LINEA GUIDA

Diagnosi e trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica e prevenzione dell'ictus cerebrale

Società Scientifica proponente:

SICVE - Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare

Società Scientifiche partecipanti:

ISA-AII - Italian Stroke Association – Associazione Italiana Ictus - ex ISO Italian Stroke Organization

GISE - Società Italiana di Cardiologia Interventistica

SIAARTI - Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva

SIAPAV - Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

SIRM - Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

SNAMI – Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani

4S-SNAMI - Società Scientifica SNAMI per la Salute

Associazione Pazienti:

ALICE ITALIA ODV

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 1 ottobre 2021

Coordinatore

Gaetano Lanza

Comitato Tecnico Scientifico

Gaetano Lanza (SICVE-ISA-AII) (Coordinatore), Simona Maria Autunnali (SNAMI), Giampaolo Carrafiello (SIRM), Davide Lanzellotti (GISE), Gabriele Frausini (SIAPAV), Matteo Picerna (4S – SNAMI), Nicoletta Reale (Alice Italia ODV), Paola Santalucia (ISA-AII), Alfonso Stigliano (SIICP).

Panel di Esperti - Autori

Giuseppe Alba, Sergio Bevilacqua, Laura Capoccia, Alessandro Cappelli, Carlo Cernetti, Marina Diomedi, Walter Dorigo, Gianluca Faggioli, Vanni Giannace, David Giannandrea, Matteo Giannetta, Jessica Lanza, Gianfranco Lessiani, Enrico Maria Marone, Daniela Mazzaccaro, Rino Migliacci, Giovanni Nano, Gabriele Pagliariccio, Marco Petruzzellis, Andrea Plutino, Sara Pomatto, Raffaele Pulli, Pasqualino Sirignano, Giulia Ticozzelli, Andrea Vacirca, Emanuele Visco.

Gruppo Metodologico

Massimiliano Orso (Referente), Stefano Ricci, Federico Luigi Rinaldi.

Revisori Esterni

Patrizio Castelli (SICVE), Carlo Gandolfo (ISA-AII), Maurizio Melis (ISA-AII), Danilo Toni (ISA-AII).

Segreteria Scientifica e Tecnico – Organizzativa

Gaetano Lanza - U.O. Chirurgia Vascolare- Ospedale Multimedica – Castellanza (VA)

E-mail: gaetano.lanza@multimedica.it

Lista completa degli autori con specialità e affiliazioni.

Coordinatore	Gaetano Lanza	Medico chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O.C. di Chirurgia Vascolare - Multimedica I.R.C.C.S.- Ospedale di Castellanza (VA)
Comitato Tecnico Scientifico (CTS)	Gaetano Lanza	Medico chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O.C. di Chirurgia Vascolare - Multimedica I.R.C.C.S.- Ospedale di Castellanza (VA)
	Simona Maria Autunnali	SNAMI, Medico Chirurgo Medico di Medicina Generale – ASP 6 Palermo
	Giampaolo Carrafiello	SIRM, Medico Chirurgo Specialista in Radiologia- UO Radiologia - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Università degli Studi - Milano
	Gabriele Frausini	SIAPAV, Medico Chirurgo Specialista in Cardiologia - UOC Medicina Interna - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord
	Davide Lanzellotti	GISE, Medico Chirurgo Specialista in Cardiologia - U.O.C. Cardiologia ed Emodinamica – Ospedale San Giacomo Apostolo – Castelfranco Veneto
	Matteo Picerna	4S – SNAMI, Medico di Medicina Generale – ASUGI Trieste
	Nicoletta Reale	A.L.I.Ce. Italia Odv - Federazione delle Associazioni per la Lotta all'Ictus Cerebrale in Italia
	Paola Santalucia	ISA – AII, Medico Chirurgo Specialista in Neurologia e Cardiologia - UO Neurologia - Stroke Unit - Ospedale San Giuseppe - Multimedica IRCCS Milano
	Alfonso Stigliano	SIICP, Medico Chirurgo Medico di Medicina Generale - ASL Roma 1
Panel di Esperti - Autori	Giuseppe Alba	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare – Divisione di Chirurgia Vascolare – Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze – Università di Siena
	Sergio Bevilacqua	Medico Chirurgo Specialista in Anestesia e Rianimazione - U.O. Cardioanestesia e cardiorianimazione - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Firenze
	Laura Capoccia	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - UOC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare - Dipartimento di Chirurgia"Paride Stefanini" - Policlinico Umberto I - Università La Sapienza - Roma
	Alessandro Cappelli	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare – Divisione di Chirurgia Vascolare – Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze – Università di Siena
	Carlo Cernetti	Medico Chirurgo Specialista in Cardiologia - U.O.C. Cardiologia ed Emodinamica – Ospedale San Giacomo Apostolo – Castelfranco Veneto- U.O.C. Cardiologia ed Emodinamica - Ospedale Ca' Foncello – Treviso
	Marina Diomedi	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - U.O.S.D. Stroke Unit - Policlinico Tor Vergata - Università degli Studi Tor Vergata - Roma

	Walter Dorigo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - SOD Chirurgia Vascolare - AOU Careggi- Firenze
	Gianluca Faggioli	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O.C. Chirurgia Vascolare – Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare Università Alma Mater Studiorum – Bologna
	Vanni Giannace	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare – Divisione di Chirurgia Vascolare – Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze – Università di Siena
	David Giannandrea	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - S.C.A. Neurologia - USL Umbria 1 – Ospedali di Gubbio - Gualdo Tadino e Città di Castello
	Matteo Giannetta	Medico Chirurgo in formazione specialistica in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare – Ospedale – IRCCS Policlinico San Donato
	Jessica Lanza	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O.C Chirurgia Vascolare – IRCCS – Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico San Martino – Genova
	Gianfranco Lessiani	Medico Chirurgo Specialista in Angiologia - Ambulatorio di Medicina-Diagnostica Vascolare Dipartimento di Medicina Interna - Ospedale "Villa Serena" - Città Sant 'Angelo (PE)
	Enrico Maria Marone	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Dipartimento di Chirurgia Vascolare - Università degli Studi di Pavia-Gruppo Policlinico di Monza
	Daniela Mazzaccaro	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare – Ospedale –IRCCS Policlinico San Donato
	Rino Migliacci	Medico Chirurgo Specialista in Medicina Interna, Angiologia -UOC Medicina Interna - Ospedale della Valdichiana "S. Margherita" – Cortona (AR) - USL Toscana Sud-Est
	Giovanni Nano	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O C Chirurgia Vascolare - IRCCS Policlinico San Donato - Università degli Studi di Milano
	Gabriele Pagliariccio	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare e in Chirurgia Generale -SOSD Chirurgia Vascolare d'Urgenza - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti - Ancona
	Marco Petruzzellis	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - U.O. Neurologia e Stroke Unit Universitaria "F. Puca" Ospedale AOU Consorziale - Policlinico - Bari
	Andrea Plutino	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - U.O.S.D Stroke Unit - Ospedali Riuniti Marche Nord
	Sara Pomatto	Medico Chirurgo in formazione specialistica in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare, Policlinico Sant'Orsola Malpighi - Bologna
	Raffaele Pulli	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare- U.O. Chirurgia Vascolare Universitaria - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico - Bari

	Pasqualino Sirignano	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - UOC Chirurgia Vascolare -Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea di Roma - Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini" - Università degli Studi "La Sapienza" - Roma
	Giulia Ticozzelli	Medico ChirurgoSpecialista in Anestesia e Rianimazione - U.O.C. Anestesia e Rianimazione I - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia
	Andrea Vacirca	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare - Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES) Università di Bologna - IRCSS Policlinico di Sant'Orsola - Bologna
	Emanuele Visco	Medico Chirurgo Specialista in Cardiologia - U.O.C. Cardiologia ed Emodinamica – Ospedale San Giacomo Apostolo – Castelfranco Veneto
Gruppo Metodologico	Massimiliano Orso (Referente)	Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia; SICVE, Roma.
	Stefano Ricci	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia – Direzione Comitato Scientifico Italian Stroke Association
	Federico Luigi Rinaldi	Medico Chirurgo in formazione specialistica in Chirurgia Vascolare - U.O. Chirurgia Vascolare, Ospedale Policlinico di Monza –Università di Genova
Revisori Esterni	Patrizio Castelli	Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Vascolare – U.O. Chirurgia Vascolare – Università dell'Insubria - Varese
	Carlo Gandolfo	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - Clinica Neurologica - Policlinico San Martino – Genova
	Maurizio Melis	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia - Neurologia e Stroke Unit - Dip. Neuroscienze e Riabilitazione - Azienda Ospedaliera G.Brotzu - Cagliari
	Danilo Toni	Medico Chirurgo Specialista in Neurologia – Dipartimento di Emergenza e Stroke Unit - Policlinico Umberto I - Università La Sapienza – Roma
Segreteria Scientifica e Tecnico-Organizzativa	Gaetano Lanza	U.O. Chirurgia Vascolare - Ospedale Multimedica – Castellanza (VA) E-mail: gaetano.lanza@multimedica.it

INDICE

INTRODUZIONE 7

METODOLOGIA 11

DEFINIZIONE di STENOSI (o RESTENOSI) CAROTIDEA 18

DEFINIZIONE di NEAR OCCLUSION e OCCLUSIONE CAROTIDEA 19

TERMINOLOGIE E ABBREVAZIONI 19

CAPITOLO 1 STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA 20

CAPITOLO 2 STENOSI CAROTIDEA IN EMERGENZA/URGENZA INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA 37

CAPITOLO 3 STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA 55

CAPITOLO 4 STENOSI CAROTIDEA E CARDIOPATIA ISCHEMICA 68

CAPITOLO 5 DIAGNOSTICA PREOPERATORIA CAROTIDEA E CEREBRALE 98

CAPITOLO 6 ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA ANESTESIA, MONITORAGGIO CEREBRALE, NEUTRALIZZAZIONE POST OPERATORIA DELL'EPARINA, MONITORAGGIO PRESSORIO ARTERIOSO SISTEMICO POST OPERATORIO. 112

CAPITOLO 7 ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA INDICAZIONI DI TECNICA CHIRURGICA 131

CAPITOLO 8 ENDOARTERECTOMIA E STENTING CAROTIDEO INDICAZIONI A CONFRONTO 142

CAPITOLO 9 CONTROLLO DI QUALITA' PROCEDURALE, RESTENOSI CAROTIDEA, TERAPIA MEDICA PRE E POSTOPERATORIA 165

APPENDICE 1: Strategie di ricerca della letteratura e PRISMA Flow Diagram 181

APPENDICE 2: Checklist 218

APPENDICE 3: Tabelle delle Evidenze 231

APPENDICE 4: Giudizi ponderati 351

APPENDICE 5: Materiale coinvolgimento Associazione Pazienti 437

APPENDICE 6: Revisione esterna 458

APPENDICE 7: AGREE Reporting Checklist 460

APPENDICE 8: Linea Guida Pocket - RACCOMANDAZIONI 467

APPENDICE 9: Dichiarazioni del produttore 485

INTRODUZIONE

La prima Linea Guida nazionale su diagnosi e trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica e prevenzione dell'ictus cerebrale risale al 1997 quale capitolo intitolato “terapia chirurgica” di una più estesa e completa Linee Guida, comprendente altri capitoli, intitolata “Ictus Cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento”, redatta da un Gruppo di Società Scientifiche - Gruppo SPREAD (Stroke Prevention Education Awareness Diffusion) divenuto poi Gruppo ISO (Italian Stroke Organization)-SPREAD interdisciplinare intersocietario, e più di recente divenuto Gruppo ISA-AII (Italian Stroke Association – Associazione Italiana Ictus)- SPREAD.

La Linea Guida ISO-SPREAD giungeva nel 2016 alla sua VIII edizione[1].

La Linea Guida ISO-SPREAD riguardante la diagnosi e il trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica e prevenzione dell'ictus cerebrale e, in particolare, riguardante l’endoartectomia e lo stenting carotideo, veniva anche pubblicata nel 2017 sulla Rivista Internazionale “International Journal of Stroke”[2].

La SICVE (Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare), che ha da sempre curato come Società Scientifica capofila nel gruppo prima SPREAD, poi ISO-SPREAD, e ora ISA-AII – SPREAD la Linea Guida sulla patologia steno ostruttiva carotidea extracranica, si prefigge ora lo scopo di aggiornarla alla luce dei più recenti studi pubblicati in letteratura, condividendola con altre Società Scientifiche e Associazioni Pazienti, che anche in passato hanno collaborato, facendo parte anche esse del gruppo ISO-SPREAD, ora ISA-AII – SPREAD.

Per far sì che la revisione, l’aggiornamento e le nuove raccomandazioni siano il più possibile condivise tra i diversi stakeholder e per facilitarne la diffusione e la fruizione più ampia possibile sul territorio nazionale, sono state coinvolte le principali Società Scientifiche interessate, summenzionate, e come Associazione Pazienti ALICE ONLUS ODV.

Epidemiologia

L'ictus cerebrale è tra le principali cause di mortalità e disabilità nel mondo e nel nostro Paese. Si stima che ogni anno si verifichino circa 800.000 nuovi casi di ictus in USA[3] e circa 1.400.000 nuovi casi in Europa[4].

La patologia steno ostruttiva carotidea extracranica, quasi sempre di origine aterosclerotica, è responsabile con eziopatogenesi embolica o emodinamica di circa il 15-20 % degli ictus[5-6]. In una revisione sistematica del 2020 del *The Lancet Global Health*[7] si dimostra che in soggetti tra 30 e 79 anni la prevalenza della lesione ateromasica carotidea extracranica è del 21.1% (circa 816 milioni di casi) e quella di stenosi carotidea extracranica del 1.5% (circa 58 milioni di casi). La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età ed è più alta nel sesso maschile e nella razza bianca[8]. Da una metanalisi da 4 studi di popolazione[9] risulta che la prevalenza della stenosi severa carotidea asintomatica nella popolazione generale arriva al 3.1% e il rischio di ictus aumenta col grado di stenosi (da 1% per anno per stenosi <80% a 4.8% per anno per stenosi > 80%). Si stima anche che il 10-15% degli ictus derivino da stenosi carotidee asintomatiche > 50%[4].

Diagnosi e Terapia

La diagnosi della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica è prevalentemente non invasiva e si effettua mediante EcoColorDoppler, angio TAC (Tomografia Assiale Computerizzata), angio RMN (Risonanza Magnetica Nucleare). La conseguente terapia può essere medica mediante correzione di eventuali fattori di rischio modificabili e mediante ricorso a principi farmacologici ritenuti validi e può essere, inoltre, chirurgica, quando ritenuta opportuna, che può essere a sua volta tradizionale aperta (endoarterectomia carotidea) o, di più recente soluzione, miniinvasiva endovascolare (stenting carotideo). La terapia medica e chirurgica della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica figura tra i presidi più importanti per la prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico nel paziente considerato a rischio. Tale paziente è comunque da ritenersi per definizione "paziente complesso" sia per la presenza quasi costante di comorbidità associate, spesso non semplici da gestire, sia per esperienze e considerazioni, spesso non univoche tra le varie scuole e in letteratura, soprattutto in merito alle valutazioni di bilancio di rischio-beneficio-efficacia delle terapie mediche e delle procedure chirurgiche da effettuarsi. Pertanto risultano non di rado complicati i processi decisionali e comportamentali una volta diagnosticata la patologia ed è quindi da ritenersi opportuna e da raccomandare sempre la completa condivisione e la *concordance* tra medico e paziente.

La materia ben si presta alla cosiddetta Medicina Personalizzata atta a integrare la *Evidence Based Medicine*, da considerarsi quest'ultima base portante pur tuttavia da adattare nell'applicazione nel singolo paziente[10].
Da ciò emerge la necessità di avere a disposizione una Linea Guida dedicata in grado di fornire elementi e raccomandazioni essenziali per una buona pratica clinica.

Obiettivi

Nel produrre questa Linea Guida si è tenuto conto delle suddette tematiche e problematiche ed è stato posto come obiettivo principale la revisione e l'aggiornamento della precedente Linea Guida del 2016, nel rispetto delle indicazioni del Manuale Metodologico per una sottomissione al Sistema Nazionale Linee Guida - SNLG.
Il principale intento è stato quello di delineare e fornire a tutti gli stakeholder, Medici di Medicina Generale, Medici Specialisti interessati, quali principalmente Chirurghi Vascolari e Endovascolari, Neurologi, Angiologi, Radiologi, Cardiologi, Anestesisti, pazienti, familiari e *caregivers*, nonché decisori pubblici e esperti di settore, le indicazioni e le raccomandazioni per processi decisionali e percorsi diagnostico-terapeutici corretti e appropriati in caso di paziente con patologia steno-ostruttiva carotidea extracranica da ritenersi a rischio di ictus cerebrale ischemico.
Si ritiene anche che la distribuzione e l'utilizzo quanto più possibile su larga scala di questa Linea Guida possano permettere anche un più mirato impiego e utilizzo delle risorse pubbliche in sanità, privilegiando e favorendo le più opportune indicazioni diagnostico-procedurali impostate sulla *Evidence Based Medicine* e su criteri di buona pratica clinica condivisi tra esperti di diversa estrazione ed esperienza.
Gli obiettivi principali prefissati quindi con la stesura di questa Linea Guida sono:

• Indicare un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico medico e chirurgico e fornire le principali raccomandazioni da condividere tra medico e paziente e quindi da poter seguire per orientare al meglio il trattamento della patologia in oggetto;

• Ottimizzare la scelta e il percorso diagnostico-terapeutico personalizzandolo e concordandolo con il paziente da ritenersi complesso per quanto sopra espresso.

