

3. Patologia carotidea

C. SETACCI¹ (Coordinatore), A. ARGENTERI², A. CREMONESI³, G. LANZA⁴,
F. NAVARRETTA⁵, R. PULLI⁶, S. RICCI⁷, E. SBARIGIA⁸

Indice

- 3.1 Introduzione
- 3.2 Definizione
- 3.3 Diagnosi
- 3.4 Modalità di trattamento
- 3.5 Stenosi carotidea asintomatica
- 3.6 Stenosi carotidea sintomatica
- 3.7 Re-stenosi carotidea

3.1 Introduzione

Per la Metodologia applicata per queste Linee Guida vedi Capitolo Metodologia Linee Guida SICVE e Tabella Evidenze (Tabella I)¹.

3.2 Definizione

Per ictus si intende la rapida perdita della funzione cerebrale dovuta al diminuito apporto di sangue al cervello. Si tratta di una delle principali cause di morte nel mondo e la prima causa di disabilità nel mondo occidentale. L'ictus ischemico è responsabile di circa l'80% dei casi totali di ictus, e può portare alla morte il 10-30% dei pazienti.

L'attacco ischemico transitorio (TIA) è un episodio momentaneo di insufficienza neurologica reversibile. Con lo sviluppo di nuove modalità di neuroimaging (tomografia computerizzata [CT], risonanza magnetica [RM], tomografia a emissione di positroni, [DWI]), la definizione di TIA ha subito un'evoluzione da semplice durata temporale (meno di 24 ore) a assenza di danno tissutale infartuale

¹Chirurgia Vascolare e Endovascolare, Università degli Studi di Siena, Policlinico Santa Maria delle Scotte, Siena
²Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Pavia, Policlinico S. Matteo, Pavia
³Cardio-Angiologia Interventistica, Gruppo Villa Maria Cecilia (GVM), Cotignola (RA)
⁴UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale Multimedica IRCCS, Castellanza (VA)
⁵UOC Chirurgia Vascolare, Endovascolare ed Angiologia, Ospedale Regionale "U Parini", Aosta
⁶Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
⁷UO Neurologia, USL Umbria 1, Sedi di Città di Castello e Branca
⁸Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma

dell'episodio ischemico cerebrale². Recentemente è stato proposto il concetto di sindrome cerebrovascolare acuta (ACVs.) come termine generico per tutti i pazienti che presentano sintomi indicativi di ipoaflusso cerebrale che comprende anche i TIA³. Dopo un TIA il paziente è ad alto rischio di recidiva di evento ischemico; dal 10 al 20% dei pazienti ha un ictus nei successivi 90 giorni, e nel 50% di questi pazienti, un ictus maggiore si verifica nelle prime 24-48 ore⁴.

L'età avanzata, il diabete mellito, la durata del sintomo per più di 10 minuti, il deficit motorio e di-

TABELLA I.—*Classi e Livelli di Evidenza delle Raccomandazioni, metodologia ACC/AHA.*

Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence “SIZE of TREATMENT EFFECT”					
“Estimate of Certainty (Precision) of Treatment Effect”	Class I	Class IIa	Class IIb	Class III	
	Benefit >>> Risk No additional studies needed Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	Benefit >> Risk Additional studies with focused objectives needed IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives needed; Additional registry data would be helpful IT IS NOT REASONABLE to perform procedure/administer treatment	Risk ≥ Benefit No additional studies needed Procedure/Treatment should NOT be performed/administered SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL	
	Level A Multiple (3-5) population risk strata evaluated General consistency of direction and magnitude of effect	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment is useful/effective • Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective • Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation’s usefulness/efficacy less well established • Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful • Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
	Level B Limited (2-3) population risk strata evaluated	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment is useful/effective • Limited evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective • Some conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation’s usefulness/efficacy less well established • Greater conflicting evidence from single randomized trial or non-randomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful • Limited evidence from single randomized trials or non-randomized studies
Level C Very limited (1-2) population risk strata evaluated	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment is useful/effective • Only expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective • Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation’s usefulness/efficacy less well established • Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommendation that procedure or treatment not useful/effective and may be harmful • Only expert opinion, case studies, or standard-of-care 	

sturbi del linguaggio sono tutti fattori associati a un maggiore rischio di ictus dopo un TIA.

L’aterosclerosi delle grandi arterie è la causa del 20% di tutti gli ictus ischemici con meccanismo in genere embolico. Si definisce sintomatica una stenosi carotidea associata a TIA o minor stroke nel territorio corrispondente verificatosi nei 6 mesi precedenti, per convenzione nei trials ^{5, 6}.

Gli Autori di queste Linee Guida hanno deciso di adottare il sistema NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ⁵ come riferimento per classificare il grado della stenosi carotidea extracranica (Figura 1).

3.3 Diagnosi

3.3.1 Valutazione clinica

In tutti i pazienti con sintomi neurologici di ischemia cerebrale è indicata una visita neurologica per stabilire se i sintomi sono riferibili al territorio carotideo (manifestazioni emisferiche o oculari) o ad altro territorio interessato. Più frequentemente l’eziopatogenesi è embolica a partenza dalla placca carotidea, mentre più di rado le manifestazioni neurologiche sono il risultato di ipoperfusione cerebrale (ad esempio in caso di grave stenosi carotidea e ipotensione concomitante) e in tal caso i TIA sono chiamati “a basso flusso”,

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

mentre le manifestazioni cerebrali ischemiche permanenti sono definiti "ictus emodinamici".

3.3.2 Imaging

La prima valutazione per valutare la gravità della stenosi carotidea extracranica viene effettuata mediante eco-color-Doppler (DUS). Variabili importanti per la stima del grado di stenosi sono la velocità di picco-sistolico (PSV) misurata nell'arteria carotide interna, la velocità telediastolica (EDV) sempre nella carotide interna così come il rapporto tra PSV nella interna carotide a quello nella carotide comune. Sono state analizzate e definite le velocità di soglia a seconda dei diversi gradi di stenosi⁷⁻¹¹.

