercise testing in patients with intermittent claudication: a focus on test standardisation and reporting quality in randomised controlled trials of exercise interventions. *PLoS One* 2021;16:e0249277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249277>
58. Harwood AE, Pymer S, Ingle L, Doherty P, Chetter IC, Parmenter B. Exercise training for intermittent claudication: a narrative review and summary of guidelines for practitioners. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2020;6:e000897. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000897>
59. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Beckman JA, Burt MA, Creager MA, Ehrman JK, et al. Implementation of supervised exercise therapy for patients with symptomatic peripheral artery disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e700–10. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000727>
60. Hiatt WR, Rogers RK, Brass EP. The treadmill is a better functional test than the 6-minute walk test in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2014;130:69–78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.007003>
61. Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM, Candel MJM, Prins MH, Teijink JAW. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis. *J Vasc Surg* 2009;50:322–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.01.042>
62. Mazzolai L, Belch J, Venermo M, Aboyans V, Brodmann M, Bura-Rivière A, et al. Exercise therapy for chronic symptomatic peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2024;45:1303–21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad734>
63. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Kibbe MR, Ferrucci L. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2014;130:61–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.007002>
64. McDermott MM, Ades PA, Dyer A, Guralnik JM, Kibbe M, Criqui MH. Corridor-based functional performance measures correlate better with physical activity during daily life than treadmill measures in persons with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2008;48:1231–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.050>
65. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.166.1.at1102>
66. Verdjik LB, van Loon L, Meijer K, Savelberg HH. One-repetition maximum strength test represents a valid means to assess leg strength in vivo in humans. *J Sports Sci* 2009;27:59–68. <https://doi.org/10.1080/02640410802428089>
67. Ritti-Dias RM, Basyches M, Câmara L, Puech-Leao P, Battistella L, Wołosker N. Test-retest reliability of isokinetic strength and endurance tests in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:275–8. <https://doi.org/10.1177/1358863x10371415>
68. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85–94. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.m85>
69. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556–62. <https://doi.org/10.1056/nejm199503023320902>
70. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:e223–393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.004>
71. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
72. de Heer F, Gökalp AL, Kluijn J, Takkenberg JMM. Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67:37–43. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0830-9>
73. Chaddha A, Kline-Rogers E, Braverman AC, Erickson SR, Jackson EA, Franklin BA, et al. Survivors of aortic dissection: activity, mental health, and sexual function. *Clin Cardiol* 2015;38:652–9. <https://doi.org/10.1002/clc.22418>
74. Andonian C, Freilinger S, Achenbach S, Ewert P, Gundlach U, Kaemmerer H, et al. Quality of life in patients with Marfan syndrome: a cross-sectional study of 102 adult patients. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11:602–10. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-692>
75. Vanem TT, Rand-Hendriksen S, Brunborg C, Geiran OR, Røe C. Health-related quality of life in Marfan syndrome: a 10-year follow-up. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:376. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01633-4>
76. Cervin A, Wanhainen A, Björck M. Popliteal aneurysms are common among men with screening detected abdominal aortic aneurysms, and prevalence correlates with the diameters of the common iliac arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:67–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.07.042>
77. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO), the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
78. Ichihashi S, Desormais I, Hashimoto T, Magne J, Kichikawa K, Aboyans V. Accuracy and reliability of the ankle brachial index measurement using a multi-cuff oscillometric device versus the Doppler method. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;60:462–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.06.013>
79. 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* 2012;126:2890–909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcb>
80. Høyer C, Strandberg J, Overvad Jordansen MK, Zacho HD. The ability of the toe-brachial index to predict the outcome of treadmill exercise testing in patients with a normal resting ankle-brachial index. *Ann Vasc Surg* 2020;64:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.10.041>
81. Godet R, Bruneau A, Vielle B, Vincent F, Le Tourneau T, Carre F, et al. Post-exercise ankle blood pressure and ankle to brachial index after heavy load bicycle exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:2144–52. <https://doi.org/10.1111/sms.13234>
82. van Langen H, van Gorp J, Rubbens L. Interobserver variability of ankle-brachial index measurements at rest and post exercise in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2009;14:221–6. <https://doi.org/10.1177/1358863x08101017>
83. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006;11:29–33. <https://doi.org/10.1191/1358863x06vm6630a>
84. Abraham P, Desvaux B, Saumet JL. Ankle-brachial index after maximum

- exercise in treadmill and cycle ergometers in athletes. *Clin Physiol* 1998;18:321–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.1998.00100.x>
85. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PELM, Kitslaar PJEHM, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1401–5. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00275-2](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00275-2)
86. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;91:686–93.
87. Laing S, Greenhalgh RM. The detection and progression of asymptomatic peripheral arterial disease. *Br J Surg* 2005;70:628–30. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800701017>
88. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FG, 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* 2008;300:197–208. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>
89. Criqui RH, McClelland RL, McDermott MM, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.060>
90. Herraiz-Adillo A, Caverio-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020;315:81–92. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.026>
91. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016;21:382–9. <https://doi.org/10.1177/1358863x16645854>
92. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Asano M, et al. Toe-brachial index is associated more strongly with albuminuria or glomerular filtration rate than ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2012;35:745–9. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.16>
93. Dachun X, Jue L, Liling Z, Xu Y, Hu D, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle—brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010;15:361–9. <https://doi.org/10.1177/1358863x10378376>
94. Morimoto S, Nakajima F, Yurugi T, Morita T, Jo F, Nishikawa M, et al. Risk factors of normal ankle-brachial index and low toe-brachial index in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009;13:103–7. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00663.x>
95. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 1993;36:615–21. <https://doi.org/10.1007/bf00404070>
96. Carter SA, Lezak JD. Digital systolic pressures in the lower limb in arterial disease. *Circulation* 1971;43:905–14. <https://doi.org/10.1161/01.cir.43.6.905>
97. Watanabe Y, Masaki H, Kojima K, Tanemoto K. Toe-brachial index in the second toe: substitutability to toe-brachial index in the great toe and ankle-brachial index. *Ann Vasc Dis* 2016;9:300–6. <https://doi.org/10.3400/avd.0a.16-00078>
98. Pérez-Martin A, Meyer G, Demattei C, Böge G, Laroche J-P, Quéré I, et al. Validation of a fully automatic photoplethysmographic device for toe blood pressure measurement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:515–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.06.008>
99. Hoyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;58:231–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.03.044>
100. Monti M, Calanca L, Alatri A, Mazzolai L. Accuracy of in-patients ankle-brachial index measurement by medical students. *Vasa* 2016;45:43–8. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000494>
101. Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:25–9. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0843>
102. Ray SA, Srodon PD, Taylor RS, Dormandy JA. Reliability of ankle:brachial pressure index measurement by junior doctors. *Br J Surg* 1994;81:188–90. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810208>
103. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2017;135:e726–79. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>
104. Stivalet O, Paisant A, Belabbas D, Omarjee L, Le Faucheur A, Landreau P, et al. Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One* 2019;14:e0219082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219082>
105. Abraham P, Picquet J, Vielle B, Sigaudou-Roussel D, Paisant-Thouveny F, Enon B, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements on the buttocks during exercise to detect proximal arterial ischemia: comparison with arteriography. *Circulation* 2003;107:1896–900. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000060500.60646.E0>
106. Yamamoto K, Miyata T, Onozuka A, Koyama H, Ohtsu H, Nagawa H. Plantar flexion as an alternative to treadmill exercise for evaluating patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:325–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.10.012>
107. Maufus M, Sevestre-Pietri MA, Sessa C, Pignon B, Egelhofer H, Dupas S, et al. Critical limb ischaemia and the response to bone marrow-derived cell therapy according to tcPO₂ measurement. *Vasa* 2017;46:23–8. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000590>
108. Leenstra B, Wijnand J, Verhoeven B, Koning O, Teraa M, Verhaar MC, et al. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. *Angiology* 2020;71:208–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719866958>
109. Ott A. Inflammation and transcutaneous measurement of oxygen pressure in dermatology. *Adv Exp Med Biol* 1987;220:79–82. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1927-6_14
110. Woo Y, Suh YJ, Lee H, Jeong E, Park SC, Yun SS, et al. TcPO₂ value can predict wound healing time in clinical practice of CLTI patients. *Ann Vasc Surg* 2023;91:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.11.020>
111. Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg* 2016;63:295–365.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.004>
112. Yamada T, Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, Iwata H, Takahashi M, et al. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs—comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg* 2008;47:318–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.045>
113. Noori N, Haruno L, Schroeder I, Vrahas M, Little M, Moon C, et al. Pre-operative transcutaneous oxygen perfusion measurements in predicting atraumatic wound healing after major lower extremity amputation. *Orthopedics* 2022;45:174–80. <https://doi.org/10.3928/01477447-20220128-05>
114. Nishio H, Minakata K, Kawaguchi A, Kumagai M, Ikeda T, Shimizu A, et al. Transcutaneous oxygen pressure as a surrogate index of lower limb amputation. *Int Angiol* 2016;35:565–72.
115. Sarin S, Shami S, Shields DA, Scurr JH, Smith PD. Selection of amputation level: a review. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:611–20. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80894-1](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80894-1)
116. Abraham P, Ramondou P, Hersant J, Sempore WY, Feuillay M, Henni S. Investigation of arterial claudication with transcutaneous oxygen pressure at exercise: interests and limits. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:218–23. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.03.003>
117. Abraham P, Gu Y, Guo L, Kroeger K, Ouedraogo N, Wennberg P, et al. Clinical application of transcutaneous oxygen pressure measurements during exercise. *Atherosclerosis* 2018;276:117–23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.023>
118. Colas-Ribas C, Signolet I, Henni S, Feuillay M, Gagnadoux F, Abraham P. High prevalence of known and unknown pulmonary diseases in patients with claudication during exercise oximetry: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4888. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004888>
119. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019;48:1–79. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834>
120. Schlager O, Francesconi M, Haumer M, Dick P, Sabeti S, Amighi J, et al. Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a 'real-world' setting. *J Endovasc Ther* 2007;14:452–9. <https://doi.org/10.1177/152660280701400404>
121. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 2007;334:1257. <https://doi.org/10.1136/bmj.39217.473275.55>
122. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Abovans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC Guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the working group on aorta and peripheral vascular diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1195–221. <https://doi.org/10.1093/ehjci/eyj103>
123. 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* 2007;11:iii–iv, xi–xiii, 1–184. <https://doi.org/10.3310/hta11200>
124. Rodway AD, Cheal D, Allan C, Pazos-Casal F, Hanna L, Field BCT, et al. Ankle Doppler for cuffless ankle brachial index estimation and peripheral artery disease diagnosis independent of diabetes. *J Clin Med* 2022;12:97. <https://doi.org/10.3390/jcm12010097>
125. Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, Fanelli F. Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:592–603. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0876-3>
126. Coffi SB, Ubbink DT, Zwiers I, van Gurp JA, Legemate DA. Improved assessment of the hemodynamic significance of borderline iliac stenoses with use of hyperemic duplex scanning. *J Vasc Surg* 2002;36:575–80. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.126086>
127. Elsmann BH, Legemate DA, de Vos HJ, Mali WP, Eikelboom BC. Hyperaemic colour duplex scanning for the detection of aortoiliac stenoses. A comparative study with intra-arterial pressure measurement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:462–7. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80125-6](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80125-6)
128. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology working group on aorta and peripheral vascular diseases and the European

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1971–84. <https://doi.org/10.1177/2047487319846999>
129. Golemati S, Cokkinos DD. Recent advances in vascular ultrasound imaging technology and their clinical implications. *Ultrasonics* 2022;119:106599. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2021.106599>
 130. Itoga NK, Minami HR, Chelvakumar M, Pearson K, Mell MM, Bendavid E, et al. Cost-effectiveness analysis of asymptomatic peripheral artery disease screening with the ABI test. *Vasc Med* 2018;23:97–106. <https://doi.org/10.1177/1358863X17745371>
 131. 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* 2013;29:492–8. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.014>
 132. Hashimoto T, Ichihashi S, Iwakoshi S, Kichikawa K. Combination of pulse volume recording (PVR) parameters and ankle-brachial index (ABI) improves diagnostic accuracy for peripheral arterial disease compared with ABI alone. *Hypertens Res* 2016;39:430–4. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.13>
 133. Tehan PE, Bray A, Chuter VH. Non-invasive vascular assessment in the foot with diabetes: sensitivity and specificity of the ankle brachial index, toe brachial index and continuous wave Doppler for detecting peripheral arterial disease. *J Diabetes Complications* 2016;30:155–60. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.019>
 134. Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat* 2014;27:748–56. <https://doi.org/10.1002/ca.22295>
 135. Dagenais F. Anatomy of the thoracic aorta and of its branches. *Thorac Surg Clin* 2011;21:219–27. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2010.12.004>
 136. Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP, et al. Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standards for type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2020;109:959–81. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.10.005>
 137. Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, Galuppo V, Cuéllar H, Laynez A, Gutiérrez L, et al. Multimodality assessment of ascending aortic diameters: comparison of different measurement methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:819–26.e4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.04.006>
 138. Saura D, Dulgheru R, Caballero L, Bernard A, Kou S, Gonjilashvili N, et al. Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:167–79. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev053>
 139. Bons LR, Duijnhouwer AL, Boccia S, van den Hoven AT, van der Vlugt MJ, Chelu RG, et al. Intermodality variation of aortic dimensions: how, where and when to measure the ascending aorta. *Int J Cardiol* 2019;276:230–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.067>
 140. Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas M-C, Detaint D, Arnoult F, et al. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol* 2015;184:22–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.086>
 141. Matthews EO, Pinchbeck J, Elmore K, Jones RE, Moxon JV, Gollidge J. The reproducibility of measuring maximum abdominal aortic aneurysm diameter from ultrasound images. *Ultrasound J* 2021;13:13. <https://doi.org/10.1186/s13089-021-00211-z>
 142. Bonnafy T, Lacroix P, Desormais I, Labrunie A, Marin B, Leclerc A, et al. Reliability of the measurement of the abdominal aortic diameter by novice operators using a pocket-sized ultrasound system. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:644–50. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.08.004>
 143. Fitzgerald BT, Kwon A, Scalia GM. The new dimension in aortic measurements—use of the inner edge measurement for the thoracic aorta in Australian patients. *Heart Lung Circ* 2015;24:1104–10. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.05.001>
 144. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic root measurement by cardiovascular magnetic resonance: specification of planes and lines of measurement and corresponding normal values. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:104–13. <https://doi.org/10.1161/circimaging.108.768911>
 145. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, Peluso D, Bianco LD, Piasentini E, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:415–22. <https://doi.org/10.1093/ehjci/etj173>
 146. Vis JC, Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, Galian-Gay L, Granato C, Guala A, et al. Implications of asymmetry and valvular morphology on echocardiographic measurements of the aortic root in bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:105–12. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.08.004>
 147. Ghulam Ali S, Fusini L, Dalla Cia A, Tamborini G, Gripari P, Muratori M, et al. Technological advancements in echocardiographic assessment of thoracic aortic dilatation: head to head comparison among multidetector computed tomography, 2-dimensional, and 3-dimensional echocardiography measurements. *J Thorac Imaging* 2018;33:232–9. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000330>
 148. Mendoza DD, Kochar M, Devereux RB, Basson CT, Min JK, Holmes K, et al. Impact of image analysis methodology on diagnostic and surgical classification of patients with thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2011;92:904–12. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.03.130>
 149. Campens L, Demulier L, De Groot K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol* 2014;114:914–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.024>
 150. Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H. Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. *J Vasc Surg* 1993;17:596–601. <https://doi.org/10.1067/mva.1993.39525>
 151. Kim H, Kwon TW, Choi E, Jeong S, Kim H-K, Han Y, et al. Aortolilac diameter and length in a healthy cohort. *PLoS One* 2022;17:e0268077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268077>
 152. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645–58. <https://doi.org/10.1093/ehjcard/ehq056>
 153. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1938–50. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.140>
 154. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Roselli EE, Johnston D, Hammer D, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with a trileaflet aortic valve and a dilated aorta. *Circulation* 2016;134:1724–37. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022995>
 155. Wu J, Zafar MA, Li Y, Saeyeldin A, Huang Y, Zhao R, et al. Ascending aortic length and risk of aortic adverse events: the neglected dimension. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1883–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.078>
 156. Pham MHC, Ballegaard C, de Knecht MC, Sigvardsen PE, Sørgaard MH, Fuchs A, et al. Normal values of aortic dimensions assessed by multidetector computed tomography in the Copenhagen general population study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:939–48. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ezj012>
 157. Davis AE, Lewandowski AJ, Holloway CJ, Ntusi NAB, Banerjee R, Nethononda R, et al. Observational study of regional aortic size referenced to body size: production of a cardiovascular magnetic resonance nomogram. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:9. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-16-9>
 158. Braley KT, Tang X, Makil ES, Borroughs-Ray D, Collins RT. The impact of body weight on the diagnosis of aortic dilation—misdiagnosis in overweight and underweight groups. *Echocardiography* 2017;34:1029–34. <https://doi.org/10.1111/echo.13565>
 159. Evangelista A, Sitges M, Jondeau G, Nijveldt R, Pepi M, Cuellar H, et al. Multimodality imaging in thoracic aortic diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiology working group on aorta and peripheral vascular diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:e65–85. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead024>
 160. Macdonald DB, Hurrell C, Costa AF, McInnes MDF, O'Malley ME, Barrett B, et al. Canadian Association of Radiologists Guidance on contrast associated acute kidney injury. *Can Assoc Radiol J* 2022;73:499–514. <https://doi.org/10.1177/08465371221083970>
 161. Committee opinion no. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e210–6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002355>
 162. von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Diekmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med* 2004;116:73–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.030>
 163. Nazerian P, Pivetta E, Veglia S, Cavigli E, Mueller C, de Matos Soeiro A, et al. Integrated use of conventional chest radiography cannot rule out acute aortic syndromes in emergency department patients at low clinical probability. *Acad Emerg Med* 2019;26:1255–65. <https://doi.org/10.1111/acem.13819>
 164. Hartnell GG, Wakeley CJ, Tottle A, Papouchado M, Wilde RP. Limitations of chest radiography in discriminating between aortic dissection and myocardial infarction: implications for thrombolysis. *J Thorac Imaging* 1993;8:152–5. <https://doi.org/10.1097/00005382-199321000-00008>
 165. Evangelista A, Avegliano G, Aguiar R, Cuellar H, Igual A, Gonzalez-Alujas T, et al. Impact of contrast-enhanced echocardiography on the diagnostic algorithm of acute aortic dissection. *Eur Heart J* 2010;31:472–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp050>
 166. Litmanovich D, Bankier AA, Cantin L, Raptopoulos V, Boisselle PM. CT and MRI in diseases of the aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:928–40. <https://doi.org/10.2214/ajr.08.2166>
 167. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning W, Pohost G, Rademakers F, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727–65. <https://doi.org/10.1081/jcmr.200038581>
 168. Yoshioka K, Tanaka R. MRI and MRA of aortic disease. *Ann Vasc Dis* 2010;3:196–201. <https://doi.org/10.3400/avd.sasdi10003>
 169. Fadel BM, Mohty D, Kazzi BE, Alamro B, Arshi F, Mustafa M, et al. Ultrasound imaging of the abdominal aorta: a comprehensive review. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:1119–36. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.06.012>
 170. Bhavne NM, Nienaber CA, Clough RE, Eagle KA. Multimodality imaging of thoracic aortic diseases in adults. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:902–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.009>
 171. Goldstein SA, Evangelista A, Abbasa S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:119–82. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.015>

172. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
173. Bossone E, Czerny M, Lerakis S, Rodríguez-Palmares J, Kukar N, Raniere B, et al. Imaging and biomarkers in acute aortic syndromes: diagnostic and prognostic implications. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100654. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100654>
174. Bossone E, LaBounty TM, Exler KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J* 2018;39:739–49d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx319>
175. Vardhanabhuti V, Nicol E, Morgan-Hughes G, Roobottom CA, Roditi G, Hamilton MCK, et al. Recommendations for accurate CT diagnosis of suspected acute aortic syndrome (AAS)—on behalf of the British Society of Cardiovascular Imaging (BSCI)/British Society of Cardiovascular CT (BSCCT). *Br J Radiol* 2016;89:20150705. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150705>
176. Carstensen M, Keer D, Rempel J, Jeon P, Barrett B. Prevalence of risk factors for contrast-induced nephrotoxicity in outpatients undergoing intravenous contrast-enhanced computed tomography studies. *Can Assoc Radiol J* 2012;63:177–82. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2010.12.004>
177. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072149>
178. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17:175–87. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.021>
179. Dwyerfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll C-J, Ebbens T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:72. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0174-5>
180. Rodríguez-Palmares JF. Genetics of bicuspid aortic valve: ready for clinical use? *Heart* 2022;108:1078–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320742>
181. Guala A, Teixido-Tura G, Dux-Santoy L, Granato C, Ruiz-Muñoz A, Valente F, et al. Decreased rotational flow and circumferential wall shear stress as early markers of descending aorta dilation in Marfan syndrome: a 4D flow CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:63. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0572-1>
182. Horowitz MJ, Kupsky DF, El-Said HG, Alshawabkeh L, Kligerman SJ, Hsiao A. 4D flow MRI quantification of congenital shunts: comparison to invasive catheterization. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2021;3:e200446. <https://doi.org/10.1148/ryct.2021200446>
183. Rizk J. 4D flow MRI applications in congenital heart disease. *Eur Radiol* 2021;31:1160–74. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07210-z>
184. Gupta SK, Ya'qoub L, Wimmer AP, Fisher S, Saeed IM. Safety and clinical impact of MRI in patients with non-MRI-conditional cardiac devices. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200086. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200086>
185. Munawar DA, Chan JEZ, Emami M, Kadhim K, Khokhar K, O'Shea C, et al. Magnetic resonance imaging in non-conditional pacemakers and implantable cardioverterdefibrillators: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2020;22:288–98. <https://doi.org/10.1093/europace/euz343>
186. Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:15–23. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ces215>
187. van der Geest KSM, Treglia G, Glaudemans A, Brouwer E, Sandovici M, Jamar F, et al. Diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT for treatment monitoring in large vessel vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3886–902. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05362-8>
188. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–43. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212649>
189. Forsythe RO, Dweck MR, McBride OMB, Vesey AT, Semple SI, Shah ASV, et al. (18)F-sodium fluoride uptake in abdominal aortic aneurysms: the SoFIA(3) study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:513–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.053>
190. Roque A, Pizzi MN. (18)F-FDG PET/CT: not only a promise for complex scenarios — let's talk about aortic grafts. *J Nucl Cardiol* 2022;29:2949–51. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02888-0>
191. Roque A, Pizzi MN, Fernández-Hidalgo N, Permanyer E, Cuellar-Calabria H, Romero-Farina G, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CT: 'normality' is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:24–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez222>
192. Pizzi MN, Roque A, Cuellar-Calabria H, Fernández-Hidalgo N, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. (18)F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valvulotomies: infective versus inflammatory patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1224–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.013>
193. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuellar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015;132:1113–26. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.015316>
194. Teraa M, Hazenberg CE, Houben IB, Trimarchi S, van Herwaarden JA. Important issues regarding planning and sizing for emergent TEVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2020;61:708–12. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.20.11571-4>
195. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32250-X)
196. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018;320:281–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
197. Normahani P, Burgess L, Norrie J, Epstein DM, Kandiyil N, Saratzis A, et al. Study protocol for a multicentre comparative diagnostic accuracy study of tools to establish the presence and severity of peripheral arterial disease in people with diabetes mellitus: the DM PAD study. *BMJ Open* 2022;12:e066950. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066950>
198. Ueshima D, Barioli A, Nai Fovino L, D'Amico G, Fabris T, Brenner SJ, et al. The impact of pre-existing peripheral artery disease on transcatheter aortic valve implantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;95:993–1000. <https://doi.org/10.1002/ccd.28335>
199. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1294–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581058>
200. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021;325:476–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26988>
201. AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, Darling RC, Duncan AA, Forbes TL, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg* 2022;75:45–22S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.073>
202. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2021;20:193–202. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30484-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30484-1)
203. Paraskevas KI, Spence JD, Mikhailidis DP, Antignani PL, Glociczki P, Eckstein H-H, et al. Why do guidelines recommend screening for abdominal aortic aneurysms, but not for asymptomatic carotid stenosis? A plea for a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2023;371:406–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.045>
204. Kobo O, Saada M, von Birgelen C, Tonino PAL, Íñiguez-Romo A, Fröbert O, et al. Impact of multisite artery disease on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis from the e-Ultimaster registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;9:417–26. <https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcac043>
205. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS trial: net clinical benefit of low-dose rivaroxaban plus aspirin as compared with aspirin in patients with chronic vascular disease. *Circulation* 2020;142:40–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048>
206. Del Giorno R, Reveilhac M, Stauffer I, Berthoud M, Mazzolai L, Depairon M, et al. A new score for improving cardiovascular risk prediction and prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33:1546–55. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.04.019>
207. Mehta A, Rigdon J, Tattersall MC, German CA, Barringer TA, Joshi PH, et al. Association of carotid artery plaque with cardiovascular events and incident coronary artery calcium in individuals with absent coronary calcification: the MESA. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e011701. <https://doi.org/10.1161/circimaging.120.011701>
208. Gephner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005179. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.005179>
209. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1263–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.056>
210. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, et al. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 2003;38:705–9. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00730-4](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00730-4)
211. Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, et al. Focused screening for occult carotid artery disease: patients with known heart disease are at high risk. *J Vasc Surg* 2004;39:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.07.008>
212. Yuo TH, Sidaoui J, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Revascularization of asymptomatic carotid stenosis is not appropriate in patients on dialysis. *J Vasc Surg* 2015;61:670–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.10.002>
213. Ramos MJ, González-Fajardo JA, Vaquero-Puerta C, Vallina-Victorero M, Vicente-Santiago M, Vaquero-Lorenzo F, et al. Asymptomatic carotid stenosis in patients with intermittent claudication: epidemiological study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;52:761–8.
214. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rollé F, Le Guyader A, Cautrès M, et al. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:90–5. <https://doi.org/10.1510/icvts.2004.092262>

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

215. Cornily JC, Le Saux D, Vinsonneau U, Bezon E, Le Ven F, Le Gal G, et al. Assessment of carotid artery stenosis before coronary artery bypass surgery. Is it always necessary? *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.008>
216. Johansson EP, Wester P. Carotid bruits as predictor for carotid stenoses detected by ultrasonography: an observational study. *BMC Neurol* 2008;8:23. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-23>
217. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;30:1045–51. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70042-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70042-x)
218. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJL, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1020–30. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30255-4)
219. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: past, present, and future. *Am J Med* 2019;132:1133–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.043>
220. Sogaard R, Lindholt JS. Cost-effectiveness of population-based vascular disease screening and intervention in men from the Viborg Vascular (VIVA) trial. *Br J Surg* 2018;105:1283–93. <https://doi.org/10.1002/bjs.10872>
221. Lindholt JS, Juul S, Fastang H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:750. <https://doi.org/10.1136/bmj.38369.620162.82>
222. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.38272.478438.55>
223. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The multicentre aneurysm screening study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11522-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11522-4)
224. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomised controlled study. *Br J Surg* 1995;82:1066–70. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800820821>
225. Duncan A, Maslen C, Gibson C, Hartshorne T, Farooqi A, Saratzis A, et al. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm in high-risk women. *Br J Surg* 2021;108:1192–8. <https://doi.org/10.1093/bjs/zna220>
226. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejlal A, Lambrechtsen J, Stefensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2208681>
227. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Handa A, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence of acute abdominal aortic aneurysms with projected impact of screening strategy. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001926. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001926>
228. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Handa A, Silver LE, Rothwell PM. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population. *Br J Surg* 2015;102:907–15. <https://doi.org/10.1002/bjs.9838>
229. Sprynger M, Willems M, Van Damme H, Drieghe B, Wautrecht JC, Moonen M. Screening program of abdominal aortic aneurysm. *Angiology* 2019;70:407–13. <https://doi.org/10.1177/0003319718824940>
230. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009;49:47–50; discussion 51. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.012>
231. Linné A, Forsberg J, Lindström D, Ideskog E, Hultgren R. Age at detection of abdominal aortic aneurysms in siblings of patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2016;63:883–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.057>
232. Abouyans V, Bataille V, Bliscaux P, Ederhy S, Filioli D, Hontont B, et al. Effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm during echocardiography. *Am J Cardiol* 2014;114:1100–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.024>
233. Hicks CW, Al-Qunaibet A, Ding N, Kwak L, Folsom AR, Tanaka H, et al. Symptomatic and asymptomatic peripheral artery disease and the risk of abdominal aortic aneurysm: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2021;333:32–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.016>
234. Benson RA, Poole R, Murray S, Moxey P, Loftus IM. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg* 2016;63:301–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.091>
235. Sciria CT, Osorio B, Wang J, Lu DY, Amin N, Vohra A, et al. Sex-based disparities in outcomes with abdominal aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2021;155:135–48. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.06.023>
236. Carter JL, Morris DR, Sherliker P, Clack R, Lam KBH, Halliday A, et al. Sex-specific associations of vascular risk factors with abdominal aortic aneurysm: findings from 1.5 million women and 0.8 million men in the United States and United Kingdom. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014748. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014748>
237. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2006;43:908–14; discussion 914. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.12.064>
238. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–96. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>
239. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, O'Donnell M, Hu W, Dagenais G, et al. Diet, cardiovascular disease, and mortality in 80 countries. *Eur Heart J* 2023;44:2560–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad269>
240. Wan D, Dehghan M, de Souza RJ, Ramasundarahettige C, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Dietary intake and cardiovascular outcomes in patients with chronic vascular disease: insights from the COMPASS trial cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:709–18. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad062>
241. Adegbola A, Behrendt CA, Zyriax BC, Windler E, Kreutzburg T. The impact of nutrition on the development and progression of peripheral artery disease: a systematic review. *Clin Nutr* 2022;41:49–70. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.005>
242. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
243. Amareno P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee B-C, et al. Benefit of targeting a LDL (low-density lipoprotein) cholesterol <70 mg/dL during 5 years after ischemic stroke. *Stroke* 2020;51:1231–9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.028718>
244. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2>
245. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–54; discussion 653–644. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.054>
246. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67394-1)
247. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park J-G, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:934–43. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30290-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30290-0)
248. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:914–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.085>
249. López-Laguna N, Martínez-González MA, Toledo E, Babio N, Sorlí JV, Ros E, et al. Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: the PREDIMED study. *Atherosclerosis* 2018;275:133–40. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.049>
250. Kaluza J, Stackelberg O, Harris HR, Akesson A, Björck M, Wolk A. Mediterranean diet is associated with reduced risk of abdominal aortic aneurysm in smokers: results of two prospective cohort studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:284–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.04.017>
251. Liu L, Yang Y. Nutritional management mode of early cardiac rehabilitation in patients with Stanford type A aortic dissection. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:2124636. <https://doi.org/10.1155/2022/2124636>
252. Lauret GJ, Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Scheltinga MR, Teijink JA. Physical activity monitoring in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:656–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.03.001>
253. Gardner AW, Addison O, Katzel LI, Montgomery PS, Prior SJ, Serra MC, et al. Association between physical activity and mortality in patients with claudication. *Med Sci Sports Exerc* 2021;53:732–9. <https://doi.org/10.1249/mss.00000000000002526>
254. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2008;47:117–22. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.033>
255. Gardner AW, Montgomery PS, Wang M, Shen B, Zhang S, Pomilla WA. Association between meeting physical activity time-intensity guidelines with ambulation, quality of life, and inflammation in claudication. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2022;42:E82–9. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000686>
256. Thijssen CGE, Bons LR, Gökalp AL, Van Kimmenade RRR, Mokhles MM, Pelliccia A, et al. Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:251–66. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1585807>
257. Delsart P, Maldonado-Kauffmann P, Bic M, Boudghene-Stambouli F, Sobocinski J, Juthier F, et al. Post aortic dissection: gap between activity recommendation and real life patients aerobic capacities. *Int J Cardiol* 2016;219:271–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.026>
258. Chaddha A, Eagle KA, Braverman AC, Kline-Rogers E, Hirsch AT, Brook R, et al. Exercise and physical activity for the post-aortic dissection patient: the clinician's conundrum. *Clin Cardiol* 2015;38:647–51. <https://doi.org/10.1002/clc.22481>
259. Chaddha A, Kline-Rogers E, Woznicki EM, Brook R, Housholder-Hughes S, Braverman AC, et al. Cardiology patient page. Activity recommendations for post-aortic dissection patients. *Circulation* 2014;130:e140–2. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005819>
260. Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health* 2013;127:435–41. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.12.021>