Si è tenuto conto anche delle seguenti caratteristiche da considerarsi fondamentali per una Linea Guida: applicabilità alla realtà nazionale, apertura alle acquisizioni più recenti, propositività, dinamicità, flessibilità,

giudizio critico, parere di esperti, chiarezza per gli utenti sanitari e, in versione *user-friendly*, anche per il paziente, il familiare o il *caregiver*.

Bibliografia

1. http://www.iso-spread.it/capitoli/LINEE_GUIDA_SPREAD_8a_EDIZIONE.pdf
2. G. Lanza et al. An update of the Italian Stroke Organization – Stroke Prevention Awareness Diffusion Group guidelines on carotid endarterectomy and stenting: a personalized medicine approach.IJS 2017, Vol 12(5), 560-567
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2021; 143(8): e254-e743.
4. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al; ESVS Guidelines Committee. 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(1): 3-81.
5. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy - an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 65:794e801.
6. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. Stroke 1999;30:2513e6.
7. Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematicreview, meta-analysis, and modelling study. LancetGlobal Health 2020;8(5):e721e9.
8. Dossabhoy S, Arya S. Epidemiology of atherosclerotic carotid arterydisease. Semin Vasc Surg. 2021. PMID: 33757633
9. Weerd MD, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population. Stroke 2010;41:1294e7.
10. G. Lanza et al. Personalized Medicine on carotid endarterectomy and stenting. Gaetano Lanza et al. Ann Trans Med 2020 Oct; 8(19): 1274 doi:10.21037/atm-20-1126

METODOLOGIA

La presente Linea Guida (LG) costituisce la revisione e l'aggiornamento della precedente Linea Guida ISO-SPREAD – "Ictus Cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento" - Capitolo Terapia chirurgica del 2016[1]. La metodologia seguita nel presente aggiornamento è quella GRADE - versione SIGN[2], facendo riferimento alle indicazioni metodologiche contenute nelle Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG - Manuale operativo[3] e nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica[4], a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC). La Linea Guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist[5] e, una volta ultimata, è stata valutata tramite lo strumento AGREE II[6].

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Il gruppo di lavoro è stato così costituito: il Coordinatore della LG; il Comitato Tecnico Scientifico (CTS), composto dai rappresentanti di ciascuna Società Scientifica partecipante e Associazione Pazienti; il Panel degli esperti – Autori, costituito da un gruppo multidisciplinare di clinici esperti nelle materie trattate nella presente LG; il Gruppo Metodologico, con un Referente, composto da esperti in revisione sistematica della letteratura e valutazione della qualità delle prove; la Segreteria Scientifica e Tecnico Organizzativa.

In particolare, il Panel multidisciplinare degli esperti comprende le seguenti specialità: chirurgia vascolare, angiologia, neurologia, radiologia, cardiologia, anestesia e rianimazione, medicina generale. Oltre alla SICVE, società proponente, sono state coinvolte le principali Società scientifiche affini alle tematiche trattate: ISA-AII - Italian Stroke Association – Associazione Italiana Ictus - ex ISO- Italian Stroke Organization, GISE-Società Italiana di Cardiologia Interventistica, SIAARTI-Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva,SIAPAV -Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie, SIRM-Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica, SNAMI – Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani, 4S-SNAMI - Società Scientifica SNAMI per la Salute.

Per raccogliere i punti di vista e le preferenze dei pazienti è stata inoltre coinvolta nei lavori della Linea Guida l'Associazione Pazienti ALICE ITALIA ODV, la quale ha selezionato e indicato un gruppo di rappresentanti pazienti che ha partecipato ad un Progetto Informativa-Questionario sulle preferenze del paziente che viene accluso alla Linea Guida come Appendice 5, contenente Progetto Questionario, Informativa Generale,

Informative e Questionari specifici, Risultati dei Questionari. Gli Autori della Linea Guida nella condivisione e redazione dei Testi e delle Raccomandazioni hanno tenuto conto dei Risultati del Questionario.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG. Le dichiarazioni sono consultabili sul sito web della SICVE al dominio https://sicve.it/about/conflitti-di-interesse-lg-patologia-carotidea/. Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI

Il primo passo metodologico è stato la formulazione di quesiti clinici strutturati secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome) rispetto ai quali sono state prodotte le raccomandazioni. I quesiti PICO sono stati formulati in modo condiviso dal panel multidisciplinare degli esperti.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Successivamente si è proceduto con l'effettuare delle revisioni sistematiche della letteratura per ciascun quesito PICO o per gruppi omogenei di quesiti. Le ricerche sono state effettuate in PubMed, nel Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e nel Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Le ricerche sono state fatte partire dal gennaio 2016 in poi, aggiornando le ricerche delle precedenti linee guida SICVE che arrivavano a dicembre 2015. L'elenco completo delle strategie di ricerca, insieme ai PRISMA Flow Diagram che descrivono il processo di selezione della letteratura, sono riportati nell'Appendice 1.

PROCESSO DI SELEZIONE E VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA

La selezione della letteratura è stata fatta in modo indipendente da coppie di membri del Gruppo Metodologico per ciascun quesito clinico o per ciascun argomento. I criteri di inclusione ed esclusione su cui si è basata la selezione sono stati stabiliti a priori e sono basati sugli elementi del PICO e sui disegni di studio. La prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e abstract, mentre la seconda selezione ha riguardato l'analisi degli articoli in full-text. Eventuali discordanze di valutazione tra i due autori sono state risolte tramite la discussione. Una volta definiti gli articoli inclusi finali, gli autori hanno valutato in modo indipendente la qualità metodologica di ciascun articolo tramite apposite checklist qualitative previste dalla metodologia GRADE - versione SIGN (Appendice 2). Tali checklist sono state utilizzate per valutare la qualità delle revisioni sistematiche/metanalisi, dei trial clinici randomizzati (RCT), degli studi di coorte, degli studi caso-controllo e degli studi di accuratezza diagnostica. La qualità dei *case series* è stata valutata tramite la checklist dell'Institute of Health Economics (IHE) (7), mentre la qualità dei *case report* tramite la checklist Case reports guidelines (CARE) (8). Nel caso in cui altre linee guida internazionali sono state utilizzate come base di evidenza, queste sono state preventivamente valutate tramite la checklist AGREE II, considerando come soglia minima di accettabilità uno score totale del 60% (Dimensioni 3 e 6: minimo 50%), come indicato nel Manuale operativo CNEC (3).

I livelli di evidenza attribuibili ai diversi disegni di studio valutati tramite le checklist sono mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1. Livelli di evidenza

1++	Metanalisi di alta qualità e revisioni sistematiche relative a trial clinici randomizzati con bassissimo rischio di bias; singoli trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias
1+	Metanalisi ben condotte e revisioni sistematiche relative a trial clinici randomizzati con basso rischio di bias; singoli trial clinici randomizzati con basso rischio di bias
1-	Metanalisi e revisioni sistematiche relative a trial clinici randomizzati con alto rischio di bias; singoli trial clinici randomizzati con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità, relative a studi caso-controllo o di coorte; Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento o bias ed una elevata probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento o bias ed una moderata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio alto di confondimento o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, ad es. case report e/o serie di casi clinici
4	Parere degli esperti

Dopo aver valutato la qualità metodologica di ciascun articolo incluso per ogni quesito PICO, sono state elaborate delle Tabelle delle Evidenze (Appendice 3) che descrivono le principali caratteristiche di tali studi: disegno dello studio (nel caso di revisioni sistematiche/metanalisi è stato indicato il numero e il disegno degli studi inclusi), livello di evidenza, caratteristiche della popolazione (numero dei pazienti, patologia, età, sesso), intervento/i, comparatore/i, outcomes, misure di effetto per ciascun outcome con i relativi intervalli di confidenza e p-value, eventuali commenti riguardanti i limiti metodologici e la generalizzabilità dei risultati rispetto al quesito PICO.

DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI

La metodologia usata prevede che, una volta completata la valutazione della qualità metodologica degli articoli inclusi, gli autori procedono con la compilazione del modulo Giudizio Ponderato (Appendice 4) per ciascun quesito clinico. Tale modulo è composto da due sezioni, A e B. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili (parte A del modulo), rispondendo ai seguenti quesiti: 1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze? 2) I risultati degli studi sono concordi? 3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione target? 4) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili (valutazione di un possibile bias di pubblicazione)?

Successivamente viene compilata la parte B del modulo, che supporta gli autori nel passaggio dal livello delle evidenze alla direzione e forza delle raccomandazioni. Gli argomenti trattati nella parte B, sono: 1) Bilancio dei benefici e dei danni; 2) Accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti/familiari/caregivers; 3) Applicabilità/fattibilità dell'intervento nel contesto dove verrà utilizzata la Linea Guida.

FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Una volta completata la compilazione di tutti i giudizi ponderati, gli autori – panel degli esperti li hanno presentati e discussi nel corso di riunioni plenarie svoltesi in videoconferenza. In seguito alla presentazione dei giudizi ponderati e delle raccomandazioni, si è svolto un processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole. Di norma, una evidenza di alta qualità derivata da studi ben condotti porta ad una raccomandazione forte, ma può accadere che, valutando le

differenze tra la popolazione descritta negli studi e la popolazione target, l'accettabilità da parte dei pazienti e l'applicabilità degli interventi, la raccomandazione venga indicata come "debole". Viceversa, vi possono essere circostanze in cui l'evidenza è tecnicamente modesta, ma non ci sono aspetti negativi o controversi del trattamento e l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte. I punti di buona pratica clinica (GPP) servono a supportare le decisioni degli utilizzatori delle LG, offrendo "indicazioni" da parte del panel degli esperti sulla base della comune esperienza clinica pur in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica. Si riporta di seguito uno schema riassuntivo dei gradi di raccomandazione (Tabella 2).

Tabella 2. Gradi di raccomandazione

Giudizio	**Raccomandazione**
Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati	Raccomandazione **forte contro**
Gli effetti indesiderati superano probabilmente gli effetti desiderati	Raccomandazione **debole contro**
Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è in stretto equilibrio o è incerto	Raccomandazione **per la ricerca e per l'uso limitato** all'interno di trial
Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	Raccomandazione **debole a favore**
Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	Raccomandazione **forte a favore**
Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del Gruppo di Lavoro che redige la Linea Guida	Punto di **Buona Pratica Clinica (GPP)**

REVISIONE ESTERNA

La versione finale della Linea Guida è stata inviata in revisione esterna presso esperti indipendenti degli argomenti trattati e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, allo scopo di ricevere da loro commenti e proposte di modifica o integrazione. È stato inoltre chiesto ai revisori di indicare eventuali fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della Linea Guida e suggerimenti e strumenti per l'implementazione. I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal Gruppo di Lavoro degli autori, i quali hanno risposto ai commenti ed hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti. I commenti dei revisori e le risposte del Gruppo di Lavoro sono riportate nell'apposita Appendice 6.

PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Si prevede di aggiornare la Linea Guida ogni tre anni, a partire dalla data di pubblicazione nella piattaforma SNLG. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque

una metodologia simile basata sull'approccio GRADE. Le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

CONSIDERAZIONI RIGUARDO L'APPLICABILITÀ DELLE RACCOMANDAZIONI

Il Panel degli esperti degli autori ha espresso in un apposito punto del Giudizio Ponderato delle considerazioni circa l'applicabilità degli interventi oggetto di raccomandazioni rispetto al contesto dove verrà applicata la Linea Guida. In particolare, gli autori hanno considerato: attuabilità degli interventi nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello; esperienza richiesta agli operatori sanitari; risorse finanziarie, personale sanitario o risorse di altro tipo, necessarie per l'applicazione delle raccomandazioni. Ulteriori considerazioni circa l'applicabilità delle raccomandazioni e suggerimenti per migliorarne l'implementazione sono provenute dai revisori esterni. Le considerazioni circa l'applicabilità sono state tenute in considerazione dal Panel degli esperti degli autori nella formulazione delle raccomandazioni.

DIFFUSIONE E MONITORAGGIO

Una volta che la Linea Guida sarà ritenuta idonea per la pubblicazione dal CNEC, essa verrà pubblicata sul sito web SNLG e sul sito web delle Società scientifiche partecipanti; verrà inoltre presentata ai principali convegni in materia di malattie vascolari. Successivamente, la Linea Guida verrà tradotta e presentata per la pubblicazione ad una rivista peer-reviewed internazionale.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'implementazione della Linea Guida, si prevede di effettuare un audit periodico annuale coinvolgendo un gruppo eterogeneo di professionisti sanitari provenienti da contesti assistenziali diversi, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente Linea Guida, anche tramite l'utilizzo di specifici indicatori clinici, e per raccogliere informazioni su eventuali fattori ostacolanti o facilitatori per l'implementazione della Linea Guida.

REPORTING

La Linea Guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist. Si allega in Appendice 7 la checklist compilata.

LINEA GUIDA POCKET

Si allega in Appendice 8 un Pocket riepilogativo di tutte le raccomandazioni.

DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE

Si allegano in Appendice 9 le dichiarazioni del Produttore previste dal Manuale Operativo CNEC.

BIBLIOGRAFIA

1) http://www.iso-spread.it/index.php?azione=capitoli
2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk (ultimo accesso: 16/10/2020).
3) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG – Manuale Operativo, versione 3.02 – febbraio 2020. Disponibile al sito web: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO_SNLG_v3.02_feb2020.pdf (ultimo accesso: 16/10/2020).
4) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, versione 1.3.2 aprile 2019. Disponibile al sito web: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf (ultimo accesso: 16/10/2020).
5) Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. Evidence 2016;8(7): e1000146.
6) AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree (ultimo accesso: 16/10/2020).
7) Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014. Available from: http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (ultimo accesso: 16/10/2020).
8) Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. Glob Adv Health Med. 2013;2(5):38-43. doi:10.7453/gahmj.2013.008.

DEFINIZIONE di STENOSI (o RESTENOSI) CAROTIDEA

Per ***Stenosi (o Restenosi)*** carotidea si intende la riduzione segmentaria del lume dell'arteria carotide alla biforcazione e comunque con interessamento della carotide interna nel tratto extracranico, dovuta in genere alla presenza di ateromasia. Trattasi di una definizione restrittiva dovuta al fatto che gli studi di validazione dei criteri diagnostici di stenosi carotidea hanno quasi esclusivamente valutato la regione della biforcazione carotidea e origine della carotide interna. Da ciò deriva che per il riscontro di stenosi in altri segmenti dei tronchi sovra-aortici extracranici non esistono criteri standardizzati.

Per ***grado di stenosi*** si intende il grado di riduzione del lume a livello della stenosi ed è espresso in percentuale rispetto al diametro del vaso. Le metodiche per lo studio della stenosi carotidea sono l'Angiografia, l'Angio-TC, l'Angio-RM e l'EcoColorDoppler, quest'ultimo riconosciuta di scelta per lo screening e la diagnosi.

I due principali criteri usati per calcolare il grado di stenosi sono il criterio NASCET- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - (diametro distale della carotide interna - diametro residuo/diametro distale) x 100 e il criterio ECST- European Carotid Surgery Trial (diametro della carotide interna nel punto di stenosi - diametro residuo/diametro della carotide interna) x 100 (Fig.1).

NB. in questa Linea Guida ogni riferimento al grado di stenosi rispetta il criterio NASCET.

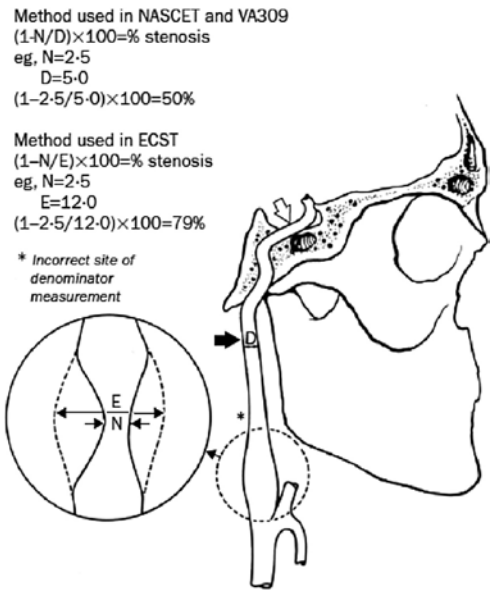


Fig 1. ECST and NASCET methods for measuring stenosis severity. Reproduced with permission from Rothwell PM et al . Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003;361:107e16

DEFINIZIONE di NEAR OCCLUSION e OCCLUSIONE CAROTIDEA

Per ***near occlusion*** si intende il collasso parziale o sub totale dovuto a scarso riempimento del lume della carotide interna per un lungo tratto che va dalla sua origine alla biforcazione carotidea fin verso la base cranica. Per l'immagine che ne deriva all'Angiografia, all'Angio-TC, all'Angio-RM e l'EcoColorDoppler si definisce anche "string sign".