Come riportato¹² esiste una precisa relazione tra grado di stenosi della carotide interna stabilito mediante criteri ultrasonografici e grado di stenosi stabilita mediante angiografia. La soglia di velocità sistolica di picco ≥ 130 cm/s è correlata con sensibilità del 98% e specificità del 88% a stenosi angiografica $\geq 50\%$ (NASCET), mentre una velocità di picco sistolico ≥ 200 cm/s è correlata con una sensibilità del 90% e una specificità del 94% a stenosi angiografica $\geq 70\%$ (NASECT). Esiste comunque una variabilità di correlazione tra i diversi laboratori strumentali, per cui è auspicabile che ogni laboratorio validi la propria metodica di correlazione per confronto con immagini angiografiche o reperti anatomici. Oltre al grado di stenosi è opportuno validare sempre per confronto altri parametri quali la morfologia e composizione di placca (a superficie ulcerata o liscia, a contenuto omogeneo o disomogeneo, lipidico-molle o calcifico-hard), la tortuosità o la presenza di Kinking che modificano di per sé la soglia delle suddette velocità, la sub totalità della stenosi segmentaria, la steno-ostruzione lunga ipoplasica dell'interna definita anche *string sign*.

La TC con mezzo di contrasto o Angio TC (CTA), la RM senza mezzo di contrasto (MRI), o con contrasto o Angio RM (CEMRA) sono indicati per valutare i suddetti parametri per la stenosi carotidea¹³, permettendo una valutazione dell'arco aortico, della circolazione intracranica e del parenchima cerebrale. L'MRA è più time consuming della CTA, mentre la CTA espone il paziente più a radiazioni e a agenti nefrotossici. Inoltre la CTA può sovrastimare la stenosi carotidea in presenza di calcificazioni severe. La combinazione di due metodiche di imaging è raccomandata per incrementare l'accuratezza diagnostica specie nei casi dubbi con una singola metodica¹⁴. Lo

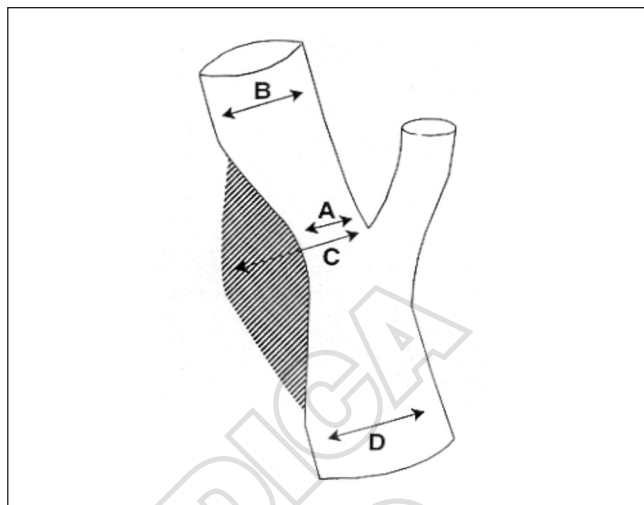


Figura 1. — Percentuale di riduzione del diametro distale, grado di stenosi = $B-A/B \times 100$.

studio dell'anatomia dell'arco aortico è raccomandato prima di un trattamento endovascolare¹⁵. L'imaging del parenchima cerebrale è raccomandato nel paziente sintomatico, anche per stabilire l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea che è controindicata in caso di lesione ischemica cerebrale estesa, e può essere utile anche nel paziente asintomatico.

L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) dovrebbe essere riservata solo a casi selezionati quando risultano dati discordanti dai test non invasivi, o in presenza di malattia vascolare intracranica aggiuntiva. Questa metodica tende però ad essere sempre meno utilizzata per la sempre maggiore performance dei test non invasivi.

Raccomandazione 3.1

L'eco-color-Doppler, purché validato nella metodica, è indicato come metodica di prima scelta per definire il grado di stenosi e la morfologia/composizione della placca carotidea. In caso di incertezza diagnostica è indicato eseguire anche una TC con mezzo di contrasto e/o CEMRA.

Classe I, Livello di evidenza B

Raccomandazione 3.2

L'angiografia digitale è indicata per la diagnosi di stenosi carotidea solo in casi selezionati, quando risultano dati discordanti dai test non invasivi.

Classe IIa, Livello di evidenza C

3.4 Modalità di trattamento

3.4.1 Terapia medica

Indipendentemente dal grado di stenosi e dalla sua correzione chirurgica, la gestione del paziente deve includere la modifica dello stile di vita, concentrandosi sulla cessazione del fumo, l'esercizio quotidiano (60 min/giorno), l'indice di massa corporea normale ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$), e una dieta mediterranea¹⁶. Possono rendersi necessarie la terapia farmacologica antiipertensiva e quella ipolipemizzante avendo come target il valore di colesterolo LDL $< 2,5 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) con un'opzione di $< 1,8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dL), se possibile¹⁷. Nei pazienti diabetici bisogna ottenere il controllo della glicemia con emoglobina glicata $< 7\%$. Secondo i risultati della metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration su 42 studi randomizzati in 9706 pazienti l'incidenza di morte vascolare, di infarto miocardico non fatale e di ictus non fatale diminuisce significativamente (-23%) con l'uso di farmaci antiaggreganti piastrinici. Basse dosi di aspirina (75-150 mg al giorno) sono almeno efficaci quanto più elevate dosi giornaliere¹⁸. L'efficacia del clopidogrel comparata a quella dell'aspirina è stata oggetto di studio del trial randomizzato Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events (CAPRIE)¹⁹. A 1,9 anni di follow-up, l'incidenza annuale combinata di morte vascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale è stato del 3,7% e del 4,9%, rispettivamente, nei gruppi clopidogrel e aspirina, con una significativa riduzione del 23,8% con clopidogrel. Mentre i modesti benefici aggiuntivi con la doppia antiaggregazione piastrinica sono ampiamente superati dai rischi di episodi emorragici per cui ad oggi questa non è da raccomandare in prevenzione primaria^{20, 21}. Sulla base di questi studi una bassa dose di aspirina (o clopidogrel in caso di intolleranza ad aspirina) giornaliera dovrebbe essere somministrata a pazienti con malattia cronica dei tronchi sopraortici, indipendentemente dalla presenza di sintomi²².