261. Wu CW, Chuang HY, Watanabe K, Wu P-S, Pan H-C, Wang C-L, et al. Association between secondhand smoke and peripheral arterial disease: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2022;95:1091–101. <https://doi.org/10.1007/s00420-022-01837-9>
262. Sode BF, Nordestgaard BG, Gronbaek M, Dahl M. Tobacco smoking and aortic aneurysm: two population-based studies. *Int J Cardiol* 2013;167:2271–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.003>
263. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. Risk factors for abdominal aortic aneurysm in population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2805. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122805>
264. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003;38:329–34. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00136-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00136-8)
265. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69249-0)
266. Mahtta D, Ramsey D, Krittawong C, Al Rifai M, Khurram N, Samad Z, et al. Recreational substance use among patients with premature atherosclerotic cardiovascular disease. *Heart* 2021;107:650–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318119>
267. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>
268. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
269. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;5:CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>
270. Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ, Hamburg NM, Fetterman JL, Ichinose F, et al. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:703–28. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001160>
271. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, Bullen C, Hajek P, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub8>
272. Travis N, Knoll M, Cadham CJ, Cook S, Warner KE, Fleischer NL, et al. Health effects of electronic cigarettes: an umbrella review and methodological considerations. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:9054. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159054>
273. Abbott AJ, Reibel YG, Arnett MC, Marka N, Drake MA. Oral and systemic health implications of electronic cigarette usage as compared to conventional tobacco cigarettes: a review of the literature. *J Dent Hyg* 2023;97:21–35.
274. Hamann SL, Kungskulniti N, Charoenta N, Kasemsup V, Ruangkanchanasetr S, Jongkhajornpong P. Electronic cigarette harms: aggregate evidence shows damage to biological systems. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:6808. <https://doi.org/10.3390/ijerph20196808>
275. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1552–66. <https://doi.org/10.1177/204720472320941993>
276. Goldman RE, Parker DR, Eaton CB, Borkan JM, Gramling R, Cover RT, et al. Patients' perceptions of cholesterol, cardiovascular disease risk, and risk communication strategies. *Ann Fam Med* 2006;4:205–12. <https://doi.org/10.1370/afm.534>
277. Howarth M, Lister C. Social prescribing in cardiology: rediscovering the nature within us. *Br J Card Nurs* 2019;14:1–9. <https://doi.org/10.12968/bjca.2019.0036>
278. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system—REACH VA. *Arch Intern Med* 2011;171:353–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.548>
279. Martire LM, Schulz R, Keefe FJ, Rudy TE, Starz TW. Couple-oriented education and support intervention for osteoarthritis: effects on spouses' support and responses to patient pain. *Fam Syst Health* 2008;26:185–95. <https://doi.org/10.1037/1091-7527.26.2.185>
280. Morris SM, King C, Turner M, Payne S. Family carers providing support to a person dying in the home setting: a narrative literature review. *Palliat Med* 2015;29:487–95. <https://doi.org/10.1177/0269216314565706>
281. Ventura AD, Burney S, Brooker J, Fletcher J, Ricciardelli L. Home-based palliative care: a systematic literature review of the self-reported unmet needs of patients and carers. *Palliat Med* 2014;28:391–402. <https://doi.org/10.1177/0269216313511141>
282. Reynolds CF, III, Jeste DV, Sachdev PS, Blazer DG. Mental health care for older adults: recent advances and new directions in clinical practice and research. *World Psychiatry* 2022;21:336–63. <https://doi.org/10.1002/wps.20996>
283. Katch H. The role of self-efficacy in cardiovascular disease self-management: a review of effective programs. *Patient Intelligence* 2010;2:33–4. <https://doi.org/10.2147/PI.S12624>
284. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, et al. The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events—study design. *Am Heart J* 2006;151:786.e1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.11.004>
285. Simons PC, Algra A, van de Laak MF, Grobbee DE, van der Graaf Y. Second manifestations of ARterial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol* 1999;15:773–81. <https://doi.org/10.1023/a:1007621514757>
286. Dorrestein JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJA, Steyerberg EW, Ridker PM, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart* 2013;99:866–72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303640>
287. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorrestein JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Massaro JM, et al. Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: the SMART-REACH model. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009217. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009217>
288. Hageman SHJ, McKay AJ, Ueda P, Gunn LH, Jernberg T, Hagström E, et al. Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm. *Eur Heart J* 2022;43:1715–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac056>
289. van Trier TJ, Souterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad318>
290. Wan D, Li V, Banfield L, Azab S, de Souza RJ, Anand SS, et al. Diet and nutrition in peripheral artery disease: a systematic review. *Can J Cardiol* 2022;38:672–80. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.01.021>
291. Sesso HD, Rist PM, Aragaki AK, Rautiainen S, Johnson LG, Friedenberg G, et al. Multivitamins in the prevention of cancer and cardiovascular disease: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2022;115:1501–10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac056>
292. Bondonno NP, Murray K, Cassidy A, Bondonno CP, Lewis JR, Croft KD, et al. Higher habitual flavonoid intakes are associated with a lower risk of peripheral artery disease hospitalizations. *Am J Clin Nutr* 2021;113:187–99. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa300>
293. Bapir M, Untracht GR, Cooke D, McVey JH, Skene SS, Campagnolo P, et al. Cocoa flavanol consumption improves lower extremity endothelial function in healthy individuals and people with type 2 diabetes. *Food Funct* 2022;13:10439–48. <https://doi.org/10.1039/d2fo02017c>
294. Fassora M, Calanca L, Jaques C, Mazzolai L, Kayser B, Lanzi S. Intensity-dependent effects of exercise therapy on walking performance and aerobic fitness in symptomatic patients with lower-extremity peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2022;27:158–70. <https://doi.org/10.1177/1358863x211034577>
295. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2020;324:2076–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17108>
296. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4: CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub5>
297. Krabbe B, Espinola-Klein C, Malyan N, Brodmann M, Mazzolai L, Belch JJJ, et al. Health effects of e-cigarettes and their use for smoking cessation from a vascular perspective. *Vasa* 2023;52:81–5. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001056>
298. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213feff>
299. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:627–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.03.042>
300. McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
301. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
302. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
303. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC,

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>
- 304.** Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
- 305.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000378>
- 306.** Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- 307.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53. <https://doi.org/10.1056/nejm20001203420301>
- 308.** Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:48–53. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.142240>
- 309.** Fudim M, Hopley CW, Huang Z, Kavanagh S, Rockhold FW, Baumgartner I, et al. Association of hypertension and arterial blood pressure on limb and cardiovascular outcomes in symptomatic peripheral artery disease: the EUCLID trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006512. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.120.006512>
- 310.** Thomas Manapurathe D, Krishna SM, Dewdney B, Moxon JV, Biros E, Golledge J. Effect of blood pressure lowering medications on leg ischemia in peripheral artery disease patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0178713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178713>
- 311.** Lu Y, Ballew SH, Tanaka H, Szklo M, Heiss G, Coresh J, et al. 2017 ACC/AHA blood pressure classification and incident peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:51–9. <https://doi.org/10.1177/2047487319865378>
- 312.** Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
- 313.** Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.033>
- 314.** Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005508. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005508.pub3>
- 315.** Kray JE, Dombrowski VY, Vogel TR. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:269–74. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S137698>
- 316.** Høgh A, Lindholt JS, Nielsen H, Jensen LP, Johnsen SP. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes following primary vascular surgery: a nationwide propensity score matched follow-up study. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:515–23. <https://doi.org/10.1177/1538574412455229>
- 317.** Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015;20:237–44. <https://doi.org/10.1177/1358863x15574321>
- 318.** Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01521-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01521-1)
- 319.** Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:481–9. <https://doi.org/10.5551/jat.27359>
- 320.** Carey RM, Wright JT, Jr, Taler SJ, Whelton PK. Guideline-driven management of hypertension: an evidence-based update. *Circ Res* 2021;128:827–46. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318083>
- 321.** Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1199–206. <https://doi.org/10.2215/cjn.11611113>
- 322.** Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li Ping, Tobe SW, Spence JD, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549–55. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.013>
- 323.** Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006;114:26–31. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.592733>
- 324.** Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>
- 325.** Mayr NP, Hapfelmeier A, Martin K, Kurz A, van der Starre P, Babik B, et al. Comparison of sedation and general anaesthesia for transcatheter aortic valve implantation on cerebral oxygen saturation and neurocognitive outcome. *Br J Anaesth* 2016;116:90–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aev294>
- 326.** Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001;154:236–44. <https://doi.org/10.1093/aje/154.3.236>
- 327.** Vogel TR, Dombrowski VY, Galiñanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:694–700. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.113.000274>
- 328.** Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080>
- 329.** Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR, et al. Statins and major adverse limb events in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:866–75. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709711>
- 330.** Su Z, Guo J, Gu Y. Pharmacotherapy in clinical trials for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221120423. <https://doi.org/10.1177/10760296221120423>
- 331.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- 332.** Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJG, Kastelein JJP, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation* 2016;134:1419–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>
- 333.** Clavijo LC, Caro J, Choi J, Caro JA, Tun H, Rowe V, et al. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (EvolPAD study). *Cardiovasc Revasc Med* 2023;55:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.04.020>
- 334.** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
- 335.** Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077>
- 336.** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- 337.** Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo K-K, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.073>
- 338.** Belch JJF, Brodmann M, Baumgartner I, Binder CJ, Casula M, Heiss C, et al. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease. *Vasa* 2021;50:401–11. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000969>
- 339.** Mønsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.002>
- 340.** Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, et al. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017;48:1788–94. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017343>
- 341.** Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44:2814–20. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001576>
- 342.** Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–63. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70058-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70058-4)
- 343.** Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061894>
- 344.** Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq452>
- 345.** Peng M, Dong H, Jiang X, Che W, Zou Y, Zhang Y, et al. A randomized unblinded trial to compare effects of intensive versus conventional lipid-lowering therapy in patients undergoing renal artery stenting. *J Cardiol* 2019;74:443–50. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2019.04.010>
- 346.** Vashist A, Heller EN, Brown EJ, Jr, Alhaddad IA. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J* 2002;143:559–64. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120769>
- 347.** Pan Z, Cui H, Wu N, Zhang H. Effect of statin therapy on abdominal aor-

tic aneurysm growth rate and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2020;67:503–10. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.03.036>

348. Salata K, Syed M, Hussain MA, de Mestral C, Greco E, Mamdani M, et al. Statins reduce abdominal aortic aneurysm growth, rupture, and perioperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008657. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.008657>

349. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:287–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.06.021>

350. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2013;112:1240–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.081>

351. Jovin IS, Duggal M, Ebusu K, Paek H, Oprea AD, Tranquilli M, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol* 2012;109:1050–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.038>

352. Skovbo Kristensen JS, Krasniqi L, Obel LM, Kavalionaitis E, Lissberg M, Lindholt JS. Exploring drug repurposing for treatment of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:570–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.11.037>

353. Rahman MN, Khan JA, Mazari FA, Mockford K, McCollum PT, Chetter IC. A randomized placebo controlled trial of the effect of preoperative statin use on matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in areas of low and peak wall stress in patients undergoing elective open repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2011;25:32–8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.06.006>

354. Periard D, Guessous I, Mazzolai L, Haesler E, Monney P, Hayoz D. Reduction of small infrarenal abdominal aortic aneurysm expansion rate by statins. *Vasa* 2012;41:35–42. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000161>

355. Angeloni E, Vitaterna A, Pirelli M, Refice S. Effects of statin therapy on ascending aorta aneurysms growth: a propensity-matched analysis. *Int J Cardiol* 2015;191:52–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.001>

356. Rowbotham SE, Krishna SM, Moran CS, Golledge J. Fenofibrate and telmisartan in the management of abdominal aortic aneurysm. *Curr Drug Targets* 2018;19:1241–6. <https://doi.org/10.2174/1389450119666171227224655>

357. Pinchbeck JL, Moxon JV, Rowbotham SE, Bourke M, Lazzaroni S, Morton SK, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of 24-week fenofibrate therapy on circulating markers of abdominal aortic aneurysm: outcomes from the FAME-2 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009866. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009866>

358. Lamb YN. Inclisiran: first approval. *Drugs* 2021;81:389–95. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>

359. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>

360. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>

361. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>

362. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019>

363. Gao JW, Hao QY, Gao M, Zhang K, Li X-Z, Wang J-F, et al. Triglyceride-glucose index in the development of peripheral artery disease: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:126. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01319-1>

364. Britton KA, Mukamal KJ, Ix JH, Siscovick DS, Newman AB, de Boer IH, et al. Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the cardiovascular health study. *Vasc Med* 2012;17:85–93. <https://doi.org/10.1177/1358863X11436195>

365. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Association of insulin resistance and inflammation with peripheral arterial disease: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Circulation* 2008;118:33–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721878>

366. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>

367. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7373.1139>

368. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>

369. Bhatt DS, Steg PG, Miller M, Brinton E, Jacobson T, Tardif J-C, et al. Abstract 10627: benefits of icosapent ethyl in patients with prior peripheral artery disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation* 2021;144:A10627. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10627

370. Kobayashi Y, Fujikawa T, Haruna A, Kawano R, Ozawa M, Haze T, et al. Omega-3 fatty acids reduce remnant-like lipoprotein cholesterol and improve

the ankle-brachial index of hemodialysis patients with dyslipidemia: a pilot study. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:75. <https://doi.org/10.3390/medicina60010075>

371. Dopheide JF, Veit J, Ramadani H, Adam L, Papac L, Vonbank A, et al. Adherence to statin therapy favours survival of patients with symptomatic peripheral artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:263–70. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz081>

372. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation* 2018;137:338–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032235>

373. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;42:4821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>

374. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

375. Lazzarini PA, Cramb SM, Golledge J, Morton JI, Magliano DJ, Van Netten JJ. Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. *Diabetologia* 2023;66:267–87. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05845-9>

376. Armstrong PA. Visceral duplex scanning: evaluation before and after artery intervention for chronic mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:386–92; discussion 393–384. <https://doi.org/10.1177/1531003507311802>

377. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>

378. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson A-M, Colombo M, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021;64:2001–11. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05478-4>

379. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>

380. Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, Reinecke H, et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;30:1117–22. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.033>

381. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1288–99. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>

382. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018;137:405–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032031>

383. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2023 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2022;41:4–31. <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>

384. Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J* 2021;42:2574–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>

385. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation* 2018;137:323–34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>

386. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

387. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (glucagon-like peptide 1) receptor agonists for stroke reduction in type 2 diabetes: a call to action for neurologists. *Stroke* 2022;53:1813–22. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038151>

388. Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, Goyal N, Palaioodimou L, Kosmidou M, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020;267:2117–22. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09813-4>

389. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, Lee C-C, Chien M-N, Leung C-H, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:15364. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4>

390. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65.

391. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616–25. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.20>

392. Tan S, Goudot G, Arnoux A, Tran Y, Maissoro H, Poenou G, et al. Occur-

- rence of major local lower limb events in type 2 diabetic patients with lower extremity arterial disease: impact of metformin. *Ann Vasc Surg* 2023;90:153–61. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.09.064>
- 393.** Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2021;42:2565–73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa777>
- 394.** Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431–7. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
- 395.** Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- 396.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- 397.** Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM19930303291401>
- 398.** McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dago-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- 399.** Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
- 400.** Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
- 401.** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- 402.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- 403.** Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
- 404.** Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
- 405.** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- 406.** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- 407.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- 408.** International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:385–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
- 409.** Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636–43. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>
- 410.** Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)
- 411.** Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–98. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
- 412.** Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, et al. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;178:108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>
- 413.** Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:589–610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>
- 414.** Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- 415.** Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé M-P, Blondeau L, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2021;37:776–85. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.006>
- 416.** Antonopoulos AS, Papanikolaou E, Vogiatzi G, Oikonomou E, Tousoulis D. Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018;39:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.11.001>
- 417.** Mills JL, Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220–34.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
- 418.** Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:156–70. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
- 419.** Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053–61. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865600>
- 420.** McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599–606. <https://doi.org/10.1001/jama.286.13.1599>
- 421.** Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185–91. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>
- 422.** Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024>
- 423.** Buso G, Aboyans V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:114–24. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
- 424.** Porras CP, Bots ML, Teraa M, van Doorn S, Vernooij RWM. Differences in symptom presentation in women and men with confirmed lower limb peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:602–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.039>
- 425.** Fereydooni A, Gorecka J, Dardik A. Using the epidemiology of critical limb ischemia to estimate the number of patients amenable to endovascular therapy. *Vasc Med* 2020;25:78–87. <https://doi.org/10.1177/1358863X19878271>
- 426.** Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1–109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
- 427.** Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:395–403. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.10.022>
- 428.** Hageman SHJ, de Borst GJ, Dorresteijn JAN, Bots ML, Westerink J, Asselbergs FW, et al. Cardiovascular risk factors and the risk of major adverse limb events in patients with symptomatic cardiovascular disease. *Heart* 2020;106:1686–92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316088>
- 429.** Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
- 430.** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
- 431.** Agnelli G, Belch JF, Baumgartner I, Giovass P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: a systematic review. *Atherosclerosis* 2020;293:94–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.012>
- 432.** Wijnand JGJ, van Koeven ID, Teraa M, Spreen MI, Mali WPTM, van Overhagen H, et al. Validation of randomized controlled trial-derived models for the prediction of postintervention outcomes in chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2020;71:869–79. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.195>
- 433.** Jaramillo EA, Smith EJT, Matthey ZA, Sanders KM, Hiramoto JS, Gasper WJ, et al. Racial and ethnic disparities in major adverse limb events persist for chronic limb threatening ischemia despite presenting limb threat severity after peripheral vascular intervention. *J Vasc Surg* 2023;77:848–57.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.10.043>
- 434.** Brizuela Sanz JA, Gonzalez Fajardo JA, Taylor JH, Río Solá L, Muñoz Moreno MF, Vaquero Puerta C, et al. Design of a new risk score in critical limb ischemia: the ERICVA model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:90–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.025>
- 435.** Kreutzburg T, Peters F, Kuchenbecker J, Marschall U, Lee R, Kriston L, et al. Editor's choice—the GermanVasc score: a pragmatic risk score predicts five year amputation free survival in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:248–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.11.013>
- 436.** Niazí K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower ex-

tremities. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:788–92. <https://doi.org/10.1002/ccd.20906>

437. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010680. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010680.pub2>

438. Aday AW, Kinlay S, Gerhard-Herman MD. Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018;23:541–8. <https://doi.org/10.1177/1358863X18781723>

439. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;23:116–25. <https://doi.org/10.1177/1358863X17751259>

440. Manu CA, Freedman B, Rashid H, Winkley K, Edmonds ME. Peripheral arterial disease located in the feet of patients with diabetes and foot ulceration demands a new approach to the assessment of ischemia. *Int J Low Extrem Wounds* 2022;21:397–404. <https://doi.org/10.1177/1534734620947979>

441. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of ankle pressure, systolic toe pressure, and transcutaneous oxygen pressure to predict major amputation after 1 year in the copart cohort. *Angiology* 2019;70:229–36. <https://doi.org/10.1177/0003319718793566>

442. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Folsom AR, Hirsch AT, Couper DJ, et al. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:310–20. <https://doi.org/10.1177/2047487313516564>

443. Wang FM, Yang C, Ballew SH, Kalbaugh CA, Meyer ML, Tanaka H, et al. Ankle-brachial index and subsequent risk of incident and recurrent cardiovascular events in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2021;336:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.028>

444. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg* 2014;60:1535–42. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.08.107>

445. Liette MD, Crisologo PA, Masadeh S, Yang SH, Bergmann CB, Caldwell CC, et al. A prospective analysis of the SVS WifI classification system to stratify immediate and 1-year patient outcomes. *J Foot Ankle Surg* 2023;62:661–5. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2023.02.003>

446. van Reijnen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's choice—the prognostic value of the WifI classification in patients with chronic limb threatening ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:362–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.040>

447. Eiberg JP, Gronvall Rasmussen JB, Hansen MA, Schroeder TV. Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:507–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.06.002>

448. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415–24. <https://doi.org/10.1001/jama.301.4.415>

449. Itoga NK, Kim T, Sailer AM, Fleischmann D, Mell MW. Lower extremity computed tomography angiography can help predict technical success of endovascular revascularization in the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg* 2017;66:835–43.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.031>

450. Selvin E, Hirsch AT. Contemporary risk factor control and walking dysfunction in individuals with peripheral arterial disease: NHANES 1999–2004. *Atherosclerosis* 2008;201:425–33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.002>

451. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17–23. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.003954>

452. Krishnamurthy V, Munir K, Rectenwald JE, Mansour A, Hans S, Eliason JL, et al. Contemporary outcomes with percutaneous vascular interventions for peripheral critical limb ischemia in those with and without poly-vascular disease. *Vasc Med* 2014;19:491–9. <https://doi.org/10.1177/1358863x14552013>

453. Penin-Grandes S, Lopez-Ortiz S, Maroto-Izquierdo S, Menéndez H, Pinto-Fraga J, Martín-Hernández J, et al. Winners do what they fear: exercise and peripheral arterial disease—an umbrella review. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:380–388. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad261>

454. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975–80.

455. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Singh MA. A systematic review of randomized controlled trials: walking versus alternative exercise prescription as treatment for intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2011;218:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.024>

456. Fakhry F, van de Luijckgaarden KM, Bax L, den Hoed PT, Hunink MGGM, Rouwet EV, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2012;56:1132–42. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.046>

457. Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015;45:231–44. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0261-z>

458. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD000990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub4>

459. Parmenter BJ, Mavros Y, Ritti Dias R, King S, Fiatarone Singh M. Resistance training as a treatment for older persons with peripheral artery disease: a

systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2020;54:452–61. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100205>

460. Perks J, Zaccardi F, Paterson C, Houghton JSM, Nickinson ATO, Pepper CJ, et al. Effect of high-pain versus low-pain structured exercise on walking ability in people with intermittent claudication: meta-analysis. *Br J Surg* 2022;109:686–94. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac134>

461. Guidon M, McGee H. Exercise-based interventions and health-related quality of life in intermittent claudication: a 20-year (1989–2008) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:140–54. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283377f08>

462. Parmenter BJ, Dieberg G, Phipps G, Smart NA. Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2015;20:30–40. <https://doi.org/10.1177/1358863x14559092>

463. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Peters RJG. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2015;61:512–8.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.08.070>

464. Harwood AE, Pymmer S, Ibeggazene S, Ingle L, Caldwell E, Birkett ST. Provision of exercise services in patients with peripheral artery disease in the United Kingdom. *Vascular* 2022;30:874–81. <https://doi.org/10.1177/17085381211035259>

465. Lanzi S, Belch J, Brodmann M, Madaric J, Bura-Riviere A, Visonà A, et al. Supervised exercise training in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Vasa* 2022;51:267–74. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001024>

466. Gommans LN, Saarloos R, Scheltinga MR, Houterman S, de Bie RA, Fokkenrood HJP, et al. Editor's choice—the effect of supervision on walking distance in patients with intermittent claudication: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:169–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.04.019>

467. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015;169:924–37.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.009>

468. Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, van den Houten MM, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD005263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005263.pub4>

469. Pymmer S, Ibeggazene S, Palmer J, Tew GA, Ingle L, Smith GE, et al. An updated systematic review and meta-analysis of home-based exercise programs for individuals with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2021;74:2076–85.e20. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.03.063>

470. Waddell A, Seed S, Broom DR, McGregor G, Birkett ST, Harwood AE. Safety of homebased exercise for people with intermittent claudication: a systematic review. *Vasc Med* 2022;27:186–92. <https://doi.org/10.1177/1358863x211060388>

471. Golledge J, Singh TP, Alahakoon C, Pinchbeck J, Yip L, Moxon JV, et al. Meta-analysis of clinical trials examining the benefit of structured home exercise in patients with peripheral artery disease. *Br J Surg* 2019;106:319–31. <https://doi.org/10.1002/bjs.11101>

472. Bulmer AC, Coombes JS. Optimising exercise training in peripheral arterial disease. *Sports Med* 2004;34:983–1003. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434140-00004>

473. Ehrman JK, Gardner AW, Salisbury D, Lui K, Treat-Jacobson D. Supervised exercise therapy for symptomatic peripheral artery disease: a review of current experience and practice-based recommendations. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023;43:15–21. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000723>

474. McDermott MM, Spring B, Tian L, Treat-Jacobson D, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, et al. Effect of low-intensity vs high-intensity home-based walking exercise on walk distance in patients with peripheral artery disease: the LITE randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1266–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2536>

475. Jansen SC, Abaraogu UO, Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, Teijink JAW. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8: CD009638. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009638.pub3>

476. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Diabetic women are poor responders to exercise rehabilitation in the treatment of claudication. *J Vasc Surg* 2014;59:1036–43. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.058>

477. Gommans LN, Scheltinga MR, van Sambeek MR, Maas AHEM, Bendermacher BLW, Teijink JAW. Gender differences following supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2015;62:681–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.03.076>

478. Dipnarine K, Barak S, Martinez CA, Carmeli E, Stopka CB. Pain-free treadmill exercise for patients with intermittent claudication: are there gender differences? *Vascular* 2016;24:304–14. <https://doi.org/10.1177/1708538115592800>

479. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS. Sex-specific predictors of improved walking with step-monitored, home-based exercise in peripheral artery disease. *Vasc Med* 2015;20:424–31. <https://doi.org/10.1177/1358863x15596237>

480. Ney B, Lanzi S, Calanca L, Mazzolai L. Multimodal supervised exercise training is effective in improving long term walking performance in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease. *J Clin Med* 2021;10:2057. <https://doi.org/10.3390/jcm10102057>

481. Lanzi S, Pousaz A, Calanca L, Mazzolai L. Sex-based differences in supervised exercise therapy outcomes for symptomatic peripheral artery disease. *Vasc Med* 2023;28:147–9. <https://doi.org/10.1177/1358863x221149454>

482. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JAW, Hoffmann WH, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral ar-

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- tery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1936–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.14851>
- 483.** Pandey A, Banerjee S, Ngo C, Mody P, Marso SP, Brilakis ES, et al. Comparative efficacy of endovascular revascularization versus supervised exercise training in patients with intermittent claudication: meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:712–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.01.027>
- 484.** Dorn A, Dorweiler B, Ahmad W, Mylonas S, Becker I, Majd P. Low and high ankle-brachial index are both associated with mortality in German nursing home residents—the five-year follow-up of the ‘allo-study’ Cohort. *J Clin Med* 2023;12:4411. <https://doi.org/10.3390/jcm12134411>
- 485.** Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.221>
- 486.** Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>
- 487.** Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
- 488.** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- 489.** De Carlo M, Di Minno G, Sayre T, Fazeli MS, Siliman G, Cimminiello C. Efficacy and safety of antiplatelet therapies in symptomatic peripheral artery disease: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19:542–55. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200820141131>
- 490.** Willems LH, Maas D, Kramers K, Reijnen MMPJ, Riksen NP, Ten Cate H, et al. Antithrombotic therapy for symptomatic peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs* 2022;82:1287–302. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01756-6>
- 491.** Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, Diamantopoulos A, Karunanithy N, Krokidis M, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135692>
- 492.** Basili S, Raparelli V, Vestri A, Di Tanna GL, Violi F. Comparison of efficacy of antiplatelet treatments for patients with claudication. A meta-analysis. *Thromb Haemostasis* 2010;103:766–73. <https://doi.org/10.1160/th09-09-0635>
- 493.** CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)
- 494.** Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909–19. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.623>
- 495.** Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>
- 496.** Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>
- 497.** Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.025>
- 498.** Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:21–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4390>
- 499.** Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1)
- 500.** Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013;20:699–706. <https://doi.org/10.1583/13-4275mr.1>
- 501.** Tsai SY, Li YS, Lee CH, Cha S-W, Wang Y-C, Su T-W, et al. Mono or dual antiplatelet therapy for treating patients with peripheral artery disease after lower extremity revascularization: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:596. <https://doi.org/10.3390/ph15050596>
- 502.** Thott O, Granath F, Malmstedt J, Wahlgren CM. Editor's choice—dual antiplatelet therapy improves outcome in diabetic patients undergoing endovascular femoropopliteal stenting for critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:403–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.014>
- 503.** Cho S, Lee YJ, Ko YG, Kang TS, Lim S-H, Hong S-J, et al. Optimal strategy for antiplatelet therapy after endovascular revascularization for lower extremity peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2359–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.006>
- 504.** Ipema J, Welling RHA, Bakker OJ, Bokkers RPH, de Vries J-PPM, Ünlü Ç. Short-term clinical outcomes of single versus dual antiplatelet therapy after infrainguinal endovascular treatment for peripheral arterial disease. *J Clin Med* 2020;9:3515. <https://doi.org/10.3390/jcm9113515>
- 505.** Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>
- 506.** Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety. *Circulation* 2020;142:2219–30. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050465>
- 507.** Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:187–208. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S209241>
- 508.** Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446–57. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)70130-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70130-2)
- 509.** Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch bypass oral anticoagulants or aspirin study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07199-8)
- 510.** Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–33.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.027>
- 511.** Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;46:1160–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.07.046>
- 512.** Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- 513.** Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, Kitrou P, Karnabatidis D, Siablis D. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2428–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.036>
- 514.** Busch L, Stern M, Dannenberg L, Mourikis P, Gröne M, Özaskan G, et al. Impact of high on-treatment platelet reactivity after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Platelets* 2021;32:391–7. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1742314>
- 515.** Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001999. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001999.pub2>
- 516.** Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of vrapamil in intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;95:411–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.411>
- 517.** Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, et al. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg* 2012;12:515. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-s1-s15>
- 518.** McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000050380.64025.07>
- 519.** Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD000986. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000986.pub3>
- 520.** Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:1630–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.8895>
- 521.** Bedenis R, Stewart M, Cleanthi M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4>
- 522.** Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (cilostazol: a study in long-term effects). *J Vasc Surg* 2008;47:330–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.009>
- 523.** Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the sufficient treatment of peripheral intervention by cilostazol study. *Circulation* 2013;127:2307–15. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000711>
- 524.** de Backer TL, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001368. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001368.pub4>
- 525.** Boccacchi H, Leher P, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol* 2001;50:175–82. [https://doi.org/10.1016/s0003-3928\(01\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0003-3928(01)00016-6)
- 526.** Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for inter-

- mittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:Cd005262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005262.pub4>
- 527.** Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Stokmans RA, Broos PPHL, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD006888. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006888.pub3>
- 528.** Premaratne S, Newman J, Hobbs S, Garnham A, Wall M. Meta-analysis of direct surgical versus endovascular revascularization for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2020;72:726–37. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.12.035>
- 529.** Aboyans V, Björck M, Brodmann M, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, et al. Questions and answers on diagnosis and management of patients with peripheral arterial diseases: a companion document of the 2017 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:e35–41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx499>
- 530.** McQuade K, Gable D, Pearl G, Theune B, Black S. Four-year randomized prospective comparison of percutaneous ePTFE/nitinol self-expanding stent graft versus prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:584–91.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.071>
- 531.** Bosiers M, Deloof K, Callaert J, Moreels N, Keirse K, Verbist J, et al. Results of the Protégé EverFlex 200-mm-long nitinol stent (ev3) in TASC C and D femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg* 2011;54:1042–50. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.03.272>
- 532.** Farhan S, Enzmann FK, Björkman P, Kamran H, Zhang Z, Sartori S, et al. Revascularization strategies for patients with femoropopliteal peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:358–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.036>
- 533.** Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011245. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011245>
- 534.** Ouriel K, Adelman MA, Rosenfield K, Scheinert D, Brodmann M, Peña C, et al. Safety of paclitaxel-coated balloon angioplasty for femoropopliteal peripheral artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2515–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.025>
- 535.** Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, et al. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J* 2020;41:3732–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz698>
- 536.** Lyden SP, Brodmann M, Parikh SA, Krishnan P, Schroeder H, Werner M, et al. Four-year patient-level pooled mortality analysis of the ILLUMINATE US pivotal and EU randomized controlled trials. *J Vasc Surg* 2022;75:600–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.07.244>
- 537.** Secemsky EA, Song Y, Schermerhorn M, Yeh RW. Update from the longitudinal assessment of safety of femoropopliteal endovascular treatment with paclitaxel-coated devices among medicare beneficiaries: the SAFE-PAD study. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e012074. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.122.012074>
- 538.** Nordanstig J, James S, Andersson M, Andersson M, Danielsson P, Gillgren P, et al. Mortality with paclitaxel-coated devices in peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2020;383:2538–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005206>
- 539.** Fashandi AZ, Mehaffey JH, Hawkins RB, Kron IL, Upchurch GR, Robinson WP. Major adverse limb events and major adverse cardiac events after contemporary lower extremity bypass and infrainguinal endovascular intervention in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2018;68:1817–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.193>
- 540.** Koelmay MJW, van Reijen NS, van Dieren S, Frans FA, Vermeulen EJG, Buscher HCJL, et al. Editor's choice—randomised clinical trial of supervised exercise therapy vs. endovascular revascularisation for intermittent claudication caused by iliac artery obstruction: the SUPER study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:421–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.09.042>
- 541.** Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:50–7.
- 542.** Jølnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *BMJ* 1986;293:1137–40. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6555.1137>
- 543.** Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996;25:1172–81. <https://doi.org/10.1093/ije/25.6.1172>
- 544.** Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities: Hunterian lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 22nd April 1960. *Ann R Coll Surg Engl* 1961;28:36–52.
- 545.** Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA, Collaborators S. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg* 2013;100:1148–53. <https://doi.org/10.1002/bjs.9197>
- 546.** Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Covered vs uncovered stents for aortoiliac and femoropopliteal arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2016;23:442–52. <https://doi.org/10.1177/1526602816643834>
- 547.** Krankenberg H, Zeller T, Ingwersen M, Schmalstieg J, Gissler HM, Nikol S, et al. Self-expanding versus balloon-expandable stents for iliac artery occlusive disease: the randomized ICE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1694–704. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.015>
- 548.** Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997;204:87–96. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.1.9205227>
- 549.** Committee TS, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Endovasc Ther* 2015;22:663–77. <https://doi.org/10.1177/1526602815592206>
- 550.** Boc V, Kozak M, Erzen B, Božić Mijovski M, Boc A, Blinc A. Prognostic factors for restenosis of superficial femoral artery after endovascular treatment. *J Clin Med* 2023;12:6343. <https://doi.org/10.3390/jcm12196343>
- 551.** Alves-Cabreros L, Comas-Cufi M, Ponjoan A, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, Blanch J, et al. Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000977. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000977>
- 552.** Heiss C, Olinic DM, Belch JF, Brodmann M, Mazzolai L, Stanek A, et al. Management of chronic peripheral artery disease patients with indication for endovascular revascularization. *Vasa* 2022;51:121–37. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000998>
- 553.** Hajibandeh S, Hajibandeh S, Shah S, Child E, Antoniou GA, Torella F. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: a systematic review and meta-analysis. *Vascular* 2017;25:208–24. <https://doi.org/10.1177/1708538116658392>
- 554.** Meza-Torres B, Cunningham SG, Heiss C, Joy M, Feher M, Leese GP, et al. Adherence to general diabetes and foot care processes, with prompt referral, are associated with amputation-free survival in people with type 2 diabetes and foot ulcers: a Scottish national registry analysis. *J Diabetes Res* 2022;2022:7414258. <https://doi.org/10.1155/2022/7414258>
- 555.** Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, et al. Critical limb ischemia: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2002–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.071>
- 556.** Misra S, Shishehbor MH, Takahashi AC, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al. Perfusion assessment in critical limb ischemia: principles for understanding and the development of evidence and evaluation of devices: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e657–72. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000708>
- 557.** Sukul D, Grey SF, Henke PK, Gurm HS, Grossman PM. Heterogeneity of ankle-brachial indices in patients undergoing revascularization for critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2307–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.026>
- 558.** Shishehbor MH, Hammad TA, Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Rocha-Singh KJ. An analysis of IN.PACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines—recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;63:1311–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.11.042>
- 559.** Randhawa MS, Reed GW, Grafmiller K, Gornik HL, Shishehbor MH. Prevalence of tibial artery and pedal arch patency by angiography in patients with critical limb ischemia and noncompressible ankle brachial index. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004605. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004605>
- 560.** Mustapha JA, Saab FA, Martinsen BJ, Pena CS, Zeller T, Driver VR, et al. Digital subtraction angiography prior to an amputation for critical limb ischemia (CLI): an expert recommendation statement from the CLI global society to optimize limb salvage. *J Endovasc Ther* 2020;27:540–6. <https://doi.org/10.1177/1526602820928590>
- 561.** Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325–34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00007>
- 562.** Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Luder F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36:932–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>
- 563.** Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, Gundrum J, Allen LaPointe NM, Rogers RK, et al. Long-term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:498–508. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.050>
- 564.** Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51:52s–68s. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.077>
- 565.** Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The comprehensive risk assessment for bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1186–95. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.083>
- 566.** van Netten JJ, Fortington LV, Hinchliffe RJ, Hijmans JM. Early post-operative mortality after major lower limb amputation: a systematic review of population and regional based studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:248–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.10.001>

567. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 2022;387:2305–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207899>
568. Meza-Torres B, Carinci F, Heiss C, Joy M, de Lusignan S. Health service organisation impact on lower extremity amputations in people with type 2 diabetes with foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2021;58:735–47. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01662-x>
569. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:142–62. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2247>
570. Peters EJ, Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3282. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3282>
571. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD011038. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011038.pub2>
572. Luo Y, Li L, Zhao P, Yang C, Zhang J. Effectiveness of silver dressings in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care* 2022;31:979–86. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.11.979>
573. Shu H, Xia Z, Qin X, Wang X, Lu W, Luo Q, et al. The clinical efficacy of collagen dressing on chronic wounds: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Front Surg* 2022;9:978407. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.978407>
574. Zhang F, Chen Z, Su F, Zhang T. Comparison of topical honey and povidone iodine-based dressings for wound healing: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care* 2021;30:S28–s36. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup4.S28>
575. Yin XL, Hu L, Li T, Zou Y, Li HL. A meta-analysis on the efficacy of vacuum sealing drainage combined with autologous platelet-rich plasma in the treatment of grade 2 and grade 3 diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2022;20:1033–41. <https://doi.org/10.1111/iwj.13956>
576. Lim K, Lim X, Hong Q, Yong E, Chandrasekar S, Tan GWL, et al. Use of home negative pressure wound therapy in peripheral artery disease and diabetic limb salvage. *Int Wound J* 2020;17:531–9. <https://doi.org/10.1111/iwj.13307>
577. Uddin A, Russell D, Game F, Santos D, Siddle HJ. The effectiveness of systemic antibiotics for osteomyelitis of the foot in adults with diabetes mellitus: a systematic review protocol. *J Foot Ankle Res* 2022;15:48. <https://doi.org/10.1186/s13047-022-00554-3>
578. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:341–7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01830.x>
579. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al. CODIFI (concordance in diabetic foot ulcer infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open* 2018;8:e019437. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019437>
580. Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs* 2008;10:44–53. <https://doi.org/10.1177/1099800408319056>
581. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD009061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009061.pub2>
582. Patton D, Avsar P, Sayeh A, Budri A, O'Connor T, Walsh S, et al. A meta-review of the impact of compression therapy on venous leg ulcer healing. *Int Wound J* 2023;20:430–47. <https://doi.org/10.1111/iwj.13891>
583. Lazzarini PA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2024;40:e3650. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3650>
584. Elraiyah T, Prutsky G, Domencq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016;63:595–685.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.006>
585. Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2009;16:1131–62. <https://doi.org/10.1583/08-2657.1>
586. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:485–92.
587. Dominguez A, III, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:429–44. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1019472>
588. Abu Dabrh AM, Steffen MV, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1642–51.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.065>
589. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925–34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67704-5)
590. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1798–809. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00462-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00462-2)
591. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg—2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:11. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1114-2>
592. Patel K, Liu Y, Etaee F, Patel C, Monteleone P, Patel M, et al. Differences between patients with intermittent claudication and critical limb ischemia undergoing endovascular intervention: insights from the excellence in peripheral artery disease registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;14:e010635. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010635>
593. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S110–S119. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.04.013>
594. Söder HK, Manninen H, Jaakkola P, Matsi PJ, Räsänen HT, Kaukanen E, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021–31. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61332-3](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61332-3)
595. Balmer H, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Balloon angioplasty in chronic critical limb ischemia: factors affecting clinical and angiographic outcome. *J Endovasc Ther* 2002;9:403–10. <https://doi.org/10.1177/152660280200900403>
596. Kudo T, Chandra FA, Kwun WH, Haas BT, Ahn SS. Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: endovascular vs. open bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006;44:304–13. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.03.040>
597. Kim KG, Meshkin DH, Tirrell AR, Bekeny JC, Tefera EA, Fan KL, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular angiogram revascularization in the setting of collateral vessels. *J Vasc Surg* 2021;74:1406–16.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.026>
598. Shishhebor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martínez-Trabal JL, Bunte MC, et al. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 2023;388:1171–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212754>
599. Salem M, Hosny MS, Francia F, Sallam M, Saratzis A, Saha P, et al. Management of extensive aorto-iliac disease: a systematic review and meta-analysis of 9319 patients. *Cardiovasc Interv Radiol* 2021;44:1518–35. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02785-6>
600. Bekken JA, Vroegindeweij D, Vos JA, de Vries J-PPM, Lardenoije JWHP, Petri B-J, et al. Editor's choice—two year results of the randomised DISCOVER trial comparing covered versus bare metal stents in the common iliac artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:359–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.11.008>
601. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376–83. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.080>
602. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic inter-society consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011;53:1728–37. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.005>
603. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Maene L, Beelen R, Keirse K, et al. BRAVSSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg* 2013;54:235–53.
604. Danczyk RC, Mitchell EL, Petersen BD, Edwards J, Liem TK, Landry GJ, et al. Outcomes of open operation for aortoiliac occlusive disease after failed endovascular therapy. *Arch Surg* 2012;147:841–5. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1649>
605. Fereydooni A, Zhou B, Xu Y, Deng Y, Dardik A, Ochoa Chaar CI. Rapid increase in hybrid surgery for the treatment of peripheral artery disease in the vascular quality initiative database. *J Vasc Surg* 2020;72:977–86.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.11.041>
606. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1568–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1198>
607. Zeller T, Micari A, Scheinert D, Baumgartner I, Bosiers M, Vermassen FEG, et al. The IN.PACT DEEP clinical drug-coated balloon trial: 5-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:431–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.059>
608. Brizzi V, Caradu C, Berard X, Sassoust G, Midy D, Ducasse E. Six-year multicenter experience of standard endovascular treatment of critical limb ischemia in the era of drug-eluting devices. *J Cardiovasc Surg* 2018;59:707–15. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.16.09737-8>
609. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1433>
610. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F. Atherosclerotic risk factors and segmental distribution in symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:437–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.01.010>
611. Todd KE, Jr, Ahanchi SS, Maurer CA, Kim JH, Chipman CR, Panneton JM. Atherectomy offers no benefits over balloon angioplasty in tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;58:941–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.024>
612. Teichgraber U, Lehmann T, Thieme M, Wahl KU, Stelzner C, Bormann A,

- et al. Drug-coated balloon angioplasty of infrapopliteal lesions in patients with critical limb ischaemia: 1-year results of the APOLLO trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:1380–90. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02279-6>
- 613.** Yang X, Lu X, Ye K, Li X, Qin J, Jiang M. Systematic review and meta-analysis of balloon angioplasty versus primary stenting in the infrapopliteal disease. *Vasc Endovascular Surg* 2014;48:18–26. <https://doi.org/10.1177/1538574413510626>
- 614.** Zhang J, Xu X, Kong J, Xu R, Fan X, Chen J, et al. Systematic review and meta-analysis of drug-eluting balloon and stent for infrapopliteal artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51:72–83. <https://doi.org/10.1177/1538574416689426>
- 615.** Matsuoka EK, Hasebe T, Ishii R, Miyazaki N, Soejima K, Iwasaki K. Comparative performance analysis of interventional devices for the treatment of ischemic disease in below-the-knee lesions: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Ther* 2022;37:145–57. <https://doi.org/10.1007/s12928-021-00758-7>
- 616.** Fong KY, Xin L, Ng J, Loh SEK, Ng JJ, Choong AMTL. A systematic review and meta-analysis of sirolimus-eluting stents for treatment of below-the-knee arterial disease. *J Vasc Surg* 2023;77:1264–73.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.09.022>
- 617.** Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004001.pub3>
- 618.** Asimakidou E, Matis GK. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: a systematic review—revival of a promising therapeutic option? *Br J Neurosurg* 2022;36:555–63. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1884189>
- 619.** Nicoloff AD, Taylor LM, Jr, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2002;35:38–46; discussion 46–37.
- 620.** Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>
- 621.** Wilson YG, Davies AH, Currie IC, Morgan M, McGrath C, Baird RN, et al. Vein graft stenosis: incidence and intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:164–9. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(96\)80046-3](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(96)80046-3)
- 622.** Armstrong PA, Bandyk DF, Wilson JS, Shames ML, Johnson BL, Back MR. Optimizing infrainguinal arm vein bypass patency with duplex ultrasound surveillance and endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2004;40:724–31; discussion 730–721. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.07.037>
- 623.** Pulli R, Dorigo W, Fargion A, Innocenti AA, Pratesi G, Marek J, et al. Early and long-term comparison of endovascular treatment of iliac artery occlusions and stenosis. *J Vasc Surg* 2011;53:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.034>
- 624.** Lo RC, Darling J, Bensley RP, Giles KA, Dahlberg SE, Hamdan AD, et al. Outcomes following infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1455–64; discussion 1463–1454. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.109>
- 625.** Rodway AD, Hanna L, Harris J, Jarrett R, Allan C, Pazos Casal F, et al. Prognostic and predictive value of ultrasound-based estimated ankle brachial pressure index at early follow-up after endovascular revascularization of chronic limb-threatening ischaemia: a prospective, single-centre, service evaluation. *EclinicalMedicine* 2024;68:102410. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102410>
- 626.** Poursina O, Elizondo-Adamchik H, Montero-Baker M, Pallister ZS, Mills JL, Chung J. Safety and efficacy of an endovascular-first approach to acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2021;73:1741–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.002>
- 627.** Hawkins KE, Valentine RJ, Duke JM, Wang Q, Reed AB. Ankle-brachial index use in peripheral vascular interventions for claudication. *J Vasc Surg* 2022;76:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.02.049>
- 628.** Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000697>
- 629.** Araujo ST, Moreno DH, Cacione DG. Percutaneous thrombectomy or ultrasound-accelerated thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD013486. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013486.pub2>
- 630.** Kokkinidis DG, Arfaras-Melainis A, Giannopoulos S, Katsaros I, Jawaid O, Jonnalagadda AK, et al. Statin therapy for reduction of cardiovascular and limb-related events in critical limb ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2020;25:106–17. <https://doi.org/10.1177/1358863x19894055>
- 631.** Londero LS, Nørgaard B, Houliad K. Patient delay is the main cause of treatment delay in acute limb ischemia: an investigation of pre- and in-hospital time delay. *World J Emerg Surg* 2014;9:56. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-56>
- 632.** Duval S, Keo HH, Oldenburg NC, Baumgartner I, Jaff MR, Peacock JM, et al. The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *Am Heart J* 2014;168:577–87. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.013>
- 633.** Kulezic A, Macek M, Acosta S. Inadequacies of physical examination in patients with acute lower limb ischemia are associated with dreadful consequences. *Ann Vasc Surg* 2022;82:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.10.067>
- 634.** Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002;10:620–30. [https://doi.org/10.1016/s0967-2109\(02\)00070-4](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(02)00070-4)
- 635.** Jivegård L, Bergqvist D, Holm J. When is urgent revascularization unnecessary for acute lower limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:448–53. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(05\)80014-0](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(05)80014-0)
- 636.** Crawford JD, Perrone KH, Jung E, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta GL, et al. Arterial duplex for diagnosis of peripheral arterial emboli. *J Vasc Surg* 2016;64:1351–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.04.005>
- 637.** Hemingway J, Emanuels D, Aarabi S, Quiroga E, Tran N, Starnes B, et al. Safety of transfer, type of procedure, and factors predictive of limb salvage in a modern series of acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69:1174–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.08.174>
- 638.** Currie IS, Wakelin SJ, Lee AJ, Chalmers RT. Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:733–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.050>
- 639.** Brow TD, Kakkar VV, Das SK. The significance of creatine kinase in cardiac patients with acute limb ischaemia. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:637–44.
- 640.** Adiseshiah M, Round JM, Jones DA. Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patients with acute limb ischaemia and claudicans treated by revascularization. *Br J Surg* 2005;79:1026–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800791013>
- 641.** Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517–38. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4)
- 642.** Ontario Health. Mechanical thrombectomy for acute and subacute blocked arteries and veins in the lower limbs: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2023;23:1–244.
- 643.** Gong M, He X, Zhao B, Kong J, Gu J, Chen G, et al. Endovascular revascularization strategies using catheter-based thrombectomy versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia. *Thromb J* 2021;19:96. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00349-9>
- 644.** Doelare SAN, Koedam TWA, Ebben HP, Tournioj E, Hoksbergen AWJ, Yeung KK, et al. Catheter directed thrombolysis for not immediately threatening acute limb ischaemia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:537–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.12.030>
- 645.** Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide E-J, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2020;71:654–68.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.05.031>
- 646.** Kolte D, Kennedy KF, Shishehbor MH, Mamdani ST, Stangenberg L, Hyder ON, et al. Endovascular versus surgical revascularization for acute limb ischemia: a propensity-score matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008150. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008150>
- 647.** Grip O, Wanhainen A, Michaelsson K, Lindhagen L, Björck M. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. *Br J Surg* 2018;105:1598–606. <https://doi.org/10.1002/bjs.10954>
- 648.** Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD002784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002784.pub3>
- 649.** Schrijver AM, van Leersum M, Fioole B, Reijnen MMPJ, Hoksbergen AWJ, Vahl AC, et al. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis and ultrasound-accelerated thrombolysis for arterial thromboembolic infrainguinal disease (DUET). *J Endovasc Ther* 2015;22:87–95. <https://doi.org/10.1177/1526602814566578>
- 650.** Juneja A, Garuthara M, Talathi S, Rao A, Landis G, Etkin Y. Predictors of poor outcomes after lower extremity revascularization for acute limb ischemia. *Vascular* 2024;32:632–9. <https://doi.org/10.1177/17085381231154290>
- 651.** Ouriel K, Veith FJ. Acute lower limb ischemia: determinants of outcome. *Surgery* 1998;124:336–41; discussion 341–332. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(98\)70139-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(98)70139-4)
- 652.** Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:815s–43s. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0686>
- 653.** Hess CN, Debus ES, Nehler MR, Anand SS, Patel MR, Szarek M, et al. Reduction in acute limb ischemia with rivaroxaban versus placebo in peripheral artery disease after lower extremity revascularization: insights from VOYAGER PAD. *Circulation* 2021;144:1831–41. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055146>
- 654.** Jivegård L, Holm J, Bergqvist D, Björck CG, Björckman H, Brunius U, et al. Acute lower limb ischemia: failure of anticoagulant treatment to improve one-month results of arterial thromboembolism. A prospective randomized multi-center study. *Surgery* 1991;109:610–6.
- 655.** Jivegård L, Holm J, Scherstén T. Arterial thromboembolism—should anticoagulants be administered? *Acta Chir Scand* 1986;152:493–7.
- 656.** Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Two-year follow-up after acute thromboembolic limb ischaemia: the importance of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:169–73. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0999>
- 657.** Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67–492. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000558>
658. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>
659. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:917–33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>
660. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–53. <https://doi.org/10.1056/nejm199108153250701>
661. Gornik HL, Rundek T, Gardener H, Benenati JF, Dahiya N, Hamburg NM, et al. Optimization of duplex velocity criteria for diagnosis of internal carotid artery (ICA) stenosis: a report of the Intersocietal Accreditation Commission (IAC) Vascular Testing Division Carotid Diagnostic Criteria Committee. *Vasc Med* 2021;26:515–25. <https://doi.org/10.1177/1358863X211011253>
662. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis—Society of Radiologists in ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190–8. <https://doi.org/10.1097/00013644-200312000-00005>
663. Rustempasic N, Gengo M. Assessment of carotid stenosis with CT angiography and color Doppler ultrasonography. *Med Arch* 2019;73:321–5. <https://doi.org/10.5455/medarch.2019.73.321-325>
664. Clezar CN, Flumignan CD, Cassola N, Nakano LCU, Trevisani VFM, Flumignan RLG. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;8:CD013573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013573.pub2>
665. Côté R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The asymptomatic cervical bruit study group. *Ann Intern Med* 1995;123:649–55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00002>
666. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, Brodmann M, Palomares JFR, Debus S, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2021;42:4013–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab390>
667. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>
668. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>
669. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70250-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70250-8)
670. Murphy SJX, Naylor AR, Sillesen H, Kakkos S, Halliday A, et al. Optimal antiplatelet therapy in moderate to severe asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: a comprehensive review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:199–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.018>
671. King A, Shipley M, Markus H, Investigators A. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013;44:542–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.673608>
672. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA* 1995;273:1421–8.
673. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16146-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16146-1)
674. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61197-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61197-x)
675. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004;35:2425–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141706.50170.a7>
676. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, 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. <https://doi.org/10.1159/000365206>
677. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: one-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 2020;15:638–49. <https://doi.org/10.1177/1747493019833017>
678. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:633–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.08.017>
679. Paraskevas KI, Brown MM, Lal BK, Myrcha P, Lyden SP, Schneider PA, et al. Recent advances and controversial issues in the optimal management of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2024;79:695–703. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2023.11.004>
680. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:7–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.011>
681. Kashyap VS, Schneider PA, Foteh M, Motaganahalli R, Shah R, Eckstein H-H, et al. Early outcomes in the ROADSTER 2 study of transcatheter artery revascularization in patients with significant carotid artery disease. *Stroke* 2020;51:2620–9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030550>
682. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.04.031>
683. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110311.09970.83>
684. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.10.059>
685. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59:956–67.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.073>
686. Markus HS, King A, Shipley M, Topkian R, Cullinane M, Reihill S, 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70120-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70120-4)
687. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977;8:301–14. <https://doi.org/10.1161/01.str.8.3.301>
688. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. 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. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.609057>
689. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:301–10. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30038-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30038-8)
690. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;57:609–18.e1; discussion 617–608. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.045>
691. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015;46:91–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006091>
692. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA, et al. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2015;10:686–91. <https://doi.org/10.1111/ijis.12050>
693. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3071–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002551>
694. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489–97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70060-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70060-0)
695. Karlöf E, Buckler A, Liljeqvist ML, Lengquist M, Kronqvist M, Toonsi MA, et al. Carotid plaque phenotyping by correlating plaque morphology from computed tomography angiography with transcriptional profiling. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:716–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.07.011>
696. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675–80. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.610212>
697. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). *ACAS Investigators*. *Stroke* 2000;31:2330–4. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2330>
698. Kamtchum-Tatuene J, Noubiap JJ, Wilman AH, Saqqur M, Shuaib A, Jickling GC. Prevalence of high-risk plaques and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77:1524–35. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2658>
699. Saratzis A, Naylor R. 30 day outcomes after carotid interventions: an updated meta-analysis of randomised controlled trials in asymptomatic pa-

- tients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:157–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.10.029>
700. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, et al. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke* 2020;51:3504–13. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.032239>
701. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021;398:1065–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01910-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01910-3)
702. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515706>
703. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505215>
704. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040127>
705. Karpenko A, Bugurov S, Ignatenko P, Starodubtsev V, Popova I, Malinowski K, et al. Randomized controlled trial of conventional versus micronet-covered stent in carotid artery revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:2377–87. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.08.005>
706. Karpenko A, Bugurov S, Ignatenko P, Starodubtsev V, Popova I, Malinowski K, et al. Randomized controlled trial of conventional versus micronet-covered stent in carotid artery revascularization: 12-month outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:878–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.369>
707. Columbo JA, Martinez-Cambor P, Stone DH, Goodney PP, O'Malley AJ. Procedural safety comparison between transcatheter artery revascularization, carotid endarterectomy, and carotid stenting: perioperative and 1-year rates of stroke or death. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024964. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024964>
708. de Borst GJ. Transcarotid artery revascularization. *Br J Surg* 2023;110:127–8. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac421>
709. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, Nguyen LL, White CJ, Rosenfield K, et al. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:858–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.026>
710. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.07.032>
711. Brott TG, Hobson RW, II, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>
712. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>
713. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115–24. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70685-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70685-8)
714. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233–40. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000163561.90680.1c>
715. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>
716. Wang Y, Pan Y, Li H, Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in patients with moderate ischemic stroke: an exploratory analysis of the THALES randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1091–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2440>
717. Messas E, Goudot G, Halliday A, Sitruk J, Mirault T, Khider L, et al. Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: state-of-the-art 2020: a critical review. *Eur Heart J Suppl* 2020;22:M35–42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa162>
718. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107–16. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12228-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12228-3)
719. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)09292-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)09292-1)
720. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans affairs cooperative studies program 309 trial group. *JAMA* 1991;266:3289–94.
721. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.01.011>
722. Tsantilas P, Kuehn A, König T, Breitkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, et al. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke* 2016;47:2783–90. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.014058>
723. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkilä K, Naylor AR, et al. Editor's choice —delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK national vascular registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:438–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.05.031>
724. Strömberg S, Gelin J, Österberg T, Bergström GML, Karlström L, Österberg K, et al. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;43:1331–5. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.639344>
725. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild D, He J, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0147287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147287>
726. Savardekar AR, Narayan V, Patra DP, Spetzler RF, Sun H. Timing of carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a snapshot of current trends and systematic review of literature on changing paradigm towards early surgery. *Neurosurgery* 2019;85:E214–25. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy557>
727. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST). *Circulation* 2012;126:3054–61. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.120030>
728. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ, et al. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.008250>
729. Howard G, Roubin GS, Halansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016;387:1305–11. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01309-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01309-4)
730. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet* 2001;357:1154–60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04332-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04332-4)
731. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000515.pub4>
732. Economopoulos KP, Sergeantanis 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. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.606079>
733. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61184-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61184-3)
734. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915–24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15785-1)
735. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, et al. Early endarterectomy carries a lower procedural risk than early stenting in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: results from 4 randomised controlled trials. *Stroke* 2017;48:1580–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016233>
736. Schermerhorn ML, Fokkema M, Goodney P, Dillavou ED, Jim J, Kenwood CT, et al. The impact of centers for Medicare and Medicaid services high-risk criteria on outcome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the SVS vascular registry. *J Vasc Surg* 2013;57:1318–24. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.107>
737. Schermerhorn ML, Liang P, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL, Nolan BW, Kashyap VS, et al. Association of transcatheter artery revascularization vs transfemoral carotid artery stenting with stroke or death among patients with carotid artery stenosis. *JAMA* 2019;322:2313–22. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18441>
738. Pineau S, Fajardo A, Saqib NU, Tanaka A, Motaganahalli RL, Keyhani A, et al. Transcarotid revascularization timing and early postoperative outcomes in symptomatic patients. *Vasc Endovascular Surg* 2023;57:344–9. <https://doi.org/10.1177/15385744221146678>
739. Kieffer E, Praquin B, Chiche L, Koskas F, Bahnini A. Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome. *J Vasc Surg* 2002;36:549–54. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.126092>
740. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:9–18. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(00\)70063-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(00)70063-2)
741. Markus HS, Harshfield EL, Compter A, Kuker W, Kappelle LJ, Clifton A, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *Lancet Neurol* 2019;18:666–73. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30149-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30149-8)
742. Hanel RA, Brasiliense LB, Spetzler RF. Microsurgical revascularization of proximal vertebral artery: a single-center, single-operator analysis. *Neurosurgery* 2009;64:1043–51; discussion 1051. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000347099.17437.64>
743. Asiddao CB, Donegan JH, Whitesell RC, Kalbfleisch JH. Factors associated