Non è da confondere sia con la ***sub occlusione***, nella quale la stenosi è segmentaria e serrata all'origine della carotide interna dalla biforcazione carotidea ma il lume post stenotico poi riprende anche se ridotto, sia con l'***occlusione***, che può essere anch'essa segmentaria all'origine della carotide interna o totale per tutto il decorso della carotide interna extracranica.

TERMINOLOGIE E ABBREVAZIONI

Anestesia Generale – AG

Anestesia Locale o Loco Regionale – ALR

Anestesia Generale a Paziente Collaborante - AGPC

Attacco ischemico transitorio – Transitory Ischemic Attack - TIA

Coronaropatia –Coronary Artery Disease - CAD

Endoarterectomia carotidea - EAC

Infarto miocardico acuto - IMA

Occlusione carotidea controlaterale– Contralateral Carotid Occlusion - CCO

Stenosi carotidea asintomatica - SCA

Stenosi carotidea sintomatica - SCS

Stenting carotideo- STC

Tronchi sovraortici- TSA

Terapia medica ottimale – Optimal Medical Therapy - OMT

CAPITOLO 1
STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA
INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

R. Pulli, P. Sirignano

DEFINIZIONE DI STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA

Per convenzione derivata dai tradizionali studi clinici, una stenosi carotidea si definisce sintomatica se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente nei sei mesi precedenti. Tuttavia, sulla base di revisioni, analisi e confronto di sottogruppi degli stessi studi clinici presi in considerazione per la stesura di questa Linea Guida, il Panel degli esperti suggerisce di considerare e definire sintomatica una stenosi carotidea se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente massimo nei tre mesi precedenti, altrimenti la stenosi carotidea é da considerare e da definire asintomatica (vedi Raccomandazione GPP 1.9).

PREMESSA

Per la ricerca in letteratura il Panel degli esperti ha comunque fatto riferimento alla definizione convenzionale di stenosi carotidea sintomatica con intervallo massimo di 6 mesi dall'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo con la stenosi.

È ampiamente risaputo e c'é ampio consenso in letteratura sul fatto che i pazienti con stenosi carotidea sintomatica, che abbiano quindi già avuto un episodio clinico recente ischemico cerebrale o retinico omolaterale, siano maggiormente a rischio di ictus cerebrale rispetto a quelli con stenosi carotidea asintomatica di pari grado, che non abbiano già avuto un episodio clinico recente ischemico cerebrale o retinico omolaterale [1-7]. Si parla infatti di prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale quando si interviene per trattare e eventualmente correggere chirurgicamente una stenosi carotidea sintomatica e di prevenzione primaria quando si interviene per trattare e eventualmente correggere chirurgicamente una stenosi carotidea asintomatica.

L'endoarterectomia carotidea (EAC), nata negli anni Cinquanta del secolo scorso come intervento chirurgico aneddotico in pazienti con ictus, si é affermata e standardizzata poi nei decenni successivi non in pazienti in fase acuta di ictus bensì in elezione, prima in pazienti con stenosi carotidea sintomatica e poi anche in pazienti

con stenosi carotidea asintomatica, basandosi su ben note evidenze fornite da larghi studi prospettici randomizzati controllati. L'EAC resta a tutt'oggi la correzione chirurgica gold standard per la stenosi carotidea extracranica sia sintomatica che asintomatica.

QUESITO CLINICO

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto ed elaborato il seguente Quesito PICO:

PICO 1: **Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica (P) l'endoarterectomia (I) rispetto alla sola terapia medica (C) migliora il decorso clinico (O)?**

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Lo studio North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) riporta, per pazienti con stenosi carotidea sintomatica tra 70% e 99%, un'incidenza annuale di ictus del 13% entro il primo anno e del 35% a cinque anni, mentre lo studio Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial (ACAS) per pazienti con stenosi carotidea asintomatica tra 60% e 99% riporta un'incidenza annuale di ictus solo del 2% (in entrambi gli studi i dati si riferiscono ai gruppi di controllo di pazienti trattati con sola terapia medica)[8]. È ampiamente dimostrato che il massimo beneficio in termini di prevenzione di eventi ischemici cerebrali da parte della chirurgia si ha proprio in questi pazienti con stenosi carotidea sintomatica. Lo studio NASCET ha infatti dimostrato che l'EAC è sicuramente efficace nella riduzione del rischio ipsilaterale di ictus quando il grado di stenosi è superiore al 70%. Il numero minimo di pazienti da trattare per ottenere un beneficio (number needed to treat; NNT) per questi pazienti in termini di riduzione di ictus ipsilaterale disabilitante a due anni è 8, e a cinque anni è 13.2. Il NASCET dimostrava anche che il massimo beneficio ottenibile dall'intervento fosse relativo a sottogruppi di pazienti che presentino il rischio più elevato di ictus come in caso di evento recente, sintomi cerebrali e non oculari, placca ulcerata, sesso maschile, età più avanzata.

Una successiva rianalisi del NASCET ha dimostrato ad esempio un maggior beneficio a 2 anni della terapia chirurgica rispetto alla terapia medica per la stenosi carotidea sintomatica superiore al 70% in età più avanzata: per età >75 anni la riduzione assoluta del rischio di ictus era del 28.9% con NNT 3; per età tra 65 e 74 anni era del 15.1% con NNT 7; per età <65 anni la riduzione assoluta del rischio di ictus era 9.7% con NNT uguale a 10[9].

Una più attenta analisi, nonché l'utilizzo di modelli di valutazione di rischio per individuare i sottogruppi di pazienti sintomatici a maggior rischio si era resa necessaria anche in considerazione del fatto che il rischio di ictus per una stenosi carotidea sintomatica tra 70% e 99% non sottoposta a EAC (quindi nel braccio di pazienti trattati con terapia medica), in realtà è risultato essere in media solo del 20%. Ciò significherebbe quindi che, limitandosi a considerare il solo grado di stenosi, senza considerare invece altri fattori predittivi di rischio, l'80% di questi pazienti venivano operati inutilmente. Ma è anche vero che non era possibile evidenziare in partenza in quale di questi due gruppi (a rischio o non a rischio in caso di sola terapia medica) rientrasse un determinato paziente. L'individuazione, invece, dei sottogruppi più a rischio ha comportato un'indicazione più mirata nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica e una notevole riduzione quindi dell'attuale percentuale dell'80% di pazienti operati inutilmente. Nel caso di stenosi carotidea sintomatica inferiore al 50% (metodo NASCET) non sono stati dimostrati vantaggi per la procedura chirurgica. Per i pazienti con stenosi fra il 50% ed il 69% (metodo NASCET) è stato dimostrato un certo grado di vantaggio (NNT=21), ai limiti della significatività statistica (p=0.054). Anche per questo gruppo valgono le stesse considerazioni di possibile maggior beneficio in sottogruppi di pazienti a più elevato rischio di ictus. La stessa ri-analisi del NASCET ha dimostrato un più netto beneficio a 2 anni della terapia chirurgica, rispetto alla terapia medica, per i pazienti di età superiore a 75 anni con riduzione assoluta del rischio di ictus pari al 17.3% corrispondente ad un NNT di 6.

Anche in seguito una revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha confermato l'efficacia dell'EAC nel ridurre il rischio di ictus e morte in pazienti con stenosi sintomatica >50% secondo il metodo NASCET (>70% secondo il metodo dello European Carotid Surgery Trial [ECST]), a patto però che il tasso di complicanze perioperatorie sia mantenuto al di sotto del 6%[10].

Una nuova revisione sistematica su 494 studi pubblicati tra il 2000 e il 2008 ha selezionato 53 studi riportanti il rischio complessivo perioperatorio di morte e ictus in pazienti operati per stenosi carotidea sintomatica. In quelli pubblicati da soli chirurghi vascolari il rischio complessivo è stato di 3.9% (95% CI: 3.4 – 4.3) mentre in quelli che coinvolgevano anche il neurologo il rischio è risultato 5.6% (95% CI: 5.1 – 6.2), pressoché simile a quello riportato nel NASCET (5.8%)[11]. È stato però dimostrato un importante grado di eterogeneità tra gli studi esaminati e un progressivo aumento dell'età media dei pazienti negli studi pubblicati tra il 2000 e il 2008.

Ancora una metanalisi dei dati su singoli pazienti degli studi ECST, NASCET e Veterans, ha analizzato 6092 casi con 35000 anni/paziente di follow-up[12]. Secondo i risultati di questa metanalisi l'intervento chirurgico provoca un aumento (2.2%, p=0.05) del rischio di ictus ipsilaterale a 5 anni nei pazienti con stenosi inferiore al 30% (metodo NASCET), non produce effetti significativi per stenosi 30%-49% (-3.2%, p=0.6), comporta un beneficio marginale nel caso di stenosi 50%-69% (-4.6%, p=0.04) e un elevato beneficio in caso di stenosi 70%-99% senza nearocclusion (-16%; p<0.001). In caso di nearocclusion, invece, si registra una tendenza favorevole a 2 anni (-5.6%; p=0.19), ma nessun effetto a 5 anni (1.7%; p=0.9). Il beneficio aumenta col crescere della stenosi anche all'interno del campo 70%-99%, e diventa significativo per riduzione di ictus disabilitante o fatale solo al di sopra dell'80%.

Più recentemente, una Cochrane Review pubblicata nel 2017 ha evidenziato come la chirurgia carotidea con EAC risultasse essere più efficace della sola terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50 e il 69% (RR 0.84, 95%CI 0.60 - 1.18) ed estremamente più efficace per le stenosi tra il 70 e il 99% senza near-occlusion (RR 0.47, 95%CI 0.25 - 0.88) nel ridurre l'incidenza di ictus ipsilaterali a 5 anni. Rispetto alla sola terapia medica ottimale, la chirurgia carotidea con EAC per stenosi inferiori al 50% non si associava, invece, ad una riduzione degli ictus ipsilaterali a 5 anni; addirittura era associata ad un rischio aumentato di ictus in caso di stenosi inferiori al 30% (RR 1.27, 95% CI 0.80 - 2.01) o di nearocclusion (RR 1.03, 95%CI 0.57 - 1.84). Va, però, precisato che i dati relativi ai casi di near-occlusion devono essere valutati con particolare attenzione per la esigua numerosità del campione[13]. Questi risultati sono stati poi confermati anche da una successiva metanalisi pubblicata sull'European Journal of Vascular and Endovascular Surgery[14]. Degno di nota è che, in riferimento alle near occlusion, risultati diametralmente opposti emergevano dalla metanalisi condotta da Meershoek: il tasso di ictus e morte era significativamente più alto nei pazienti trattati con terapia medica ottimale (4.9%) rispetto a quelli trattati con EAC (1.8%; OR:1.65; CI 95%:1.30-24.45; p=0.021). Va, tuttavia, considerato come i gruppi di popolazione fossero tutt'altro che omogenei: i pazienti trattati con EAC più frequentemente (p<0.001) avevano come condizione neurologica di base un TIA, mentre quelli trattati con terapia medica uno ictus (p<0.001); un bias di selezione (non della metanalisi in sé, ma degli studi che analizza) che necessariamente va considerato nel giudicare i risultati[15].

Il grado di stenosi rimane quindi ancora il principale fattore predittivo di rischio cerebrovascolare della lesione carotidea e quindi il principale fattore di indicazione alla correzione chirurgica, tuttavia non sembra essere sufficiente in quanto ne esistono certamente altri da tener presente.

Da subito, l'età più avanzata e il tipo di sintomatologia ischemica sono apparsi importanti elementi nella gestione del processo decisionale. Nello stesso studio NASCET, nel sottogruppo di pazienti sintomatici con stenosi della carotide interna tra 70% e 99% trattati con sola terapia medica, l'incidenza di ictus a 24 mesi era del 17% per quelli che avevano presentato amaurosis fugax e, invece, del 44% per quelli che avevano presentato sintomi non oculari[16].

Successivamente, Rothwell e coll. hanno cercato di valutare quali elementi potessero meglio predire il beneficio dell'intervento, ma anche il rischio operatorio intrinseco. Il modello elaborato da Rothwel lha calcolato il peso di alcuni fattori che permettono di identificare i pazienti con migliore prognosi positiva per endoarterectomia carotidea[17]. Il punteggio viene così assegnato:

+1 per evento cerebrale piuttosto che oculare,

+1 per irregolarità di superficie della placca ateromasica carotidea,

+1 per eventi negli ultimi due mesi,

+1 per ogni decile di stenosi da 70% a 99%,

-0,5 per sesso femminile,

-0,5 per malattia vascolare periferica, e

-0,5 per PA sistolica >180 mm Hg.

Questo modello appare particolarmente valido nei pazienti con punteggio superiore a 4, che comprende i pazienti con stenosi 70%-99%. Naturalmente il punteggio non è da considerarsi definitivo, nuovi fattori dovranno sempre essere tenuti in considerazione e nuovi modelli elaborati, così da consentire un'indicazione sempre più personalizzata per i pazienti, man mano che nuove evidenze si renderanno disponibili.

A titolo d'esempio, la presenza di un evento lacunare piuttosto che territoriale (quindi meno verosimilmente correlato alla stenosi carotidea), o la presenza alla TC di leucoaraiosi, potrebbero influenzare pesantemente il rapporto rischio/beneficio[18,19]. Inoltre, secondo questi modelli di analisi, l'età avanzata non risultava fattore di per sé limitante l'accesso all'opzione chirurgica. Al contrario, emergeva come l'incidenza della stenosi carotidea sintomatica crescesse esponenzialmente con l'età e che i benefici dell'intervento fossero maggiori

proprio nei pazienti più anziani, mentre nella pratica clinica routinaria vi era una tendenza a sottostimare il problema e a non sottoporre ad indagini diagnostiche per la stenosi carotidea i pazienti di età maggiore a 80 anni con la stessa frequenza e rapidità di quelli più giovani[20,21]. Anche la già citata ri-analisi dei dati ECST e NASCET da parte di Rothwell sottolineava come il beneficio dalla chirurgia fosse nettamente superiore per i pazienti di età superiore a 75 anni.

Anche i dati più recenti sottolineano come esistano importanti fattori da considerare nel porre la corretta indicazione chirurgica.

In primo luogo, nel porre l'indicazione alla rivascolarizzazione di una lesione carotidea sintomatica, oltre al grado di stenosi, va valutata anche la cosiddetta vulnerabilità o instabilità di placca. Fermo restando la possibilità di identificare una placca vulnerabile/instabile in base a caratteristiche morfologiche valutabili con eco-color-Doppler o Angio-TC, è interessante notare come si stiano valutando altri parametri (bioumorali e funzionali) per la definizione di placca instabile, anche se ancora non esiste un consensus tale da poter esprimere raccomandazioni. Va comunque sottolineato che il livello di metalloproteinasi sieriche (in particolare della MMP9[22]; e il numero di microemboli valutabili al doppler trans-cranico si stanno proponendo come metodi efficaci per valutare l'effettiva vulnerabilità della lesione carotidea[23].

Ancora, l'occlusione della carotide controlaterale (CCO) ha storicamente sempre rappresentato un fattore di rischio per i pazienti da sottoporre a EAC, tanto che anche l'efficacia stessa dell'intervento è stata messa in discussione. Recentemente una metanalisi su 35 studi e 47.396 soggetti ha evidenziato come i pazienti con CCO abbiano un rischio più elevato di presentare una stenosi carotidea sintomatica (OR=1.20; CI 95%=1.11-1.31) e di soffrire di complicanze ischemiche cerebrali nell'immediato post-operatorio (OR=1.63; CI 95%=1.31-1.94). Non è emersa, invece, nessuna differenza significativa in termini statistici rispetto a tasso di mortalità peri-operatoria (OR=1.40; CI 95%=0.99-1.98) e sopravvivenza libera da ictus (OR=1.06; CI 95%=0.79-1.40) a 5 anni di follow-up[24]. Una successiva metanalisi, pur confermando il ruolo della CCO come fattore di rischio a sé, suggerisce che non esistano i presupposti per modificare la gestione del paziente con stenosi carotidea sintomatica[25], ribadendo la necessità di trattare questo tipo di pazienti, quando appropriato, come qualunque altro soggetto con stenosi carotidea sintomatica.