L'efficacia delle statine in pazienti con malattia cerebrovascolare sintomatica è ben dimostrata, a prescindere dalla colesterolemia iniziale. Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ha valutato i risultati di alte dosi di atorvastatina (80 mg/die) rispetto a placebo in 4731 pazienti con TIA o ictus. I pazienti assegnati al braccio atorvastatina hanno avuto una significativa riduzione del rischio relativo del 26%

dell'endpoint primario di ictus fatale e non fatale a 5 anni²³. Tra i 1.007 pazienti con stenosi carotidea arruolati nello studio, il beneficio della terapia con statine era ancora più pronunciato, con una riduzione del 33% di ictus, una riduzione del 43% degli eventi coronarici maggiori, e una riduzione del 56% delle procedure di rivascularizzazione carotidea a 5 anni²⁴.

Dopo intervento di endoarterectomia carotidea (CEA), a prescindere dalla tecnica chirurgica adottata, tutti i pazienti dovrebbero ricevere aspirina a basso dosaggio (o clopidogrel) per ridurre l'incidenza di ictus postoperatorio. Non vi sono evidenze che supportano l'uso di doppia terapia antiaggregante piastrinica o terapia con aspirina ad alta dose nei pazienti sottoposti a CEA²⁵⁻²⁷. Per l'intervento di stenting carotideo (CAS) è indicata invece la doppia antiaggregazione piastrinica. Due piccoli studi randomizzati di comparazione tra sola aspirina e doppia antiaggregazione piastrinica dopo CAS^{28, 29} sono terminati prematuramente per alta incidenza di trombosi o eventi neurologici perioperatori con sola aspirina.

Raccomandazione 3.3

La terapia mono antiaggregante piastrinica è indicata a lungo termine nei pazienti con aterosclerosi carotidea, anche dopo intervento di endoarterectomia.

Classe I, Livello di evidenza A

Raccomandazione 3.4

La terapia con statina è indicata nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica Classe I Livello di evidenza B e nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica.

Classe IIa, Livello di evidenza B

Raccomandazione 3.5

La terapia doppia antiaggregante piastrinica non è indicata dopo endoarterectomia carotidea (Classe III, Livello di evidenza A), mentre è indicata dopo stenting carotideo (Classe I, Livello di evidenza B).

3.4.2 Trattamento chirurgico

Negli anni '80-'90 tre ampi studi, hanno dimostrato il netto beneficio della CEA sulla sola terapia medica: il NASCET⁵ ed ECST⁶ nei pazienti con stenosi

carotidea sintomatica >70% (NASCET) e l'ACAS³⁰ nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica >60% (NASCET).

Per molti anni si è dibattuto se l'anestesia locale (LA) sia superiore all'anestesia generale (GA) in corso di CEA. L'unico studio randomizzato (General Anaesthesia vs. Local Anaesthesia for carotid surgery – GALA trial) ha analizzato 3526 pazienti e nessuna differenza è stata registrata tra GA e LA, in termini di mortalità perioperatoria, ictus e infarto del miocardio (4,8% vs. 4,5%)³¹.

Come riportato da una revisione Cochrane su sette studi che confrontano in corso di CEA la sutura diretta con l'uso di routine di patch (sintetico o in vena), l'uso del patch riduce il rischio di restenosi e degli eventi neurologici durante il follow-up³². Tuttavia, un più recente studio randomizzato condotto da Mannheim *et al.*³⁴ ha confermato per tale confronto solo la minore incidenza di restenosi con l'uso del patch; nessuna differenza è stata riscontrata per eventi neurologici postoperatori. Un'opzione tecnica diversa per la CEA è rappresentata dalla tecnica per eversione. In una revisione Cochrane sembra che l'eversione si associ ad una minore incidenza di occlusione perioperatoria o restenosi rispetto alla CEA eseguita utilizzando patch. Ancora una volta, non sono state registrate differenze in termini di eventi neurologici postoperatori³³.

La brusca interruzione del flusso cerebrale da clampaggio durante la CEA può causare un deficit neurologico che potrebbe essere potenzialmente evitato con l'uso dello shunt temporaneo intraluminale il cui uso però è controverso. Mentre alcuni chirurghi sostengono l'uso di routine, altri preferiscono lo shunt selettivo (cioè solo in caso di intolleranza al clampaggio) e altri addirittura nessun uso di shunt. In diverse esperienze si sono ottenuti ottimi risultati con l'uso di shunt di routine e in altre esperienze senza l'uso di shunt. Altri hanno riportato risultati simili con l'uso di shunt selettivo e monitoraggio tramite LA o, in caso di anestesia generale, tramite doppler transcranico (TCD), elettroencefalogramma (EEG), stump pressure (SP), e potenziali evocati somatosensoriali (SSEP). Aburhama *et al.*³⁴ in una revisione sistematica hanno mostrato risultati migliori con l'uso di routine o con uso selettivo rispetto al non utilizzo. Il tasso di ictus perioperatorio medio riportato per la CEA con shunt di routine è stato dell'1,4% e per la CEA con non uso di routine è stato del 2%. Intanto, i tassi medi di ictus

perioperatorio sono stati: 1,1% con LA, 1,6% con EEG, 4,8% con TCD, 1,6% con SP, 1,8% con SSEP. Risultati tendenzialmente simili sono stati osservati per i tassi di ictus e di mortalità perioperatoria. L'infezione del patch sintetico dopo CEA è estremamente rara. Una revisione sistematica ha rivelato un tasso dello 0,5% per il patch in dacron³⁵. Complicanze postoperatorie, soprattutto ematomi di ferite, sono associate con successivo sviluppo di infezioni. Anche senza evidenze cliniche, una profilassi antibiotica dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti sottoposti a CEA, soprattutto quando si utilizzano patch sintetici.

Raccomandazione 3.6

L'anestesia generale con monitoraggio cerebrale affidabile oppure l'anestesia locale sono equamente indicate in corso di endoarterectomia carotidea.

Classe I, Livello di evidenza A

Raccomandazione 3.7

In corso di endoarterectomia carotidea è indicato l'uso dello shunt temporaneo intraluminale selettivo in base al monitoraggio cerebrale oppure di routine.

Classe IIa, Livello di evidenza B

3.4.3 Trattamento endovascolare

CAS è nato come alternativa meno invasiva rispetto alla CEA per i pazienti ad "alto rischio chirurgico". CAS è tuttora generalmente indicato per "pazienti ad alto rischio chirurgico", in particolare con un aumento del rischio cardiovascolare o per condizioni con relativa controindicazione locale alla chirurgia (vale a dire stenosi attinica, restenosi post-CEA, biforcazione alta, lesioni tandem prossimale o distale, precedente intervento al collo o tracheostomia, paralisi del nervo laringeo controlaterale). La CAS viene eseguita in LA, con accesso percutaneo.