- with perioperative complications during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1982;61:631–7.
- 744.** Obeid T, Arhuidese I, Gaidry A, Qazi U, Abularrage C, Goodney P, et al. Beta-blocker use is associated with lower stroke and death after carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2016;63:363–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.108>
- 745.** Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, Yadav JS. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:690–6. <https://doi.org/10.1002/ccd.20693>
- 746.** Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1125–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.8.1125>
- 747.** Kretschmer G, Pratschner T, Prager M, Wenzl E, Polterauer P, Schemper M, et al. Antiplatelet treatment prolongs survival after carotid bifurcation endarterectomy. Analysis of the clinical series followed by a controlled trial. *Ann Surg* 1990;211:317–22. <https://doi.org/10.1097/0000658-199003000-00002>
- 748.** Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519–21. <https://doi.org/10.1007/s00270-005-5288-y>
- 749.** AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, Darling RC, Duncan AA, Forbes TL, et al. The Society for Vascular Surgery implementation document for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg* 2022;75:265–98. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.074>
- 750.** Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's choice—management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
- 751.** Ghamraoui AK, Chang H, Maldonado TS, Ricotta JJ, II. Clopidogrel versus ticagrelor for antiplatelet therapy in transcatheter artery revascularization in the Society for Vascular Surgery vascular quality initiative. *J Vasc Surg* 2022;75:1652–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.11.060>
- 752.** Marcaccio CL, Patel PB, Liang P, Rastogi V, Stangenberg L, Jim J, et al. Efficacy and safety of perioperative dual antiplatelet therapy with ticagrelor versus clopidogrel in carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2022;75:1293–303.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.09.045>
- 753.** Ghamraoui AK, Ricotta JJ, II. Outcomes and strategy of tailored antiplatelet therapy with ticagrelor in patients undergoing transcatheter artery revascularization. *J Vasc Surg* 2021;73:132–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.518>
- 754.** Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, Mussa F, Leers S, Fulton J, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg* 2018;68:256–84. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.018>
- 755.** Cheun TJ, Jayakumar L, Sheehan MK, Sideman MJ, Pounds LL, Davies MG. Outcomes of upper extremity interventions for chronic critical ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69:120–8.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.056>
- 756.** Awad El-Karim G, Kennedy SA, Ferraresi R, Addas JAK, Oreopoulos GD, Jaber A, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for below-the-elbow critical hand ischemia: a systematic review. *J Endovasc Ther* 2022;29:468–77. <https://doi.org/10.1177/15266028211050309>
- 757.** Raimbeau A, Pistorius M, Gouffec Y, Connault J, Plissonneau-Duquene P, Maurel B, et al. Digital ischaemia aetiologies and mid-term follow-up: a cohort study of 323 patients. *Medicine* 2021;100:e25659. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025659>
- 758.** 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* 2012;379:905–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61710-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61710-8)
- 759.** Aboyans V, Kamineni A, Allison MA, McDermott MM, Crouse JR, Ni H, et al. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010;211:266–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.013>
- 760.** Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome. *Ann Surg* 2010;252:166–70. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e3375a>
- 761.** Zhang J, Wang L, Chen Y, Wang S, Xing Y, Cui L. Color Doppler ultrasonography for the evaluation of subclavian artery stenosis. *Front Neurol* 2022;13:804039. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.804039>
- 762.** Harper C, Cardullo PA, Weyman AK, Patterson RB. Transcranial Doppler ultrasonography of the basilar artery in patients with retrograde vertebral artery flow. *J Vasc Surg* 2008;48:859–64. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.05.057>
- 763.** Chidambaram PK, Swaminathan RK, Ganesan P, Mayavan M. Segmental comparison of peripheral arteries by Doppler ultrasound and CT angiography. *J Clin Diagn Res* 2016;10:TC12–16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17191.7242>
- 764.** Tsao TF, Cheng KL, Shen CY, Wu M-C, Huang H-H, Su C-H, et al. Diagnostic performance of combined contrast-enhanced magnetic resonance angiography and phase-contrast magnetic resonance imaging in suspected subclavian steal syndrome. *Can Assoc Radiol J* 2016;67:190–201. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2015.08.007>
- 765.** Klitfod L, Jensen LP. Treatment of chronic upper limb ischaemia is safe and results are good. *Dan Med J* 2014;61:A4859.
- 766.** Duran M, Grote Meyer D, Danch MA, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA. Subclavian carotid transposition: immediate and long-term outcomes of 126 surgical reconstructions. *Ann Vasc Surg* 2015;29:397–403. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.09.030>
- 767.** Daniel VT, Madenci AL, Nguyen LL, Eslami MH, Kalish JA, Farber A, et al. Contemporary comparison of supra-aortic trunk surgical reconstructions for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2014;59:1577–82. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.12.017>
- 768.** Burihan E, Soma F, Iared W. Angioplasty versus stenting for subclavian artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD008461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008461.pub2>
- 769.** Hüttel K, Nemes B, Simonffy A, Entz L, Bérczi V. Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:109–14. <https://doi.org/10.1007/s00270-001-0074-y>
- 770.** Modarai B, Ali T, Dourado R, Reidy JF, Taylor PR, Burnand KG. Comparison of extraanatomic bypass grafting with angioplasty for atherosclerotic disease of the supra-aortic trunks. *Br J Surg* 2004;91:1453–7. <https://doi.org/10.1002/bjs.4751>
- 771.** Song L, Zhang J, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, et al. Endovascular stenting vs. extrathoracic surgical bypass for symptomatic subclavian steal syndrome. *J Endovasc Ther* 2012;19:44–51. <https://doi.org/10.1583/11-3692.1>
- 772.** Owens LV, Tinsley EA, Jr, Criado E, Burnham SJ, Keagy BA. Extrathoracic reconstruction of arterial occlusive disease involving the supraaortic trunks. *J Vasc Surg* 1995;22:217–21; discussion 221–2. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70133-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70133-8)
- 773.** Huijben M, Meershoek AJA, de Borst GJ, Toorop RJ. Long-term outcome of axillo-axillary bypass in patients with subclavian or innominate artery stenosis. *Ann Vasc Surg* 2021;73:321–8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.10.029>
- 774.** Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006;30:1644–7. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0559-y>
- 775.** Schillinger M, Haumer M, Schillinger S, Mlekusch W, Ahmadi R, Minar E. Outcome of conservative versus interventional treatment of subclavian artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2002;9:139–46. <https://doi.org/10.1177/152660280200900201>
- 776.** Ahmed AT, Mohammed K, Chehab M, Brinjikji W, Hassan Murad M, Cloft H, et al. Comparing percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for treatment of subclavian arterial occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:652–67. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1250-9>
- 777.** Che W, Dong H, Jiang X, Peng M, Zou Y, Song L, et al. Subclavian artery stenting for coronary-subclavian steal syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:601–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.26902>
- 778.** Hamdan R, Guilleminot P, Leclercq T, Monin A. Coronary-subclavian steal syndrome causing myocardial infarction after arteriovenous fistula creation: a case report. *ESC Heart Fail* 2023;10:2084–9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14341>
- 779.** Che WQ, Dong H, Jiang XJ, Peng M, Zou Y, Qian H, et al. Stenting for left subclavian artery stenosis in patients scheduled for left internal mammary artery-coronary artery bypass grafting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:579–88. <https://doi.org/10.1002/ccd.26477>
- 780.** Muller AM, Bertram J, Bradaric C, Koppa T, Cassese S, Xhepa E, et al. Frequency of subclavian artery stenosis in patients with mammary artery coronary bypass and suspected coronary artery disease progression. *Clin Res Cardiol* 2023;112:1204–11. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02113-z>
- 781.** Angle JF, Matsumoto AH, McGraw JK, Spinosa DJ, Hagstiel KD, Leung DA, et al. Percutaneous angioplasty and stenting of left subclavian artery stenosis in patients with left internal mammary-coronary bypass grafts: clinical experience and long-term follow-up. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:89–97. <https://doi.org/10.1177/153857440303700202>
- 782.** Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–42. <https://doi.org/10.1056/nejm200102083440607>
- 783.** Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–51. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.127351>
- 784.** Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal artery stenosis in patients with peripheral artery disease: prevalence, risk factors and long-term prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:380–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.10.029>
- 785.** Safian RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;65:60–70. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.03.003>
- 786.** Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2231–5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr056>
- 787.** Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:995–9. <https://doi.org/10.1002/ccd.21525>
- 788.** Prince M, Tafur JD, White CJ. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:505–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.023>
- 789.** AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg* 2013;26:134–43. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc-surg.2014.06.001>
- 790.** Staub D, Canevascini R, Huegli RW, Aschwanden M, Thalhammer C, Imfeld S, et al. Best duplex-sonographic criteria for the assessment of renal ar-

- tery stenosis—correlation with intra-arterial pressure gradient. *Ultraschall Med* 2007;28:45–51. <https://doi.org/10.1055/s-2007-962881>
- 791.** Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:798–811. <https://doi.org/10.2214/ajr.06.0355>
- 792.** Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1163–71. <https://doi.org/10.1002/ccd.25559>
- 793.** Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98:2866–72. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.25.2866>
- 794.** Amighi J, Schlager O, Haumer M, Dick P, Mlekusch W, Loewe C, et al. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2009;39:784–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02180.x>
- 795.** Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184–90. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.24521>
- 796.** Ritchie J, Green D, Alderson HV, Chrysochou C, Vassallo D, Sinha S, et al. Associations of antiplatelet therapy and beta blockade with patient outcomes in atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:149–58.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.002>
- 797.** Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2016;165:635–49. <https://doi.org/10.7326/M16-1053>
- 798.** Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ESH, et al. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e128–43. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000217>
- 799.** Piaggio D, Bracale U, Pecchia L, Di Taranto MD, Sodo M, Bracale UM. Endovascular treatment versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Vasc Surg* 2019;61:445–54. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.04.050>
- 800.** Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>
- 801.** Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119>
- 802.** Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–35. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000599>
- 803.** van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FHM, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007–14. <https://doi.org/10.1056/nejm200004063421403>
- 804.** Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Médicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998;31:823–9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.3.823>
- 805.** Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R, Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:666–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.08.002>
- 806.** Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Mödder U, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009;49:667–75; discussion 674–665. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.10.006>
- 807.** Mohler ER, III, Gornik HL, Gerhard-Herman M, Misra S, Olin JW, Zierler RE. ACCF/AHA/ASE/ASNC/AVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS/SVU [corrected] 2012 appropriate use criteria for peripheral vascular ultrasound and physiological testing part I: arterial ultrasound and physiological testing: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Echocardiography, American Society of Nephrology, Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery, [corrected] and Society for Vascular Ultrasound. [corrected]. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:242–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.009>
- 808.** Davies MG, Saad WA, Bismuth JX, Peden EK, Naoum JJ, Lumsden AB. Outcomes of endoluminal reintervention for restenosis after percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2009;49:946–52. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.11.039>
- 809.** Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhaillís ÁM, De Carlo M, Green D, et al. Atherosclerotic renovascular disease: A KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) controversies conference. *Am J Kidney Dis* 2022;79:289–301. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.025>
- 810.** Johansen KL, Garimella PS, Hicks CW, Kalra PA, Kelly DM, Martens S, et al. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2021;100:35–48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.029>
- 811.** Pappacogli M, Robberechts T, Lengele JP, Van der Niepen P, Sarafidis P, Rabbia F, et al. Endovascular versus medical management of atherosclerotic renovascular disease: update and emerging concepts. *Hypertension* 2023;80:1150–61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17965>
- 812.** Tian Y, Yuan B, Zhang N, Huang Z. Outcomes following the endovascular treatment of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2022;78:362–72. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.06.042>
- 813.** Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;32:1367–78. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000213>
- 814.** Zeller T, Kränkenberg H, Erglis A, Blessing E, Fuss T, Scheinert D, et al. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR)—one-year results of a pre-maturely terminated study. *Trials* 2017;18:380. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2126-x>
- 815.** Tammé K, Reintam Blaser A, Laisaar KT, Mändul M, Kals J, Forbes A, et al. Incidence and outcomes of acute mesenteric ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e062846. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062846>
- 816.** Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010;23:4–8. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc-surg.2009.12.001>
- 817.** Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M. Incidence of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery—a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:145–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.11.003>
- 818.** Carver TW, Vora RS, Taneja A. Mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 2016;32:155–71. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.001>
- 819.** Klass AA. Embolectomy in acute mesenteric occlusion. *Ann Surg* 1951;134:913–7. <https://doi.org/10.1097/0000658-195111000-00016>
- 820.** Acosta S, Björck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:179–83. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1893>
- 821.** Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I)—incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.018>
- 822.** Kärkkäinen JM. Acute mesenteric ischemia: a challenge for the acute care surgeon. *Scand J Surg* 2021;110:150–8. <https://doi.org/10.1177/14574969211007590>
- 823.** Powell A, Armstrong P. Plasma biomarkers for early diagnosis of acute intestinal ischemia. *Semin Vasc Surg* 2014;27:170–5. <https://doi.org/10.1053/j.semvasc-surg.2015.01.008>
- 824.** Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:242–8. <https://doi.org/10.1080/00365510701646264>
- 825.** Kougiass P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;46:467–74. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.045>
- 826.** Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015;84:2444–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.006>
- 827.** Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology* 2003;229:91–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2291020991>
- 828.** Oliva IB, Davarpanah AH, Rybicki FJ, Desjardins B, Flamm SD, Francois CJ, et al. ACR appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging* 2013;38:714–9. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9975-2>
- 829.** Salsano G, Salsano A, Sportelli E, Petrocchi F, Dahmane M, Spinella G, et al. What is the best revascularization strategy for acute occlusive arterial mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:27–36. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1749-3>
- 830.** El Faragry M, Abdel Hadi A, Abou Eisha M, Bashabab K, Antoniou GA. Systematic review and meta-analysis of endovascular treatment for acute mesenteric ischaemia. *Vascular* 2017;25:430–8. <https://doi.org/10.1177/1708538116689353>
- 831.** Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part II)—vascular and endovascular surgical approaches. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:27–38. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.11.003>
- 832.** Wyers MC, Powell RJ, Nolan BV, Cronenwett JL. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:269–75. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.047>
- 833.** Tilsed JV, Casamassima A, Kunihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:253–70. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0634-0>
- 834.** Tallarita T, Oderich GS, Gloviczki P, Duncan AA, Kalra M, Cha S, et al. Patient survival after open and endovascular mesenteric revascularization for

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:747–55; discussion 754–745. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.047>
- 835.** Alahdab F, Arviani R, Pasha AK, Razouki ZA, Prokop LJ, Huber TS, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2018;67:1598–605. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.12.046>
- 836.** Mensink PB, Moons LM, Kuipers EJ. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut* 2011;60:722–37. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.199695>
- 837.** Roobottom CA, Dubbins PA. Significant disease of the celiac and superior mesenteric arteries in asymptomatic patients: predictive value of Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:985–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.161.5.8273642>
- 838.** Høyer C, Christensen MH, Sandermann J, Leusink R, Abrahamsen J. Chronic mesenteric ischaemia: the importance of the individual mesenteric artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2022;42:15–22. <https://doi.org/10.1111/cpf.12730>
- 839.** Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ, et al. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;93:1377–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.5481>
- 840.** van Noord D, Mensink PB, de Knecht RJ, Ouwendijk M, Francke J, van Vuuren AJ, et al. Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci* 2011;56:506–12. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1303-5>
- 841.** Mensink PB, Hol L, Borghuis-Koertshuis N, Geelkerken RH, Huisman AB, Doelman CJA, et al. Transient postprandial ischemia is associated with increased intestinal fatty acid binding protein in patients with chronic gastrointestinal ischemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:278–82. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283283a7>
- 842.** van Noord D, Kolkman JJ. Functional testing in the diagnosis of chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:59–68. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.12.002>
- 843.** van Petersen AS, Meerwaldt R, Kolkman JJ, Huisman AB, van der Palen J, van Bockel JH, et al. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1603–11. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.120>
- 844.** Zwolak RM, Fillinger MF, Walsh DB, LaBombarde FA, Musson A, Darling CE, et al. Mesenteric and celiac duplex scanning: a validation study. *J Vasc Surg* 1998;27:1078–88; discussion 1088. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)60010-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)60010-0)
- 845.** Schaefer PJ, Pfarr J, Trentmann J, Wulff A, Langer C, Siggelkow M, et al. Comparison of noninvasive imaging modalities for stenosis grading in mesenteric arteries. *Rofo* 2013;185:628–34. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335212>
- 846.** Cademartiri F, Palumbo A, Maffei E, Martini C, Malagò R, Belgrano M, et al. Noninvasive evaluation of the celiac trunk and superior mesenteric artery with multislice CT in patients with chronic mesenteric ischaemia. *Radiol Med* 2008;113:1135–42. <https://doi.org/10.1007/s11547-008-0330-1>
- 847.** Pecoraro F, Rancic Z, Lachat M, Mayer D, Amann-Vesti B, Pfammatter T, et al. Chronic mesenteric ischemia: critical review and guidelines for management. *Ann Vasc Surg* 2013;27:113–22. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.05.012>
- 848.** Gupta PK, Horan SM, Turaga KK, Miller WJ, Pipinos II. Chronic mesenteric ischemia: endovascular versus open revascularization. *J Endovasc Ther* 2010;17:540–9. <https://doi.org/10.1583/09-2935.1>
- 849.** Huber TS, Björck M, Chandra A, Clouse WD, Dalsing MC, Oderich GS, et al. Chronic mesenteric ischemia: clinical practice guidelines from the society for vascular surgery. *J Vasc Surg* 2021;73:875–115s. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.029>
- 850.** Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, Sánchez-González J, Macías A, et al. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1371–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.075>
- 851.** Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke prevention: assessment of risk in a community*. *Mayo Clin Proc* 1999;74:862–9. <https://doi.org/10.4065/74.9.862>
- 852.** Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: the Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) study. *Stroke* 2009;40:2313–8. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.548313>
- 853.** Oyama N, Gona P, Salton CJ, Chuang ML, Jhaveri RR, Blease SJ, et al. Differential impact of age, sex, and hypertension on aortic atherosclerosis: the Framingham heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:155–9. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.153544>
- 854.** Montgomery DH, Verwer JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:95–101. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00431-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00431-9)
- 855.** Amarenco P, Cohen A, Hommel M, Moulin T, Leys D, Bousser M-G. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216–21. <https://doi.org/10.1056/nejm199605093341902>
- 856.** Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1426–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000127788.32550.d4>
- 857.** Koren MJ, Bryant B, Hilton TC. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;332:1237–8. author reply 1237–1238. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505043321815>
- 858.** Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1018–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.075>
- 859.** Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle U, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:36–9. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.1.36>
- 860.** Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1085–90. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90595-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90595-9)
- 861.** Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009;119:2376–82. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.811935>
- 862.** Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90:1320–5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02870-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02870-9)
- 863.** Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16721-4)
- 864.** Bowdish ME, Weaver FA, Liebman HA, Rowe VL, Hood DB. Anticoagulation is an effective treatment for aortic mural thrombi. *J Vasc Surg* 2002;36:713–9.
- 865.** Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364–467. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000375>
- 866.** Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss W-D, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014;45:1248–57. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.004251>
- 867.** Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204133>
- 868.** Amarenco P, Kim JS, Labrecque J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>
- 869.** Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥15 years of age. *Am J Cardiol* 2012;110:1189–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.063>
- 870.** van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med* 2013;15:528–32. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.172>
- 871.** Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169–77. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.026>
- 872.** Hannawa KK, Eliason JL, Upchurch GR, Jr. Gender differences in abdominal aortic aneurysms. *Vascular* 2009;17:30–9. <https://doi.org/10.2310/6670.2008.00092>
- 873.** Boczar KE, Cheung K, Boodhwani M, Beauchesne L, Dennie C, Nagpal S, et al. Sex differences in thoracic aortic aneurysm growth. *Hypertension* 2019;73:190–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11851>
- 874.** Hultgren R, Larsson E, Wahlgren CM, Swedenborg J. Female and elderly abdominal aortic aneurysm patients more commonly have concurrent thoracic aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2012;26:918–23. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.01.023>
- 875.** Chaer RA, Vasoncelos R, Marone LK, Al-Khoury G, Rhee RY, Cho JS, et al. Synchronous and metachronous thoracic aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:1261–5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.056>
- 876.** Olsen PS, Schroeder T, Agerskov K, Agerskov K, Røder O, Sørensen S, et al. Surgery for abdominal aortic aneurysms. A survey of 656 patients. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:636–42.
- 877.** Tuveson V, Löfdahl HE, Hultgren R. Patients with abdominal aortic aneurysm have a high prevalence of popliteal artery aneurysms. *Vasc Med* 2016;21:369–75. <https://doi.org/10.1177/1358863x16648404>
- 878.** Brunkwall J, Hauksdottir H, Bengtsson H, Bergqvist D, Takolander R, Bergentz S-E. Solitary aneurysms of the iliac arterial system: an estimate of their frequency of occurrence. *J Vasc Surg* 1989;10:381–4. <https://doi.org/10.1067/mva.1989.13733>
- 879.** Bickerstaff LK, Pirolo PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cher-

- ry KJ, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-8.
- 880.** Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin* 1999;17:615-35; vii. [https://doi.org/10.1016/s0733-8651\(05\)70105-3](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(05)70105-3)
- 881.** Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;31:863-9. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.105955>
- 882.** Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell JT. Incidence of cardiovascular events and death after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the randomized EVAR trial 1. *Br J Surg* 2011;98:935-42. <https://doi.org/10.1002/bjs.7485>
- 883.** Hammo S, Grannas D, Wahlgren CM. High risk of early and late cardiovascular events after endovascular aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2022;86:320-7. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.04.028>
- 884.** Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:565-71. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.053>
- 885.** Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* 2006;114:2611-8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.630400>
- 886.** Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:e266-369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>
- 887.** Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1725-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.025>
- 888.** Caruana M, Baars MJ, Bashirides E, Benke K, Björck E, Codreanu A, et al. HTAD patient pathway: strategy for diagnostic work-up of patients and families with (suspected) heritable thoracic aortic diseases (HTAD). A statement from the HTAD working group of VASCERN. *Eur J Med Genet* 2023;66:104673. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104673>
- 889.** Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 2008;118:188-95. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.690933>
- 890.** Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Astarci P, et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:286-94. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.054>
- 891.** Ganapathi AM, Ranney DN, Peterson MD, Lindsay ME, Patel HJ, Pyeritz RE, et al. Location of aortic enlargement and risk of type A dissection at smaller diameters. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1890-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.053>
- 892.** Kalogerakos PD, Zafar MA, Li Y, Mukherjee SK, Ziganshin BA, Rizzo JA, et al. Root dilatation is more malignant than ascending aortic dilation. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020645. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020645>
- 893.** Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, D'Alletto G, Covino FE, Manduca S, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1301-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.07.009>
- 894.** Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE, Iselbacher EM, Sundt TM. Risk of aortic dissection in the moderately dilated ascending aorta. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1209-19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.025>
- 895.** Saeyeldin A, Zafar MA, Velasquez CA, Ip K, Gryaznov A, Brownstein AJ, et al. Natural history of aortic root aneurysms in Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:625-32. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.11.10>
- 896.** Cheung K, Boodhwani M, Chan KL, Beauchesne L, Dick A, Coutinho T. Thoracic aortic aneurysm growth: role of sex and aneurysm etiology. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e003792. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003792>
- 897.** Nataf P, Lansac E. Dilation of the thoracic aorta: medical and surgical management. *Heart* 2006;92:1345-52. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.074781>
- 898.** Yiu RS, Cheng SW. Natural history and risk factors for rupture of thoracic aortic arch aneurysms. *J Vasc Surg* 2016;63:1189-94. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.043>
- 899.** Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-91; discussion 489-491. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(97\)70360-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(97)70360-x)
- 900.** Safi HJ, Winnerkvist A, Miller CC, III, Iliopoulos DC, Reardon MJ, Espada R, et al. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1204-8. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00781-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00781-4)
- 901.** Iselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005;111:816-28. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000154569.08857.7a>
- 902.** Zafar MA, Chen JF, Wu J, Li Y, Papanikolaou D, Abdelbaky M, et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:498-511.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.125>
- 903.** Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, Karthikesalingam A, Loftus I, Thompson MM, et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:674-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.01.017>
- 904.** Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-28; discussion 27-18. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03236-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03236-2)
- 905.** Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg* 1995;21:646-55. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70196-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70196-6)
- 906.** Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2013;17:1-118. <https://doi.org/10.3310/hta17410>
- 907.** Sakalihasan N, Defraigne JO, Kerstenne MA, Cheramy-Bien J-P, Smelser DT, Tromp G, et al. Family members of patients with abdominal aortic aneurysms are at increased risk for aneurysms: analysis of 618 probands and their families from the Liege AAA family study. *Ann Vasc Surg* 2014;28:787-97. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.11.005>
- 908.** Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK small aneurysm trial participants. *Ann Surg* 1999;230:289-96; discussion 296-287. <https://doi.org/10.1097/0000658-199909000-00002>
- 909.** Mani K, Wanhainen A. Accurate and reproducible diameter measurement is essential in surveillance and treatment of thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:27. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.10.004>
- 910.** Iselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, III, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;146:e334-482. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001106>
- 911.** Boohar AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *Am Heart J* 2011;162:38-46.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.010>
- 912.** Wang TKM, Desai MY. Thoracic aortic aneurysm: optimal surveillance and treatment. *Cleve Clin J Med* 2020;87:557-68. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19140-1>
- 913.** Roberts DA. Magnetic resonance imaging of thoracic aortic aneurysm and dissection. *Semin Roentgenol* 2001;36:295-308. <https://doi.org/10.1053/sroe.2001.26938>
- 914.** Rajiah P. CT and MRI in the evaluation of thoracic aortic diseases. *Int J Vasc Med* 2013;2013:797189. <https://doi.org/10.1155/2013/797189>
- 915.** Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008;2:298-308. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2008.08.002>
- 916.** McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg* 2007;45:891-9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.01.043>
- 917.** Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø study, 1994-2001. *Circulation* 2009;119:2202-8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.17619>
- 918.** Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA, et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the southern community cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:481-8. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204920>
- 919.** Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitehall study. *Br J Surg* 2005;78:401-4. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780407>
- 920.** Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegård J, Björck M. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: a population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg* 2005;41:390-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.01.002>
- 921.** Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010;52:539-48. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.090>
- 922.** Raffort J, Lareyre F, Clément M, Hassen-Khodja R, Chinetti G, Mallat Z. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res* 2018;114:1702-13. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy174>
- 923.** Avdic T, Franzén S, Zarrouk M, Acosta S, Nilsson P, Gottsäter A, et al. Reduced longterm risk of aortic aneurysm and aortic dissection among individuals with type 2 diabetes mellitus: a nationwide observational study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007618. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007618>
- 924.** Nordness MJ, Baxter BT, Matsumura J, Terrin M, Zhang K, Ye F, et al. The effect of diabetes on abdominal aortic aneurysm growth over 2 years. *J Vasc Surg* 2022;75:1211-22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.10.019>
- 925.** Yusuf K, Murat B, Unal A, Ulku K, Taylan K, Ozerdem O, et al. Inflamma-