L'obesità è stata storicamente considerato un fattore di rischio importante per i pazienti da sottoporre a EAC per stenosi carotidea, soprattutto in caso di stenosi sintomatica. Tuttavia, una metanalisi particolarmente ben

condotta ha dimostrato come il valore di indice di massa corporea (body mass index; BMI) preoperatorio non abbia avuto influenza sul tasso di ictus e morte periprocedurale: 5%, 8%, 9% e 7%, rispettivamente nei 4 gruppi con BMI <20, 20-<25, 25-<30 e >30 (p=0.48). Addirittura, i pazienti con un BMI 25-<30 presentavano un minor tasso di complicanze post-procedurali, se confrontati a quelli con un BMI 20-<25 (HR 0.72; CI 95% 0.55-0.94) e questa differenza si manteneva anche confrontando i pazienti con un BMI >25 con quelli con un BMI <25 (HR 0.76; CI 95% 0.59-0.98). Le conclusioni dello studio suggeriscono come non esistano ragioni valide per precludere il trattamento delle stenosi carotidee sintomatiche nei pazienti sovrappeso o obesi[26].

Anche riguardo a età e sesso si è molto discusso circa il loro ruolo nel peggiorare l'outcome nei pazienti con stenosi carotidea. Lo studio di coorte del German nation-wide statutory quality assurance database, gestito dall'Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care (AQUA Institute) ha rivalutato questa possibilità su 142.074 interventi di EAC, circa la metà dei quali eseguiti in soggetti sintomatici. È emerso che l'età rappresentava effettivamente un fattore di rischio significativamente associato ad un peggior outcome dopo EAC (OR:1.19; CI 95%:1.14-1.24), mentre il sesso non aveva rilevanza statistica nel predire l'outcome (OR:1.01; CI 95%: 0.93-1.10), tuttavia gli Autori non hanno potuto riscontrare dati talmente significativi da proporre un'astensione dal trattamento nei pazienti sintomatici[27].

Per quanto riguarda inoltre il rischio di complicanze importanti perioperatorie, delle quali occorre certamente tener conto nella valutazione del rischio/beneficio chirurgico, il trattamento di EAC comporta inevitabilmente, un rischio di mortalità stimabile intorno all'1.1% a trenta giorni dall'intervento oltre a ictus e infarto miocardico. Sono stati proposti in letteratura modelli e score predittivi di rischio legato all'intervento, ricavati su analisi retrospettive di ampie casistiche, quale quello proposto da Melin[28] che tiene conto di fattori predittivi di aumentato rischio quali età avanzata, sesso maschile, presenza di neoplasia, cardiopatia cronica, insufficienza renale, pneumopatia cronica, decadimento cognitivo e dipendenza motoria.

Infine, una temibile (anche se meno frequente) complicanza è rappresentata dalla cosiddetta sindrome da riperfusione cerebrale e la sua, possibile, evoluzione in focolaio emorragico. L'incidenza riportata in letteratura è estremamente variabile (0.0-2.1%). Una review di Abreu sottolinea come l'attento controllo dei valori di pressione arteriosa sistemica nel perioperatorio siano altamente efficaci nel prevenire l'insorgenza della sindrome[29].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

1.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica inferiore al 50% (criterio NASCET) oppure con occlusione cronica della carotide interna oppure con ictus ischemico maggiore invalidante l'endoarterectomia non è raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1++*).

1.2 Nel paziente con near-occlusion anche se sintomatica della carotide interna l'endoarterectomia carotidea non è indicata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1++*).

1.3 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico, se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6% (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

1.4 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50% e il 69% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico, se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6% e se é presente almeno una delle seguenti condizioni: ischemia recente, sintomo cerebrale e non oculare, placca instabile, sesso maschile, tenuto conto che il beneficio si riduce significativamente nel paziente diabetico e comunque trascorsi più di 30 giorni dall'evento ischemico indice (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

1.5 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia qualora indicata é raccomandata anche in caso di occlusione carotidea controlaterale e/o età avanzata e/o elevato indice di massa corporea, in quanto in tali casi rispetto alla sola terapia medica l'endoarterectomia migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+*).

1.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica, per meglio definire il rapporto rischio/beneficio dell'endoarterectomia, il Panel degli esperti suggerisce di applicare Score di Rischio validati che considerino almeno le comorbidità (neoplasia, storia di cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, decadimento cognitivo), il genere, l'entità della

stenosi e le caratteristiche morfologiche della lesione, il tipo di evento neurologico (cerebrale o oculare) e la presenza di lesione ischemica ipsilaterale alla TC o RM (*Raccomandazione GPP*).

BIBLIOGRAFIA

1. Hass WK, Fields WB, North RR. Joint Study of extracranial arterial occlusion: II. Arteriography, technique, sites and complication. JAMA 1968; 203: 961.
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-453.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe or mild carotid stenosis. Lancet 1991; 337: 1235-1243.
4. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Lancet 1995; 345: 209-212.
5. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long term prospective study. Brain 1987; 110: 777-791.
6. CASANOVA Study Group. Carotid Surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22: 1229-1235.
7. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. A Veterans Administration Cooperation Study. Stroke 1986; 17: 534-539.
8. Investigators of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 1994; 25: 2523-254.
9. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Alamowitch S., Eliasziw M., Algra A for the NASCET group. Risk, causes and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid stenosis. Lancet 2001; 357: 1154-1160.
10. Cina CS, Clase CM, Haynes RB Cina C.S., Clase C.M., Haynes R.B.: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD 001081
11. Rerkasem K, Rothwell PM, Temporal trends in the risk of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: an updated systematic review. Eur J VascEndovascSurg 2009; 37: 504-511
12. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox SA, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003; 361: 107-116.
13. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081.
14. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, et al. Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovasc Surg. 2019;57(2):199–211.
15. Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion. Br J Surg. 2019;106(6):665–671
16. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Simard D. Strefler JY, Eliasziw M, Benavente OR. The risk of stroke in patiets with first-ever retinal vs. hemispheric

transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Arch Neurol 1995; 52: 246-249.
17. Rothwell PM, Warlow CP. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. Lancet 1999; 353: 2105-2110.
18. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischaemic stroke: innocent bystanders? J Neurol 2002; 249: 266-271.
19. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Streifler JY, Eliasziw M, benavente O, Alamowitch S, Fox A, Hachinski V, Barnett H for the NASCET Group. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Stroke 2002; 33: 1651-1655.
20. Rothwell P. Carotid endarterectomy and prevention of stroke in the very elderly. Lancet 2001; 357: 1142-1143.
21. Fairhead JF, Rothwell PM. Fairhead J, Rothwell P. Underinvestigation and undertreatment of carotid disease in elderly patients with TIA and stroke: comparative population based study. BMJ 2006; 333: 525-527.
22. Zielinska-Turek J, Dorobek M, Turek G, Barcikowska-Kotowicz M. NeurolNeurochir Pol. 2018;52(5):555-561.
23. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J VascEndovasc Surg. 2016;52(5):565–580.
24. Cheng W, Lu H, Hu Y. Influence of Contralateral Carotid Occlusion on Outcomes After Carotid Endarterectomy: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(10):2587–2595.
25. Xin WQ, Zhao Y, Ma TZ, et al. Comparison of postoperative results between carotid endarterectomy and carotid artery stenting for patients with contralateral carotid artery occlusion: A meta-analysisVascular. 2019;27(6):595–603.
26. Volkers EJ, Greving JP, Hendrikse J, et al. Body mass index and outcome after revascularization for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 2017;88(21):2052–2060.
27. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al. Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004764.
28. Melin A, Schmid K, Lynch T et al. Preoperative frailty Risk Analysis Index to stratify patients undergoing carotid endarterectomy. J VascSurg 2015; 61:683-689
29. Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al. Intracerebral hemorrhage as a manifestation of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization: systematic review and meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(11):2089–2097.

QUESITO CLINICO

Nonostante il raro riscontro nella pratica clinica di lesioni riconducibili a "carotid web" e la presenza in Letteratura di una sola metanalisi, il Panel degli esperti ha posto e elaborato il seguente Quesito PICO:

PICO 2: Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica con lesione definibile come "carotid web" (P) l'endoarterectomia (I) rispetto alla sola terapia medica (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Di seguito vengono riportati i risultati della metanalisi pubblicata nel 2018.

Il Carotid Web rappresenta una rara forma di displasia fibromuscolare che si manifesta come una protrusione di tessuto intimale fibroso all'interno del bulbo carotideo, causando turbolenza, stasi ematica ed embolia cerebrale. Il "carotid web" è una lesione di natura non aterosclerotica che colpisce prevalentemente soggetti giovani e sani.

Zhang ha condotto una metanalisi sul confronto tra chirurgia con EAC e terapia medica nei pazienti con "carotid web", analizzando i risultati di 37 studi per un totale di 160 pazienti. I risultati mostrano con chiarezza come la sola terapia medica non sembri essere efficace nel prevenire un nuovo ictus nei pazienti con "carotid web" sintomatiche: 56% di ricorrenza ad un intervallo medio di 12 mesi (range 0-97). La chirurgia, invece, si associa a una libertà completa da nuovi eventi ad un intervallo medio di 14 mesi[1].

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

1.7 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica con lesione riconducibile al "carotid web", particolarmente nel soggetto giovane (età <50 anni) e anche in assenza di fattori di rischio cardiovascolari, è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1*++).

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. A Systematic Literature Review of Patients With Carotid Web and Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(12):2872-2876.

QUESITO CLINICO

Il Panel degli esperti inoltre ha posto ed elaborato il seguente Quesito PICO sul timing più indicato per l'endoarterectomia carotidea in caso di stenosi sintomatica.

PICO 3. Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica (P) l'endoarterectomia, qualora indicata, effettuata entro la prima settimana dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo (I) rispetto all'endoarterectomia effettuata dopo la prima settimana (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Di seguito vengono riportati i risultati dei principali studi pubblicati in letteratura, sia quelli valutati nella precedente stesura delle linee guida e pubblicati prima del 2016, sia quelli valutati *ad hoc* per la stesura di questo aggiornamento e pubblicati dopo il 1° gennaio 2016.

Un elemento che ha sempre avuto un'enorme importanza è la corretta identificazione del timing chirurgico. Considerando che l'NNT per l'EAC è solo 5 in caso di stenosi sintomatica, mentre in caso di stenosi carotidea asintomatica è 100, risulta importante e fa la differenza dal punto di vista terapeutico la precocità dell'intervento dopo la comparsa della sintomatologia specifica.

Per quanto riguarda il rischio di recidiva di episodio ischemico cerebrale, è anche possibile stimare il rischio precoce nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica mediante semplici punteggi clinici, come l'ABCD^2 [1,2]. È noto, infatti, come il rischio di ictus maggiore dopo un TIA o un ictus minore sia alto nei primi giorni (arrivando fino al 10% nella prima settimana e fino al 15% a 30 giorni, non molto dissimile dal rischio di infarto dopo angina instabile, rimanendo tra il 15 e 20 % dopo 60 giorni)[3]. Altri studi hanno mostrato che il 17% dei TIA si verificano lo stesso giorno e il 43% una settimana prima di un ictus maggiore a dimostrazione che il TIA è da considerarsi un'emergenza[4]. Conseguentemente, sono stati sviluppati modelli validati per classificare il rischio di ictus dopo un TIA. Tali modelli possono aiutare a individuare quei pazienti con TIA a maggior rischio di ictus e quindi a eventuale maggior beneficio da interventi sia medici che chirurgici in emergenza. L'ABCD^2 score è appunto uno di questi:

- età > 60 anni =1 punto;
- pressione arteriosa > 140/90 =1punto;
- ipomotilità focale =2 punti;

- disturbi del linguaggio =1 punto;
- durata del sintomo in min: >60min =2 punti; 10-59 min=1 punto;
- diabete = 1 punto.

Viene considerato a basso rischio di ictus il paziente con TIA e con punteggio ABCD2 tra 0 e 3, a rischio moderato con punteggio 3-4 e ad alto rischio con punteggio 6-7.

Successivamente è stato proposto di implementare questo punteggio incorporando anche in $ABCD^2I$[5] la presenza o meno di infarto cerebrale alla TC o alla RM in diffusione per cui

- presenza di infarto all'imaging cerebrale = 3 punti.

Inoltre, nei pazienti con TIA il sottogruppo a maggior rischio di ictus recidivante sembrerebbe quello con aterosclerosi significativa dei tronchi sovraortici ed in particolare delle carotidi. In un recente studio di popolazione è risultato che la presenza o meno di stenosi carotidea all'ecodoppler > 50% o di fibrillazione atriale accanto al punteggio $ABCD^2$ predica un rischio molto più elevato di recidiva di ictus. In una metanalisi condotta su 4 studi con 1709 pazienti con TIA o ictus minore, sebbene l'aterosclerosi carotidea fosse presente solo nel 14% dei pazienti, questo sottogruppo ha mostrato poi un ictus recidivante nel 37 % dei casi[6]. In uno studio di popolazione (Oxfordshire) in pazienti con stenosi sintomatica carotidea tra 50 e 99% candidati a EAC, il 21% ha avuto un ictus recidivante a 2 settimane e il 32% a 12 settimane. Degno di nota che in metà dei casi l'ictus fosse risultato disabilitante o fatale[7]. In un altro studio di popolazione pazienti con stenosi carotidea sintomatica >50% hanno mostrato un alto rischio di ictus in caso di EAC dilazionata[8]. Ne conseguiva che nella stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% il beneficio della EAC in termini di riduzione di rischio di morte o di ictus recidivante, fosse massimo nei casi di EAC eseguita nelle prime 48 ore dal sintomo e nel paziente a più alto punteggio di rischio, cioè con maggiori fattori di rischio.

Anche i lavori più recenti affermano con forza l'importanza del timing nell'affrontare l'intervento di EAC nei pazienti con stenosi sintomatica: un intervento troppo precoce, infatti, potrebbe annullare tutti i potenziali benefici della rivascolarizzazione, così come un intervento troppo distante nel tempo rispetto all'insorgenza dei sintomi. Uno studio di coorte sull'esperienza nazionale svedese ha analizzato 6814 rivascolarizzazioni carotidee (6526 EAC, 96.3%) con pazienti suddivisi in due gruppi: trattati tra 2 e 7 giorni dal sintomo e trattati tra 8 e 13 giorni. Le conclusioni erano che i pazienti operati precocemente presentavano un tasso di recurrent stroke significativamente più basso (21% vs 31%, $p<0.01$), rispetto ai pazienti operati entro 13 giorni. Nessuna

differenza è emersa negli outcome post-operatori. Gli autori, quindi, concludevano sottolineando l'efficacia e la sicurezza dell'intervento precoce[9]. La metanalisi dei 4 grandi trial randomizzati controllati (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis [EVA3S], Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy [SPACE], International Carotid Stenting Study [ICSS], Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial [CREST]) conferma l'importanza fondamentale del timing nell'influenzare l'outcome della EAC nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica. A fronte di un tasso crudo di ictus del 3.3% in 2045 EAC per stenosi sintomatica, lo stroke rate era del 1.3% nei pazienti trattati nella prima settimana dall'insorgenza dei sintomi e del 3.6% in quelli che venivano trattati dopo la prima settimana[10]. Allo stesso modo la review condotta da Serra et al conclude che, pur non essendo disponibili dati incontrovertibili, gli elementi noti sono tali da consigliare di trattare queste lesioni tra i 2 e i 7 giorni dalla comparsa dei sintomi[11]. Sembra quindi consigliabile eseguire l'intervento di EAC nel soggetto sintomatico tra le 48 ore e i 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi. A conferma di ciò, il lavoro di Milgrom che, nella sua revisione, suggerisce di trattare i pazienti appena oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi[12]. Dai dati di 5385 EAC eseguite in 12 studi osservazionali e 1 RCT sembrerebbe emergere che la EAC eseguita oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi riduca significativamente il rischio di ictus post-procedurale rispetto all'intervento eseguito entro le 48 ore (3.2% vs 6.6%; OR: 2.19; CI 95%:1.46-3.26; p<0.001). Nessuna differenza significativa, invece, è stata notata trai i due gruppi per quanto riguarda il tasso di morte (OR: 1.55; CI 95%: 0.81-2.96; p=0.19), di TIA (OR: 1.33; CI 95%: 0.55-3.19; p=0.52) o di IMA (OR:1.33; CI 95%: 0.41-4.33; p=0.64) postoperatori[12].