Uno degli aspetti più controversi per la CAS è rappresentato dall'esperienza degli operatori. Diversi studi di confronto CEA vs. CAS sono stati criticati per la mancanza di esperienza degli operatori coinvolti³⁶.

I risultati del PRO-CAS Registry (predittori di morte e ictus per CAS) hanno mostrato un tasso

di complicanze del 4,6%/anno nei centri con <50 procedure/anno, mentre nei centri con >50 procedura/anno si è registrato un tasso di complicanze del 2,9%/anno³⁷. Nello studio CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) è stata registrata una marcata diminuzione delle complicanze associate a CAS nei due centri con la maggiore esperienza: il tasso di ictus è diminuito da 11% nei primi 50 pazienti al 4% in quelli trattati in seguito³⁸.

Mentre non sono disponibili informazioni sul volume dei centri e degli operatori nello studio SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy), un aumento significativo del tasso di complicanze con la CAS è stato osservato proporzionale al numero decrescente di pazienti arruolati nel braccio endovascolare. I tassi di complicanze sono state del 4.9%, 9.4% e 12.1%, rispettivamente nei centri con ≥25 pazienti, 20-24 pazienti e <20 pazienti³⁹. Viceversa nell'EVA-3S⁴⁰ trial (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), nessuna differenza nei risultati è stata segnalata tra i pazienti trattati da interventisti con esperienza di oltre 50 CAS, e pazienti trattati da interventisti con meno di 50 CAS o interventisti in formazione. Comunque, l'analisi è stata limitata dal fatto che gli operatori con esperienza di almeno 50 CAS hanno trattato un piccolo numero di pazienti nello studio (45/261). Nello studio ICSS (International Carotid Stenting Study) i centri non controllati e quelli controllati hanno avuto tassi di eventi avversi simili. Comunque i centri con ≥50 pazienti trattati con CAS hanno avuto una minore incidenza di complicanze (7,1 vs. 11,0%)⁴¹.

Sebbene non vi sia alcuna prova conclusiva, la Consensus multidisciplinare italiana più recente ha raccomandato un volume annuo minimo di procedure per poter definire esperto un operatore⁴².

Differenti tipi di stent sono oggi disponibili (a celle aperte, chiuse e a geometria variabile), in più è in corso la validazione di stent con mesh di copertura che garantirebbero un minor tasso di complicanze tra 0 e 30 giorni postoperatori, vero tallone d'Achille della procedura. Nonostante molti studi siano stati pubblicati⁴³⁻⁴⁶, ad oggi non vi sono sufficienti evidenze sulla superiorità di un tipo rispetto ad altri, anche se nelle diverse esperienze sembra vi siano risultati migliori con stent a celle chiuse è stata suggerita la predilatazione della stenosi⁴⁷, e l'uso di cutting-

balloon in caso di lesioni calcifiche^{48, 49}, ma non ci sono evidenze conclusive disponibili.

L'uso dei dispositivi di protezione embolica (EPD) durante CAS rappresenta ancora una questione controversa: chirurgo vascolare e cardiologo sostengono fortemente il suo uso. Due studi randomizzati non sono riusciti a dimostrare risultati più favorevoli^{50, 51}. Barbato *et al.*⁵⁰ hanno riportato nuove lesioni alla MRI nel 72% delle procedure con filtro vs. 44% nelle procedure senza filtro. Quattro stroke in totale, 2 per gruppo, con un major stroke solo nel gruppo senza filtro. Macdonald⁵¹ ha riportato risultati migliori in termini di complicanze emboliche periprocedurali senza l'uso di filtro. La stessa tendenza hanno mostrato le subanalisi dello studio SPACE⁵² e ICSS⁵³. Viceversa risultati migliori con EPD hanno mostrato il SAPHIRE⁵⁴ (Stenting and Angioplasty with Protection in Patient at High Risk for Endarterectomy), il CREST⁵⁵ (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) e due revisioni sistematiche^{56, 57}. In un recente trial randomizzato il sistema di protezione prossimale si è mostrato superiore a quello con filtro distale⁵⁸.

Raccomandazione 3.8

Lo stenting carotideo come alternativa all'endarterectomia carotidea è indicato in centri con esperienza ben documentata e dopo un programma di training e di controllo di risultato del centro e degli operatori e in ogni caso se il rischio di eventi peri e post procedurali non è stimato superiore a quello con l'endarterectomia.

Classe IIa, Livello di evidenza B

Raccomandazione 3.9

Lo stenting carotideo è indicato con sistema di protezione embolica cerebrale.

Classe IIa, Livello di evidenza A

Raccomandazione 3.10

Lo stenting carotideo è preferibile all'endarterectomia in caso di severa comorbidità cardiaca o polmonare (Classe IIa, Livello di evidenza A) oppure in caso di precedente radioterapia o intervento al collo, tracheostomia, restenosi post-CEA o post-CAS, stenosi o biforcazione molto alta o molto bassa al collo, paralisi laringea contro laterale (Classe IIa, Livello di evidenza C).

3.5 Stenosi carotidea asintomatica

3.5.1 CEA

Diversi studi sono stati presi in esame per mettere a confronto l'efficacia della sola terapia medica e quella dell'endarterectomia nella stenosi carotidea asintomatica⁵⁹.

Lo studio ACAS³⁰ ha dimostrato che i pazienti con stenosi carotidea asintomatica >60% NASCET sottoposti a CEA hanno un vantaggio sostanziale per il rischio a 5 anni di ictus ipsilaterale o di qualsiasi tipo di ictus perioperatorio o morte (5,1% vs. 11,0% con RRR 53%).

L'Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)⁶⁰ ha randomizzato 3120 pazienti con stenosi carotidea asintomatica >70% NASCET a CEA immediata vs. terapia medica. A 5 anni il rischio di ogni tipo di ictus è stato del 6,4% con CEA rispetto al 11,8% con terapia medica, con riduzione del rischio assoluto (ARR) 5,4%, $P < 0,0001$. La maggior parte dei pazienti erano in terapia antitrombotica e antiipertensiva, mentre l'uso di statine era limitato. Comunque i benefici furono netti indipendentemente dall'uso di terapia ipolipemizzante. In particolare i pazienti con età <75 anni⁶¹ beneficiarono maggiormente. Il tasso cumulativo di complicanze perioperatorie di stroke-morte fu del 2,9%. Il beneficio risultò maggiore nei maschi (NNT a 5 anni 12 per i maschi e 24 per le femmine).