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- tory abdominal aortic aneurysm: predictors of long-term outcome in a case-control study. *Surgery* 2007;141:83–9. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.04.007>
- 926.** Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg* 2018;105:68–74. <https://doi.org/10.1002/bjs.10715>
- 927.** Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation* 2008;118:2382–92. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.802074>
- 928.** Vermeulen JJM, Meijer M, de Vries FBG, Reijnen MMPJ, Holeywijn S, Thijssen DHJ, et al. A systematic review summarizing local vascular characteristics of aneurysm wall to predict for progression and rupture risk of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2023;77:288–98.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.07.008>
- 929.** Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16–21. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000133279.07468.9f>
- 930.** Malayala SV, Raza A, Vanaparthi R. Gender-based differences in abdominal aortic aneurysm rupture: a retrospective study. *J Clin Med Res* 2020;12:794–802. <https://doi.org/10.14740/jocmr4376>
- 931.** Skibba AA, Evans JR, Hopkins SP, Yoon HR, Katras T, Kalbfleisch JH, et al. Reconsidering gender relative to risk of rupture in the contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;62:1429–36. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.079>
- 932.** Catalano O, Siani A. Ruptured abdominal aortic aneurysm: categorization of sonographic findings and report of 3 new signs. *J Ultrasound Med* 2005;24:1077–83. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.8.1077>
- 933.** Schermerhorn ML, Bensley RP, Giles KA, Hurks R, O'Malley AJ, Cotterill P, et al. Changes in abdominal aortic aneurysm rupture and short-term mortality, 1995–2008: a retrospective observational study. *Ann Surg* 2012;256:651–8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826b4f91>
- 934.** Rakita D, Newatia A, Hines JJ, Siegel DN, Friedman B. Spectrum of CT findings in rupture and impending rupture of abdominal aortic aneurysms. *Radiographics* 2007;27:497–507. <https://doi.org/10.1148/rq.272065026>
- 935.** Schwartz SA, Taljanovic MS, Smyth S, O'Brien MJ, Rogers LF. CT findings of rupture, impending rupture, and contained rupture of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W57–62. <https://doi.org/10.2214/ajr.05.1554>
- 936.** Tomee SM, Bulder RMA, Meijer CA, van Berkum I, Hinnen J-W, Schoones JW, et al. Excess mortality for abdominal aortic aneurysms and the potential of strict implementation of cardiovascular risk management: a multifaceted study integrating meta-analysis, national registry, and PHAST and TEDY trial data. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:348–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.11.019>
- 937.** Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;117:1010–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.720219>
- 938.** Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA* 2013;309:806–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.950>
- 939.** Dugas A, Therasse E, Kauffmann C, Tang A, Elkouri S, Nozza A, et al. Reproducibility of abdominal aortic aneurysm diameter measurement and growth evaluation on axial and multiplanar computed tomography reformations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:779–87. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0259-y>
- 940.** Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements. *Eur J Radiol* 2013;82:1398–403. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.031>
- 941.** Foo FJ, Hammond CJ, Goldstone AR, Abuhamdiah M, Rashid ST, West RM, et al. Agreement between computed tomography and ultrasound on abdominal aortic aneurysms and implications on clinical decisions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:608–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.07.003>
- 942.** Zhu C, Tian B, Leach JR, Liu Q, Lu J, Chen L, et al. Non-contrast 3D black blood MRI for abdominal aortic aneurysm surveillance: comparison with CT angiography. *Eur Radiol* 2017;27:1787–94. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4559-0>
- 943.** Sakalihasan N, Michel JB, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne J-O, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:34. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0030-7>
- 944.** Wemmelmund H, Jørgensen TM, Høgh A, Behr-Rasmussen C, Johnsen SP, Lindholt JS, et al. Low-dose aspirin and rupture of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2017;65:616–5.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.04.061>
- 945.** Wanhainen A, Mani K, Kullberg J, Svensjö S, Bersztel A, Karlsson L, et al. The effect of ticagrelor on growth of small abdominal aortic aneurysms—a randomized controlled trial. *Cardiovasc Res* 2020;116:450–6. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz133>
- 946.** Golledge J, Thanigaimani S, Powell JT, Tsao PS. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2023;44:2682–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad386>
- 947.** Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, Collaborators R. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012;99:655–65. <https://doi.org/10.1002/bjs.8707>
- 948.** Golledge J, Moxon J, Pinchbeck J, Anderson G, Rowbotham S, Jenkins J, et al. Association between metformin prescription and growth rates of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2017;104:1486–93. <https://doi.org/10.1002/bjs.10587>
- 949.** Thanigaimani S, Singh TP, Unosson J, Phie J, Moxon J, Wanhainen A, et al. Editor's choice—association between metformin prescription and abdominal aortic aneurysm growth and clinical events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:747–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.06.013>
- 950.** Wong KHF, Zlatanovic P, Bosanquet DC, Saratzis A, Kakkos SK, Abo-ans V, et al. Antithrombotic therapy for aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;64:544–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.07.008>
- 951.** Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg* 2021;156:264–72. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165>
- 952.** Wee I, Chin B, Syn N, Lee KS, Ng JJ, Choong AMTL. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:11073. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90692-8>
- 953.** Pasternak B, Ingthammam M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678. <https://doi.org/10.1136/bmj.k678>
- 954.** Garg M, Venugopalan V, Vouri SM, Diaby V, Iovine NM, Park H, et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic aneurysm or dissection: a nationwide population-based propensity score-matched cohort study. *Pharmacotherapy* 2023;43:883–93. <https://doi.org/10.1002/phar.2841>
- 955.** Fatima K, Uzair SU, Salman A, Jawed A, Husain MA, Shah MG, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or aortic dissection: an updated systematic review and meta-analysis including 53,651,283 patients. *Minerva Cardiol Angiol* 2023;71:485–93. <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.22.06124-5>
- 956.** LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surg* 2018;153:e181804. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1804>
- 957.** Brown JP, Wing K, Leyrat C, Evans SJ, Mansfield KE, Wong AYS, et al. Association between fluoroquinolone use and hospitalization with aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Cardiol* 2023;8:865. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2418>
- 958.** Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med* 2020;180:1596–605. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4199>
- 959.** Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee S-H, Chen Y-S, Chen S-C, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015;175:1839–47. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5389>
- 960.** Huh K, Kang M, Jung J. Lack of association between fluoroquinolone and aortic aneurysm or dissection. *Eur Heart J* 2023;44:4476–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad627>
- 961.** Klotz S, Stock S, Sievers HH, Diwoky M, Petersen M, Stierle U, et al. Survival and reoperation pattern after 20 years of experience with aortic valve-sparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1403–11.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.039>
- 962.** Lee H, Cho YH, Sung K, Kim WS, Park K-H, Jeong DS, et al. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:539–47. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.057>
- 963.** Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, et al. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.155>
- 964.** Leontyev S, Schamberger L, Davierwala PM, Von Aspern K, Etz C, Lehmann S, et al. Early and late results after David vs Bentall procedure: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.020>
- 965.** Elbatarny M, Tam DY, Edelman JJ, Rocha RV, Chu MWA, Peterson MD, et al. Valve-sparing root replacement versus composite valve grafting in aortic root dilation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:296–306. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.11.054>
- 966.** Leyh RG, Fischer S, Kallenbach K, Kofidis T, Pethig K, Harringer W, et al. High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the “remodeling technique” in acute type A aortic dissection. *Circulation* 2002;106:1229–33.
- 967.** Schäfers H, Fries R, Langer F, Nikoloudakis N, Graeter T, Grundmann U. Valve-preserving replacement of the ascending aorta: remodeling versus reimplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:990–6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(98\)70051-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(98)70051-0)
- 968.** Rahnnavardi M, Yan TD, Bannon PG, Wilson MK. Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:189–97. <https://doi.org/10.1510/icvts.2011.267401>
- 969.** Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

970. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-63. <https://doi.org/10.1161/01.cir.72.5.1059>
971. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.2.635>
972. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:971-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.029>
973. Rafiq S, Steinbrüchel DA, Lilleør NB, Möller CH, Lund JT, Thijs JJ, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thromb Res* 2017;150:104-10. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.021>
974. Czerny M, Rylski B, Della Corte A, Krüger T. Decision-making to perform elective surgery for patients with proximal thoracic aortic pathology: a European perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:2025-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.141>
975. Vorp DA, Schiro BJ, Ehrlich MP, Juvonen TS, Ergin MA, Griffith BP. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1210-4. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04711-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04711-2)
976. Della Corte A, Lo Presti F, Saade W, Rubino AS, Palmieri L, Patané F, et al. Acute type A aortic dissection in bicuspid versus tricuspid aortic valve patients: focus on geometrical features of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023;63:ezac576. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac576>
977. Mullan CW, Mori M, Bin Mahmood SU, Yousef S, Mangi AA, Elefteriades JA, et al. Incidence and characteristics of hospitalization for proximal aortic surgery for acute syndromes and for aneurysms in the USA from 2005 to 2014. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:583-9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa067>
978. Williams JB, Peterson ED, Zhao Y, O'Brien SM, Andersen ND, Miller DC, et al. Contemporary results for proximal aortic replacement in North America. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1156-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.023>
979. Wallen T, Habertheuer A, Bavaria JE, Hughes GC, Badhwar V, Jacobs JP, et al. Elective aortic root replacement in North America: analysis of STS adult cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg* 2019;107:1307-12. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.12.039>
980. Mori M, Shioda K, Wang X, Mangi AA, Yun JJ, Darr U, et al. Perioperative risk profiles and volume-outcome relationships in proximal thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2018;106:1095-104. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.05.081>
981. Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE, Idrees JJ, Lowry AM, Ehrlicher J, et al. Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve-associated aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1666-73; discussion 1673-74. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.04.126>
982. Wu J, Zafar MA, Liu Y, Chen JF, Li Y, Ziganshin BA, et al. Fate of the unoperated ascending thoracic aortic aneurysm: three-decade experience from the Aortic Institute at Yale University. *Eur Heart J* 2023;44:4579-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad148>
983. Ziganshin BA, Zafar MA, Elefteriades JA. Descending threshold for ascending aortic aneurysmectomy: is it time for a "left-shift" in guidelines? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.07.114>
984. Rylski B, Branchetti E, Bavaria JE, Vallabhajosyula P, Szeto WY, Milewski RK, et al. Modeling of predissection aortic size in acute type A dissection: more than 90% fail to meet the guidelines for elective ascending replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:944-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.050>
985. Mansour AM, Peterss S, Zafar MA, Rizzo JA, Fang H, Charilaou P, et al. Prevention of aortic dissection suggests a diameter shift to a lower aortic size threshold for intervention. *Cardiology* 2018;139:139-46. <https://doi.org/10.1159/000481930>
986. Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, Svensson LG, Sabik JF, Roselli EE, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1650-9.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.019>
987. Winkler A, Puii P, Kromholz-Reindl P, Vötsch A, Steindl J, Neuner M, et al. Impact of concomitant replacement of the ascending aorta in patients undergoing aortic valve replacement on operative morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;61:587-93. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab420>
988. Peterss S, Charilaou P, Dumfarth J, Li Y, Bhandari R, Tranquilli M, et al. Aortic valve disease with ascending aortic aneurysm: impact of concomitant root-sparing (supracoronary) aortic replacement in nonsyndromic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:791-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.05.020>
989. Lim JY, Jung SH, Kim JB, Kim DK, Chung CH, Song H, et al. Concomitant replacement of the dilated ascending aorta during aortic valve replacement: does it increase the perioperative morbidity and mortality risks? *J Card Surg* 2013;28:285-90. <https://doi.org/10.1111/jocs.12111>
990. Idrees JJ, Roselli EE, Lowry AM, Reside JM, Javadikasgari H, Johnson DJ, et al. Outcomes after elective proximal aortic replacement: a matched comparison of isolated versus multicomponent operations. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2185-92. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.12.026>
991. Idrees JJ, Roselli EE, Blackstone EH, Lowry AM, Soltesz EG, Johnston DR, et al. Risk of adding prophylactic aorta replacement to a cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:1669-78.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.05.001>
992. Grabenwöger M, Alfonso F, Bachet J, Bonser R, Czerny M, Eggebrecht H, et al. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2012;33:1558-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs074>
993. Eggebrecht H, Thompson M, Rousseau H, Czerny M, Lönn L, Mehta RH, et al. Retrograde ascending aortic dissection during or after thoracic aortic stent graft placement: insight from the European registry on endovascular aortic repair complications. *Circulation* 2009;120:S276-281. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.835926>
994. Zerwes S, Leissner G, Gossiau Y, Jakob R, Bruijnen H-K, Oertl F, et al. Clinical outcomes in hybrid repair procedures for pathologies involving the aortic arch. *Vascular* 2015;23:9-16. <https://doi.org/10.1177/1708538114525608>
995. Czerny M, Weigang E, Sodeck G, Schmidl J, Antona C, Gelpi G, et al. Targeting landing zone 0 by total arch rerouting and TEVAR: midterm results of a transcontinental registry. *Ann Thorac Surg* 2012;94:84-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.03.024>
996. Chiesa R, Melissano G, Tshomba Y, Civilini E, Marone EM, Bertoglio L, et al. Ten years of endovascular aortic arch repair. *J Endovasc Ther* 2010;17:1-11. <https://doi.org/10.1583/09-2884.1>
997. Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R, et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the vascular domain of EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:759-69. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv085>
998. Czerny M, Schmidl J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:133-62. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy313>
999. Abjigitova D, Veen KM, van Tussenbroek G, Mokhles MM, Bekkers JA, Takkenberg JJM, et al. Cerebral protection in aortic arch surgery: systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022;35:ivac270. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivac128>
1000. Malaisrie SC, Duncan BF, Mehta CK, Badiwala MV, Rinewalt D, Kruse J, et al. The addition of hemiarch replacement to aortic root surgery does not affect safety. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:118-24.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.020>
1001. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:e41-74. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.02.115>
1002. Kim JB, Kim K, Lindsay ME, MacGillivray T, Iselbacher EM, Cambria RP, et al. Risk of rupture or dissection in descending thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2015;132:1620-9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.015177>
1003. Chen JF, Zafar MA, Wu J, Li Y, Rizzo JA, Papanikolaou D, et al. Increased virulence of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms in women. *Ann Thorac Surg* 2021;112:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.08.026>
1004. Lobato AC, Puech-Leão P. Predictive factors for rupture of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1998;27:446-53. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(98\)70319-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70319-2)
1005. Harris DG, Olson SL, Panthofer AM, Matsumura JS, DiMusto PD. A frailty-based risk score predicts morbidity and mortality after elective endovascular repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2020;67:90-9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.10.090>
1006. Goodney PP, Travis L, Lucas FL, Fillingim MF, Goodman DC, Cronenwett JL, et al. Survival after open versus endovascular thoracic aortic aneurysm repair in an observational study of the Medicare population. *Circulation* 2011;124:2661-9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.033944>
1007. Grausgruber W, Scharfen E. Problems of the fight against zoonoses in Austria. *Wien Tierarztl Monatsschr* 1968;55:625-36.
1008. Chiu P, Goldstone AB, Schaffer JM, Lingala B, Miller DC, Mitchell RS, et al. Endovascular versus open repair of intact descending thoracic aortic aneurysms. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:643-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.086>
1009. Fairman RM, Criado F, Farber M, Kwok K, Mehta M, White R, et al. Pivotal results of the Medtronic vascular talent thoracic stent graft system: the VALOR trial. *J Vasc Surg* 2008;48:546-54.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.03.061>
1010. Matsumura JS, Cambria RP, Dake MD, Moore RD, Svensson LG, Snyder S. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the Zenith TX2 endovascular graft: 1-year results. *J Vasc Surg* 2008;47:247-57; discussion 257. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.032>
1011. Coselli JS, Bozinovski J, LeMaire SA. Open surgical repair of 2286 thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S862-4; discussion S890-862. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2006.10.088>
1012. Coselli JS, Green SY, Price MD, Hash JA, Ouyang Y, Volguina IV, et al. Results of open surgical repair in patients with Marfan syndrome and distal aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2193-201. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.11.008>
1013. Tong MZ, Eagleton MJ, Roselli EE, Blackstone EH, Xiang F, Ibrahim M, et

- al. Outcomes of open versus endovascular repair of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2022;113:1144–52. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2021.04.100>
- 1014.** Goldstein LJ, Davies RR, Rizzo JA, Davila JJ, Cooperberg MR, Shaw RK, et al. Stroke in surgery of the thoracic aorta: incidence, impact, etiology, and prevention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:935–45. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117276>
- 1015.** Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993;17:357–68; discussion 368–70.
- 1016.** Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Dalhberg SE, Hagberg R, Pomposelli F. Population-based outcomes of open descending thoracic aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008;48:821–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.05.022>
- 1017.** Yamauchi T, Takano H, Nishimura M, Matsumiya G, Sawa Y. Paraplegia and paraparesis after descending thoracic aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:179–83.
- 1018.** Patel VI, Mukhopadhyay S, Ergul E, Aranson N, Conrad MF, LaMuraglia GM, et al. Impact of hospital volume and type on outcomes of open and endovascular repair of descending thoracic aneurysms in the United States Medicare population. *J Vasc Surg* 2013;58:346–54. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.01.035>
- 1019.** Cheng D, Martin J, Shennib H, Dunning J, Muneretto C, Schueler S, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:986–1001. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.047>
- 1020.** Harky A, Kai Chan JS, Ming Wong CH, Bashir M. Open versus endovascular repair of descending thoracic aortic aneurysm disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2019;54:304–15.e5. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.05.043>
- 1021.** Ranney DN, Cox ML, Yerokun BA, Benrashed E, McCann RL, Hughes GC. Long-term results of endovascular repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2018;67:363–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.06.094>
- 1022.** Biancari F, Mariscalco G, Mariani S, Saari P, Satta J, Juvonen T. Endovascular treatment of degenerative aneurysms involving only the descending thoracic aorta: systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2016;23:387–92. <https://doi.org/10.1177/1526602815626560>
- 1023.** Mousa AY, Morcos R, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. New preoperative spinal cord ischemia risk stratification model for patients undergoing thoracic endovascular aortic repair. *Vasc Endovascular Surg* 2020;54:487–96. <https://doi.org/10.1177/1538574420929135>
- 1024.** Walsh SR, Tang TY, Sadat U, Naik J, Gaunt ME, Boyle JR, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008;47:1094–8.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.062>
- 1025.** Kotlis D, Geisbusch P, Hinz U, Hyhlik-Dürr A, von Tengg-Kobligk H, Al-lenberg JR, et al. Short and midterm results after left subclavian artery coverage during endovascular repair of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2009;50:1285–92. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.07.106>
- 1026.** Cooper DG, Walsh SR, Sadat U, Noorani A, Hayes PD, Boyle JR, et al. Neurological complications after left subclavian artery coverage during thoracic endovascular aortic repair: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:1594–601. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.12.075>
- 1027.** Buth J, Harris PL, Hobo R, van Eps R, Cuypers P, Duijm L, et al. Neurologic complications associated with endovascular repair of thoracic aortic pathology: incidence and risk factors. a study from the European Collaborators on Stent/Graft Techniques for Aortic Aneurysm Repair (EUROSTAR) registry. *J Vasc Surg* 2007;46:1103–10; discussion 1110–1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.020>
- 1028.** Teixeira PG, Woo K, Beck AW, Scali ST, Weaver FA. Association of left subclavian artery coverage without revascularization and spinal cord ischemia in patients undergoing thoracic endovascular aortic repair: a Vascular Quality Initiative® analysis. *Vascular* 2017;25:587–97. <https://doi.org/10.1177/1708538116681910>
- 1029.** Chen X, Wang J, Premaratne S, Zhao J, Zhang WW. Meta-analysis of the outcomes of revascularization after intentional coverage of the left subclavian artery for thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2019;70:1330–40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.022>
- 1030.** Banno H, Ikeda S, Kawai Y, Meshii K, Takahashi N, Sugimoto M, et al. Early and midterm outcomes of celiac artery coverage during thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2020;72:1552–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.02.025>
- 1031.** Argyriou C, Spiliopoulos S, Katsanos K, Papatheodorou N, Lazarides MK, Georgiadis GS. Safety and efficacy of intentional celiac artery coverage in endovascular management of thoracoabdominal aortic diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2022;29:646–58. <https://doi.org/10.1177/15266028211059451>
- 1032.** Hanna L, Lam K, Agbeko AE, Amoako JK, Ashrafian H, Sounderajah V, et al. Coverage of the coeliac artery during thoracic endovascular aortic repair: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:828–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.02.026>
- 1033.** Cambria RA, Gloviczki P, Stanson AW, Cherry KJ, Bower TC, Hallett JW, et al. Outcome and expansion rate of 57 thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am J Surg* 1995;170:213–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80289-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80289-x)
- 1034.** Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S187–80; discussion S1892–8. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04147-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04147-4)
- 1035.** Girardi LN, Ohmes LB, Lau C, Di Franco A, Gambardella I, Elsayed M, et al. Open repair of descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms in patients with preoperative renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:971–7. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx007>
- 1036.** LeMaire SA, Miller CC, III, Conklin LD, Schmittling ZC, Köksoy C, Coselli JS, et al. A new predictive model for adverse outcomes after elective thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1233–8. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)02678-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)02678-3)
- 1037.** Suzuki S, Davis CA, III, Miller CC, III, Huynh TT, Estrera AL, Porat EE, et al. Cardiac function predicts mortality following thoracoabdominal and descending thoracic aortic aneurysm repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:119–24; discussion 124. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00170-2](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00170-2)
- 1038.** Mohebbi J, Carvalho S, Lancaster RT, Ergul EA, Conrad MF, Clouse WD, et al. Use of extracorporeal bypass is associated with improved outcomes in open thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2018;68:941–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.12.072>
- 1039.** Coselli JS, LeMaire SA, Preventza O, de la Cruz KI, Cooley DA, Price MD, et al. Outcomes of 3309 thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1323–38. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.050>
- 1040.** Drinkwater SL, Goebels A, Haydar A, Bourke P, Brown L, Hamady M, et al. The incidence of spinal cord ischaemia following thoracic and thoracoabdominal aortic endovascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:729–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.08.013>
- 1041.** Bicknell CD, Riga CV, Wolfe JH. Prevention of paraplegia during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:654–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.02.008>
- 1042.** Von Aspern K, Luehr M, Mohr FW, Etz CD. Spinal cord protection in open- and endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair: critical review of current concepts and future perspectives. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56:745–9.
- 1043.** Hsu CC, Kwan GN, van Driel ML, Rophael JA. Distal aortic perfusion during thoracoabdominal aneurysm repair for prevention of paraplegia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD008197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008197.pub2>
- 1044.** Bischoff MS, Di Luozzo G, Griep RB, Griep RB. Spinal cord preservation in thoracoabdominal aneurysm repair. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2011;23:214–22. <https://doi.org/10.1177/1531003511400622>
- 1045.** Cowan JA, Jr, Dimick JB, Henke PK, Huber TS, Stanley JC, Upchurch GR. Surgical treatment of intact thoracoabdominal aortic aneurysms in the United States: hospital and surgeon volume-related outcomes. *J Vasc Surg* 2003;37:1169–74. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00085-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00085-5)
- 1046.** Rigberg DA, McGory ML, Zingmond DS, Maggard MA, Agustin M, Lawrence PF, et al. Thirty-day mortality statistics underestimate the risk of repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: a statewide experience. *J Vasc Surg* 2006;43:217–22; discussion 223. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.10.070>
- 1047.** Pomy BJ, Rosenfeld ES, Lala S, Lee KB, Sparks AD, Amduur RL, et al. Fenestrated endovascular aneurysm repair affords fewer renal complications than open surgical repair for juxtarenal abdominal aortic aneurysms in patients with chronic renal insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2021;75:349–57. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.03.026>
- 1048.** Varkevisser RRB, O'Donnell TFX, Swerdlow NJ, Liang P, Li C, Ultee KHJ, et al. Fenestrated endovascular aneurysm repair is associated with lower perioperative morbidity and mortality compared with open repair for complex abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2019;69:1670–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.08.192>
- 1049.** Gallitto E, Faggioli G, Melissano G, Fargion A, Isernia G, Lenti M, et al. Preoperative and postoperative predictors of clinical outcome of fenestrated and branched endovascular repair for complex abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms in an Italian multicenter registry. *J Vasc Surg* 2021;74:1795–806.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.072>
- 1050.** Silverberg D, Bar-Dayana A, Hater H, Khaitovich B, Halak M. Short-term outcomes of inner branches for endovascular repair of complex abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Vascular* 2021;29:644–51. <https://doi.org/10.1177/1708538120977279>
- 1051.** Hu Z, Li Y, Peng R, Liu J, Jia X, Liu X, et al. Multibranched stent-grafts for the treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2016;23:626–33. <https://doi.org/10.1177/1526602816647723>
- 1052.** Simonte G, Isernia G, Gatta E, Neri E, Parlani G, Candeloro L, et al. Inner branched complex aortic repair outcomes from a national multicenter registry using the E-xtra design platform. *J Vasc Surg* 2023;77:338–46. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.08.034>
- 1053.** Gallitto E, Faggioli G, Pini R, Loggiacco A, Mascoli C, Fenelli C, et al. Proximal aortic coverage and clinical results of the endovascular repair of juxta-/para-renal and type IV thoracoabdominal aneurysm with custom-made fenestrated endografts. *Ann Vasc Surg* 2021;73:397–406. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.12.008>
- 1054.** Sultan S, Concannon J, Veerasingam D, Tawfik W, McHugh P, Jordan F, et al. Endovascular versus conventional open surgical repair for thoracoabdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;4:CD012926. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012926.pub2>
- 1055.** Köbel T, Spanos K, Jama K, Behrendt CA, Panuccio G, Eleshra A, et al.

Early outcomes of the t-Branch off-the-shelf multi-branched stent graft in 542 patients for elective and urgent aortic pathologies: a retrospective observational study. *J Vasc Surg* 2021;74:1817–24. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.05.041>

1056. Oderich GS, Ribeiro M, Hofer J, Wigham J, Cha S, Chini J, et al. Prospective, nonrandomized study to evaluate endovascular repair of pararenal and thoracoabdominal aortic aneurysms using fenestrated-branched endografts based on supraceliac sealing zones. *J Vasc Surg* 2017;65:1249–59.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.09.038>

1057. Oderich GS, Tenorio ER, Mendes BC, Lima GBB, Marcondes GB, Saqib N, et al. Midterm outcomes of a prospective, nonrandomized study to evaluate endovascular repair of complex aortic aneurysms using fenestrated-branched endografts. *Ann Surg* 2021;274:491–9. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004982>

1058. Konstantinou N, Antonopoulos CN, Jerkku T, Banafsche R, Köbel T, Fiorucci B, et al. Systematic review and meta-analysis of published studies on endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms with the t-Branch off-the-shelf multibranch endograft. *J Vasc Surg* 2020;72:716–25.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.049>

1059. Ellahi A, Shaikh FN, Kashif H, Khan H, Ali E, Nasim B, et al. Effectiveness of endovascular repair versus open surgery for the treatment of thoracoabdominal aneurysm: a systematic review and meta analysis. *Ann Med Surg* 2022;81:104477. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104477>

1060. Hongku K, Sonesson B, Björnsen K, Holst J, Resch T, Dias NV, et al. Mid-term Outcomes of Endovascular Repair of Ruptured Thoraco-abdominal Aortic Aneurysms with Off the Shelf Branched Stent Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:377–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.11.021>

1061. Youssef M, Deglise S, Szopinski P, Jost-Philipp S, Jomha A, Vahl CF, et al. A multicenter experience with a new fenestrated-branched device for endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther* 2018;25:209–19. <https://doi.org/10.1177/1526602817752147>

1062. Ouzounian M, Tadros RO, Svensson LG, Lyden SP, Oderich GS, Coselli JS Thoracoabdominal aortic disease and repair: JACC focus seminar, part 3. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:845–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.056>

1063. Hofmann Bowman MA, Eagle KA, Milewicz DM. Update on clinical trials of losartan with and without -blockers to block aneurysm growth in patients with Marfan syndrome: a review. *JAMA Cardiol* 2019;4:702–7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1176>

1064. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998;352:1649–55.

1065. Powell JT, Brady AR, Brown LC, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013527>

1066. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012573>

1067. Shirasu T, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T, Kent KC, Clouse WD. Smaller size is more suitable for pharmacotherapy among undersized abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2022;27:261–8. <https://doi.org/10.1177/1358863x211061603>

1068. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins KC. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;51:1081–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.10.113>

1069. Golledge J, Parr A, Boulton M, Maddern G, Fitzridge R. The outcome of endovascular repair of small abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg* 2007;245:326–33. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000253965.95368.52>

1070. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD001835. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001835.pub4>

1071. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.08.026>

1072. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillingim M, et al. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *J Vasc Surg* 2014;59:1209–16. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.104>

1073. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD, et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2015;102:866–72. <https://doi.org/10.1002/bjs.9837>

1074. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35:2344–5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu285>

1075. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>

1076. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179–86. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66627-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66627-5)

1077. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Jr, Matsumura JS,

Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1535–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1426>

1078. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1167–73.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.124>

1079. Antoniou GA, Antoniou SA, Torella F. Editor's choice—endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of updated perioperative and long term data of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:385–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.11.030>

1080. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826–924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

1081. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041905>

1082. Saida T, Mori K, Sato F, Shindo M, Takahashi H, Takahashi N, et al. Prospective intraindividual comparison of unenhanced magnetic resonance imaging vs contrast-enhanced computed tomography for the planning of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;55:679–87. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.09.091>

1083. Parker MV, O'Donnell SD, Chang AS, Johnson CA, Gillespie DL, Goff JM, et al. What imaging studies are necessary for abdominal aortic endograft sizing? A prospective blinded study using conventional computed tomography, aortography, and three-dimensional computed tomography. *J Vasc Surg* 2005;41:199–205. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.12.010>

1084. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation* 2011;123:2848–55. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.014902>

1085. Protto S, Hahl T, Koskinen KJA, Järvenpää V, Uurto I, Väärämäki S, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms is a valid alternative to open repair also in patients treated outside of instructions for use criteria. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:1765–73. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03297-7>

1086. Charbonneau P, Hongku K, Herman CR, Habib M, Girsowicz E, Doonan RJ, et al. Long-term survival after endovascular and open repair in patients with anatomy outside instructions for use criteria for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2019;70:1823–30. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.081>

1087. O'Donnell TFX, McElroy IE, Boitano LT, Mohebbi J, Lamuraglia GM, Kwolek CJ, et al. Comparison of treatment options for aortic necks outside standard endovascular aneurysm repair instructions for use. *J Vasc Surg* 2021;74:1548–57. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.052>

1088. Antoniou GA, Juszczak MT, Nasr H, Narlawar R, Antoniou SA, Matsagkas M, et al. Prognosis review and time-to-event data meta-analysis of endovascular aneurysm repair outside versus within instructions for use of aortic endograft devices. *J Vasc Surg* 2020;71:1415–31.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.08.247>

1089. Chaikof EL, Blankenstein JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35:1048–60. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.123763>

1090. Falster MO, Garland SK, Jorm LR, Beiles CB, Freeman AJ, Sedrakyan A, et al. Editor's choice—comparison of outcomes for major contemporary endograft devices used for endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:272–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.11.005>

1091. van Laarhoven C, Jorritsma NKN, Balderston J, Brinjkij W, Björck M, van Herwaarden JA, et al. Systematic review of the co-prevalence of arterial aneurysms within the vasculature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:473–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.10.002>

1092. Hohnneck A, Keese M, Ruemenapf G, Amendt K, Muertz H, Janda K, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm and associated lower extremity artery aneurysm in men hospitalized for suspected or known cardiopulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:284. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1265-2>

1093. D'Oria M, Scali S, Mao J, Szeberin Z, Thomson I, Beiles B, et al. Association between hospital volume and failure to rescue after open or endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the vascunet and international consortium of vascular registries. *Ann Surg* 2021;274:e452–9. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005044>

1094. Scali ST, Columbo JA, Suckow BD, D'Oria M, Neal D, Goodney PP, et al. Center volume is associated with diminished failure to rescue and improved outcomes following elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2022;76:400–8.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.12.076>

1095. Eid MA, Barnes JA, Mehta K, Wanken Z, Columbo J, Kang R, et al. Factors associated with preference of choice of aortic aneurysm repair in the PREFERENCE for Open Versus Endovascular repair of AAA (PROVE-AAA) study. *J Vasc Surg* 2022;76:1556–64. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.06.018>