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

1.8 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia, qualora indicata, é raccomandata entro la prima settimana dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo in quanto rispetto all'endoarterectomia effettuata dopo la prima settimana migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

BIBLIOGRAFIA

1. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007; 369: 283-292.
2. Kernan WN. Stroke after transient ischaemic attack: dealing in futures. Lancet 2007; 369: 251-252.
3. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk after TIA or minor stroke. BMJ 2004; 328: 326-3292
4. Rothwell PM. Transient ischaemic attacks: time to wake up. Heart 2007;93:893-894
5. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava MM, Asimos A, Ay H, Calvet D, Coutts S, Cucchiara BL, Demchuk AM, Johnston SC, Kelly PJ, Kim AS, Labreuche J, Lavallee PC, Mas JL, Merwick A, Olivot JM, Purroy F, Rosamond WD, Sciolla R, Rothwell PM. Addition of brain infarction to the ABCD2 Score (ABCD2I): a collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients. Stroke. 2010 Sep;41(9):1907-13.
6. Lovett JK, Coull A, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Early risk of recurrent stroke by aetiological subtype: implications for stroke prevention. Neurology 2004;62:569–574.
7. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. Neurology 2005;65:371–375.
8. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, et al. Risk of stroke, transient ischaemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. Stroke 2002; 33:1057–1062
9. Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, et al. Editor's Choice - Effect of More Expedited Carotid Intervention on Recurrent Ischaemic Event Rate: A National Audit. Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56(4):467–474.
10. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, 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 Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017;48(6):1580–1587.
11. Serra R, Barbetta A, Fugetto F, et al. Emergent treatment of carotid stenosis: an evidence-based systematic review. Minerva Chir2018;73:505-11.
12. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56(5):622–631.

QUESITO CLINICO

Il Panel degli esperti infine ha posto e elaborato il seguente Quesito PICO sempre sul timing piú indicato per l'endoarterectomia carotidea in caso di stenosi sintomatica.

PICO 4. Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica (P) l'endoarterectomia, qualora indicata, effettuata entro i primi mesi dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo (I) rispetto all'endoarterectomia non effettuata entro i primi mesi (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono in letteratura studi di confronto tra EAC effettuata nei primi mesi e EAC effettuata dopo alcuni mesi dall'evento ischemico indice cerebrale o oculare.

Confrontando peró i dati di riduzione assoluta di rischio (ARR) della chirurgia rispetto alla terapia medica negli studi sulla stenosi carotidea sintomatica ECST e NASCET in funzione intervallo di tempo dall'ultimo evento ischemico cerebrale, emerge che il beneficio della chirurgia rispetto alla sola terapia medica é massimo nelle prime due settimane dall'evento ischemico mentre diminuisce progressivamente, fino a diventare quasi nullo o pressoché identico rispetto a quello osservato negli studi sulla stenosi carotidea asintomatica (vedi capitolo 3 - ACAS, ACST, VA), dopo la dodicesima settimana dall'evento ischemico[1-8]. Per questo, il Panel degli esperti ritiene opportuno ridurre notevolmente l'intervallo di tempo di sei mesi, che per convenzione è stato adottato nel NASCET e nell'ECST, a non più di tre mesi dall'ultimo episodio ischemico cerebrale per considerare come sintomatica una stenosi carotidea.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

1.9 Dato che dall'analisi di confronto tra gli studi clinici si evince che nel paziente con stenosi carotidea sintomatica il beneficio dell'endoarterectomia rispetto alla sola terapia medica é apprezzabile se l'endoarterectomia viene effettuata massimo entro tre mesi dall'episodio ischemico cerebrale o retinico congruo mentre dopo tre mesi il beneficio é pressocché identico a quello dell'endoarterectomia carotidea per la stenosi asintomatica, il Panel degli esperti suggerisce di considerare e definire sintomatica una stenosi carotidea se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente

massimo nei tre mesi precedenti, altrimenti la stenosi carotidea é da considerare e da definire asintomatica (*Racccomandazione GPP).*

BIBLIOGRAFIA

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-453.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe or mild carotid stenosis. Lancet 1991; 337: 1235-1243.
3. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Lancet 1995; 345: 209-212.
4. Investigators of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 1994; 25: 2523-254.
5. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Alamowitch S., Eliasziw M., Algra A for the NASCET group. Risk, causes and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid stenosis. Lancet 2001; 357: 1154-1160.
6. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, 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 Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017;48(6):1580–1587.
7. Serra R, Barbetta A, Fugetto F, et al. Emergent treatment of carotid stenosis: an evidence-based systematic review. Minerva Chir2018;73:505-11.
8. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56(5):622–631.

CAPITOLO 2
STENOSI CAROTIDEA IN EMERGENZA/URGENZA
INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA

L. Capoccia, M. Petruzzellis

PREMESSA

La malattia aterosclerotica carotidea è causa del 15-20% degli ictus ischemici ed ormai sono presenti in letteratura sufficienti evidenze che suggeriscono come un precoce intervento di rivascolarizzazione abbia un'ottima efficacia ed una buona sicurezza negli ictus non disabilitanti, valutati da un punteggio ≤ 2 alla scala modificata di Rankin. L'intento della rivascolarizzazione carotidea precoce è sia quello di ridurre al minimo il rischio di recidiva di un evento neurologico carotide-relato, che quello di ristabilire un flusso ematico adeguato alla riperfusione di una zona di parenchima cerebrale in sofferenza ischemica, ma ancora vitale. La possibilità di riperfusione tramite intervento di rivascolarizzazione carotidea si associa oggigiorno sempre più spesso al trattamento farmacologico per via sistemica o locale sul distretto arterioso cerebrale. Nei pazienti con ictus ischemico acuto, la trombolisi sistemica o intravenosa (IVT) ha rivoluzionato le possibilità terapeutiche, riducendo le probabilità di un danno cerebrale permanente e disabilitante, qualora somministrata entro le 4.5 ore dall'esordio dei sintomi. L'IVT è –dunque- diventata il principale trattamento per l'ictus ischemico acuto, indipendentemente dalla sua eziologia e, con l'accrescersi delle conoscenze e dell'esperienza, il suo utilizzo è sempre più diffuso e coinvolge un numero sempre maggiore di pazienti. Tuttavia l'IVT comporta un rischio di complicanza emorragica intracranica tra il 4 e l'8%, aumentando di 4 volte la mortalità a 7 giorni dalla sua somministrazione. Dunque la combinazione dei due trattamenti, la rivascolarizzazione cerebrale e carotidea, potrebbe essere di notevole beneficio nell'ictus ischemico acuto, pur se i dati riguardanti la sicurezza, il timing e la selezione dei pazienti sono scarsi ed in gran parte limitati a serie di casi poco numerosi.

Partendo da questa Premessa il Panel degli esperti ha posto ed elaborato i seguenti Quesiti Clinici.

QUESITO CLINICO

PICO 1 Nel paziente con deficit neurologico ischemico acuto (TIA, ictus ischemico acuto lieve-moderato-severo, ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution) e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico (P) la rivascolarizzazione carotidea (endoarterectomia o stenting) entro 48 ore (I) rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 3-7 giorni oppure rispetto alla rivascolarizzazione carotidea oltre 7 giorni oppure rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Le revisioni sistematiche e metanalisi valutate sembrano concordi nell'affermare che l'intervento eseguito entro le 48 ore comporti dei rischi maggiori di complicanze neurologiche rispetto all'intervento eseguito tra i 3 e i 7 giorni, pur evidenziando un'eterogeneità dei dati raccolti dalle casistiche analizzate. In una Cochrane Review pubblicata nel 2020 sono stati analizzati i dati dell'endoarterectomia carotidea in un sottogruppo di pazienti con evento neurologico acuto estrapolati dai tre maggiori trial randomizzati pubblicati negli anni 90, ECST (1998), NASCET (1991) e VACSP (1991) confrontata con la sola terapia medica. Anche in questo recente update della revisione sistematica viene riportato nuovamente un dato presente nelle precedenti stesure, ovvero un aumentato rischio di complicanze neurologiche in caso di chirurgia **"early"** nei pazienti con lesione cerebrale estesa o con "stroke-in-evolution", mentre viene evidenziato un maggiore beneficio se l'intervento viene eseguito entro le due settimane dall'evento neurologico[1].

Savardekar et al. comparano i risultati ottenuti nei pazienti acuti sottoposti ad EAC entro 48 ore ed oltre le 48 ore nella loro revisione sistematica, concludendo che, tra i pazienti sottoposti ad EAC entro 2 giorni, quelli trattati per TIA presentano un outcome migliore rispetto a quelli trattati per ictus non invalidante. Sottolineano inoltre come l'analisi della letteratura più recente mostri un vantaggio dell'intervento entro i 7 giorni rispetto

a quello eseguito entro i 14 giorni, suggerendo quindi come timing ottimale le 48 ore per i TIA ed i 7 giorni per l'ictus[2].

Milgrom et al. nella loro revisione analizzano i dati di 5385 EAC e 366 STC provenienti da 12 studi osservazionali e da un singolo RCT, mostrando un aumentato rischio di ictus nei pazienti sottoposti ad intervento entro le 48 ore dall'evento indice rispetto a quelli operati dopo le 48 ore (6.6% vs 3.2%, OR 2.19, 95% CI 1.46- 3.26, p <0.001), laddove invece l'intervento precocissimo non aumenta il rischio di morte (OR 1.55, 95% CI 0.81- 2.96, p =0.19), TIA (OR 1.33, 95% CI 0.55- 3.19, p = 0.52) o infarto miocardico (OR 1.33, 95% CI 0.41- 4.33, p =0.64)[3].

Rantner et al. analizzano i dati di quattro grandi trial randomizzati di confronto tra EAC e STC (EVA3S, SPACE, ICSS, CREST) rispetto al timing procedurale. Gli autori riportano nella loro metanalisi un tasso di ictus o morte nei pazienti sottoposti ad EAC rispettivamente di 1.3% e 3.6% se trattati entro od oltre 7 giorni dall'evento indice. Dalla loro analisi emerge anche come, nel confronto con EAC, lo stenting riporti tassi maggiori di ictus o morte sia nei pazienti trattati entro 7 giorni (8.3% vs 1.3%, adjusted risk ratio 6.7; 95% CI 2.1-21.9), che dopo 7 giorni (7.1% vs 3.6%, adjusted risk ratio, 2.0; 95% CI 1.5-2.7, p=0.06)[4].

Una metanalisi pubblicata da DeRango et al. ha analizzato 47 studi su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione carotidea entro 15 giorni dall'evento neurologico acuto, di cui 35 ad EAC, 7 a STC e 5 ad EAC o STC, pubblicati tra agosto 2008 e marzo 2015. L'analisi si è focalizzata elettivamente sul tasso d'ictus od ictus e morte perioperatori rispetto al tempo intercorso tra l'evento indice e la rivascolarizzazione carotidea, evidenziando come entrambe le procedure mostrino dei tassi accettabili nell'intervallo 0-15 giorni (3.36% per EAC vs 4.76% per STC), con un'ulteriore riduzione (3.25%) per i pazienti sottoposti a EAC nell'intervallo 0-7 giorni dall'evento acuto. Tuttavia nell'intervallo 0-2 giorni tale rischio sale al 5.26% per i pazienti sottoposti ad EAC, pur evidenziando delle differenze in rapporto all'evento indice (2.74% per i TIA e 7.95% per gli ictus sottoposti ad EAC; 2.1% e 7.9% rispettivamente per i pazienti sottoposti a stenting)[5].

Questi dati sembrano confermare quanto riportato da Rantner et al. nel 2013, nella loro analisi di 2839 pazienti arruolati nei trials EVA-3S, SPACE e ICSS, sull'associazione temporale tra l'evento neurologico indice ed il rischio d'ictus o morte a 30 giorni dal trattamento con EAC e STC. In particolare gli autori hanno osservato una maggiore incidenza d'ictus e morte a 30 giorni nei pazienti sottoposti a STC rispetto a quelli sottoposti ad EAC (rispettivamente 7.7% vs 3.8%, RR 2.0, 95% CI 1.5-2.7). In relazione al timing, i valori dell'EAC rispetto

all'STC erano rispettivamente di 2.8% vs 9.4% per i pazienti trattati entro 7 giorni, di 3.4% vs 8.1% per quelli tra 8 e 14 giorni e di 4% vs 7.3% oltre i 14 giorni; confermando così un vantaggio dell'EAC effettuata entro 7 giorni rispetto ad un intervento più tardivo, laddove invece l'intervento di stenting risultava maggiormente rischioso nello stesso intervallo temporale[6].

Nell'ambito dell'analisi sul timing dell'intervento dalla letteratura emergono alcune indicazioni differenti nell'analisi di sottogruppi di pazienti. Sono state quindi effettuate delle ricerche dedicate per sottogruppo ed è stato possibile identificare per ciascun sottogruppo almeno una revisione sistematica qualitativamente accettabile, fatta eccezione per la valutazione della gravità del quadro neurologico come elemento valutativo decisionale, per il quale non è stato possibile reperire revisioni sistematiche o trial randomizzati, ma soltanto due studi prospettici di coorte.

In particolare Pini et al. hanno analizzato i risultati dell'EAC entro 14 giorni o entro 48 ore da un ictus stabile, in relazione alla GRANDEZZA DELLA LESIONE CEREBRALE, mostrando come il tasso d'ictus e morte fosse più alto nei pazienti sottoposti a EAC entro 48 ore rispetto ai 14 giorni (7.9% vs 5.4%, rispettivamente), con un rischio maggiore nei pazienti con lesione ischemica cerebrale ampia (volume >4000 mm^3 dato proveniente da una pubblicazione dello stesso gruppo citata nella metanalisi) e deficit neurologico severo. Inoltre sembra che i pazienti con un infarto emodinamico o dei territori di confine ("dell'ultimo prato") siano a maggior rischio di complicanze rispetto a quelli con una lesione ischemica territoriale[7].

Nella valutazione del GRADO DI DEFICIT NEUROLOGICO come parametro decisionale per il trattamento, in uno studio di coorte Bazan et al. hanno mostrato come questo sia in grado di influenzare l'outcome della rivascolarizzazione carotidea in urgenza/emergenza, riportando tassi accettabili di complicanze del 3% nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione entro 15 giorni che avevano un punteggio medio NIHSS di 6.6, puntualizzando come i migliori risultati siano ottenibili nei pazienti con un punteggio NIHSS inferiore a 10[8].

Anche un precedente studio prospettico di Capoccia et al. aveva evidenziato come l'intervento di EAC in urgenza non presentasse particolari rischi in pazienti con valori medi di NIHSS inferiori a 8, pur arrivando ad includere nella serie anche punteggi NIHSS fino a 22, purché l'eventuale presenza di una lesione ischemica cerebrale fosse adeguatamente identificata e valutata. In particolare una lesione di diametro massimo superiore ai 2.5 cm o comunque coinvolgente più di 1/3 dell'area d'irrorazione della corrispondente arteria cerebrale media controindicava una rivascolarizzazione carotidea in urgenza[9].

L'importanza del suddividere i pazienti e, quindi, l'indicazione al corretto timing della rivascolarizzazione, in base alla STABILITÀ DEL QUADRO NEUROLOGICO è stato analizzato in una revisione sistematica di Fereydooni et al. sui "crescendo TIA". Il rischio di complicanze neurologiche in questi pazienti viene riferito maggiore rispetto ai pazienti con un singolo episodio di TIA. Tuttavia la sola terapia medica non è in grado di assicurare un'adeguata prevenzione di nuovi eventi neurologici maggiori (ictus) che si verificano generalmente entro pochi mesi. L'intervento di EAC entro 48 ore combinato alla terapia medica è ritenuto quindi vantaggioso rispetto alla sola terapia medica, mentre l'intervento entro le 24 ore, non sembra aggiungere benefici o rischi significativi rispetto alle 48 ore (0.95, 95% CI, 0.4-2.2; P = 0.91). Gli autori concludono che -invece- l'intervento di stenting carotideo è riservato ai casi ritenuti ad alto rischio per la chirurgia "open"[10].

Di particolare importanza è il riconoscimento dell'aumentato RISCHIO DI RICORRENZA DI EVENTO NEUROLOGICO al procrastinarsi dell'intervento di rivascolarizzazione carotidea. Marnane et al. riportano nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica un tasso di ricorrenza d'ictus del 5.6% a 72 ore, del 5.6% a 7 giorni e dell'8.3% a 14 giorni, evidenziando così l'importanza dell'intervento più precoce possibile per minimizzare il rischio di recidiva[11]. Nella loro revisione sistematica su 2634 pazienti inclusi in 10 studi Tsantilas et al. riportano un tasso di recidiva di evento neurologico dopo un primo evento del 6.4%, 19.5% e 26.1% rispettivamente a 2-3, 7 e 14 giorni[12].