Tuttavia, dopo questi studi, significativi progressi sono stati registrati con la sola terapia medica che hanno sollevato dubbi sulle aspettative di una prestazione chirurgica. Una revisione sistematica e un'analisi dei dati ha rivelato che il rischio di stroke con la migliore terapia medica (Best Medical Therapy, BMT) è sceso in modo significativo a partire dalla metà degli anni '80⁶². I risultati dei suddetti trials non sembrerebbero quindi più applicabili alla realtà odierna che prevede la BMT nella cosiddetta miglior pratica clinica (Best Medical Practise, BMP). Il reale vantaggio dell'interventistica carotidea in caso di stenosi carotidea asintomatica >70% NASCET rispetto alla BMT rimane quindi ancora da definire in studi controllati, individuando possibilmente i sottogruppi di pazienti a maggiore o minore beneficio con l'uno piuttosto che l'altro indirizzo terapeutico^{63, 64}.

3.5.2 CAS

I risultati del CAS in pazienti con stenosi carotidea asintomatica sono ricavabili da tre RCT (Ken-

tucky⁶⁵, SAPPHIRE e CREST). La più recente revisione Cochrane⁶⁶ ha dimostrato che non vi era alcuna differenza significativa per rischio di morte o ictus a 30 giorni comparando trattamento endovascolare e endarterectomia (OR 1.71, 95% CI 0,78-3,76, $P=0,18$). Una differenza ma non significativa risultava per ictus ipsilaterale nel follow-up. Tra i pazienti ritenuti non idonei per CEA, il tasso di morte o di ictus al follow-up non ha mostrato differenze significative tra trattamento endovascolare e terapia medica. In ogni caso le conclusioni degli autori sono state le seguenti:

CAS si associa ad un aumentato rischio di eventi avversi peri-procedurali, ictus o morte, rispetto all'endarterectomia, per cui non è indicato ad oggi un cambio di tendenza di routine dalla CEA verso CAS. Comunque il suddetto eccesso di rischio a sfavore del CAS appare limitato a pazienti più anziani. L'efficacia a lungo termine del trattamento endovascolare e il rischio di restenosi non sono ancora del tutto chiari e richiedono ulteriori studi, che sono necessari per determinare il trattamento ottimale per stenosi carotidea asintomatica. Inoltre l'impiego di materiali di ultima generazione, non analizzati nei suddetti Trial, potrà nell'immediato futuro ridefinire le corrette indicazioni.

Negli ultimi dieci anni sono stati condotti diversi Registri di CAS principalmente comprendenti pazienti asintomatici, in alcuni casi ritenuti ad alto rischio per la CEA. I dati di otto di questi Registri su larga scala in oltre 20 000 pazienti (>1000 pazienti/registo) hanno mostrato complicanze neurologiche perioperatorie che rientrano nella gamma delle raccomandazioni correnti per la CEA⁶⁷.

Raccomandazione 3.11

L'endarterectomia, con documentato rischio perioperatorio di morte e ictus ben inferiore a 3%, è indicata nella stenosi carotidea asintomatica >70% NASCET, se la spettanza di vita del paziente è di almeno 3 anni, pur avendo un beneficio modesto rispetto alla sola miglior terapia medica. In alternativa all'endoarterectomia, lo stenting carotideo, a parità di rischio periprocedurale dell'endarterectomia, è indicato solo in centri e con operatori con documentata esperienza.

Classe IIb, Livello di evidenza A

3.6 Stenosi carotidea sintomatica

3.6.1 CEA

Nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica, il beneficio della chirurgia è stato chiaramente stabilito per i pazienti con stenosi > 70% NASCET se il tasso cumulativo periprocedurale di ictus/morte è <6%. Nessun beneficio è stato dimostrato in caso di *near occlusion*, stenosi <50%, mentre un parziale beneficio è stato rilevato in caso di stenosi tra 50 e 69%. Questi sono i principali dati di tre studi randomizzati controllati⁶⁸ (il NASCET, l'European Carotid Surgery Trial-ECST e il Veterans Affairs Cooperative Study) che hanno dimostrato un aumento del rischio a 5 anni di ictus ischemico ipsilaterale dopo CEA rispetto alla terapia medica nei pazienti con <30% di stenosi (N.=1746, aumento del rischio assoluto 2,2%, P=0,05). La CEA non ha mostrato alcun beneficio se la stenosi è 30-49% (N.=1429, aumento del rischio assoluto del 3,2%, P=0,06) mentre ha mostrato un modesto vantaggio se la stenosi è del 50-69% (N.=1549, riduzione del rischio assoluto 4,6%, P=0,04) in sottogruppi di pazienti quali quelli con ischemia recente e/o sintomi cerebrali e non oculari e/o placca ulcerata - vulnerabile e/o di età avanzata e/o di sesso maschile e/o diabetici.

Netto è risultato il beneficio per la stenosi tra 70-99% (N.=1095, riduzione del rischio assoluto del 16,0%, P<0,001). Nessun vantaggio rispetto alla terapia medica è stato dimostrato in pazienti con *near occlusion* o *string-sign* della carotide interna. Il maggior vantaggio della CEA è stato correlato anche ad alcuni fattori, come il timing dell'intervento dal sintomo indice. Infatti Rothwell et al. nella revisione dei sottogruppi del NASCET e ECST hanno rilevato che il massimo beneficio dell'intervento chirurgico nei pazienti randomizzati entro due settimane dall'evento ischemico iniziale⁶⁹.

3.6.2 CAS

Negli ultimi 15 anni numerosi studi randomizzati hanno confrontato i risultati di CEA vs. CAS nei pazienti sintomatici. Nel CAVATAS³⁸ non vi era alcuna differenza statisticamente significativa in termini di ictus o morte a 30 giorni tra CEA e CAS (9,9% contro 10%), anche se tutti 251 pazienti trattati con CAS sono stati trattati senza EPD e solo nel 26% è stato impiantato uno stent.