1096. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.020>
- 1097.** Reise JA, Sheldon H, Earnshaw J, Naylor AR, Dick F, Powell JT, et al. Patient preference for surgical method of abdominal aortic aneurysm repair: postal survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.08.008>
- 1098.** EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2187–92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66628-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66628-7)
- 1099.** Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med* 2010;362:1872–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911056>
- 1100.** Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2366–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31135-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31135-7)
- 1101.** Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT, Matsumura JS, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2019;380:2126–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715955>
- 1102.** Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT, Kohler TR, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012;367:1988–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207481>
- 1103.** Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, et al. Long-term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *N Engl J Med* 2015;373:328–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405778>
- 1104.** Nana P, Dakis K, Brodis A, Spanos K, Kouvelos G, Eckstein H-H, et al. A systematic review and meta-analysis on early mortality after abdominal aortic aneurysm repair in females in urgent and elective settings. *J Vasc Surg* 2022;75:1082–8.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.10.040>
- 1105.** Böckler D, Power AH, Bouwman LH, van Sterkenburg S, Bosiers M, Peeters P, et al. Improvements in patient outcomes with next generation endovascular aortic repair devices in the ENGAGE global registry and the EVAR-1 clinical trial. *J Cardiovasc Surg* 2020;61:604–9. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.19.11021-x>
- 1106.** Teijink JAW, Power AH, Böckler D, Peeters P, van Sterkenburg S, Bouwman LH, et al. Editor's choice—five year outcomes of the endurant stent graft for endovascular abdominal aortic aneurysm repair in the ENGAGE registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:175–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.01.008>
- 1107.** Oliveira-Pinto J, Oliveira NFG, Bastos-Gonçalves FM, Hoeks S, Rijn MJV, Raa ST, et al. Long-term results after standard endovascular aneurysm repair with the endurant and excluder stent grafts. *J Vasc Surg* 2020;71:64–74. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.039>
- 1108.** Deery SE, Shean KE, Pothof AB, O'Donnell TFX, Dalebout BA, Darling JD, et al. Three-Year Results of the Endurant Stent Graft System Post Approval Study. *Ann Vasc Surg* 2018;50:202–8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.12.017>
- 1109.** Prinszen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PWM, van Sambeek MRHM, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042002>
- 1110.** Dakour-Aridi H, Paracha NZ, Locham S, Nejmi B, Malas MB. Assessment of failure to rescue after abdominal aortic aneurysm repair using the National Surgical Quality Improvement Program procedure-targeted data set. *J Vasc Surg* 2018;68:1335–44.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.059>
- 1111.** Scali ST, Giles KA, Kubilis P, Beck AW, Crippen CJ, Hughes SJ, et al. Impact of hospital volume on patient safety indicators and failure to rescue following open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2020;71:1135–46.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.194>
- 1112.** Ma B, Wang YN, Chen KY, Zhang Y, Pan H, Yang K. Transperitoneal versus retroperitoneal approach for elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD010373. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010373.pub2>
- 1113.** Camazine M, Bath J, Singh P, Kruse RL, Vogel TR. Characteristics associated with failure to rescue after open abdominal aortic aneurysm repair. *J Surg Res* 2023;283:683–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.11.018>
- 1114.** Blair R, Harkin D, Johnston D, Lim A, McFetridge L, Mitchell H. Open surgery for abdominal aortic aneurysm: 980 consecutive patient outcomes from a high-volume centre in the United Kingdom. *Vasc Endovascular Surg* 2023;57:463–70. <https://doi.org/10.1177/15385744221149585>
- 1115.** Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R, et al. Meta analysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:558–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.11.019>
- 1116.** Kontopodis N, Galanakis N, Antoniou SA, Tsetis D, Ioannou CV, Veith FJ, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of endovascular and open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:399–410. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.12.023>
- 1117.** Wang LJ, Locham S, Al-Nouri O, Eagleton MJ, Clouse WD, Malas MB. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm is superior to open repair: propensity-matched analysis in the vascular quality initiative. *J Vasc Surg* 2020;72:498–507. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.11.063>
- 1118.** Tan TV, Eslami M, Rybin D, Doros G, Zhang WW, Farber A. Outcomes of endovascular and open surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms in elderly patients. *J Vasc Surg* 2017;66:64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.119>
- 1119.** Dewulf M, Muysoms F, Vierendeels T, Huyghe M, Miserez M, Ruppert M, et al. Prevention of incisional hernias by prophylactic mesh-augmented reinforcement of midline laparotomies for abdominal aortic aneurysm treatment: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2022;276:e217–22. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005545>
- 1120.** Honig S, Diener H, Köbel T, Reinhold W, Zapf A, Bibiza-Freiwald E, et al. Abdominal incision defect following AAA-surgery (AIDA): 2-year results of prophylactic onlay-mesh augmentation in a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Updates Surg* 2022;74:1105–16. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01125-0>
- 1121.** Indrakusuma R, Jalalzadeh H, van der Meij JE, Balm R, Koelemay MJW. Prophylactic mesh reinforcement versus sutured closure to prevent incisional hernias after open abdominal aortic aneurysm repair via midline laparotomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:120–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.03.021>
- 1122.** van Keulen JW, de Vries JP, Dekker H, Gonçalves FB, Moll FL, Verhagen HJ, et al. One-year multicenter results of 100 abdominal aortic aneurysm patients treated with the endurant stent graft. *J Vasc Surg* 2011;54:609–15. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.053>
- 1123.** Piazza M, Squizzato F, Suominen V, Grego F, Trimarchi S, Antonello M, et al. Early and long-term outcomes of endovascular aortic repair in young and low surgical risk patients in the global registry for endovascular aortic treatment. *J Endovasc Ther* 2022;29:248–57. <https://doi.org/10.1177/15266028211045703>
- 1124.** Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD004178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004178.pub2>
- 1125.** Dosluoglu HH, Lall P, Blochle R, Harris LM, Dryjski ML. Ambulatory percutaneous endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.076>
- 1126.** Geragotellis A, Cox K, Yip HCA, Jubouri M, Williams IM, Bailey DM, et al. Renal outcomes of suprarenal vs. infrarenal endograft fixation in endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2022;12:531–44. <https://doi.org/10.21037/cdt-22-196>
- 1127.** Verhoeven EL, Katsargyris A, Bachoo P, Larzon T, Fisher R, Ettles D, et al. Real-world performance of the new C3 gore excluder stent-graft: 1-year results from the European C3 module of the global registry for endovascular aortic treatment (GREAT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:131–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.04.009>
- 1128.** Torsello G, Scheinert D, Brunkwall JS, Chiesa R, Coppi G, Pratesi C. Safety and effectiveness of the INCRAFT AAA stent graft for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.007>
- 1129.** Kontopodis N, Galanakis N, Tzartzalou I, Tavlas E, Georgakarakos E, Dimopoulos I, et al. An update on the improvement of patient eligibility with the use of new generation endografts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Med Devices* 2020;17:1231–8. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1841629>
- 1130.** Kontopodis N, Papadopoulos G, Galanakis N, Tsetis D, Ioannou CV. Improvement of patient eligibility with the use of new generation endografts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. A comparison study among currently used endografts and literature review. *Expert Rev Med Devices* 2017;14:245–50. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1281738>
- 1131.** Zlatanovic P, Mascia D, Ancetti S, Yeung KK, Graumans MJ, Jongkind V, et al. Short term and long term clinical outcomes of endovascular versus open repair for juxtarenal and pararenal abdominal aortic aneurysms using propensity score matching: results from juxta- and pararenal aortic aneurysm multicentre European study (JAMES). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:828–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.02.070>
- 1132.** Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Child E, Torella F, Antoniou GA. Percutaneous access for endovascular aortic aneurysm repair: a systematic review and meta-analysis. *Vascular* 2016;24:638–48. <https://doi.org/10.1177/1708538116639201>
- 1133.** Antoniou GA, Antoniou SA. Editor's choice—percutaneous access does not confer superior clinical outcomes over cutdown access for endovascular aneurysm repair: meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:383–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.11.008>
- 1134.** Cao Z, Wu W, Zhao K, Yang Yu, Jiang C, Zhu R. Safety and efficacy of totally percutaneous access compared with open femoral exposure for endovascular aneurysm repair: a meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2017;24:246–53. <https://doi.org/10.1177/1526602816689679>
- 1135.** Wang Q, Wu J, Ma Y, Zhu Y, Song X, Xie S, et al. Totally percutaneous versus surgical cut-down femoral artery access for elective bifurcated abdominal endovascular aneurysm repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1:CD010185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010185.pub4>
- 1136.** Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Neequaye S, Brennan JA, Torella F, et al. Late rupture of abdominal aortic aneurysm after previous endovascular repair: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2015;22:734–44. <https://doi.org/10.1177/1526602815601405>
- 1137.** Fransen GA, Vallabhaneni SR, Sr, van Marrewijk CJ, Laheij RJF, Harris PL, Buth J. Rupture of infra-renal aortic aneurysm after endovascular repair: a series

- from EUROSTAR registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:487–93. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(03\)00350-2](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(03)00350-2)
- 1138.** Marcaccio CL, Patel PB, de Guerre L, Wade JE, Rastogi V, Anjorin A, et al. Disparities in 5-year outcomes and imaging surveillance following elective endovascular repair of abdominal aortic aneurysm by sex, race, and ethnicity. *J Vasc Surg* 2022;76:1205–15.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.03.886>
- 1139.** Schlösser FJ, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJM, Moll FL, et al. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.10.011>
- 1140.** Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100:863–72. <https://doi.org/10.1002/bjs.9101>
- 1141.** Swart M, McCarthy R. Shared decision making for elective abdominal aortic aneurysm surgery. *Clin Med (Lond)* 2019;19:473–7. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019.0352>
- 1142.** Stubenruch FE, Peters LJ, de Mik SML, Klemm PL, Peppelenbosch AG, Schreurs SCWM, et al. Improving shared decision making in vascular surgery: a stepped wedge cluster randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;64:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.016>
- 1143.** Machin M, Van Herzele I, Ubbink D, Powell JT. Shared decision making in and management of intact abdominal aortic aneurysm: a scoping review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:839–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.01.036>
- 1144.** Karthaus EG, Tong TML, Vahl A, Hamming JF. Saccular abdominal aortic aneurysms: patient characteristics, clinical presentation, treatment, and outcomes in the Netherlands. *Ann Surg* 2019;270:852–8. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003529>
- 1145.** O'Donnell TF, McElroy IE, Mohebbi J, Boitano LT, Lamuraglia GM, Kwolek CJ, et al. Late type 1A endoleaks: associated factors, prognosis and management strategies. *Ann Vasc Surg* 2022;80:273–82. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.08.057>
- 1146.** De Rango P, Verzini F, Parlani G, Cieri E, Simonte G, Farchioni L, et al. Safety of chronic anticoagulation therapy after endovascular abdominal aneurysm repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:296–303. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.12.009>
- 1147.** Rokosh RS, Wu WW, Dalman RL, Chaikof EL. Society for Vascular Surgery implementation of clinical practice guidelines for patients with an abdominal aortic aneurysm. Endoleak management. *J Vasc Surg* 2021;74:1792–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.042>
- 1148.** Jordan WD, Jr, Mehta M, Varnagy D, Moore WM, Arko FR, Joye J, et al. Results of the ANCHOR prospective, multicenter registry of EndoAnchors for type Ia endoleaks and endograft migration in patients with challenging anatomy. *J Vasc Surg* 2014;60:885–92.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.063>
- 1149.** Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2013;100:1262–70. <https://doi.org/10.1002/bjs.9181>
- 1150.** Daye D, Walker TG. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:S138–56. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.17>
- 1151.** Latson LA, Jr, DeAnda A, Jr, Ko JP. Imaging of the postsurgical thoracic aorta: a state-of-the-art review. *J Thorac Imaging* 2017;32:1–25. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000246>
- 1152.** Prescott-Focht JA, Martinez-Jimenez S, Hurwitz LM, Hoang JK, Christensen JD, Ghoshhajra BB, et al. Ascending thoracic aorta: postoperative imaging evaluation. *Radiographics* 2013;33:73–85. <https://doi.org/10.1148/rg.331125090>
- 1153.** Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Editor's choice—management of descending thoracic aorta diseases: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:4–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.06.005>
- 1154.** Quevedo HC, Santiago-Trinidad R, Castellanos J, Atianzar K, Anwar A, Abi Rafeh N. Systematic review of interventions to repair ascending aortic pseudoaneurysms. *Ochsner J* 2014;14:576–85.
- 1155.** Mesana TG, Caus T, Gaubert J, Collart F, Ayari R, Bartoli J-M, et al. Late complications after prosthetic replacement of the ascending aorta: what did we learn from routine magnetic resonance imaging follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:313–20. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00512-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00512-1)
- 1156.** Bianco V, Kilic A, Gleason TG, Arnaoutakis GJ, Sultan I. Management of thoracic aortic graft infections. *J Card Surg* 2018;33:658–65. <https://doi.org/10.1111/jocs.13792>
- 1157.** Lüsberg M, Baudier F, Akgül C, Lindholt JS. Long-term thoracic endovascular repair follow-up from 1999 to 2019: a single-center experience. *Ann Vasc Surg* 2022;86:399–407. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.04.013>
- 1158.** Nakhaei P, Bashir M, Jubouri M, Banar S, Ilkhani S, Borzeshi EZ, et al. Aortic remodeling, distal stent-graft induced new entry and endoleak following frozen elephant trunk: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2022;37:3848–62. <https://doi.org/10.1111/jocs.16918>
- 1159.** Iribarne A, Keenan J, Benrashid E, Wang H, Meza JM, Ganapathi A, et al. Imaging surveillance after proximal aortic operations: is it necessary? *Ann Thorac Surg* 2017;103:734–41. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.085>
- 1160.** Hensley SE, Upchurch GR, Jr. Repair of abdominal aortic aneurysms: JACC focus seminar, part 1. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:821–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.066>
- 1161.** Bastos Gonçalves F, Baderkhan H, Verhagen HJ, Wanhainen A, Björck M, Stolker RJ, et al. Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2014;101:802–10. <https://doi.org/10.1002/bjs.9516>
- 1162.** Troutman DA, Chaudry M, Dougherty MJ, Calligaro KD. Endovascular aortic aneurysm repair surveillance may not be necessary for the first 3 years after an initially normal duplex postoperative study. *J Vasc Surg* 2014;60:558–62. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.278>
- 1163.** Jean-Baptiste E, Feugier P, Cruzel C, Sarlon-Bartoli G, Reix T, Steinmetz E, et al. Computed tomography-aortography versus color-duplex ultrasound for surveillance of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a prospective multicenter diagnostic-accuracy study (the ESSEA trial). *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e009886. <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.009886>
- 1164.** Johnsen L, Hisdal J, Jonung T, Braaten A, Pedersen G. Contrast-enhanced ultrasound detects type II endoleaks during follow-up for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2020;72:1952–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.02.020>
- 1165.** George J, Tadros RO, Rao A, Png CYM, Han DK, Ilonzo N, et al. Duplex ultrasound can successfully identify endoleaks and renovisceral stent patency in patients undergoing complex endovascular aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg* 2021;55:234–8. <https://doi.org/10.1177/1538574420980605>
- 1166.** Smith L, Thomas N, Arnold A, Bell R, Zayed H, Tyrrell M, et al. Editor's choice—a comparison of computed tomography angiography and colour duplex ultrasound surveillance post infrarenal endovascular aortic aneurysm repair: financial implications and impact of different international surveillance guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.04.005>
- 1167.** Iscan HZ, Unal EU, Akyay B, Dagli M, Karahan M, Civelek I, et al. Color Doppler ultrasound for surveillance following EVAR as the primary tool. *J Card Surg* 2021;36:111–7. <https://doi.org/10.1111/jocs.15194>
- 1168.** Antoniou GA, Kontopodis N, Rogers SK, Golledge J, Forbes TL, Torella F, et al. Editor's choice—meta-analysis of compliance with endovascular aneurysm repair surveillance: the EVAR surveillance paradox. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:244–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.10.033>
- 1169.** Baderkhan H, Haller O, Wanhainen A, Björck M, Mani K. Follow-up after endovascular aortic aneurysm repair can be stratified based on first postoperative imaging. *Br J Surg* 2018;105:709–18. <https://doi.org/10.1002/bjs.10766>
- 1170.** Png CY, Tadros RO, Faries PL, Torres MR, Kim SY, Lookstein R, et al. The effect of age on post-EVAR outcomes. *Ann Vasc Surg* 2016;35:156–62. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.01.022>
- 1171.** Xiong X, Wu Z, Qin X, Huang Q, Wang X, Qin J, et al. Meta-analysis suggests statins reduce mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2022;75:356–62.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.033>
- 1172.** Schrimpf C, Teebken OE, Wilhelmi M. Thoracic endovascular aortic repair after iatrogenic aortic dissection and false lumen stent grafting. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1447–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.101>
- 1173.** Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, Aboyans V, Song Y, Harrell FE, Jr, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:171–80.e110. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.12.010>
- 1174.** Clough RE, Nienaber CA. Management of acute aortic syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:103–14. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.203>
- 1175.** Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation* 2018;137:1846–60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031264>
- 1176.** Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, Trimarchi S, Evangelista A, Montgomery DG, et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med* 2013;126:730.e19–24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.01.020>
- 1177.** Howard C, Ponnappalli A, Shaikh S, Idhrees M, Bashir M. Non-A non-B aortic dissection: a literature review. *J Card Surg* 2021;36:1806–13. <https://doi.org/10.1111/jocs.15349>
- 1178.** Urbanski PP, Wagner M. Acute non-A-non-B aortic dissection: surgical or conservative approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1249–54. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv301>
- 1179.** Carino D, Singh M, Molardi A, Agostinelli A, Goldoni M, Pacini D, et al. Non-A non-B aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:653–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy337>
- 1180.** Sievers HH, Rylski B, Czerny M, Baier ALM, Kreibich M, Siepe M, et al. Aortic dissection reconsidered: type, entry site, malperfusion classification adding clarity and enabling outcome prediction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:451–7. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz281>
- 1181.** Aboyans V, Boukhris M. Dissecting the epidemiology of aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:710–1. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab065>
- 1182.** Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the international registry of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:350–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.029>
- 1183.** Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the international registry of aortic dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:665–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.054>
- 1184.** Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med* 2014;127:807–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.015>

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- 1185.** Bossone E, Pyeritz RE, O'Gara P, Harris KM, Braverman AC, Pape L, et al. Acute aortic dissection in blacks: insights from the international registry of acute aortic dissection. *Am J Med* 2013;126:909–15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.04.020>
- 1186.** Rylski B, Hoffmann I, Beyersdorf F, Suedkamp M, Siepe M, Nitsch B, et al. Iatrogenic acute aortic dissection type A: insight from the German registry for acute aortic dissection type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:353–9; discussion 359. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt055>
- 1187.** Núñez-Gil IJ, Bautista D, Cerrato E, Salinas P, Varbella F, Omedé P, et al. Incidence, management, and immediate- and long-term outcomes after iatrogenic aortic dissection during diagnostic or interventional coronary procedures. *Circulation* 2015;131:2114–9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.015334>
- 1188.** Carbone A, Ranieri B, Castaldo R, Franzese M, Rega S, Cittadini A, et al. Sex differences in type A acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1074–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad009>
- 1189.** Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109:3014–21. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000130644.78677.2c>
- 1190.** Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967;83:336–41.
- 1191.** Lempel JK, Frazier AA, Jeudy J, Kligerman SJ, Schultz R, Ninalowo HA, et al. Aortic arch dissection: a controversy of classification. *Radiology* 2014;271:848–55. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131457>
- 1192.** Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA* 2016;316:754–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10026>
- 1193.** Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:149–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.032>
- 1194.** Neri E, Toscano T, Papalia U, Frati G, Massetti M, Capannini G, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:552–60. <https://doi.org/10.1067/jmtc.2001.112534>
- 1195.** Trimarchi S, Tsai T, Eagle KA, Isselbacher EM, Froehlich J, et al. Acute abdominal aortic dissection: insight from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Vasc Surg* 2007;46:913–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.07.030>
- 1196.** Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, Mahabadi A-A, et al. Accuracy of a diagnostic strategy combining aortic dissection detection risk score and D-dimer levels in patients with suspected acute aortic syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:371–8. <https://doi.org/10.1177/2048872615594497>
- 1197.** Strayer RJ, Shearer PL, Hermann LK. Screening, evaluation, and early management of acute aortic dissection in the ED. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:152–7. <https://doi.org/10.2174/157340312801784970>
- 1198.** Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: the ADVISED prospective multicenter study. *Circulation* 2018;137:250–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029457>
- 1199.** Bima P, Pivetta E, Nazerian P, Toyofuku M, Gorla R, Bossone E, et al. Systematic review of aortic dissection detection risk score plus d-dimer for diagnostic rule-out of suspected acute aortic syndromes. *Acad Emerg Med* 2020;27:1013–27. <https://doi.org/10.1111/acem.13969>
- 1200.** Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011;123:2213–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988568>
- 1201.** Suzuki T, Distant A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the international registry of acute aortic dissection substudy on biomarkers (IRAD-bio) experience. *Circulation* 2009;119:2702–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.833004>
- 1202.** Baliga RR, Nienaber CA, Bossone E, Oh JK, Isselbacher EM, Sechtem U, et al. The role of imaging in aortic dissection and related syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:406–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.015>
- 1203.** Nazerian P, Mueller C, Vanni S, Soeiro AM, Leidel BA, Cerini G, et al. Integration of transthoracic focused cardiac ultrasound in the diagnostic algorithm for suspected acute aortic syndromes. *Eur Heart J* 2019;40:1952–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz207>
- 1204.** Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:1350–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.13.1350>
- 1205.** Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet* 2015;385:800–11. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61005-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61005-9)
- 1206.** Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- 1207.** Rogers IS, Banerji D, Siegel EL, Truong QA, Ghoshhajra BB, Irlbeck T, et al. Usefulness of comprehensive cardiothoracic computed tomography in the evaluation of acute undifferentiated chest discomfort in the emergency department (CAPTURE). *Am J Cardiol* 2011;107:643–50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.039>
- 1208.** Evangelista A, Maldonado G, Gruosso D, Gutiérrez L, Granato C, Villalba N, et al. The current role of echocardiography in acute aortic syndrome. *Echo Res Pract* 2019;6: R53–r63. <https://doi.org/10.1530/erp-18-0058>
- 1209.** Vignon P, Guéret P, Vedrinne JM, Lagrange P, Cornu E, Abrieu O, et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of traumatic aortic disruption. *Circulation* 1995;92:2959–68. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.10.2959>
- 1210.** Moral S, Avegliano G, Cuéllar H, Ballesteros E, Rodríguez-Palomares J, Teixidó G, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in the evaluation of celiac trunk and superior mesenteric artery involvement in acute aortic dissection. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:327–35. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.12.019>
- 1211.** Nienaber CA, Clough RE, Sakalihasan N, Suzuki T, Gibbs R, Mussa F, et al. Aortic dissection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16053. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.53>
- 1212.** Vilacosta I, San Román JA, di Bartolomeo R, Eagle K, Estrera AL, Ferrera C, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2106–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.022>
- 1213.** Tadros RO, Tang GHL, Barnes HJ, Mousavi I, Kovacic JC, Faries P, et al. Optimal treatment of uncomplicated type B aortic dissection: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1494–504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.063>
- 1214.** Kodama K, Nishigami K, Sakamoto T, Sawamura T, Hirayama T, Misumi H, et al. Tight heart rate control reduces secondary adverse events in patients with type B acute aortic dissection. *Circulation* 2008;118:S167–70. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.755801>
- 1215.** Estrera AL, Miller CC, III, Safi HJ, Goodrick JS, Keyhani A, Porat EE, et al. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation* 2006;114: I384–389. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.001479>
- 1216.** Nejim B, Mathlouthi A, Naazie I, Malas MB. The effect of intravenous and oral betablocker use in patients with type B thoracic aortic dissection. *Ann Vasc Surg* 2022;80:170–9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.07.056>
- 1217.** Hameed I, Cifu AS, Vallabhajosyula P. Management of thoracic aortic dissection. *JAMA* 2023;329:756–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0265>
- 1218.** Fukui T. Management of acute aortic dissection and thoracic aortic rupture. *J Intensive Care* 2018;6:15. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0287-7>
- 1219.** Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the international registry of aortic dissection (IRAD). *Circulation* 2003;108:ii312–7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000087386.07204.09>
- 1220.** Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, et al. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation* 2002;105:200–6. <https://doi.org/10.1161/hc0202.102246>
- 1221.** Mészáros I, Mórocz J, Szilávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117:1271–8. <https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1271>
- 1222.** Glower DD, Speier RH, White WD, Smith LR, Rankin JS, Wolfe WG. Management and long-term outcome of aortic dissection. *Ann Surg* 1991;214:31–41. <https://doi.org/10.1097/00000658-199107000-00006>
- 1223.** Nallamothu BK, Mehta RH, Saint S, Llovet A, Bossone E, Cooper JV, et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med* 2002;113:468–71. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01254-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01254-8)
- 1224.** Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol* 2012;109:122–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.012>
- 1225.** Palmer J, Gelmann D, Engelbrecht-Wiggans E, Hollis G, Hart E, Ali A, et al. Invasive arterial blood pressure monitoring may aid in the medical management of hypertensive patients with acute aortic disease. *Am J Emerg Med* 2022;59:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.06.054>
- 1226.** Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, Eggebrecht H, Rehders TC, Kundt G, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:407–16. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.113.000463>
- 1227.** Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:876–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.003>
- 1228.** Durham CA, Cambria RP, Wang LJ, Ergul EA, Aranson NJ, Patel VI, et al. The natural history of medically managed acute type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2015;61:1192–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.038>
- 1229.** Lou X, Chen EP, Duwayri YM, Veeraswamy RK, Jordan WD, Zehner CA, et al. The impact of thoracic endovascular aortic repair on long-term survival in type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2018;105:31–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.016>
- 1230.** Lou X, Duwayri YM, Chen EP, Jordan WD, Forcillo J, Zehner CA, et al. Predictors of failure of medical management in uncomplicated type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2019;107:493–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.012>
- 1231.** Lou X, Duwayri YM, Jordan WD, Jr, Chen EP, Veeraswamy RK, Leshnowar BG. The safety and efficacy of extended TEVAR in acute type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2020;110:799–806. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.12.036>
- 1232.** Hirst AE, Jr, Johns VJ, Jr, Kime SW, Jr. Dissecting aneurysm of the

- aorta: a review of 505 cases. *Medicine* 1958;37:217–79. <https://doi.org/10.1097/00005792-195809000-00003>
- 1233.** Chiappini B, Schepens M, Tan E, Amore AD, Morshuis W, Dossche K, et al. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *Eur Heart J* 2005;26:180–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi024>
- 1234.** Harris KM, Nienaber CA, Peterson MD, Woznicki EM, Braverman AC, Trimarchi S, et al. Early mortality in type A acute aortic dissection: insights from the international registry of acute aortic dissection. *JAMA Cardiol* 2022;7:1009–15. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2718>
- 1235.** Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Tao JJ, Toro Arana V, Khoo JW, et al. Type A aortic dissection-experience over 5 decades: JACC historical breakthroughs in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1703–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.061>
- 1236.** Czerny M, Siepe M, Beyersdorf F, Feisst M, Gabel M, Pilz M, et al. Prediction of mortality rate in acute type A dissection: the German registry for acute type A aortic dissection score. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:700–6. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa156>
- 1237.** Perko MJ, Nørgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G. Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1204–9. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00132-5](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00132-5)
- 1238.** Wolfe SB, Sundt TM, III, Isselbacher EM, Cameron DE, Trimarchi S, Bekerredjian R, et al. Survival after operative repair of acute type A aortic dissection varies according to the presence and type of preoperative malperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;168:37–49.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.09.034>
- 1239.** Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FHW, De Vincenzi C, et al. Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:784–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.11.014>
- 1240.** Shrestha M, Khaladji N, Haverich A, Hagl C. Is treatment of acute type A aortic dissection in septuagenarians justifiable? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:33–6. <https://doi.org/10.1177/021849230801600109>
- 1241.** Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NMA, Bachet JE, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2455–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.067>
- 1242.** Subramanian S, Leontyev S, Borger MA, Trommer C, Misfeld M, Mohr FW. Valve-sparing root reconstruction does not compromise survival in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1230–4. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.094>
- 1243.** Urbanski PP, Hijazi H, Dinstak W, Diegeler A. Valve-sparing aortic root repair in acute type A dissection: how many sinuses have to be repaired for curative surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:439–43; discussion 443–4. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt042>
- 1244.** Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladji N, et al. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:56–61; discussion 61–2. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.04.012>
- 1245.** Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Gortlitz M, Weiss G, Grabenwöger M, et al. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S116–20; discussion S142–S146. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.066>
- 1246.** Tsagakis K, Pacini D, Grabenwöger M, Borger MA, Goebel N, Hemmer W, et al. Results of frozen elephant trunk from the international E-vita Open registry. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:178–88. <https://doi.org/10.21037/acs-2020-fet-25>
- 1247.** Beckmann E, Martens A, Kaufeld T, Natanov R, Krueger H, Rudolph L, et al. Frozen elephant trunk in acute aortic type a dissection: risk analysis of concomitant root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;62:ezac051. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac051>
- 1248.** Cruz I, Stuart B, Caldeira D, Morgado G, Gomes AC, Almeida AR, et al. Controlled pericardiocentesis in patients with cardiac tamponade complicating aortic dissection: experience of a centre without cardiothoracic surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:124–8. <https://doi.org/10.1177/2048872614549737>
- 1249.** Hayashi T, Tsukube T, Yamashita T, Haraguchi T, Matsukawa R, Kozawa S, et al. Impact of controlled pericardial drainage on critical cardiac tamponade with acute type A aortic dissection. *Circulation* 2012;126:S97–101. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082685>
- 1250.** Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897–903. <https://doi.org/10.1001/jama.283.7.897>
- 1251.** Sackowski R, Malas T, Mesana T, de Kerchove L, El Khoury G, Boodhwani M. Aortic valve preservation and repair in acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:e220–226. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu099>
- 1252.** Hysi I, Juthier F, Fabre O, Fouquet O, Rousse N, Banfi C, et al. Aortic root surgery improves long-term survival after acute type A aortic dissection. *Int J Cardiol* 2015;184:285–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.020>
- 1253.** Peterss S, Dumfarth J, Rizzo JA, Bonaros N, Fang H, Tranquilli M, et al. Sparing the aortic root in acute aortic dissection type A: risk reduction and restored integrity of the untouched root. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:232–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw012>
- 1254.** Chen SK, Qiu ZH, Fang GH, Wu XJ, Chen LW. Reported outcomes after aortic valve resuspension for acute type A aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;29:331–8. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz080>
- 1255.** Qiu J, Wu J, Xie E, Luo X, Chen JF, Gao W, et al. Surgical management and outcomes of the aortic root in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2020;110:136–43. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.014>
- 1256.** Umana-Pizano JB, Nissen AP, Sandhu HK, Miller CC, Loghin A, Safi HJ, et al. Acute type A dissection repair by high-volume vs low-volume surgeons at a high-volume aortic center. *Ann Thorac Surg* 2019;108:1330–6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.040>
- 1257.** Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Lee J, Rigdon J, et al. Interfacility transfer of Medicare beneficiaries with acute type A aortic dissection and regionalization of care in the United States. *Circulation* 2019;140:1239–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038867>
- 1258.** Mosbahi S, Stak D, Gravestock I, Burgstaller JM, Steurer J, Eckstein F, et al. A systemic review and meta-analysis: Bentall versus David procedure in acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:201–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy266>
- 1259.** Beckmann E, Martens A, Pertz J, Kaufeld T, Umminger J, Hanke JS, et al. Valve-sparing David I procedure in acute aortic type A dissection: a 20-year experience with more than 100 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:319–24. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx170>
- 1260.** Weiss G, Tsagakis K, Jakob H, Di Bartolomeo R, Pacini D, Barberio G, et al. The frozen elephant trunk technique for the treatment of complicated type B aortic dissection with involvement of the aortic arch: multicentre early experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:106–14; discussion 114. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu067>
- 1261.** Iafrancesco M, Goebel N, Mascaro J, Franke UFW, Pacini D, Di Bartolomeo R, et al. Aortic diameter remodelling after the frozen elephant trunk technique in aortic dissection: results from an international multicentre registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:310–8. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx131>
- 1262.** Tsagakis K, Wendt D, Dimitriou AM, Thielmann M, Shehada S-D, El Gabry M, et al. The frozen elephant trunk treatment is the operation of choice for all kinds of arch disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2018;59:540–6. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.18.10597-0>
- 1263.** Widenka KJ, Kosiorowska M, Jakob H, Pacini D, Hemmer W, Grabenwöger M, et al. Early and midterm results of frozen elephant trunk operation with Evita open stent-graft in patients with Marfan syndrome: results of a multicentre study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:333. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02777-5>
- 1264.** Jakob H, Shehada SE, Dohle D, Wendt D, El Gabry M, Schlosser T, et al. New 3-zone hybrid graft: first-in-man experience in acute type I dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:568–74.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.113>
- 1265.** Tsagakis K, Osswald A, Weymann A, Demircioglu A, Schmack B, Wendt D, et al. The frozen elephant trunk technique: impact of proximalization and the four-sites perfusion technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;61:195–203. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab295>
- 1266.** Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Oh JK, Bossone E, et al. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: the international registry of acute aortic dissection score. *Ann Thorac Surg* 2007;83:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.007>
- 1267.** Lawton JS, Liu J, Kulshrestha K, Moon MR, Damiano RJ, Maniar H, et al. The impact of surgical strategy on survival after repair of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:294–301.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.023>
- 1268.** Malvindi PG, Modi A, Miskolczi S, Kaarne M, Velissaris T, Barlow C, et al. Open and closed distal anastomosis for acute type A aortic dissection repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:776–83. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw044>
- 1269.** Geirsson A, Shioda K, Olsson C, Ahlsson A, Gunn J, Hansson EC, et al. Differential outcomes of open and clamp-on distal anastomosis techniques in acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1750–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.020>
- 1270.** Yan Y, Xu L, Zhang H, Xu Z-Y, Ding X-Y, Wang S-W, et al. Proximal aortic repair versus extensive aortic repair in the treatment of acute type A aortic dissection: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1392–401. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv351>
- 1271.** Poon SS, Theologou T, Harrington D, Kuduvali M, Oo A, Field M. Hemiarch versus total aortic arch replacement in acute type A dissection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5:156–73. <https://doi.org/10.21037/acs.2016.05.06>
- 1272.** Hsieh WC, Kan CD, Yu HC, Aboud A, Lindner J, Henry BM, et al. Ascending aorta replacement vs. total aortic arch replacement in the treatment of acute type A dissection: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:9590–611. https://doi.org/10.26355/eurev_201911_19454
- 1273.** Preventza O, Cervera R, Cooley DA, Bakaeen FG, Mohamed AS, Cheong BYC, et al. Acute type I aortic dissection: traditional versus hybrid repair with antegrade stent delivery to the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:119–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.07.055>
- 1274.** Roselli EE, Idrees JJ, Bakaeen FG, Tong MZ, Soltesz EG, Mick S, et al. Evolution of simplified frozen elephant trunk repair for acute DeBakey type I dissection: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg* 2018;105:749–55. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.08.037>