Numerose pubblicazioni hanno confrontato gli outcomes nell'EAC e nell'STC, come già evidenziato sopra. Batchelder et al. analizzano ancora i risultati, in termini di complicanze neurologiche (ictus e morte), dell'EAC e dell'STC in un sottogruppo di pazienti sintomatici operati entro 14 giorni dall'evento neurologico acuto. In una metanalisi su 2839 pazienti viene rilevato come l'STC presenti maggiori complicanze rispetto all'EAC nel paziente urgente, con dati peggiori per i pazienti operati entro 7 giorni dall'evento indice (9.4% in STC vs. 2.8% in EAC, OR 3.4, 95% CI 1.01-13.1; p 0.03). Tale inferiorità rispetto all'EAC permane comparando le due tecniche nell'intervallo di tempo 8-14 giorni (8.1% vs 3.4%, OR 2.42, 95% CI 1.0-5.7; p 0.04). Per contro l'EAC sembra avere risultati migliori se eseguita nei primi sette giorni con valori da 2.8% a 0.4% vs 3.4% per l'intervento eseguito tra 8 e 14 giorni[13].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

2.1. Nel paziente con singolo episodio di TIA e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea entro 7 giorni, ove possibile preferibilmente entro 48 ore, in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1 ++).*

2.2 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea tra 3 e 7 giorni in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 48 ore o dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).*

2.3 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo e vasta lesione cerebrale (maggiore di 4000 mm^3 o di 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media) o con trasformazione emorragica, e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico non è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale peggiora il decorso clinico *(Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1++).*

2.4 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto allo stenting carotideo migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).*

2.5 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore

intracranico é indicata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-).*

2.6 Nel paziente ad alto rischio chirurgico con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico il Panel degli esperti suggerisce di considerare come alternativa all'endoarterectomia lo stenting carotideo o la sola terapia medica ottimale *(Raccomandazione GPP).*

2.7 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare ulteriori studi di confronto tra endoarterectomia e stenting carotideo *(Raccomandazione per la ricerca).*

2.8 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea tra 50% e 99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni *(Raccomandazione per la ricerca).*

2.9 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni *(Raccomandazione per la ricerca).*

BIBLIOGRAFIA

1. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. “Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis”.Cochrane Database Syst Rev. 2020;9:CD001081.
2. 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-E225.
3. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. “Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease”.Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56:622-631.
4. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, Hendrikse J, Halliday A, Gregson J, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Mas JL, Brott TG, Fraedrich G; Carotid Stenosis Trialists’ Collaboration. “Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials”.Stroke. 2017;48:1580-1587.
5. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. “Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks”. Stroke. 2015;46:3423-36.
6. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. “The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms”.J VascSurg. 2013;57:619-626.
7. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Dieng M, Fronterrè S, Gallitto E, Mascoli C, Stella A, Gargiulo M. “Is size of infarct or clinical picture that should delay urgent carotid endarterectomy? A meta-analysis”.J CardiovascSurg (Torino). 2020;61:143-148.
8. Bazan HA, Zea N, Jennings B, Smith TA, Vidal G, Sternbergh WC 3rd. “Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke”. J Vasc Surg. 2015;62:1529-38.
9. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. “Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events”. J Vasc Surg. 2011;53:622-7.
10. Fereydooni A, Gorecka J, Xu J, Schindler J, Dardik A. “Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting for Patients With Crescendo Transient Ischemic Attacks: A Systematic Review”.JAMA Surg. 2019;154:1055-1063.
11. Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, Dolan E, Duggan J, Williams D, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. “Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy”.Neurology. 2011;77:738-43.
12. Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, Zimmermann A, Eckstein HH. “Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review”.J CardiovascSurg (Torino). 2015;56:845-52.
13. Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. “Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy”.Eur J VascEndovasc Surg. 2019;58:479-493.

QUESITO CLINICO

PICO 2. Nel paziente con ictus ischemico acuto sottoposto a trombolisi endovenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra 50-99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e con pervietà del circolo anteriore intracranico (P) l'intervento di rivascolarizzazione carotidea (endoarterectomia o stenting) (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

I dati della Letteratura Scientifica Internazionale provengono in gran parte da casistiche retrospettive monocentriche poco numerose, caratterizzate dall'estrema eterogeneità nella selezione dei pazienti, del timing procedurale, nonché della valutazione degli outcome di sicurezza ed efficacia ed infine della popolazione di comparazione, nello specifico pazienti sottoposti solo a trombolisi oppurepazienti sottoposti solo a trattamenti di rivascolarizzazione. Più in dettaglio solo 13 su 22 studi[1-13] precisano la gravità all'esordio dell'ictus con la NIHSS, 10 indicano con la stessa scala la variazione clinica dopo la trombolisi e prima del trattamento di rivascolarizzazione chirurgica[1,3,4-7,9,11-13] ed infine solo 12 riportano l'outcome clinico a medio o lungo termine[1,4,6,8,9-10,11-16]. Inoltre, bisogna specificare come le complicanze emorragiche intracraniche vengano codificate in maniera differente a seconda degli studi, ma soprattutto vengano ad essere rilevate soltanto radiologicamente, senza considerare l'impatto sull'outcome clinico. Infine le due casistiche più numerose provenienti dal database americano NIS[17] e dall'analisi aggregata dei registri di derivazione chirurgica vascolare danese, svedese e finlandese[18] rispettivamente non specificano il timing o considerano solo il rischio di recidiva a 30 giorni dalla procedura di rivascolarizzazione carotidea.

Partendo dai dati di storia naturale che indicano come il rischio di recidiva dopo un primo evento ischemico cerebrale sostenuto da una stenosi carotidea tra il 50 ed il 99% risulta essere pari al 5-8% a 48 ore, per poi salire al 17% a 72 ore, e rimanere sostanzialmente stabile a 7 giorni (8-22%) ed a 2 settimane (11-25%), il timing ottimale dell'EAC ricade nella maggioranza dei pazienti tra i 2 ed i 7 giorni dall'esordio di una sintomatologia neurologica non disabilitante, come già sottolineato dalle più recenti linee guida di estrazione neurologica[19]. Un solo studio ha valutato la percentuale di recidiva nei pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa in attesa di essere sottoposti al trattamento di rivascolarizzazione (5.5% a 4 giorni)[4]. Dunque in

questi pazienti il timing è ancora oggetto di dibattito, in quanto i dati di sicurezza ed efficacia sono discordanti, in particolare se prendiamo in considerazione le procedure effettuate entro 72 ore dalla trombolisi endovenosa. Analizzando i singoli casi descritti nei 22 lavori della letteratura scientifica, di cui è stato possibile valutare gli outcome, nei 1170 pazienti sottoposti ad EAC, indipendentemente dal timing della chirurgia, la percentuale di recidiva, si attesta al 5.3%, la trasformazione emorragica occorre nel 2.5% per l'EAC (su 968 pazienti); mentre la mortalità risulta essere del 2.7% per l'EAC (su 1163 pazienti). L'infarto miocardico acuto si verifica nello 0.6% (su 345 pazienti). Infine il 77% dei pazienti trattati ha un buon outcome a 90 giorni, rappresentato da un punteggio alla scala modificata di Rankin inferiore o pari a 2: tuttavia tale dato viene riportato soltanto per 222 pazienti. Considerando -invece- i 476 sottoposti a STC, sempre indipendentemente dal timing procedurale, il tasso di recidiva è del 4.8%, quello di trasformazione emorragica del 5.2%, la mortalità del 14.7% ed infine non sono stati rilevati infarti miocardici acuti.

Se valutiamo solo i 476 pazienti trattati entro 14 giorni dalla trombolisi, quasi esclusivamente sottoposti ad EAC, la percentuale di recidiva è del 3.4%, quella di trasformazione emorragica dell'1.3% (su 270 pazienti) e la mortalità del 3.9% (su 456 pazienti); mentre l'occorrenza di infarto miocardico acuto si attesta allo 0.4% (su 230 pazienti).

Le revisioni sistematiche, presenti in letteratura, che considerano pazienti trattati entro 14 giorni, ma anche con trombolisi intra-arteriosa, valutano outcome differenti, ma sostanzialmente identificano una percentuale di trasformazione emorragica tra il 2.6% ed il 7% ed una percentuale di ictus/morte a 30 giorni tra il 3.9% ed il 4.9%[9,20-22].

Nonostante quanto appena detto, gran parte della Letteratura è concorde nel ritenere i trattamenti di rivascolarizzazione sicuri se effettuati ad almeno 6 giorni dalla terapia trombolitica, in quanto, pur avendo l'rtPA una breve emivita, il rischio emorragico arriva fino a 72 ore per l'effetto prolungato sul sistema coagulativo[23] e per un effetto diretto sulla permeabilità della barriera emato-encefalica[24]. Il trattamento chirurgico entro 48 ore dalla trombolisi endovenosa determina –invece- un incremento statisticamente non significativo di ictus correlato all'EAC, inteso non solo come ictus ischemico peri o post-operatorio, ma anche come trasformazione emorragica secondaria a sindrome da iperperfusione (aOR 1.02; IC 95% 0.99-1.04). Sulla base dell'analisi multivariata, l'unico fattore predittivo risultava -però- essere l'abitudine tabagica al momento dell'ictus (aOR 21.82; IC 95% 1.08-439.58) [4].

Nel porre l'indicazione e nel decidere il timing della rivascolarizzazione di una stenosi carotidea extracranica residua dopo trattamento trombolitico endovenoso, oltre al grado di stenosi carotidea, che, secondo tutti gli studi, deve essere superiore al 50% (criterio NASCET), vanno valutati anche:

a) la condizione clinica neurologica del paziente dopo il trattamento trombolitico, possibilmente espressa tramite la scala di valutazione dell'ictus più utilizzata in letteratura, ovvero la NIHSS, ma comunque, in ogni caso distinguere tra ictus lieve o "minor stroke", ictus moderato, ictus severo ed ictus molto severo, con indicazione alla rivascolarizzazione carotidea in caso di ictus lieve o moderato e, per quanto riguarda l'ictus severo solo in casi selezionati ed ancora da definire meglio in futuro;
b) il quadro di neuroimmagine cerebrale con TC cerebrale o RM encefalo[5] a 24 ore dopo trombolisi endovenosa per valutare l'estensione della lesione ischemica cerebrale e l'eventuale presenza di trasformazione emorragica, con indicazione alla rivascolarizzazione carotidea in caso di lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale ed in assenza di trasformazione emorragica;
c) la pervietà del circolo cerebrale anteriore ricanalizzato dopo terapia trombolitica che costituisce un'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea.

Per quanto riguarda il timing della rivascolarizzazione di una stenosi carotidea extracranica residua dopo trattamento trombolitico endovenoso, pur sottolineando che la maggioranza dei pazienti trattati negli studi presentava una condizione clinica stabile, sembra proponibile una rivascolarizzazione carotidea ad almeno 72 ore dopo la trombolisi endovenosa, qualora il deficit neurologico sia lieve o moderato, ed in assenza di una lesione ischemica che coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale o di trasformazione emorragica all'imaging cerebrale di controllo a 24 ore con TC cerebrale o RM encefalo[20].

In caso di deficit neurologico severo il Panel degli esperti ritiene che potrebbe essere utile selezionare i pazienti con metodiche avanzate di neuroimmagine come la Risonanza Magnetica encefalica o la TC cerebrale perfusionale (pCT), per decidere di trattare precocemente, ovvero entro 7 giorni dalla trombolisi endovenosa, solo in presenza di un core ischemico piccolo (indice di danno irrecuperabile) associato ad un'ampia penombra (quota di parenchima cerebrale salvabile). Tuttavia circa le dimensioni del cosiddetto "mismatch tra core e penombra" non vi sono dati a riguardo nella Letteratura specifica, pertanto l'eventuali indicazioni in proposito

(core ischemico inferiore ai 30 mL e penombra maggiore almeno del 20% rispetto al core ischemico) potrebbero derivare solo da studi con finalità differenti[25-28].

In caso di occlusione acuta isolata dell'arteria carotide interna extracranica i pochi dati non consentono di trarre una conclusione[12-13,29]: infatti i dati di letteratura, peraltro estremamente eterogenei, in relazione alla concomitante presenza di un'occlusione intracranica ed all'eziologia dell'evento occlusivo, sostengono che la trombolisi sistemica è associata ad un basso tasso di ricanalizzazione associato ad una ridotta percentuale di pazienti che raggiungono l'indipendenza funzionale[30]. Sembrano essere promettenti i trattamenti di rivascolarizzazione in acuto, anche supportati da una valutazione iniziale con pTC cerebrale, soprattutto per la buona percentuale di ricanalizzazione riportata[13]. I pazienti con occlusione persistente dopo il trattamento iniziale andrebbero nuovamente studiati, in quanto il Dutch Acute Stroke Study (DUST) ha documentato come all'angio-TC di follow-up a 7 giorni, 1/6 dei pazienti con un'iniziale occlusione sintomatica dell'arteria carotide interna extracranica presentava poi una stenosi severa, potenzialmente trattabile con EAC oppure STC[31].

Infine anche la tecnica procedurale, nonché il supporto anestesiologico, il trattamento intra-procedurale con anti-trombotici (eparina per EAC o doppia antiaggregazione per STC) e la gestione della pressione arteriosa nel decorso post-procedurale, hanno la loro rilevanza per la decisione terapeutica e sul raggiungimento degli outcome, ma per l'estrema eterogeneità dei dati non è possibile porre alcun suggerimento specifico.

In conclusione, le Revisioni Sistematiche[9,20-22] e gli Studi di Coorte[1-8,10-18,29,32-34] inseriti in quest'analisi della Letteratura Scientifica Internazionale sono concordi nel considerare il trattamento chirurgico di rivascolarizzazione carotidea extracranica in acuto dopo terapia trombolitica endovenosa più efficace rispetto alla sola terapia medica, nel ridurre il rischio di recidiva a breve e medio termine nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea residua superiore al 50% (criterio NASCET) e pervietà del circolo cerebrale anteriore. Inoltre, tutta la Letteratura esaminata valuta in maniera univoca tale trattamento parimenti sicuro rispetto alla sola terapia medica, per quanto attiene il rischio di complicanze emorragiche e cardiovascolari a breve e medio termine nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea residua superiore al 50% (criterio NASCET) dopo trombolisi endovenosa e con pervietà del circolo cerebrale anteriore. Generalmente, è consigliato procedere con il trattamento, se indicato, ad almeno 72 ore dalla trombolisi endovenosa, ma preferibilmente entro i primi 7 giorni dall'evento nei pazienti con buona ripresa neurologica ed assenza di segni di trasformazione

emorragica della lesione ischemica cerebrale. I pochi dati non consentono di trarre analoghe conclusioni per quanto attiene lo STC, limitando così tale trattamento di rivascolarizzazione, seppur promettente anche nella fase acuta di un evento ischemico cerebrale carotide-correlato, ai casi ad elevato rischio chirurgico.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

2.10 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neurommagine, l'endoarterectomia carotidea è indicata entro 14 giorni dal trattamento trombolitico in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore. livello di evidenza 2+).*

2.11 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale ed inoltre tra endoarterectomia carotidea entro 72 ore e dopo 72 ore dalla trombolisi *(Raccomandazione per la ricerca).*

2.12 Il Panel degli esperti suggerisce che l'indicazione al trattamento di rivascolarizzazione carotidea extracranica per stenosi residua correlata all'evento ischemico dopo trombolisi intravenosa venga definita in stretta collaborazione tra il chirurgo vascolare ed il neurologo vascolare e poi condivisa con il paziente e inoltre che il monitoraggio continuo post-operatorio sia effettuato in Stroke Unit e/o da personale dedicato *(Raccomandazione GPP).*

2.13 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo cerebrale anteriore, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale *(Raccomandazione per la ricerca).*

2.14 È raccomandato effettuare studi sull'affidabilità delle metodiche avanzate di neuroimmagine, quali la TC cerebrale perfusionale o la Risonanza Magnetica Encefalica con sequenze in diffusione e perfusione, per la selezione del paziente da sottoporre dopo trombolisi intravenosa a intervento di rivascolarizzazione precoce per una stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico con pervietà del circolo anteriore intracranico (*Raccomandazione per la ricerca*).