Dalla sub-analisi del SAPPHERE, l'incidenza cu-

mulativa di morte, ictus o infarto del miocardio a 30 giorni è stata del 2,1% nei pazienti sottoposti a CAS e del 9,3% tra quelli sottoposti a CEA (P=0,18). Al follow-up ad 1 anno il tasso di morte e di ictus è stato del 16,8% nel gruppo CAS e il 16,5% nel gruppo CEA (P=0,95). Nello SPACE furono arruolati 1.183 pazienti sintomatici, ma lo studio fu prematuramente interrotto e non si riuscì a dimostrare la non inferiorità della CAS rispetto al CEA. A 30 giorni di follow-up, il tasso di morte o ictus ipsilaterale ischemico era 6,84% con CAS e 6,34% con il CEA (absolute difference 0.51%, 90% CI -1.89% to 2.91%; P=0.09). L'EPD fu utilizzata nel 27% delle procedure di CAS. Il follow-up non ha mostrato alcuna differenza nel tasso di eventi avversi a 2 anni tra i gruppi (8,8% per il CEA e il 9,5% per CAS; P=0.62)⁷⁰.

Nella prima fase dello studio EVA-3S il Comitato per la Safety dello studio ha stoppato il CAS senza EPD perché il tasso a 30 giorni di ictus era di quasi 4 volte superiore a quello della CAS con EPD. Infine, il trial è stato interrotto prematuramente dopo l'inclusione di 527 pazienti. L'incidenza a 30 giorni di ictus o morte è stata del 3,9% con CEA e del 9,6% dopo CAS. L'incidenza a 30 giorni di ictus invalidante o morte è stata di 1,5% dopo la CEA (95% CI, 0,5-4,2) e del 3,4% dopo CAS (95% CI, 1,7-6,7). A 6 mesi, l'incidenza di ictus o morte è stata del 6,1% dopo la CEA e 11,7% dopo CAS (P=0,02). Anche a 4 anni di follow-up la probabilità cumulativa di morte e ictus è risultata più alta con CAS che con CEA (11,1% vs. 6,2%, HR 1,97, 95% CI 1,06-3,67; P=0,03)⁷¹.

Lo studio ICSS ha analizzato 1.713 pazienti sintomatici randomizzati tra CEA (N.=858) e CAS (N.=855). A 120 giorni, si sono registrati 34 (4,0%) eventi di ictus invalidante o morte nel gruppo CAS rispetto a 27 (3,2%) eventi nel gruppo CEA (HR 1,28, 95% CI 0,77-2,11, P=0,034). L'incidenza di ictus, morte, o infarto miocardico periprocedurale è stata dell'8,5% nel gruppo CAS rispetto al 5,2% nel gruppo CEA (72 vs. 44; HR 1,69, CI 1,16-2,45, P=0,006). Il rischio di ictus (65 vs. 35; HR 1,92, CI 1,27-2,89, P=0,002) o morte (19 vs. 7; HR 2,76, CI 1,16-6,56, P=0,017) era più alto nel gruppo CAS⁴¹.

Lo studio CREST⁵⁵, inizialmente progettato per pazienti sintomatici, poi esteso ai soggetti asintomatici per accelerare il processo di arruolamento è senz'altro l'RCT più ampio (2502 pazienti) che ha fornito di recente dati più convincenti sullo stenting carotideo e nel quale i centri sono stati selezionati per adeguata performance in entrambe le procedure.

Nessuna differenza significativa è stata riportata tra stenting (con protezione cerebrale nel 96% dei casi) e CEA (in anestesia generale nel 90% dei casi) per l'end point primario combinato morte, ictus, infarto miocardico a 4 anni (7.2% e 6.8% rispettivamente; HR 1,11; 95% CI 0,81-1,51; P=0,51). Il rischio a 4 anni di ictus o morte è stato 6,4% con CAS e 4,7% con CEA (hazard ratio, 1,50; P=0,03), tra i sintomatici 8% vs. 6,4% (HR 1,37; P=0,14) e tra gli asintomatici 4,5% vs. 2,7% (HR 1,86; P=0,07). Per quanto riguarda i rischi periprocedurali i risultati sono stati differenti con differente significatività statistica tra CAS e CEA : per morte rispettivamente 0,7% vs. 0,3% con P=0,18 (differenza non significativa), per ictus rispettivamente 4,1% vs. 2,3% con P=0,01 (differenza significativa), e per infarto miocardico rispettivamente 1,1% vs. 2,3% con P=0,03 (differenza significativa). Sempre nel periodo periprocedurale non è stata riscontrata differenza significativa per l'endpoint combinato nei sintomatici (6,7% vs. 5,4%, HR 1,26) e negli asintomatici (3,5% vs. 3,6%, HR 1,02). Nel periodo post periprocedurale l'incidenza di ictus omolaterale è risultato ugualmente basso CAS e CEA, 2,0% e 2,4% rispettivamente (P=0,85). Si sono riscontrati inoltre più ictus maggiori e omolaterali procedurali in corso di stenting che in corso di CEA, più lesioni di nervi cranici dopo CEA in modo significativo (P>0,0001) e risultati migliori con CAS nei pazienti con età <70 anni e risultati migliori con la CEA nei pazienti con età >70 anni (dato questo riscontrato anche nello SPACE e nell'ICSS). Gli autori hanno concluso che il rischio dell'end point primario outcome composto di ictus, infarto miocardico, morte non ha differito in modo significativo tra CAS e CEA ma che nel periodo periprocedurale si è registrato un più alto rischio di ictus con CAS e un più alto rischio di infarto miocardico con la CEA. Hanno anche osservato che il rischio periprocedurale di morte e ictus dopo CAS nei sintomatici nel CREST è risultato (6%) migliore che nello SPACE (6,8%) o nell'ICSS (7,4%), così come lo stesso rischio nei sintomatici dopo CEA nel CREST(3,2%) è risultato migliore che nello SPACE (6,3%) ma abbastanza simile a quello dell'ICSS (3,4%). Infine è stata osservata una quality of life a 1 anno peggiore nei pazienti con ictus perioperatorio che nei pazienti con infarto miocardico perioperatorio.