- 1275.** Berretta P, Trimarchi S, Patel HJ, Gleason TG, Eagle KA, Di Eusanio M. Malperfusion syndromes in type A aortic dissection: what we have learned from IRAD. *J Vis Surg* 2018;4:65. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.03.13>
- 1276.** Benedetto U, Mohamed H, Vitulli P, Petrou M. Axillary versus femoral arterial cannulation in type A acute aortic dissection: evidence from a meta-analysis of comparative studies and adjusted risk estimates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:953–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv035>
- 1277.** Geirsson A, Szeto WY, Pochettino A, McGarvey ML, Keane MG, Woo YJ, et al. Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:255–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.012>
- 1278.** Yang B, Norton EL, Rosati CM, Wu X, Kim KM, Khaja MS, et al. Managing patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome: a 20-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:675–87.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.127>
- 1279.** Yang B, Rosati CM, Norton EL, Kim KM, Khaja MS, Dasika N, et al. Endovascular fenestration/stenting first followed by delayed open aortic repair for acute type A aortic dissection with malperfusion syndrome. *Circulation* 2018;138:2091–103. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036328>
- 1280.** Leshnower BG, Keeling WB, Duwayri YM, Jordan WD, Jr, Chen EP. The “thoracic endovascular aortic repair-first” strategy for acute type A dissection with mesenteric malperfusion: initial results compared with conventional algorithms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:1516–24. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.01.116>
- 1281.** Rylski B, Szeto WY, Bavaria JE, Branchetti E, Moser W, Milewski RK. Development of a single endovascular device for aortic valve replacement and ascending aortic repair. *J Card Surg* 2014;29:371–6. <https://doi.org/10.1111/jocs.12348>
- 1282.** Kreibich M, Rylski B, Kondov S, Morlock J, Scheumann J, Kari FA, et al. Endovascular treatment of acute type A aortic dissection: the Endo Bentall approach. *J Vis Surg* 2018;4:69. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.03.14>
- 1283.** Brown CR, Chen Z, Khurshan F, Kreibich M, Bavaria J, Groeneveld P, et al. Outcomes after thoracic endovascular aortic repair in patients with chronic kidney disease in the Medicare population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:402–13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.01.118>
- 1284.** Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T, Suzuki T, Bossone E, et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Circulation* 2006;114:1357–64. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000620>
- 1285.** Tolenaar JL, Froehlich W, Jonker FH, Upchurch GR, Rampoldi V, Tsai TT, et al. Predicting in-hospital mortality in acute type B aortic dissection: evidence from international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2014;130:S45–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.007117>
- 1286.** Martin G, Patel N, Grant Y, Jenkins M, Gibbs R, Bicknell C. Antihypertensive medication adherence in chronic type B aortic dissection is an important consideration in the management debate. *J Vasc Surg* 2018;68:693–9.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.12.063>
- 1287.** Brooke BS, Griffin CL, Glotzbach JP, Horns JJ, Patel S, Kraiss LW, et al. Predictors of adherence to anti-impulse therapy among patients treated for acute type-B aortic dissections. *Ann Vasc Surg* 2021;76:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.04.011>
- 1288.** Zeeshan A, Woo EY, Bavaria JE, Fairman RM, Desai ND, Pochettino A, et al. Thoracic endovascular aortic repair for acute complicated type B aortic dissection: superiority relative to conventional open surgical and medical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S109–115; discussion S142–S146. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.024>
- 1289.** Steuer J, Eriksson MO, Nyman R, Björck M, Wanhainen A. Early and long-term outcome after thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for acute complicated type B aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:318–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.11.024>
- 1290.** Zipfel B, Czerny M, Funovics M, Coppi G, Ferro C, Rousseau H, et al. Endovascular treatment of patients with types A and B thoracic aortic dissection using Relay thoracic stent-grafts: results from the RESTORE patient registry. *J Endovasc Ther* 2011;18:131–43. <https://doi.org/10.1583/10-3233mr.1>
- 1291.** Hanna JM, Andersen ND, Ganapathi AM, McCann RL, Hughes GC. Five-year results for endovascular repair of acute complicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2014;59:96–106. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.001>
- 1292.** Stelzmueller ME, Nolz R, Mahr S, Beitzke D, Wolf F, Funovics M, et al. Thoracic endovascular repair for acute complicated type B aortic dissections. *J Vasc Surg* 2019;69:318–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.234>
- 1293.** Wilson-Smith AR, Muston B, Kamalanathan H, Yung A, Chen C-HJ, Sahai P, et al. Endovascular repair of acute complicated type B aortic dissection-systematic review and meta-analysis of long-term survival and reintervention. *Ann Cardiothorac Surg* 2021;10:723–30. <https://doi.org/10.21037/acs-2021-taes-17>
- 1294.** MacGillivray TE, Gleason TG, Patel HJ, Aldea GS, Bavaria JE, Beaver TM, et al. The Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery clinical practice guidelines on the management of type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:1231–49. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.11.091>
- 1295.** Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, Heijmen R, Taylor P, Alric P, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:285–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.012>
- 1296.** Hossack M, Patel S, Gambardella I, Neequaye S, Antoniou GA, Torella F. Endovascular vs. medical management for uncomplicated acute and sub-acute type B aortic dissection: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:794–807. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.08.003>
- 1297.** Sa MP, Jacquemyn X, Van den Eynde J, Chu D, Serna-Gallegos D, Singh MJ, et al. Midterm outcomes of endovascular vs. medical therapy for uncomplicated type B aortic dissection: meta-analysis of reconstructed time to event data. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66:609–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.07.004>
- 1298.** Sa MP, Jacquemyn X, Brown JA, Ahmad D, Serna-Gallegos D, Arnaoutakis GJ, et al. Thoracic endovascular aortic repair for hyperacute, acute, subacute and chronic type B aortic dissection: meta-analysis of reconstructed time-to-event data. *Trends Cardiovasc Med* 2023;S1050-1738(23)00113-5. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.12.005>
- 1299.** Jubouri M, Al-Tawil M, Yip HCA, Bashir A, Tan SZCP, Bashir M, et al. Mid- and longterm outcomes of thoracic endovascular aortic repair in acute and subacute uncomplicated type B aortic dissection. *J Card Surg* 2022;37:1328–39. <https://doi.org/10.1111/jocs.16349>
- 1300.** Torrent DJ, McFarland GE, Wang G, Malas M, Pearce BJ, Aucoin V, et al. Timing of thoracic endovascular aortic repair for uncomplicated acute type B aortic dissection and the association with complications. *J Vasc Surg* 2021;73:826–35. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.073>
- 1301.** Schwartz SI, Durham C, Clouse WD, Patel VI, Lancaster RT, Cambria RP, et al. Predictors of late aortic intervention in patients with medically treated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2018;67:78–84. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.05.128>
- 1302.** Onitsuka S, Akashi H, Tayama K, Okazaki T, Ishihara K, Hiromatsu S, et al. Long-term outcome and prognostic predictors of medically treated acute type B aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1268–73. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.031>
- 1303.** Hughes GC, Ganapathi AM, Keenan JE, Englum BR, Hanna JM, Schechter MA, et al. Thoracic endovascular aortic repair for chronic DeBakey IIb aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2014;98:2092–7; discussion 2098. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.06.066>
- 1304.** János RA, Tsagakis K, Bettin M, Kahlert P, Horacek M, Al-Rashid F, et al. Thoracic aortic aneurysm expansion due to late distal stent graft-induced new entry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:E43–53. <https://doi.org/10.1002/ccd.25614>
- 1305.** Cheng L, Xiang D, Zhang S, Zheng C, Wu X. Reintervention after thoracic endovascular aortic repair of uncomplicated type B aortic dissection. *J Clin Med* 2023;12:1418. <https://doi.org/10.3390/jcm12041418>
- 1306.** Akutsu K, Nejima J, Kiuchi K, Sasaki K, Ochi M, Tanaka K, et al. Effects of the patent false lumen on the long-term outcome of type B acute aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.026>
- 1307.** Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med* 2007;357:349–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063232>
- 1308.** Dake MD, Thompson M, van Sambeek M, Vermassen F, Morales JP. DISSECT: a new mnemonic-based approach to the categorization of aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:175–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.04.029>
- 1309.** Wang J, Jin T, Chen B, Pan Y, Shao C. Systematic review and meta-analysis of current evidence in endograft therapy vs medical treatment for uncomplicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2022;76:1099–108.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.03.876>
- 1310.** Umaña JP, Lai DT, Mitchell RS, Moore KA, Rodriguez F, Robbins RC, et al. Is medical therapy still the optimal treatment strategy for patients with acute type B aortic dissections? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:896–910. <https://doi.org/10.1067/jmtc.2002.123131>
- 1311.** Umaña JP, Miller DC, Mitchell RS. What is the best treatment for patients with acute type B aortic dissections—medical, surgical, or endovascular stent-grafting? *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1840–3; discussion S1857–63. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04140-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04140-1)
- 1312.** Morello F, Santoro M, Fargion AT, Grifoni S, Nazerian P. Diagnosis and management of acute aortic syndromes in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2021;16:171–81. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02354-8>
- 1313.** Marui A, Mochizuki T, Mitsui N, Koyama T, Kimura F, Horibe M. Toward the best treatment for uncomplicated patients with type B acute aortic dissection: a consideration for sound surgical indication. *Circulation* 1999;100:II275–80. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-275
- 1314.** Crawford ES. The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA* 1990;264:2537–41.
- 1315.** Hata M, Shiono M, Inoue T, Sezai A, Niino T, Negishi N, et al. Optimal treatment of type B acute aortic dissection: long-term medical follow-up results. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1781–4. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00113-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00113-9)
- 1316.** Oda T, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Seike Y, Itonaga T, et al. Surgical indication for chronic aortic dissection in descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004292. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004292>
- 1317.** Conrad MF, Chung TK, Cambria MR, Paruchuri V, Brady TJ, Cambria RP. Effect of chronic dissection on early and late outcomes after descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;53:600–7; discussion 607. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.09.053>
- 1318.** Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B, et al.

- Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:389–404. <https://doi.org/10.1067/mva.1986.avs0030389>
- 1319.** Zoli S, Etz CD, Roder F, Mueller CS, Brenner RM, Bodian CA, et al. Long-term survival after open repair of chronic distal aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1458–66. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.02.014>
- 1320.** Etz CD, Zoli S, Mueller CS, Bodian CA, Di Luozzo G, Lazzari R, et al. Staged repair significantly reduces paraplegia rate after extensive thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1464–72. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.037>
- 1321.** Conrad MF, Ergul EA, Patel VI, Paruchuri V, Kwolek CJ, Cambria RP. Management of diseases of the descending thoracic aorta in the endovascular era: a Medicare population study. *Ann Surg* 2010;252:603–10. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f4eae4>
- 1322.** Sobocinski J, Dias NV, Berger L, Midulla M, Hertault A, Sonesson B, et al. Endograft repair of complicated acute type B aortic dissections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:468–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.01.031>
- 1323.** Conrad MF, Carvalho S, Ergul E, Kwolek CJ, Lancaster RT, Patel VI, et al. Late aortic remodeling persists in the stented segment after endovascular repair of acute complicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2015;62:600–5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.03.064>
- 1324.** Thrumurthy SG, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJE, Hinchliffe RJ, Loftus IM, et al. A systematic review of mid-term outcomes of thoracic endovascular repair (TEVAR) of chronic type B aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:632–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.08.009>
- 1325.** Boufi M, Patterson BO, Loundou AD, Boyer L, Grima MJ, Loftus IM, et al. Endovascular versus open repair for chronic type B dissection treatment: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2019;107:1559–70. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.10.045>
- 1326.** Conway AM, Qato K, Mondry LR, Stoffels GJ, Giangola G, Carroccio A. Outcomes of thoracic endovascular aortic repair for chronic aortic dissections. *J Vasc Surg* 2018;67:1345–52. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.08.098>
- 1327.** Tenorio ER, Oderich GS, Farber MA, Schneider DB, Timaran CH, Schanzer A, et al. Outcomes of endovascular repair of chronic postdissection compared with degenerative thoracoabdominal aortic aneurysms using fenestrated-branch stent grafts. *J Vasc Surg* 2020;72:822–36.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.10.091>
- 1328.** Marques De Marino P, Ibrahim A, Gafur N, Verhoeven EL, Katsargyris A. Outcomes of fenestrated and branched endovascular aortic repair for chronic postdissection thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg* 2020;61:427–34. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.20.11367-3>
- 1329.** Gallitto E, Faggioli G, Melissano G, Fargion A, Isernia G, Bertoglio L, et al. Fenestrated and branched endografts for post-dissection thoraco-abdominal aneurysms: results of a national multicentre study and literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;64:630–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.06.019>
- 1330.** Geisbüsch S, Kuehnl A, Salvermoser M, Reutersberg B, Trenner M, Eckstein H-H. Editor's choice—hospital incidence, treatment, and in hospital mortality following open and endovascular surgery for thoraco-abdominal aortic aneurysms in Germany from 2005 to 2014: secondary data analysis of the Nationwide German DRG microdata. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:488–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.10.030>
- 1331.** Genoni M, Paul M, Jenni R, Graves K, Seifert B, Turina M. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:606–10. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)00662-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)00662-5)
- 1332.** Chen SW, Chan YH, Lin CP, Wu VC-C, Cheng Y-T, Chen D-Y, et al. Association of long-term use of antihypertensive medications with late outcomes among patients with aortic dissection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e210469. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0469>
- 1333.** Smedberg C, Hultgren R, Leander K, Steuer J. Pharmacological treatment in patients with aortic dissection. *Open Heart* 2022;9:e002082. <https://doi.org/10.1136/openhrt2022-002082>
- 1334.** Xiong J, Jiang B, Guo W, Wang SM, Tong XY. Endovascular stent graft placement in patients with type B aortic dissection: a meta-analysis in China. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:865–72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.005>
- 1335.** Zhu JM, Ma WG, Peterss S, Wang L-F, Qiao Z-Y, Ziganshin BA, et al. Aortic dissection in pregnancy: management strategy and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1199–206. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2016.08.089>
- 1336.** Yates MT, Soppa G, Smelt J, Fletcher N, van Besouw J-P, Thilaganathan B, et al. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:607–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.10.038>
- 1337.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- 1338.** DeMartino RR, Sen I, Huang Y, Bower TC, Oderich GS, Pochettino A, et al. Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004689. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.004689>
- 1339.** Evangelista A, Dominguez R, Sebastia C, Salas A, Permanyer-Miralda G, Avegliano G, et al. Long-term follow-up of aortic intramural hematoma: predictors of outcome. *Circulation* 2003;108:583–9. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000081776.49923.5a>
- 1340.** Moral S, Ballesteros E, Roque M, Carrato C, Vilardell P, Brugada R, et al. Intimal disruption in type B aortic intramural hematoma. Does size matter? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;269:298–303. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.111>
- 1341.** Moral S, Ballesteros E, Evangelista A. Conservative vs surgical treatment in type A intramural hematoma. What is new? *J Card Surg* 2020;35:1758–60. <https://doi.org/10.1111/jocs.14739>
- 1342.** Ishizu K, Kaji S, Nakashima M, Kitai T, Kim K, Ehara N, et al. Focal intimal disruption size at multidetector CT and disease progression in type B aortic intramural hematoma. *Radiology* 2021;301:311–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204385>
- 1343.** Chou AS, Ziganshin BA, Charilaou P, Tranquilli M, Rizzo JA, Elefteriades JA. Long-term behavior of aortic intramural hematomas and penetrating ulcers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:361–72, 373.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.012>
- 1344.** Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, O'Gara PT, Fattori R, Cooper JV, et al. Acute intramural hematoma of the aorta: a mystery in evolution. *Circulation* 2005;111:1063–70. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000156444.26393.80>
- 1345.** Song JK. Update in acute aortic syndrome: intramural hematoma and incomplete dissection as new disease entities. *J Cardiol* 2014;64:153–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.05.005>
- 1346.** Song JK, Kim HS, Kang DH, Lim T-H, Song M-G, Park S-W, et al. Different clinical features of aortic intramural hematoma versus dissection involving the ascending aorta. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1604–10. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01184-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01184-6)
- 1347.** Evangelista A, Maldonado G, Moral S, Teixido-Tura G, Lopez A, Cuellar H, et al. Intramural hematoma and penetrating ulcer in the descending aorta: differences and similarities. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:456–70. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.07.05>
- 1348.** Wee I, Varughese RS, Syn N, Choong A. Non-operative management of type A acute aortic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:41–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.10.015>
- 1349.** Chow SCY, Wong RHL, Lakhani I, Wong MV, Tse G, Yu PSY, et al. Management of acute type A intramural hematoma: upfront surgery or individualized approach? A retrospective analysis and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2020;12:680–9. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.109>
- 1350.** Evangelista A, Czerny M, Nienaber C, Schepens M, Rousseau H, Cao P, et al. Interdisciplinary expert consensus on management of type B intramural haematoma and penetrating aortic ulcer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:209–17. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu386>
- 1351.** Sa MP, Jacquemyn X, Tasoudis P, Dufendach K, Singh MJ, de la Cruz KI, et al. Five year results of endovascular versus medical therapy in acute type B aortic intramural haematoma: meta-analysis of reconstructed time to event data. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:584–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.12.024>
- 1352.** Moral S, Cuellar H, Avegliano G, Ballesteros E, Salcedo MT, Ferreira-González I, et al. Clinical implications of focal intimal disruption in patients with type B intramural hematoma. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.045>
- 1353.** Chakos A, Windyawardhani T, Evangelista A, Maldonado G, Piffaretti G, Yan TD, et al. Endovascular versus medical management of type B intramural hematoma: a meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:447–55. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.06.11>
- 1354.** Song JK, Yim JH, Ahn JM, Kim D-H, Kang JW, Lee TY, et al. Outcomes of patients with acute type a aortic intramural hematoma. *Circulation* 2009;120:2046–52. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.879783>
- 1355.** Ahn JM, Kim H, Kwon O, Om SY, Heo R, Lee S, et al. Differential clinical features and long-term prognosis of acute aortic syndrome according to disease entity. *Eur Heart J* 2019;40:2727–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz153>
- 1356.** Kitamura T, Torii S, Miyamoto T, Mishima T, Ohkubo H, Fujioka S, et al. Watch-and-wait strategy for type A intramural haematoma and acute aortic dissection with thrombosed false lumen of the ascending aorta: a Japanese single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:590–7. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa080>
- 1357.** János RA, Gorla R, Tsagakis K, Kahlert P, Horacek M, Bruckschen F, et al. Thoracic endovascular repair of complicated penetrating aortic ulcer: an 11-year single-center experience. *J Endovasc Ther* 2016;23:150–9. <https://doi.org/10.1177/15266602815613790>
- 1358.** Nguyen VX, Nguyen BD. PET/CT imaging of abdominal aorta with intramural hematomas, penetrating ulcer, and saccular pseudoaneurysm. *Clin Nucl Med* 2014;39:467–9. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318292f152>
- 1359.** Gorla R, Erbel R, Kuehl H, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT imaging in acute aortic syndromes: comparison with serological biomarkers of inflammation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:1677–85. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0725-8>
- 1360.** Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, Erbel R. Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:659–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.09.001>
- 1361.** Salim S, Locci R, Martin G, Gibbs R, Jenkins M, Hamady M, et al. Short- and long-term outcomes in isolated penetrating aortic ulcer disease. *J Vasc Surg* 2020;72:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.039>
- 1362.** Überall MA, Elling C, Eibl C, Müller-Schwefe GH, Lefebvre C, Heine M, et al. Tapentadol prolonged release in patients with chronic low back pain: re-

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- al-world data from the German Pain eRegistry. *Pain Manag* 2022;12:211–27. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0058>
- 1363.** Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, et al. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation* 2002;106:342–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022164.26075.5a>
- 1364.** DeCarlo C, Latz CA, Boitano LT, Waller HD, Kim Y, Sumpio BJ, et al. Natural history of penetrating atherosclerotic ulcers in aortic branch vessels. *J Vasc Surg* 2021;74:1904–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.035>
- 1365.** Piazza M, Squizzato F, Porcellato L, Casali E, Grego F, Antonello M. Predictors of intervention in acute type B aortic penetrating ulcer and intramural hematoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;36:1–10. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2022.07.009>
- 1366.** Kotsis T, Spyropoulos BG, Asaloimidis N, Christoforou P, Katseni K, Papaconstantinou I. Penetrating atherosclerotic ulcers of the abdominal aorta: a case report and review of the literature. *Vasc Specialist Int* 2019;35:152–9. <https://doi.org/10.5758/vsi.2019.35.3.152>
- 1367.** DeCarlo C, Latz CA, Boitano LT, Kim Y, Tanious A, Schwartz SI, et al. Prognostication of asymptomatic penetrating aortic ulcers: a modern approach. *Circulation* 2021;144:1091–101. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.054710>
- 1368.** Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, Jurkovich GJ, Karmy-Jones R, Teixeira PG, et al. Operative repair or endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. *J Trauma* 2008;64:561–70; discussion 570–1. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181641bb3>
- 1369.** Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Ahmadi A, Hülsmann M, Koppensteiner R, Larch E, et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography. *Radiology* 1995;195:463–6. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.2.7724767>
- 1370.** Mulder EJ, van Bockel JH, Maas J, van den Akker PJ, Hermans J. Morbidity and mortality of reconstructive surgery of noninfected false aneurysms detected long after aortic prosthetic reconstruction. *Arch Surg* 1998;133:45–9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.1.45>
- 1371.** Chaud GJ, Mohammadi S, Cervetti MR, Guimaron S, Sebestyen A, Dagenais F, et al. Aortic pseudoaneurysm after type A aortic dissection: results of conservative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;35:457–64. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2022.04.004>
- 1372.** Richens D, Kotidis K, Neale M, Oakley C, Fails A. Rupture of the aorta following road traffic accidents in the United Kingdom 1992–1999. The results of the co-operative crash injury study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:143–8. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00720-0](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00720-0)
- 1373.** Harky A, Bleetman D, Chan JSK, Eriksen P, Chaplin G, MacCarthy-Ofosu B, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical repair for the traumatic ruptured thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2020;71:270–82. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.05.011>
- 1374.** Heneghan RE, Aarabi S, Quiroga E, Gunn ML, Singh N, Starnes BW. Call for a new classification system and treatment strategy in blunt aortic injury. *J Vasc Surg* 2016;64:171–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.02.047>
- 1375.** Januzzi JL, Sabatine MS, Eagle KA, Evangelista A, Bruckman D, Fattori R, et al. Iatrogenic aortic dissection. *Am J Cardiol* 2002;89:623–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02312-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02312-8)
- 1376.** Gómez-Moreno S, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Vázquez P, Alfonso F, Angiolillo DJ, et al. Iatrogenic dissection of the ascending aorta following heart catheterisation: incidence, management and outcome. *EuroIntervention* 2006;2:197–202.
- 1377.** Dunning DW, Kahn JK, Hawkins ET, O'Neill W. Iatrogenic coronary artery dissections extending into and involving the aortic root. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:387–93. [https://doi.org/10.1002/1522-726x\(200012\)51:4<387::aid-ccd3>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1522-726x(200012)51:4<387::aid-ccd3>3.0.co;2-b)
- 1378.** Bekkers JA, te Riele RJ, Takkenberg JJ, Bol Raap G, Hofland J, Roos-Heslink JW, et al. Thoracic aortic surgery: an overview of 40 years clinical practice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:332–43. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.036>
- 1379.** Meena RA, Benarroch-Gampel J, Leshnower BG, Escobar GA, Duwayri Y, Jordan WD, et al. Surveillance recommendations after thoracic endovascular aortic repair should be based on initial indication for repair. *Ann Vasc Surg* 2019;57:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.11.001>
- 1380.** Giles KA, Beck AW, Lala S, Patterson S, Back M, Fatima J, et al. Implications of secondary aortic intervention after thoracic endovascular aortic repair for acute and chronic type B dissection. *J Vasc Surg* 2019;69:1367–78. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.080>
- 1381.** Kimura N, Itoh S, Yuri K, Adachi K, Matsumoto H, Yamaguchi A, et al. Reoperation for enlargement of the distal aorta after initial surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:S91–8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.08.008>
- 1382.** Ameli-Renani S, Das R, Morgan RA. Thoracic endovascular aortic repair for the treatment of aortic dissection: post-operative imaging, complications and secondary interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:1391–404. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1072-9>
- 1383.** Fleischmann D, Afifi RO, Casanegra AI, Elefteriades JA, Gleason TG, Hanneman K, et al. Imaging and surveillance of chronic aortic dissection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e000075. <https://doi.org/10.1161/hci.0000000000000075>
- 1384.** Colacchio EC, Squizzato F, Piazza M, Menegolo M, Grego F, Antonello M. Clinical and imaging predictors of disease progression in type B aortic intramural hematomas and penetrating aortic ulcers: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2727. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112727>
- 1385.** Vapnik JS, Kim JB, Isselbacher EM, Ghoshhajra BB, Cheng Y, Sundt TM, et al. Characteristics and outcomes of ascending versus descending thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2016;117:1683–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.048>
- 1386.** Gökalp AL, Takkenberg JJM. Decision-making in thoracic aortic aneurysm surgery – clinician and patient view. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;31:638–42. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.05.032>
- 1387.** Treasure T, King A, Hidalgo Lemp L, Goleworthy T, Pepper J, Takkenberg JJM. Developing a shared decision support framework for aortic root surgery in Marfan syndrome. *Heart* 2018;104:480–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311598>
- 1388.** Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, et al. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:548–58. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.116.001485>
- 1389.** Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *Heart* 2021;107:619–26. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317036>
- 1390.** Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055695>
- 1391.** Regalado ES, Morris SA, Braverman AC, Hostetler EM, De Backer J, Li R, et al. Comparative risks of initial aortic events associated with genetic thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:857–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.054>
- 1392.** Huguenard AL, Johnson GW, Desai RR, Osburn JW, Dacey RG, Braverman AC. Relationship between phenotypic features in Loeys-Dietz syndrome and the presence of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2022;138:1385–92. <https://doi.org/10.3171/2022.9.Jns221373>
- 1393.** Lopez-Sainz A, Mila L, Rodriguez-Palomares J, Limeres J, Granato C, La Mura L, et al. Aortic branch aneurysms and vascular risk in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3005–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.054>
- 1394.** Kaw A, Kaw K, Hostetler EM, Beleza-Meireles A, Smith-Collins A, Armstrong C, et al. Expanding ACTA2 genotypes with corresponding phenotypes overlapping with smooth muscle dysfunction syndrome. *Am J Med Genet A* 2022;188:2389–96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62775>
- 1395.** Velvin G, Wilhelmsen JE, Johansen H, Bathen T, Geirdal AO. Systematic review of quality of life in persons with hereditary thoracic aortic aneurysm and dissection diagnoses. *Clin Genet* 2019;95:661–76. <https://doi.org/10.1111/cge.13522>
- 1396.** Mariscalco G, Debiec R, Elefteriades JA, Samani NJ, Murphy GJ. Systematic review of studies that have evaluated screening tests in relatives of patients affected by nonsyndromic thoracic aortic disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009302. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009302>
- 1397.** Cecchi AC, Boerio ML, Marin I, Pinard A, Milewicz DM. Preventing acute aortic dissections: the power of familial screening and risk assessment. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025441. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.025441>
- 1398.** Abbasciano RG, Mariscalco G, Barwell J, Owens G, Zakkar M, Joel-David L, et al. Evaluating the feasibility of screening relatives of patients affected by nonsyndromic thoracic aortic diseases: the REST study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023741. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023741>
- 1399.** Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:e000067. <https://doi.org/10.1161/hcg.0000000000000067>
- 1400.** Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400–5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2006.04.098>
- 1401.** Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg* 1997;25:506–11. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70261-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70261-1)
- 1402.** Robertson EN, van der Linde D, Sherrah AG, Vallely MP, Wilson M, Bannon PG, et al. Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence and family screening outcomes. *Int J Cardiol* 2016;220:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.086>
- 1403.** De Backer J, Bondue A, Budts W, Evangelista A, Gallego P, Jondeau G, et al. Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease: a consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1423–35. <https://doi.org/10.1177/2047487319854552>
- 1404.** Wolford BN, Hornsby WE, Guo D, Zhou W, Lin M, Farhat L, et al. Clinical implications of identifying pathogenic variants in individuals with thoracic aortic dissection. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002476. <https://doi.org/10.1161/circgen.118.002476>
- 1405.** Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Adès LC, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:605–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.089>
- 1406.** De Backer J, Jondeau G, Boileau C. Genetic testing for aortopathies:

- primer for the nongeneticist. *Curr Opin Cardiol* 2019;34:585–93. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000669>
- 1407.** Milewicz DM, Guo D, Hostetler E, Marin I, Pinard AC, Cecchi AC, et al. Update on the genetic risk for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections: implications for clinical care. *J Cardiovasc Surg* 2021;62:203–10. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.21.11816-6>
- 1408.** Chou EL, Lindsay ME. The genetics of aortopathies: hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:136–48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31771>
- 1409.** Harris SL, Lindsay ME. Role of clinical genetic testing in the management of aortopathies. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:10. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01435-6>
- 1410.** Regalado ES, Guo DC, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, et al. Aortic disease presentation and outcome associated with ACTA2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:457–64. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.114.000943>
- 1411.** Teixido-Tura G, Franken R, Galuppo V, Gutiérrez García-Moreno L, Borregan M, Mulder BJM, et al. Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loey-Dietz syndrome. *Heart* 2016;102:626–32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl2015-308535>
- 1412.** Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med* 2015;17:177–87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.91>
- 1413.** Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart* 2017;103:1795–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl2016-310631>
- 1414.** Wallace SE, Regalado ES, Gong L, Janda AL, Guo D, Russo CF, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med* 2019;21:144–51. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0038-0>
- 1415.** Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Minatoya K, et al. Surgical outcome and histological differences between individuals with TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Loey-Dietz syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2021;27:56–63. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.20-00223>
- 1416.** Arnaud P, Milleron O, Hanna N, Ropers J, Ould Ouali N, Affoune A, et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021;23:1296–304. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01132-x>
- 1417.** Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular health in Turner syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e000048. <https://doi.org/10.1161/hcg.0000000000000048>
- 1418.** Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–70. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0430>
- 1419.** van den Hoven AT, Chelu RG, Duijnhouwer AL, Demulier L, Devos D, Nieman K, et al. Partial anomalous pulmonary venous return in Turner syndrome. *Eur J Radiol* 2017;95:141–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.024>
- 1420.** Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international Turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012;126:2220–6. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.088633>
- 1421.** Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663–70. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.685487>
- 1422.** Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1049>
- 1423.** Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers H, van Kimmenade RRL, Snoeren M, Timmermans J, et al. Aortic dilatation and outcome in women with Turner syndrome. *Heart* 2019;105:693–700. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313716>
- 1424.** Donadille B, Tuffet S, Cholet C, Nedelcu M, Bourcigaux N, Iserin L, et al. Prevalence and progression of aortic dilatation in adult patients with Turner syndrome: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2020;183:463–70. <https://doi.org/10.1530/eje-20-0284>
- 1425.** Meccanici F, Schotte MH, Snoeren M, Bons LR, van den Hoven AT, Kardys I, et al. Aortic dilation and growth in women with Turner syndrome. *Heart* 2023;109:102–10. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-320922>
- 1426.** Galian-Gay L, Rodríguez-Palomares JF. Turner syndrome and aortic complications: more benign than previously thought. *Heart* 2022;109:82–3. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321330>
- 1427.** Silberbach M, Braverman AC, Prakash SK, Roos-Hesselink JW, Quezada E, Scurlock C. Preventing aortic dissection in Turner syndrome: who faces the risk? *Int J Cardiol* 2023;377:44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.075>
- 1428.** Prakash S, Gen TACRI, Milewicz D. Turner syndrome-specific and general population Z-scores are equivalent for most adults with Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2017;173:1094–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38100>
- 1429.** Corbitt H, Maslen C, Prakash S, Morris SA, Silberbach M. Allometric considerations when assessing aortic aneurysms in Turner syndrome: implications for activity recommendations and medical decision-making. *Am J Med Genet A* 2018;176:277–82. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38584>
- 1430.** Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, et al. Prevention of growth failure in Turner syndrome: long-term results of early growth hormone treatment in the “Toddler Turner” Cohort. *Horm Res Paediatr* 2021;94:18–35. <https://doi.org/10.1159/000513788>
- 1431.** Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1790–803. <https://doi.org/10.1210/clinem.2017-02183>
- 1432.** Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1754–1764. <https://doi.org/10.1210/clinem.2013-4518>
- 1433.** Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406–16. <https://doi.org/10.1210/clinem.2006-2874>
- 1434.** Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360–6. <https://doi.org/10.1210/clinem.2004-2187>
- 1435.** Campens L, Baris L, Scott NS, Broberg CS, Bondue A, Jondeau G, et al. Pregnancy outcome in thoracic aortic disease data from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Heart* 2021;107:1704–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318183>
- 1436.** Grewal J, Valente AM, Egbe AC, Wu FM, Krieger EV, Sybert VP, et al. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner syndrome. *Heart* 2021;107:61–6. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316719>
- 1437.** Thompson T, Zieba B, Howell S, Karakash W, Davis S. A mixed methods study of physical activity and quality of life in adolescents with Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2020;182:386–96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61439>
- 1438.** Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673–80. <https://doi.org/10.1056/nejm200003093421001>
- 1439.** Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:40–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31553>
- 1440.** Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005;42:98–106. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.03.053>
- 1441.** Frank M, Adham S, Seigle S, Legrand A, Mirault T, Hennequin P, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: long-term observational study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1948–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.058>
- 1442.** Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistritz D, Byers PH. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med* 2014;16:881–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.72>
- 1443.** van de Laar I, Baas AF, De Backer J, Blankenstein JD, Dulfer E, Helderman-van den Enden ATJM, et al. Surveillance and monitoring in vascular Ehlers-Danlos syndrome in European reference network for rare vascular diseases (VASCERN). *Eur J Med Genet* 2022;65:104557. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104557>
- 1444.** Baderkhan H, Wanhainen A, Stenborg A, Stattin EL, Björck M. Celiprolol treatment in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:326–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.10.020>
- 1445.** Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60960-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60960-9)
- 1446.** Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16:874–80. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.53>
- 1447.** Loey BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–85. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>
- 1448.** Yildiz M, Nucera M, Jungi S, Heinisch PP, Mosbahi S, Becker D, et al. Outcome of Stanford type B dissection in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023;64:ezad178. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad178>
- 1449.** Narula N, Devereux RB, Arbustini E, Ma X, Weinsaft JW, Girardi L, et al. Risk of type B dissection in Marfan syndrome: the Cornell aortic aneurysm registry. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2009–17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.055>
- 1450.** Senemaud J, Gaudry M, Jouve E, Blanchard A, Milleron O, Dulac Y, et al. Primary nonaortic lesions are not rare in Marfan syndrome and are associated with aortic dissection independently of age. *J Clin Med* 2023;12:2902. <https://doi.org/10.3390/jcm12082902>
- 1451.** Judge DP, Rouf R, Habashi J, Dietz HC. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:741–7. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9314-y>
- 1452.** Demolder A, Bianco L, Caruana M, Cervi E, Evangelista A, Jondeau G, et al. Arrhythmia and impaired myocardial function in heritable thoracic aor-

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIE DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- tic disease: an international retrospective cohort study. *Eur J Med Genet* 2022;65:104503. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104503>
- 1453.** Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med* 2019;21:1683–90. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0399-4>
- 1454.** Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;125:226–32. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.054676>
- 1455.** Requejo-García L, Martínez-López R, Plana-Andani E, Medina-Badenes P, Hernández-Martínez A, Torres-Blanco A, et al. Extrathoracic aneurysms in Marfan syndrome: a systematic review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2022;87:548–59. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.08.005>
- 1456.** Guala A, Teixidó-Tura G, Rodríguez-Palmares J, Ruiz-Muñoz A, Dux-Santoy L, Villalva N, et al. Proximal aortic longitudinal strain predicts aortic root dilation rate and aortic events in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2019;40:2047–55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz191>
- 1457.** Teixidó-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palmares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol* 2014;171:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.044>
- 1458.** Kuipers JM, Mulder BJ. Aortopathies in adult congenital heart disease and genetic aortopathy syndromes: management strategies and indications for surgery. *Heart* 2017;103:952–66. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308626>
- 1459.** Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:64. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>
- 1460.** Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, Habashi JP, Bedja D, Whitworth RE, et al. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife* 2015;4:e08648. <https://doi.org/10.7554/eLife.08648>
- 1461.** Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:2061–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404731>
- 1462.** Teixidó-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palmares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V, et al. Losartan versus atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1613–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.052>
- 1463.** Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2022;400:822–31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01534-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01534-3)
- 1464.** Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;34:3491–500. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz334>
- 1465.** Nucera M, Kreibich M, Yildiz M, Berger T, Kolb RK, Kondov S, et al. Endovascular aortic repair in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndrome is safe and durable when employed by a multi-disciplinary aortic team. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024;65:ezae069. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae069>
- 1466.** Czerny M, Grabenwoger M, Berger T, Aboyans V, Della Corte A, Chen EP, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024;65:ezad426. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad426>
- 1467.** Milleron O, Arnoult F, Delorme G, Detaint D, Pellenc Q, Raffoul R, et al. Pathogenic FBN1 genetic variation and aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:843–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.043>
- 1468.** Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- 1469.** Martín C, Evangelista A, Serrano-Fiz S, Villar S, Ospina V, Martínez D, et al. Aortic complications in Marfan syndrome: should we anticipate preventive aortic root surgery? *Ann Thorac Surg* 2020;109:1850–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.08.096>
- 1470.** Roman MJ, Pugh NL, Hendershot TP, Devereux RB, Dietz H, Holmes K, et al. Aortic complications associated with pregnancy in Marfan syndrome: the NHLBI national registry of genetically triggered thoracic aortic aneurysms and cardiovascular conditions (GenTAC). *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004052. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004052>
- 1471.** Braverman AC, Mittauer E, Harris KM, Evangelista A, Pyeritz RE, Brinster D, et al. Clinical features and outcomes of pregnancy-related acute aortic dissection. *JAMA Cardiol* 2021;6:58–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4876>
- 1472.** Narula N, Devereux RB, Malonga GP, Hriljac I, Roman MJ. Pregnancy-related aortic complications in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:870–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.034>
- 1473.** Davis MB, Arendt K, Bello NA, Brown H, Briller J, Epps K, et al. Team-based care of women with cardiovascular disease from pre-conception through pregnancy and postpartum: JACC focus seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1763–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.033>
- 1474.** Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJM. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi103>
- 1475.** Kuperstein R, Cahan T, Yoeli-Ullman R, Ben Zekry S, Shinfeld A, Simchen MJ. Risk of aortic dissection in pregnant patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2017;119:132–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.024>
- 1476.** Roberts EA, Pistner A, Osobamiro O, Banning S, Shalhoub S, Albright C, et al. Beta-blocker use during pregnancy correlates with less aortic root dilatation in patients with Marfan's syndrome. *Aorta (Stamford)* 2023;11:63–70. <https://doi.org/10.1055/a-2072-0469>
- 1477.** Roman MJ, Devereux RB. Aortic dissection risk in Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:854–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.042>
- 1478.** Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23–8. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.11.001>
- 1479.** Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:465–72. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.579197>
- 1480.** Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055202>
- 1481.** Mas-Stachurska A, Siebert AM, Batlle M, Gorbenko del Blanco D, Meirelles T, Rubies C, et al. Cardiovascular benefits of moderate exercise training in Marfan syndrome: insights from an animal model. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006438. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006438>
- 1482.** Gibson C, Nielsen C, Alex R, Cooper K, Farney M, Gaufrin D, et al. Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl Physiol* 2017;123:147–60. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00132.2017>
- 1483.** Selamet Tierney ES, Chung S, Stauffer KJ, Brabender J, Collins RT, Folk R, et al. Can 10 000 healthy steps a day slow aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome? *J Am Heart Assoc* 2022;11:e027598. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.027598>
- 1484.** Jouini S, Milleron O, Eliahou L, Jondeau G, Vitiello D. Effects of a personalized homebased training program among patients suffering from Marfan syndrome: a pilot randomized and controlled study. *Intractable Rare Dis Res* 2021;10:263–8. <https://doi.org/10.5582/iridr.2021.01080>
- 1485.** Benningshoven D, Hamann D, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Lechinger J, Schroeder F, et al. Inpatient rehabilitation for adult patients with Marfan syndrome: an observational pilot study. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:127. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0679-0>
- 1486.** Fuglsang S, Heiberg J, Hjortdal VE, Laustsen S. Exercise-based cardiac rehabilitation in surgically treated type-A aortic dissection patients. *Scand Cardiovasc J* 2017;51:99–105. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1257149>
- 1487.** Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275–81. <https://doi.org/10.1038/ng1511>
- 1488.** MacCarrick G, Black JH, III, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrierio PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16:576–87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.11>
- 1489.** Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFBR2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012;44:922–7. <https://doi.org/10.1038/ng.2349>
- 1490.** Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFBR2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012;44:916–21. <https://doi.org/10.1038/ng.2348>
- 1491.** van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, Oldenburg RA, Bekkers JA, Mattace-Raso FUS, et al. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms-osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:397–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.052>
- 1492.** Hostetler EM, Regalado ES, Guo DC, Hanna N, Arnaud P, Muñoz-Mosquera L, et al. SMAD3 pathogenic variants: risk for thoracic aortic disease and associated complications from the Montalcino Aortic Consortium. *J Med Genet* 2019;56:252–60. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105583>
- 1493.** Renard M, Callewaert B, Malfait F, Campens L, Sharif S, del Campo M, et al. Thoracic aortic-aneurysm and dissection in association with significant mitral valve disease caused by mutations in TGFBR2. *Int J Cardiol* 2013;165:584–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.029>
- 1494.** Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFBR3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1324–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.040>
- 1495.** Marsili L, Overwater E, Hanna N, Baujat G, Baars MJH, Boileau C, et al. Phenotypic spectrum of TGFBR3 disease-causing variants in a Dutch-French cohort and first report of a homozygous patient. *Clin Genet* 2020;97:723–30. <https://doi.org/10.1111/cge.13700>
- 1496.** Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488–93. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.6>
- 1497.** Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84:617–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.007>
- 1498.** van de Laar I, Arbustini E, Loeys B, Björck E, Murphy L, Groenink M, et

- al. European reference network for rare vascular diseases (VASCERN) consensus statement for the screening and management of patients with pathogenic ACTA2 variants. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:264. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1186-2>
- 1499.** Brownstein AJ, Ziganshin BA, Kuivaniemi H, Body Simon, Bale A, Eleftheriades J. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: an update and clinical implications. *Aorta (Stamford)* 2017;5:11–20. <https://doi.org/10.12945/aorta.2017.17.003>
- 1500.** Bray JH, Freer R, Pitcher A, Kharbanda R. Family screening for bicuspid aortic valve and aortic dilatation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44:3152–64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad320>
- 1501.** Michelena HI, Vallabhajosula S, Prakash SK. Nosology spectrum of the bicuspid aortic valve condition: complex-presentation valvulo-aortopathy. *Circulation* 2020;142:294–9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046892>
- 1502.** Prakash SK, Bosse Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A, et al. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2014;64:832–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.073>
- 1503.** Fulmer D, Toomer K, Guo L, Moore K, Glover J, Moore R, et al. Defects in the exocyst-cilia machinery cause bicuspid aortic valve disease and aortic stenosis. *Circulation* 2019;140:1331–41. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.038376>
- 1504.** Luyckx I, Kumar AA, Reyniers E, Dekeyser E, Vanderstraeten K, Vandeweyer G, et al. Copy number variation analysis in bicuspid aortic valve-related aortopathy identifies TBX20 as a contributing gene. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1033–43. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0364-y>
- 1505.** Xu YJ, Di RM, Qiao Q, Li X-M, Huang R-T, Xue S, et al. GATA6 loss-of-function mutation contributes to congenital bicuspid aortic valve. *Gene* 2018;663:115–20. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.018>
- 1506.** Gehlen J, Stundt A, Debiec R, Fontana F, Krane M, Sharipova D, et al. Elucidation of the genetic causes of bicuspid aortic valve disease. *Cardiovasc Res* 2023;119:857–66. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac099>
- 1507.** Gago-Díaz M, Brion M, Gallego P, Calvo F, Robledo-Carmona J, Saura D, et al. The genetic component of bicuspid aortic valve and aortic dilation. An exome-wide association study. *J Mol Cell Cardiol* 2017;102:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2016.11.012>
- 1508.** Girdauskas E, Geist L, Disha K, Kazakbaev I, Groß T, Schulz S, et al. Genetic abnormalities in bicuspid aortic valve root phenotype: preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:156–62. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx065>
- 1509.** Mansoorshahi S, Yetman AT, Bissell MM, Kim YY, Michelena H, Hui DS, et al. Whole exome sequencing uncovers the genetic complexity of bicuspid aortic valve in families with early onset complications. *medRxiv* 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.02.07.24302406>
- 1510.** Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, Maleszewski JJ, Edwards WD, Roman MJ, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:448–76. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab038>
- 1511.** Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1207059>
- 1512.** Yang LT, Ye Z, Wajih Ullah M, Maleszewski JJ, Scott CG, Padang R, et al. Bicuspid aortic valve: long-term morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2023;44:4549–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad477>
- 1513.** Guo MH, Appoo JJ, Saczkowski R, Smith HN, Ouzounian M, Gregory AJ, et al. Association of mortality and acute aortic events with ascending aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181281. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1281>
- 1514.** Dayan V, Zuasnabar A, Citro R, Bossone E, Michelena HI, Parma G, et al. Aortopathy and regurgitation in bicuspid valve patients increase the risk of aortopathy in relatives. *Int J Cardiol* 2019;286:117–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.031>
- 1515.** Galian-Gay L, Carro Hevia A, Teixido-Turà G, Rodríguez Palomares J, Gutiérrez-Moreno L, Maldonado G, et al. Familial clustering of bicuspid aortic valve and its relationship with aortic dilation in first-degree relatives. *Heart* 2019;105:603–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313802>
- 1516.** Tessler I, Leshno M, Shmueli A, Shpitzen S, Durst R, Gilon D. Cost-effectiveness analysis of screening for first-degree relatives of patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:447–57. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab047>
- 1517.** Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Espinoza A, Misfeld M, Borger MA, et al. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1409–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.022>
- 1518.** Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Alashi A, Schoenhagen P, Roselli EE, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with bicuspid aortic valve and a dilated ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006249. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.006249>
- 1519.** Della Corte A, Michelena HI, Citarella A, Votta E, Piatti F, Lo Presti F, et al. Risk stratification in bicuspid aortic valve aortopathy: emerging evidence and future perspectives. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100428. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.06.002>
- 1520.** Ye Z, Lane C, Beachey JD. Clinical outcomes in patients with bicuspid aortic valves and ascending aorta ≥ 50 mm under surveillance. *JACC: Advances* 2023;2:100626. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100626>
- 1521.** Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1286>
- 1522.** Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740878>
- 1523.** Girdauskas E, Disha K, Secknus M, Borger M, Kuntze T. Increased risk of late aortic events after isolated aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve insufficiency versus stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:653–9.
- 1524.** Cortenbach KRG, Yosofi B, Rodwell L, Meek J, Patel R, Prakash SK, et al. Editor's choice—therapeutic options and outcomes in midaortic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:120–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.10.017>
- 1525.** Teo LL, Cannell T, Babu-Narayan SV, Hughes M, Mohiaddin RH. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1120–7. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-9981-0>
- 1526.** Spaziani G, Girolami F, Arcieri L, Calabri GB, Porcedda G, Di Filippo C, et al. Bicuspid aortic valve in children and adolescents: a comprehensive review. *Diagnosics (Basel)* 2022;12:1751. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071751>
- 1527.** Raissadati A, Nieminen H, Haukka J, Sairanen H, Jokinen E. Late causes of death after pediatric cardiac surgery: a 60-year population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:487–98. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.038>
- 1528.** Panzer J, Bové T, Vandekerckhove K, De Wolf D. Hypertension after coarctation repair—a systematic review. *Transl Pediatr* 2022;11:270–9. <https://doi.org/10.21037/tp21-418>
- 1529.** Bativala SP, Goldstein BH. Current transcatheter approaches for the treatment of aortic coarctation in children and adults. *Interv Cardiol Clin* 2019;8:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2018.08.001>
- 1530.** Egbe AC, Miranda WR, Bonnichsen CR, Warnes CA, Connolly HM. Potential benefits of ambulatory blood pressure monitoring in coarctation of aorta. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2089–90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.053>
- 1531.** Luitingh TL, Lee MGY, Jones B, Kowalski R, Weskamp Agüero S, Koffe J, et al. A cross-sectional study of the prevalence of exercise-induced hypertension in childhood following repair of coarctation of the aorta. *Heart Lung Circ* 2019;28:792–9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.03.015>
- 1532.** Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1020–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.016>
- 1533.** Somers T, Nies H, van Kimmenade RJJ, Bosboom DGH, Geuzebroek GSC, Morshuis WJ. Necessity of life-long follow-up after surgery for coarctation of the aorta: a case series of very late false aneurysm formation. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac073. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac073>
- 1534.** Padang R, Dennis M, Semsarian C, Bannon PG, Tanous DJ, Celermajer DS, et al. Detection of serious complications by MR imaging in asymptomatic young adults with repaired coarctation of the aorta. *Heart Lung Circ* 2014;23:332–8. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.10.055>
- 1535.** Bhatt AB, Lantin-Hermoso MR, Daniels CJ, Jaquiss R, Landis BJ, Marino BS, et al. Isolated coarctation of the aorta: current concepts and perspectives. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:817866. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.817866>
- 1536.** Erben Y, Oderich GS, Verhagen HJM, Witsenburg M, van den Hoven AT, Debus ES, et al. Multicenter experience with endovascular treatment of aortic coarctation in adults. *J Vasc Surg* 2019;69:671–9.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.209>
- 1537.** Meijls TA, Warmerdam EG, Sliker MG, Krings GJ, Molenschot MMC, Meijboom FJ, et al. Medium-term systemic blood pressure after stenting of aortic coarctation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:1464–70. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314965>
- 1538.** Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, Lindell EP, Cox VS. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1541–2.
- 1539.** Berko NS, Jain VR, Godelman A, Stein EG, Ghosh S, Haramati LB. Variants and anomalies of thoracic vasculature on computed tomographic angiography in adults. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:523–8. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181888343>
- 1540.** Dumfarth J, Peterss S, Kofler M, Plaikner M, Ziganshin BA, Schachner T, et al. In DeBakey type I aortic dissection, bovine aortic arch is associated with arch tears and stroke. *Ann Thorac Surg* 2017;104:2001–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.026>
- 1541.** Hornick M, Moomiaie R, Mojibian H, Ziganshin B, Almuwaqqat Z, Lee ES, et al. 'Bovine' aortic arch—a marker for thoracic aortic disease. *Cardiology* 2012;123:116–24. <https://doi.org/10.1159/000342071>
- 1542.** Yousef S, Singh S, Alkukhun A, Alturkmani B, Mori M, Chen J, et al. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease. *J Card Surg* 2021;36:2348–54. <https://doi.org/10.1111/jocs.15563>
- 1543.** Tanaka A, Milner R, Ota T. Kommerell's diverticulum in the current era: a comprehensive review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:245–59. <https://doi.org/10.1007/s11748-015-0521-3>
- 1544.** Upchurch GR, Jr, Escobar GA, Azzadeh A, Beck AW, Conrad MF, Matsuura JS, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines of thoracic

LINEE GUIDA ESC PATOLOGIA DELLE ARTERIE PERIFERICHE E DELL'AORTA

- endovascular aortic repair for descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2021;73:555–83s. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.076>
- 1545.** Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317–24. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
- 1546.** Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH registry. *Vasc Med* 2010;15:259–65. <https://doi.org/10.1177/1358863x10373299>
- 1547.** Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of atherothrombosis for continued health registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp355>
- 1548.** van den Berg MJ, Bhatt DL, Kappelle LJ, de Borst GJ, Cramer MJ, van der Graaf Y, et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J* 2017;38:3211–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx102>
- 1549.** Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:541–9. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.111.964379>
- 1550.** van der Meer MG, Cramer MJ, van der Graaf Y, Appelman Y, Doeveandans PA, Nethoe HM. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest* 2014;44:231–9. <https://doi.org/10.1111/eci.12222>
- 1551.** Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:779–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.047>
- 1552.** Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:262–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.10.017>
- 1553.** Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard J-M, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the global registry of acute coronary events). *Am J Cardiol* 2007;100:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.046>
- 1554.** Fowkes FG, Low PL, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006;27:1861–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi114>
- 1555.** Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, et al. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:159–66; discussion 159–66. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.02.024>
- 1556.** Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:283–94. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1609>
- 1557.** Jens S, Koelemay MJ, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3104–14. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2933-8>
- 1558.** Illuminati G, Schneider F, Greco C, Mangieri E, Schiariti M, Tanzilli G, et al. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:366–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.030>
- 1559.** Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, Bosch J, Connolly SJ, Anand SS, et al. Mortality benefit of rivaroxaban plus aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.083>
- 1560.** Aboyans V, Lacroix P, Postel A, Guillaud J, Rollé F, Cornu E, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:815–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.066>
- 1561.** Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999;100:171–7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.2.171>
- 1562.** Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977–86. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.02.015>
- 1563.** Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, et al. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA study. *Int J Cardiol* 2018;254:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.081>
- 1564.** Neufang A, Dorweiler B, Espinola-Klein C, Savvidis S, Doemland M, Schotten S, et al. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg* 2014;60:1543–53. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.07.103>
- 1565.** Calvet D, Touzé E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation* 2010;121:1623–9. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.906958>
- 1566.** Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1438–41. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.050906>
- 1567.** Masabni K, Raza S, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF, III. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1253–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.02.003>
- 1568.** Klarin D, Patel VI, Zhang S, Xian Y, Kosinski A, Yerokun B, et al. Concomitant carotid endarterectomy and cardiac surgery does not decrease postoperative stroke rates. *J Vasc Surg* 2020;72:589–96.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.10.072>
- 1569.** D'Agostino RS, Svensson LG, Neumann DJ, Balkhy HH, Williamson WA, Shahian DM. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1714–23. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(96\)00885-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(96)00885-5)
- 1570.** Weissler EH, Jones WS, Desormais I, Debus S, Mazzolai L, Espinola-Klein C, et al. Polyvascular disease: a narrative review of current evidence and a consideration of the role of antithrombotic therapy. *Atherosclerosis* 2020;315:10–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.001>
- 1571.** Alkhalil M, Kuzemczak M, Whitehead N, Kavvouras C, Dzavik V. Meta-analysis of intensive lipid-lowering therapy in patients with polyvascular disease. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017948. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017948>
- 1572.** Ward RP, Goonewardena SN, Lammertin G, Lang RM. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2007;99:499–503. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.09.102>
- 1573.** Kelly R, Staines A, MacWalter R, Stonebridge P, Tunstall-Pedoe H, Struthers AD. The prevalence of treatable left ventricular systolic dysfunction in patients who present with noncardiac vascular episodes: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:219–24. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01725-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01725-9)
- 1574.** Samsky MD, Hellkamp A, Hiatt WR, Fowkes FGR, Baumgartner I, Berger JS, et al. Association of heart failure with outcomes among patients with peripheral artery disease: insights from EUCLID. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018684. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018684>
- 1575.** Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2012;30:685–7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328350e5db>
- 1576.** O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010;15:461–8. <https://doi.org/10.1177/1358863x10382946>
- 1577.** Duschka BD, Annex BH, Green HJ, Pippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1170–4. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01740-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01740-0)
- 1578.** Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364–73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.4.1364>
- 1579.** Hedberg P, Hammar C, Selmerud J, Viklund J, Leppert J, Hellberg A, et al. Left ventricular systolic dysfunction in outpatients with peripheral atherosclerotic vascular disease: prevalence and association with location of arterial disease. *Eur J Heart Fail* 2014;16:625–32. <https://doi.org/10.1002/ehf.95>
- 1580.** Sandesara PB, Hammadah M, Samman-Tahhan A, Kelli HM, O'Neal WT. Peripheral artery disease and risk of adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Cardiol* 2017;40:692–6. <https://doi.org/10.1002/clc.22716>
- 1581.** Nakamura Y, Kunii H, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Yamauchi H, et al. Impact of peripheral artery disease on prognosis in hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2015;79:785–93. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1280>
- 1582.** Inglis SC, Bebchuk J, Al-Suhaim SA, Case J, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHE-SUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013;168:1094–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.033>
- 1583.** Jones WS, Clare R, Ellis SJ, Mills JS, Fischman DL, Kraus WE, et al. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol* 2011;108:380–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.057>
- 1584.** van Straten AH, Firanescu C, Soliman Hamad MA, Tan MESH, ter Woort JFJ, Martens EJ, et al. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg* 2010;89:414–20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2009.11.036>
- 1585.** Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855–63, 863.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.029>
- 1586.** Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Lip GY. Atrial fibrillation and

vascular disease—a bad combination. *Clin Cardiol* 2012;35:15–20. <https://doi.org/10.1002/clc.20955>

1587. Parvar SL, Thiagarajah A, Nerlekar N, King P, Nicholls SJ. A systematic review and meta-analysis of gender differences in long-term mortality and cardiovascular events in peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2021;73:1456–65.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.09.039>

1588. Depta JP, Bhatt DL. Atherothrombosis and atrial fibrillation: important and often overlapping clinical syndromes. *Thromb Haemost* 2010;104:657–63. <https://doi.org/10.1160/th10-05-0332>

1589. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2n–9n. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00583-9)

1590. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study. *JAMA* 1994;271:840–4.

1591. Zhu J, Tan X, Zhou JZ. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021;44:1050–7. <https://doi.org/10.1002/clc.23678>

1592. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012;125:826.e13–23. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.024>

1593. Skelding KA, Yakubov SJ, Kleiman NS, Reardon MJ, Adams DH, Huang J, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in women at high risk for surgical aortic valve replacement (from the CoreValve US High Risk Pivotal Trial). *Am J Cardiol* 2016;118:560–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.051>

1594. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114705>

1595. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>

1596. Reindl M, Lechner I, Holzknacht M, Tiller C, Fink P, Oberhollenzer F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging versus computed tomography to guide transcatheter aortic valve replacement (TAVR-CMR): a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Circulation* 2023;148:1220–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066498>

1597. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

1598. Fanaroff AC, Manandhar P, Holmes DR, Cohen DJ, Harrison JK, Hughes GC, et al. Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve replacement outcomes: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005456. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005456>