BIBLIOGRAFIA

1. C Azzini, M Gentile, A De Vito, L Traina, E Sette, E Fainardi, F Mascoli, I Casetta. “Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis”. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;51:482-486.
2. H A Bazan, N Zea, B Jennings, T A Smith, G Vidal, W C Sternbergh 3rd “Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke”. J Vasc Surg 2015;62:1529-38.
3. W Fortin, M Chaput, S Elkouri, N Beaudoin, J F Blair. “Carotid endarterectomy after systemic thrombolysis in a stroke population”. J Vasc Surg 2020;71:1254-1259.
4. P Ijäs, E Aro, H Eriksson, P Vikatmaa, L Soinne, M Venermo. “Prior Intravenous Stroke Thrombolysis Does Not Increase Complications of Carotid Endarterectomy”. Stroke 2018;49:1843-1849.
5. L Koraen-Smith, T Troëng, M Björck, B Kragsterman, C-M Wahlgren, Swedish Vascular Registry and the Riks-Stroke Collaboration. “Urgent Carotid Surgery and Stenting May Be Safe After Systemic Thrombolysis for Stroke”. Stroke 2014;45:776-780.
6. Gunka I, Krajickova D, Lesko M, Renc O, Raupach J, Jiska S, Lojik M, Chovanec V, Maly R. “Safety of Early Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke”. Ann Vasc Surg 2017;44:353-360.
7. A K Vellimana, C K Yarbrough, S Blackburn, R G Strom, T K Pilgram, J-M Lee, R L Grubb Jr, K M Rich, M R Chicoine, R G Dacey Jr, C P Derdeyn, G J Zipfel. “Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy is an independent risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy”. Neurosurgery 2014;74:254-61.
8. G Leseche, J-M Alsac, R Houbbalah, Y Castier, F Fady, M Mazighi, P Amarenco. “Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients”. J VascSurg 2012;55:701-7.
9. Y P Yong, J Saunders, S Abisi, N Sprigg, K Varadhan, S MacSweeney, N Altaf. “Safety of carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischemic stroke”. J Vasc Surg 2013;58:1671-7.
10. C M McPherson, D Woo, P L Cohen, A M Pancioli, B M Kissela, J A Carrozzella, T A Tomsick, M Zuccarello. “Early Carotid Endarterectomy for Critical Carotid Artery Stenosis After Thrombolysis Therapy in Acute Ischemic Stroke in the Middle Cerebral Artery”. Stroke 2001;32:2075-2080.
11. F Sallustio, G Koch, A Rocco, C Rossi, E Pampana, R Gandini, A Meschini, M Diomedi, P Stanzione, S Di Legge. “Safety of Early Carotid Artery Stenting after Systemic Thrombolysis: A Single Center Experience”. Stroke Res Treat 2012:391538.
12. S Son, D S Choi, M K Oh, S-K Kim, H Kang, K-J Park, N-C Choi, O-Y Kwon, B H Lim. “Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience”. J NeuroInterv Surg 2014;7:238-244.
13. V Beneš 3rd, P Buchvald, S Klimošová, Z Eichlová, P Suchomel. “Acute extracranial occlusion of the internal carotid artery: emergent surgery remains a viable option”. Acta Neurochir 2014;156:901-8.
14. G Deiana, A Baule, P Dalla Caneva, G Genadiev Georgiev, JS Cabrera Morales, A Manca, S Camparini. “Can Carotid Endarterectomy be Performed Safely within 14 days after Intravenous Thrombolysis for Acute Stroke?” Ann Vasc Surg 2020;66:385-389.
15. L K Rathenborg, L P Jensen, N Baekgaard, T V Schroeder. “Carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemic attack: is it safe?” Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;45:573-7.
16. B Barroso, B Laurens, S Demasles, M Faik, G Ledoyer. “Early carotid artery endarterectomy after intravenous thrombolysis therapy”. Int J Stroke 2013;8:E28.
17. A K Vellimana, C W Washington, C K Yarbrough, T K Pilgram, B L Hoh, C P Derdeyn, G J Zipfe. “Thrombolysis is an Independent Risk Factor for Poor Outcome After Carotid Revascularization”. Neurosurgery 2018;83:922-930.

18. L K Rathenborg, M Venermo, T Troëng, L P Jensen, P Vikatmaa, C Wahlgren, P Ijäs, M Björck, B Kragsterman “Editor's choice - Safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: a case-controlled multicentre registry study”. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:620-5.

19. W J Powers, A ARabinstein, T Ackerson, O M Adeoye, N C Bambakidis, K Becker, J Biller, M Brown, B M Demaerschalk, B Hoh, E C Jauch, C S Kidwell, T M Leslie-Mazwi, B Ovbiagele, P A Scott, K N Sheth, A M Southerland, D V Summers, D L Tirschwell, on behalf of the American Heart Association Stroke Council “Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke”. Stroke 2019;50:e344-e418.

20. C J Brinster W C Sternbergh 3rd. “Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis”. J Cardiovasc Surg (Torino) 2020;61:149-158.

21. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. “Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks”. Stroke 2015;46:3423-36.

22. R. Mandavia, M I Qureshi, B Dharmarajah, K Head, A H Davies. “Safety of Carotid Intervention Following Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke”. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:505-512.

23. K Fassbender, C E Dempfle, O Mielke, A Schwartz, M Daffertshofer, C Eschenfelder, M Dollman, M Hennerici “Changes in Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acute Ischemic Stroke Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator”. Stroke 1999;30:2101-4.

24. D Vivien, M Gauberti, A Montagne, G Defer, E Touzé “Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence” Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2011;31:2119–2134.

25. G W Albers, M P Marks, S Kemp, S Christensen, J P Tsai, S Ortega-Gutierrez, R A McTaggart, M T Torbey, M Kim-Tenser, T Leslie-Mazwi, A Sarraj, S E Kasner, S A Ansari, S D Yeatts, S Hamilton, M Mlynash, J JHeit, G Zaharchuk, S Kim, J Carrozzella, Y YPalesch, A M Demchuk, R Bammer, P W Lavori, J P Broderick, M G Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators “Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging” N Engl J Med 2018;378:708-18.

26. R G Nogueira, A P Jadhav, D C Haussen, A Bonafe, R F Budzik, P Bhuva, D R Yavagal, M Ribo, C Cognard, R A Hanel, C A Sila, A E Hassan, M Millan, E I Levy, P Mitchell, M Chen, J D English, Q A Shah, F L Silver, V M Pereira, B P Mehta, B W Baxter, M G Abraham, P Cardona, E Veznedaroglu, F R Hellinger, L Feng, J F Kirmani, D K Lopes, B T Jankowitz, M R Frankel, V Costalat, N A Vora, A J Yoo, A M Malik, A J Furlan, M Rubiera, A Aghaebrahim, J-M Olivot, W G Tekle, R Shields, T Graves, R J Lewis, W S Smith, D S Liebeskind, J L Saver, T G Jovin for the DAWN Trial Investigators. “Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct”. N Engl J Med 2018;378:11-21.

27. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Dieng M, Fronterrè S, Gallitto E, Mascoli C, Stella A, Gargiulo M. “Is size of infarct or clinical picture that should delay urgent carotid endarterectomy? A meta-analysis”.J Cardiovasc Surg (Torino). 2020;61:143-148.

28. A. Nordanstig, L. Rosengren, S. Strömberg, K. Österberg, L. Karlsson, G. Bergström, Z. Fekete, K. Jood. “Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study”. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017;54:278-286.

29. B T Weis-Müller, R Huber, A Spivak-Dats, B Turowski, M Siebler, W Sandmann. “Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: Reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging”. J Vasc Surg 2008;47:752-9.

30. K Malhotra, N Goyal, G Tsivgoulis. “Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, Diagnosis, and Management”. Curr Atheroscler Rep 2017;19:41. doi: 10.1007/s11883-017-0677-7.

31. Luitse MJ, Velthuis BK, Dauwan M, Dankbaar JW, Biessels GJ, Kappelle LJ; Dutch Acute Stroke Study Group “Residual high-grade stenosis after recanalization of extracranial carotid occlusion in acute ischemic stroke”. Stroke. 2015;46:12-5.

32. J E M Crozier, J Reid, G H Welch, K W Muir, W P Stuart. “Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke”. British Journal of Surgery 2011;98:235–238.

33. P S K Paty, G L Bernardini, M Mehta, P J Feustel, K Desai, S P Roddy, R C Darling III. “Standardized protocols enable stroke recognition and early treatment of carotid stenosis”. J Vasc Surg 2014;60:85-91.

34. N Ahmed, D Kelleher, M Madan, S Sochart, and G A Antoniou. “Carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischaemic stroke”. Vasa 2017;46:116-120.

CAPITOLO 3
STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

D. Giannandrea, J. Lanza, G. Pagliariccio

DEFINIZIONE DI STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA

Per convenzione derivata dai tradizionali studi clinici, una stenosi carotidea si definisce asintomatica se non si é mai verificato nel paziente alcun episodio ischemico cerebrale o retinico congruo oppure se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente oltre i 6 mesi precedenti. Tuttavia il Panel degli esperti, dal momento che suggerisce di considerare e definire sintomatica una stenosi carotidea se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente massimo nei tre mesi precedenti, sulla base di revisioni, analisi e confronto di sottogruppi degli stessi studi clinici presi in considerazione per la stesura di questa Linea Guida (vedi Capitolo 1), di conseguenza suggerisce anche di definire asintomatica una stenosi carotidea non sintomatica, quindi se non si é mai verificato nel paziente alcun episodio ischemico cerebrale o retinico congruo oppure se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente oltre i 3 mesi precedenti (vedi Capitolo 1 - Raccomandazione GPP 1.9).

PREMESSA

Per la ricerca in letteratura il Panel degli esperti ha comunque fatto riferimento alla definizione convenzionale di stenosi carotidea asintomatica per la quale nel paziente non si é mai verificato alcun episodio ischemico cerebrale o retinico congruo con la stenosi oppure l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo con la stenosi si è verificato nel paziente oltre i 6 mesi precedenti.

Partendo da questa Definizione e Premessa, il Panel degli esperti ha posto e elaborato il seguente Quesito Clinico:

QUESITO CLINICO

PICO 1. Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica (P) l'endoarterectomia (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'indicazione chirurgica nei soggetti con stenosi carotidea asintomatica resta ancora oggi senz'altro più discussa rispetto a quella nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica. Lo studio ACAS[1] ha mostrato i primi dati di beneficio dell'EAC in soggetti con stenosi carotidea uguale o superiore al 60% (valutata con il metodo NASCET) "asintomatici". Tale dizione – e il beneficio dimostrato dallo studio – copre tuttavia sia coloro che non avevano mai avuto un sintomo ischemico cerebrale o oculare specifico e congruo con il lato della stenosi, sia coloro in cui tale sintomo si era verificato oltre i 6 mesi precedenti (come da convenzione nel NASCET e nell'ECST).

Questo beneficio si è mostrato però solo dopo il secondo anno di follow-up ed è risultato più significativo a cinque anni dall'intervento, e solo alla condizione di un tasso di complicanze perioperatorie (per convenzione fino a 1 mese dall'intervento) gravi (ictus invalidanti o morte) inferiore al 3%. A 5 anni la riduzione significativa di eventi gravi (ictus invalidanti o morte) è risultata pari al 2.6% (NNT=38) e quella relativa agli ictus non disabilitanti pari al 5.9% (NNT=17).

Basandosi sui risultati dello studio ACAS una Review di Linee Guida e il Consensus Statement Multidisciplinare della National Stroke Association[2], hanno confermato una precedente raccomandazione dell'American Heart Association per l'indicazione all'EAC in lesioni carotidee asintomatiche di almeno 60% di stenosi con un rischio perioperatorio di complicanze gravi (morte, ictus) accettabile inferiore al 3%. È altrettanto vero però che una metanalisi[3] condotta su cinque studi con 2440 pazienti con stenosi carotidea asintomatica superiore al 50%, ha concluso che l'EAC per stenosi asintomatiche riduce sì l'incidenza di ictus ipsilaterale, ma con basso beneficio assoluto (rischio assoluto 4.7% a 3 anni per il gruppo chirurgico vs 7.4% per il gruppo medico; riduzione assoluta di rischio 2.7%; NNT 37). Pertanto non dovrebbe essere raccomandata routinariamente, ma identificando i sottogruppi ritenuti ad alto rischio.

A pressoché identica conclusione è giunta una successiva revisione Cochrane[4], nella quale sono stati valutati quattro studi, per un totale di 2203 pazienti (rischio assoluto 4.9% a 3 anni per il gruppo chirurgico vs 6.8% per il gruppo medico; riduzione assoluta di rischio 1.9%; NNT 52).

Sono d'altronde ben note le controversie documentate in letteratura sul trattamento chirurgico delle stenosi carotidee asintomatiche e sullo stesso studio ACAS, verso il quale le principali critiche mosse sono state[5-9]:

il beneficio chirurgico per le donne è stato molto meno evidente che per gli uomini (probabilmente per il maggior rischio perioperatorio nelle donne);

la riduzione del rischio di ictus è stata indipendente dal grado di stenosi e dalla condizione della carotide controlaterale;

ben 19 procedure chirurgiche si sono dimostrate necessarie per prevenire 1 ictus (solo 5-6 richieste per prevenire 1 ictus nei sintomatici);

il modello proposto di screening non invasivo con Doppler a onda continua (continuouswave, CW) nella popolazione, adottato nello studio, non sembra proponibile nella realtà per il rapporto costo/beneficio sfavorevole e per la scarsa affidabilità della metodica;

molti studi dimostrano che il decorso naturale dei pazienti con stenosi carotidea asintomatica prevede un rischio di ictus non disabilitante ed un più basso rischio, comunque non trascurabile, di ictus disabilitante senza sintomi premonitori, stimato in letteratura inferiore al 5% per anno (2% per anno nello studio ACAS e 25% a 5 anni nello studio ECST per la stenosi controlaterale asintomatica >90% equivalente a >80% con metodo ACAS-NASCET);

facendo riferimento alla prognosi a lungo termine, il rischio annuale di ictus ipsilaterale in pazienti con stenosi asintomatica rimane comunque nell'ordine del 2% mentre si osserva un maggior rischio di infarto miocardico e di morte vascolare non correlata ad ictus, che richiede un intervento medico globale di prevenzione;

è opportuno individuare i sottogruppi di pazienti con stenosi carotidea asintomatica che sono a maggior rischio di ictus ipsilaterale e i dati emergenti da alcuni lavori e in particolare dall'ACSRS indicano che, oltre al grado di stenosi, è importante considerare la tipologia della placca carotidea (rischio più elevato per paziente con placca soft, disomogenea, instabile). In questi sottogruppi lo svantaggio della sola terapia medica e il beneficio della chirurgia risulterebbero ancora più netti;

è altrettanto vero che vengono studiati – ma non vi sono ad oggi modelli validati – diversi modelli di screening nella popolazione in prevenzione primaria per la diagnosi precoce della stenosi carotidea asintomatica analizzandone il rapporto costo/beneficio, comprendendo anche il costo/beneficio dell'eventuale intervento chirurgico quando ritenuto opportuno.

Inoltre, secondo una ri-analisi[10] dei dati dello studio NASCET, il 45% circa degli ictus osservati durante il follow-up dei pazienti che avevano una stenosi carotidea asintomatica alla prima valutazione non era attribuibile alla lesione carotidea. Questi dati implicherebbero perciò una sovrastima del beneficio assoluto dell'EAC nella prevenzione dell'ictus, in soggetti con stenosi carotidea asintomatica.

Anche l'ACST[11] (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) di più recente pubblicazione rispetto all'ACAS conferma il netto beneficio (anche se modesto in termini di riduzione assoluta di rischio) della chirurgia nei confronti della terapia medica conservativa in pazienti di età inferiore a 75 anni con stenosi carotidea asintomatica uguale o superiore al 70% (equivalente a metodo NASCET e metodica EcocolorDoppler), includendo un tasso di complicanze perioperatorie (morte e ogni tipo di ictus) pari a 3.0% (95% CI 2.4-3.9). Anche per l'ACST tale beneficio della chirurgia si è mostrato però solo a 5 anni dall'intervento con dimezzamento statisticamente significativo di incidenza di ictus in caso di EAC (4.1% versus 10.0% a 5 anni - ARR 5.9%, 95% CI 4.0-7.8 pari a 1.2% circa all'anno). Secondo l'opinione comune degli stessi autori le curve osservazionali a 5 anni di follow-up avrebbero suggerito un ulteriore guadagno del beneficio chirurgico per un ipotetico periodo di follow-up maggiore.

L'analisi dei sottogruppi dell'ACST a 5 anni di follow-up ha mostrato un vantaggio della chirurgia:

a. sia negli uomini (con significatività statistica) sia nelle donne (senza significatività statistica) mentre l'ACAS non mostra alcun beneficio della chirurgia nelle donne. Valutando i dati combinatidi ACAS e ACST, il beneficio della chirurgia nelle donne sembra essere significativamente inferiore che negli uomini, se pure con la cautela necessaria nell'analisi di sottogruppi non pianificati;

b. maggiore in caso di ipercolesterolemia, minore ma significativo anche in caso di normo-colesterolemia;

c. con significatività statistica sia per stenosi inferiori a 80% che per stenosi tra 80% e 99%, mentre l'ACAS mostra scarso beneficio della chirurgia per stenosi serrate;

d. per pressione arteriosa sistolica maggiore di 160 mm Hg, senza differenza statisticamente significativa;

e. per placche ecograficamente di tipo soft, senza differenza statisticamente significativa;

f. per presenza di diabete mellito, di ischemia miocardica, di occlusione carotidea controlaterale, di sintomi controlaterali, di intervento controlaterale, senza differenze statisticamente significative.

Non è da sottovalutare inoltre un altro dato dell'ACST secondo il quale la chirurgia comporterebbe una riduzione di incidenza di ictus carotidei prevalentemente omolaterali ma anche in parte di ictus carotidei controlaterali. L'esclusione di questo dato, come sottolineato dagli stessi autori, comporterebbe probabilmente un sottodimensionamento del beneficio della chirurgia.