La più recente Revisione Cochrane ⁶⁶ ha preso in esame tutti gli RCT di confronto CEA vs.. CAS (16 studi) che hanno coinvolto 7572 pazienti (80% dei

pazienti con stenosi carotidea sintomatica). Lo stenting carotideo nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica a rischio standard è risultato associato alle seguenti misure di outcome a 30 giorni: morte o ogni tipo di ictus (definito come risultato primario di sicurezza) OR 1,72, 95% CI 1,29-2,31, P=0,0003, morte o ictus o infarto del miocardio OR 1,44, 95% CI 1,15-1,80, P=0,002, ed ogni tipo di ictus OR 1,81, 95% CI 1,40-2,34, P<0,00001. Il rischio di morte o ictus disabilitante non differiva significativamente tra i due trattamenti, OR 1,28, 95% CI 0,93-1,77, P=0,13. Da segnalare il fatto che l'eccesso di rischio periprocedurale di ictus o morte della CAS rispetto alla CEA sia evidente in pazienti di età >70 anni (outcome primario di sicurezza 2,20, 95% CI 1,47-3,29), ma non evidente nei pazienti più giovani (endpoint primario di sicurezza 1,16, 95% CI 0,80-1,67, P=0,02).

I rischi di infarto miocardico (OR 0,44, 95% CI 0,23-0,87, P=0,02), paralisi dei nervi cranici (OR 0,08, IC 95% 0,05-0,14; P<0,00001) e ematomi del sito accesso (OR 0,37, IC 95% ,18-1,77, P=0,008) sono stati inferiori nel braccio endovascolare.

È interessante notare che il tasso di morte e ogni tipo di ictus tra la randomizzazione e la fine del follow-up non differiscono in modo significativo tra il sottogruppo di pazienti non ritenuti idonei per la chirurgia e randomizzati a CAS e il sottogruppo di pazienti sottoposti a sole cure mediche.

Il tasso di ictus ipsilaterale dopo il periodo periprocedurale fino al follow-up non differiva tra i due trattamenti CAS e CEA (OR 0,93, 95% CI 0,60-1,45, P=0,76).

Raccomandazione 3.12

L'endarterectomia, con documentato rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus non superiore a 6%, è indicata nella stenosi carotidea sintomatica tra 70 e 99% NASCET.

Classe I, Livello di evidenza A

Raccomandazione 3.13

L'endarterectomia, con documentato rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus non superiore a 6%, è indicata nella stenosi carotidea sintomatica tra 50 e 69% NASCET nei pazienti con ischemia recente e/o sintomi cerebrali e/o placca ulcerata – vulnerabile e/o di età avanzata e/o di sesso maschile e/o diabetici.

Classe IIa, Livello di evidenza A

Raccomandazione 3.14

La rivascolarizzazione carotidea è indicata entro 15 giorni dal sintomo ischemico. è presumibile che il massimo beneficio si abbia se la rivascolarizzazione si effettua entro 2-3 giorni dal sintomo ischemico.

Classe I, Livello di evidenza A

3.7 Restenosi carotidea

La restenosi carotidea, dopo CAS o CEA, dovrebbe essere considerata come una complicanza seria in grado di limitare l'efficacia a lungo termine della rivascolarizzazione. Alla sua eziopatogenesi concorrono diverse concause: inadeguato controllo dei fattori di rischio per aterosclerosi, utilizzo inappropriato o mancato utilizzo della terapia antiaggregante, il sesso femminile, la predisposizione individuale (anche se non ben riconosciuta), una tecnica chirurgica sub-ottimale^{72, 73}. Anche se la restenosi è principalmente lesione stabile, asintomatica, a prognosi favorevole, potenzialmente non emboligena, può tuttavia evolvere nel 1-5 % dei casi in episodio di ischemia cerebrale. Questi dati sollevano dubbi sull'opportunità del trattamento di una restenosi asintomatica^{43-46, 74-77}. L'incidenza di restenosi intrastent post CAS è compresa tra il 3,4% e l'8% ad un follow-up medio di 12-20 mesi⁷⁸. Lo studio SAPHIRE in un follow up di 3 anni ha riportato un più alto, ma non statisticamente significativo, tasso di restenosi carotidea post-CAS piuttosto che post CEA (7,1% vs. 3%). Lo Space trial⁷⁰ a 2 anni di follow up ha registrato un tasso di restenosi superiore dopo CAS che dopo CEA (11,1% vs. 4,6% of patients; P=0,0007).

La più recente metanalisi della Cochrane⁶⁶ che ha comparato CEA vs. CAS ha riportato nel follow up un tasso di restenosi maggiore dopo CAS (OR 2.41, 95% CI 1,28 to 4,53, P=0,007).

Per la correzione della restenosi carotidea sia post CEA che post CAS la terapia endovascolare ha mostrato esiti accettabili e favorevoli⁷⁹⁻⁸².

Al momento i dati disponibili suggeriscono la CAS come trattamento di scelta in caso di restenosi carotidea sintomatica >70% NASCET o in caso di restenosi preocclusiva asintomatica. Dati recenti suggeriscono che la somministrazione cilostazolo migliora la pervietà a lungo termine dopo rivascolarizzazione carotidea per il suo effetto inibitorio sulla crescita delle cellule muscolari lisce^{83, 84}.

Raccomandazione 3.15

Lo stenting carotideo è indicato in caso di restenosi sintomatica maggiore di 70% NASCET o in caso di restenosi asintomatica preocclusiva.

Classe IIa, Livello di evidenza C

Bibliografia

1. Raymond J, Gibbons RJ, Smith S *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guidelines: Part I. Where Do They Come From? *Circulation* 2003;107:2979-298.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD *et al.* TIA Working Group. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713-6.
3. Albers GW. Acute cerebrovascular syndrome: time for new terminology for acute brain ischemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:521.
4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS *et al.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M *et al.* Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
6. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379-87.
7. Alexandrov AV, Brodie DS, McLean A *et al.* Correlation of peak systolic velocity and angiographic measurement of carotid stenosis revisited. *Stroke* 1997;28:339-42.
8. Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS *et al.* Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 1994;19:818-27.
9. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW *et al.* Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1993;17:152-7.
10. Moneta GL, Edwards JM, Papanicolaou G *et al.* Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis. *J Vasc Surg* 1995;21:989-94.
11. Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1996;27:695-9.
12. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y *et al.* Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;41:962-72.
13. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ *et al.* NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-12.
14. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M *et al.* Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:1-182.
15. Moratto R, Veronesi J, Silingardi R *et al.* How to simplify the approach to the supra-aortic trunks. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:23-31. Review.
16. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K *et al.* European guidelines

- on cardiovascular disease prevention in clinical practice:executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K *et al.* A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice:executive summary:Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
 18. Baigent C, Blackwell L, Collins R *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease:collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 19. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 20. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W *et al.* CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 21. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192-201.
 22. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V *et al.* on behalf of ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
 23. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
 24. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis:a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-3302.
 25. Baigent C, Blackwell L, Collins R *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease:collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 26. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P *et al.* The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
 27. Halliday A, Mansfield A, Marro J *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms:randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
 28. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522-7.
 29. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Steghe S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519-21.
 30. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
 31. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR *et al.* General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA):a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-42.
 32. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF *et al.* Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000160.
 33. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure:a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403-7;discussion 407-408.
 33. Cao PG, de Rango P, Zannetti S *et al.* Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001921.
 34. Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2011;54:1502-10.
 35. Knight BC, Tait WF. Dacron patch infection following carotid endarterectomy:a systematic review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:140-8.
 36. Roffi M, Sievert H, Gray WA *et al.* Carotid artery stenting versus surgery:adequate comparisons? *Lancet Neurol* 2010;9:339-41.
 37. Theiss W, Hermanek P, Mathias K *et al.* Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting:a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 2008;39:2325-30.
 38. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS):a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
 39. Fiehler J, Jansen O, Berger J *et al.* Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50:1049-53.
 40. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
 41. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL *et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study):an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.
 42. Lanza G, Setacci C, Cremonesi A, Ricci S, Inzitari D, de Donato G *et al.* Carotid Artery Stenting:Second Consensus Document of the ICCS/ISO-SPREAD Joint Committee *Cerebrovasc Dis* 2014;38:77-93.
 43. Park KY, Kim DI, Kim BM *et al.* Incidence of embolism associated with carotid artery stenting:open-cell versus closed-cell stents. *J Neurosurg* 2013 [Epub ahead of print].
 44. de Donato G, Setacci F, Sirignano P *et al.* Optical coherence tomography after carotid stenting:rate of stent malapposition, plaque prolapse and fibrous cap rupture according to stent design. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:579-87.
 45. Bosiers M, de Donato G, Deloose K *et al.* Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:135-41;discussion 142-3.
 46. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B *et al.* Does carotid stent cell design matter? *Stroke* 2008;39:905-9.
 47. Sahni M, Yazicioglu MV, Acar G *et al.* Safety of balloon pre-dilatation in the treatment of severe carotid artery stenosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:788-93.
 48. Cotroneo AR, Iezzi R. Cutting balloon angioplasty (CBA) versus conventional balloon angioplasty (PTA) in the pre-dilatation of carotid artery stenosis:our preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1210-7.
 49. Setacci F, Sirignano P, de Donato G *et al.* Carotid highly-calcified de novo stenosis and cutting-balloon angioplasty:a tool to prevent haemodynamic depression? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:357-64.
 50. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB *et al.* A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg* 2008;47:760-5.
 51. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD *et al.* Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting:a randomised trial. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:282-9.
 52. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M *et al.* Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty:the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841-6.
 53. Bonati LH, Jongen LM, Haller S *et al.* New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis:a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-62.

54. Massop D, Dave R, Metzger C *et al.* Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy:SAPPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:129-36.
55. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
56. Kastrup A, Nagele T, Groschel K *et al.* Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312-6.
57. Garg N, Karagiorgos N, Pisisimis GT *et al.* Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412-27.
58. Bijklic K, Wandler A, Hazizi F *et al.* The PROFI study (prevention of cerebral embolization by proximal balloon occlusion compared to filter protection during carotid artery stenting):a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383-9.
59. Schneider P, Naylor R. Asymptomatic carotid artery stenosis—Medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting. *J Vasc Surg* 2010;52:499-507
60. Halliday A, Mansfield A, Marro J *et al.* Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms:randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
61. ACST Writing Committee, on behalf of the ACST Collaborative Group. ACST:which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? Authors' reply. *Lancet* 2004;364:125e1126.
62. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis:results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:573-83.
63. Raman G, Moorthy D, Hadar N *et al.* Management strategies for asymptomatic carotid stenosis:a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:676-85.
64. Naylor AR. Asymptomatic carotid artery stenosis:state of the art management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54(1 Suppl 1):1-7.
65. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1589-95.
66. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J *et al.* Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*;9:CD000515.
67. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693-704.
68. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
69. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
70. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR *et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years:a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
71. Mas JL, Trinquart L, Leys D *et al.* Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-92.
72. Ouriel K, Green RM. Clinical and Technical factors influencing recurrent carotid stenosis and occlusion after endarterectomy. *J Vasc Surg* 1987;5:702-6.
73. Clagett GP, Rich NM, Mc Donald PT *et al.* Etiologic factors for recurrent carotid artery stenosis. *Surgery* 1983;93:313-8.
74. al BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL *et al.* Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy:a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755-63.
75. Beebe HG. Scientific evidence demonstrating the safety of carotid angioplasty and stenting:do we have enough to draw conclusions yet? *J Vasc Surg* 1998;27:788-90.
76. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1997;84:1206-19.
77. Healy DA, Zierler RE, Nicholls SC *et al.* Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg* 1989;10:662-8;discussion 668-9.
78. Zhou W, Lin PH, Bush RL *et al.* Management of in-stent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2006;43:305-12.
79. Leger AR, Neale M, Harris JP. Poor durability of carotid angioplasty and stenting for treatment of recurrent artery stenosis after carotid endarterectomy:an institutional experience. *J Vasc Surg* 2001;33:1008-14.
80. Zhou W, Lin PH, Bush RL *et al.* Management of in-stent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2006;43:305-312.
81. Reichmann BL, van Laanen JH, de Vries JP *et al.* Carotid endarterectomy for treatment of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2011;54:87-92.
82. Gonzalez A, Drummond M, McCord S *et al.* Carotid endarterectomy for treatment of in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 2011;54:1167-9.
83. Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M *et al.* Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2010;51:51-6.
84. Setacci C, Castelli P, Chiesa R *et al.* Restenosis:a challenge for vascular surgeon. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:735-46.