Una revisione Cochrane sull'efficacia dell'EAC nella stenosi asintomatica portava quindi alle seguenti conclusioni[4]:

a. malgrado un rischio perioperatorio di ictus e di morte di circa il 3%, la EAC riduce il rischio assoluto di ictus (ipsilaterale, ma anche controlaterale) dell'1% per anno nei primi anni dopo l'intervento;

b. la riduzione potrebbe essere maggiore con un follow-up più lungo;

c. se il tasso di complicanze maggiori perioperatorie fosse più elevato, ogni beneficio della chirurgia si annullerebbe (è peraltro verosimile che il reale tasso di complicanze, oggi, nei migliori Centri italiani, sia più basso, e che il beneficio sia tanto maggiore quanto più si riduce questo tasso rispetto al 3%);

d. le donne sembrano non giovarsi tanto dell'intervento, ma questa tendenza potrebbe essere smentita da un follow-up più lungo;

e. i dati sul fattore età non sono chiari, e mancano informazioni sufficienti sul fattore grado di stenosi;

f. appare quindi prioritario acquisire nuovi dati, prolungando il follow-up e includendo nuovi pazienti negli studi in corso.

Di recente sono stati riportati i seguenti dati di follow up dell'ACST a dieci anni[12]. Il rischio di ictus per EAC e terapia medica è stato pari a 10.8% per l'EC e pari a 16.9% per la terapia medica (ARR 6.1%, 2.7-9.4; ratio of stroke incidence rates 0.54, 95% CI 0.43-0.68, p<0.0001).

Combinando gli eventi peri-operatori e l'incidenza di ictus il rischio netto è stato pari a 13.4% per l'EAC e pari a 17.9% per la terapia medica (ARR 4.6%, 1.2-7.9).

L'analisi dei sottogruppi ha mostrato un netto beneficio della chirurgia sia nei maschi che nelle femmine di età inferiore a 75 anni all'arruolamento e scarso beneficio in caso di età superiore.

Nel commento degli autori il beneficio della chirurgia in futuro potrà dipendere dal rischio delle lesioni carotidee non operate sempre più ridotto dal successo della terapia medica, dal rischio chirurgico che potrà differire da quello dello studio (3% circa) e dalla spettanza di vita del paziente almeno superiore a 5 anni.

Per quanto riguarda l'analisi per l'individuazione dei sottogruppi di pazienti più a rischio con stenosi carotidea asintomatica, che potrebbero quindi beneficiare maggiormente della chirurgia, ulteriori dati significativi derivano dall'ACSRS (Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke) che controlla 1500 pazienti in terapia medica seguiti per almeno 5 anni, mediante follow-up semestrale, e sta valutando l'incidenza di ictus e morte[13]. Tali pazienti, portatori di stenosi carotidea asintomatica, sono stati divisi in due gruppi: stenosi 50%-70% e stenosi 71%-99% (metodo NASCET). e in ulteriori sottogruppi in base alla tipologia della placca carotidea (ecogenicità e disomogeneità) studiata mediante elaborazione computerizzata delle immagini ecografiche della stessa (in una scala dal tipo 1 soft al tipo 5 hard). L'obiettivo principale dello studio era in origine quello di selezionare i criteri per identificare il sottogruppo di pazienti con stenosi carotidea asintomatica a più alto rischio, cioè con incidenza annuale di ictus almeno del 4%. Sono stati già studiati 1115 pazienti ad un primo follow-up medio di 37 mesi e il 94% degli eventi si è verificato in pazienti con placca di tipo 1-3. Inoltre il tasso di incidenza di ictus è stato del 2% per anno nei pazienti con placca di tipo 1-3 e notevolmente inferiore, cioè dello 0,14% per anno, in quelli con placca di tipo 4-5, indipendentemente dal grado di stenosi[14]. È stata riscontrata anche una relazione tra grado di stenosi e incidenza di evento ischemico, lineare adottando il metodo ECST e a forma di S adottando il metodo NASCET, ma ancor più sono stati riconosciuti come predittori indipendenti di rischio il grado di stenosi con metodo ECST (RR 1.6; IC95 1.21-2.15), una storia di TIA controlaterale (RR 3.0; IC95 1.90-4.73) e la creatininemia superiore a 85 micromol/L (RR 2.1; IC95 1.23-3.65). La combinazione di questi tre fattori di rischio ha identificato il sottogruppo a più alto rischio di evento ischemico cerebrale (tasso di eventi per anno 7.3% e tasso di ictus per anno 4.3%)[15].

La recente meta-analisi di Kamtchum-Tatuene[16] ha ulteriormente confermato come le cosiddette placche a rischio siano le maggiori responsabili di eventi ischemici ipsilaterali alla stenosi carotidea stessa. Considerando le placche a rischio quelle con neovascolarizzazione, ecolucenti o con core necrotico ad alto contenuto lipidico, i risultati dello studio hanno comprovato che l'incidenza di eventi ischemici ipsilaterali è stata significativamente più elevata rispetto a quelle non ad alto rischio: 4.3 rispetto ad 1.2 eventi per 100 persone per anno.

Nel contesto della valutazione della stenosi carotidea asintomatica non bisogna comunque dimenticare l'importanza del grado di stenosi: la recente review del gruppo di Oxford[17] ci conferma nuovamente come la severità del grado di stenosi comporti comunque un più alto rischio di eventi ischemici cerebrali con differenze statisticamente significative fra pazienti con stenosi fra 50-79% ed 80-99% ($p<0.001$).

Per ciò che concerne la terapia medica uno studio prospettico[18] ha mostrato come un trattamento più intensivo possa notevolmente ridurre l'incidenza di eventi cardio-cerebro-vascolari e di episodi di microembolia cerebrale al TC doppler in pazienti con stenosi carotidea asintomatica. La conclusione degli autori è stata che i pazienti con stenosi carotidea asintomatica emodinamicamente significativa dovrebbero perseguire una terapia medica intensiva e dovrebbero essere indirizzati alla terapia chirurgica solo quelli con dimostrata microembolia cerebrale al TC doppler oppure quelli senza microembolia cerebrale ma con rischio di complicanze peri-operatorie gravi cardio-cerebrali inferiori a 1%.

Anche una revisione sistematica[19] ha dimostrato il progresso dagli anni '80 ad oggi dei risultati della terapia medica in studi di coorte in pazienti con stenosi carotidea asintomatica superiore a 50% secondo criterio NASCET in termini di riduzione di rischio di ictus omolaterale e di ogni tipo di ictus, in grado di sovrapporsi fino ad annullare il beneficio della chirurgia. La conclusione è stata che la miglior prevenzione in questi casi è la miglior terapia medica, finché non è possibile identificare quei pazienti a più alto rischio che potrebbero beneficiare della chirurgia.

Le stesse conclusioni sono confermate anche nello studio non randomizzato di coorte più recente di Keyhani[20] che rileva come la BMT sia una scelta accettabile per pazienti con stenosi carotidea asintomatica.

Anche Pini[21] nella sua review evidenzia come il rischio di stroke in pazienti con stenosi carotidea asintomatica > 70% NASCET trattata mediante terapia medica permanga costantemente basso (1.7%).

Nonostante queste evidenze le recenti metanalisi di Galyfos[22], Barkat[23], Bisacco[24] e Volkers[25] esprimono un giudizio unanime evidenziando in modo chiaro come l'endoarterectomia carotidea abbia un beneficio sulla terapia medica nella prevenzione a lungo termine degli eventi cerebro-vascolari (TIA/stroke) in soggetti con stenosi carotidea > 70% NASCET. In particolare, Galyfos[22] riporta risultati statisticamente significativi su un campione di 8771 pazienti con stenosi carotidea asintomatica (chirurgia verso terapia medica: OR=0.46; CI 95% [0.361–0.596]; $P<0.0001$). Anche Barkat[23] segnala che la chirurgia, rispetto alla BMT, riduce la

probabilità di mortalità a lungo termine (OR 0.70, 95% CI 0.43, 1.12) e di stroke ipsilaterale (OR 0.59 95% CI 0.50, 0.71). Analogamente a quanto già evidenziato in passato gli autori sottolineano che andranno identificati dei sottogruppi di pazienti a più alto rischio di stroke per individuare la popolazione di pazienti a più alto beneficio per la chirurgia.

Per ottenere risposte a questi quesiti erano molto alte le aspettative riguardo ai risultati del trial SPACE 2[26] che metteva a confronto le tre strategie terapeutiche (terapia medica, chirurgia e stenting) nel trattamento della stenosi carotidea asintomatica < 70% ECST, ma la prematura chiusura dello stesso a causa dei lenti tempi di randomizzazione non ha permesso di ottenere risultati statisticamente significativi che potessero dimostrare una superiorità significativa di un trattamento rispetto agli altri.

L'analisi dei risultati a breve termine rimane tuttora un capitolo aperto alla discussione: nei lavori più recenti vengono confermate le conclusioni già note secondo le quali la terapia medica dimostra migliori performance rispetto alla chirurgia che è gravata da rischi peri-procedurali (OR=3.43; CI 95% [1.810-6.510]; P=0.0002) (Galyfos)[22] quali TIA/stroke, morte cardiovascolare, sanguinamento locale, lesione dei nervi cranici.

Queste rilevazioni convalidano le tesi già espresse in passato secondo le quali la chirurgia della stenosi carotidea asintomatica sia da riservare a soggetti con medio/lunga spettanza di vita.

Ma in realtà se andiamo ad esaminare nel dettaglio le complicanze a breve termine della chirurgia, esse si presentano - ad esempio nella metanalisi di Barkat[23] -con una bassa incidenza di TIA (1.6%), stroke (1.1%) e morte (0.7%) su un campione di 2835 pazienti. Questo configura un alto grado di accettabilità per i pazienti ed i familiari, specialmente se l'intervento viene effettuato in anestesia locale permettendo così un recupero postoperatorio molto veloce.

L'intervento chirurgico in caso di stenosi carotidea asintomatica è quindi da considerarsi quindi una sorta di investimento a lungo termine in quanto i benefici non sono dimostrabili nel breve tempo, anzi nei primi due anni dall'intervento il vantaggio della correzione chirurgica è in negativo in quanto il tasso di complicanze peri-operatorie può superare quello del rischio di ictus spontaneo. A distanza di oltre tre anni dall'intervento, invece, il beneficio della chirurgia sembra diventare sempre maggiore negli anni in quanto il rischio di ictus nel paziente operato rimane relativamente basso mentre aumenta progressivamente il rischio di ictus nel

paziente non operato, soprattutto se questo rientra in qualcuno dei sottogruppi a rischio più elevato che restano comunque ancora da definire meglio.

L'indicazione quindi all'intervento di EAC nel paziente asintomatico riflette del bilancio predittivo tra rischio perioperatorio e rischio di ictus nel tempo con la sola best medical therapy. Entrambi i rischi si sono comunque ridotti negli ultimi decenni dato il miglioramento continuo sia delle tecniche e dei risultati operatori da un lato sia della terapia medica più completa (antiaggregante, statina, farmaci antiipertensivi, ecc.) dall'altro lato. Fondamentale per il chirurgo è poter riconoscere i sottogruppi di pazienti con buona spettanza di vita e a relativo minor rischio peri-operatorio in cui poter indicare l'EAC.

Gupta[27], analizzando il database di oltre 17 mila pazienti sottoposti a EAC tra il 2005 e il 2010, ha di recente validato e proposto il seguente punteggio di rischio che permette di definire i sottogruppi di pazienti asintomatici a minor o maggior rischio peri-operatorio:

- età: 0 punti se <60; -1 punti se 60-79; +2 punti se ≥80;

- dispnea: +2 punti;

-broncopatia cronica ostruttiva: +3 punti;

-precedente rivascolarizzazione o amputazione per arteriopatia ostruttiva periferica: +3 punti;

- angina nei mesi precedenti: +4 punti;

- stato di dipendenza fisica funzionale: +5 punti.

Il paziente viene classificato a basso (<3%) rischio peri-procedurale se il punteggio è <4, a medio (3-6%) rischio peri-procedurale se il punteggio è tra 4 e 7 e infine ad alto rischio peri-procedurale (>6%) se il punteggio è >7.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni.

3.1 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica è comunque raccomandata la terapia medica ottimale (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++)*.

3.2 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica l'intervento chirurgico di rivascolarizzazione non è raccomandato in alternativa alla terapia medica ottimale (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1-*).

3.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica uguale o superiore a 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia associata al trattamento medico ottimale è indicata in caso di stenosi considerata ad elevato rischio aterotromboembolico nonostante il trattamento farmacologico, dopo aver valutato accuratamente il rapporto rischio/beneficio, possibilmente in equipe multi-disciplinare (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-*).

3.4 Nel paziente con stensi carotidea asintomatica l'endoarterectomia, comportando un beneficio modesto rispetto alla sola terapia medica ottimale, è indicata se:

- la stenosi é uguale o superiore al 70% (crierio NASCET) considerando che il rischio di ictus con la sola terapia medica è maggiore con le stenosi di più alto grado (80-99%) (*livello di evidenza 1+*);

- il tasso di complicanze peri-operatorie maggiori (ictus, morte) è inferiore al 3% (ottimale inferiore a 1%) (*livello di evidenza 1-*);

- l'aspettativa di vita è superiore a 3 anni (*livello di evidenza 1-*);

- il paziente, pur essendo in trattamento con la terapia medica ottimale, presenta una lesione considerata "a rischio" per almeno una di queste condizioni: coesistente lesione ischemica embolica silente omolaterale alla TC/RM encefalo, placca vulnerabile o ulcerata o a rapida crescita, occlusione della carotide controlaterale, presenza all'ecodoppler trans-cranico di segnali microembolici omolaterali (*livello di evidenza 2++*);

(*Raccomandazione debole a favore*).

3.5 Nel paziente che risulta completamente dipendente nelle attività della vita quotidiana e/o con una breve aspettativa di vita il trattamento chirurgico della stenosi carotidea asintomatica non è indicato (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

3.6 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica a prognosi sfavorevole o ad elevato rischio chirurgico l'endoarterectomia non è indicata. Sono considerati fattori prognostici sfavorevoli o di elevato rischio chirurgico i seguenti: 1) tumore maligno in fase avanzata, 2) diabete mellito insulino-trattato e/o scompensato, 3) scompenso cardiaco congestizio, 4) bronco-pneumopatia cronica ostruttiva severa, 5) insufficienza renale cronica in trattamento dialitico (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

3.7 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato alla rivascolarizzazione, per migliorare la valutazione rischio/beneficio dell'intervento, il Panel degli esperti suggerisce di utilizzare una scala di rischio che sia validata e che contenga indicatori che hanno maggiori evidenze quali: 1) genere; 2) classe di età; 3) comorbilità vascolare; 4) danno d'organo (*Raccomandazione GPP*).

BIBLIOGRAFIA

1 - Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995; 273: 1421-1428

2 - Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer M, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley D, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a First Stroke. A review of Guidelines and a Multidiscplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. JAMA 1999; 281: 1112-1120.

3 - Benavente O, Moher D, Pham B. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ 1998; 317: 1477-1480. [Mostra più dettagli]

4 - Chambers BR, You RX, Donnan GA. Chambers BR, You RX, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001923

5 - Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. Barnett HJM, Meldrum HE, Eliasziw M. The dilemma of surgical treatment for patients with asymptomatic carotid disease. Ann Intern Med 1995; 123: 723-725

6 - Frey JL. Asymptomatic carotid stenosis: surgery's the answer, but that's not the question. Ann Neurol 1996; 39: 405-406

7 - Thomas DJ. The asymptomatic carotid surgery trial: a neurologist's view. In: Caplan LR, Shifrin EG, Nicolaides AN, Moore WS, eds. Cerebrovascular Ischaemia: Investigation and Management. Nicosia, Cyprus: Med-Orion Publishing Co: 1996: 411-421

8 - Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis: the "doctors dilemma". IntAngiol 1995; 14: 1-4.

9 - Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Resolving the controversy. JAMA 1995; 273: 1459-1461

10 - Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. 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: 1693-1700

11 - Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. MRC 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- 1502.

12 - Halliday A et al 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentrerandomised trial. Lancet. 2010 Sep 25;376(9746):1074-1084.

13 - Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Identification of a high risk group (ACSRS). IntAngiol 1995; 14: 21-23

14 - Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Doré CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. Vascular 2005; 13: 211-221

15 - Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Doré CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. Eur J VascEndovascSurg 2005; 30: 275-284

16 - Kamtchum-Tatuene J, NoubiapJJ, Wilman AH et al. Prevalence of High-risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. A Meta-analysis. JAMA Neurol 2020;77(12):1524-1535.

17 - Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM on behalf of the Oxford Vascular Study 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.

18 - Spence JD et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. Arch Neurol. 2010 Feb;67(2):180-186. 51.2

19 - 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 Oct;40(10):573-83

20 - Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ et al. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With AsymptomaticCarotidStenosis. JAMA Neurol. 2020 Sep; 77(9): 1–12.

21 - Pini R, Faggioli G, Vacirca A et al. The fate of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy.Brain Injury 2017,31(9420):1-7.

22 - Galyfos G, Sachsamanis G, Anastasiadou C et al. Carotid Endarterectomy versus Carotid Stenting or Best Medical Treatment in Asymptomatic Patients with Significant Carotid Stenosis: A meta-analysis. Cardiovascular Revascularization Medicine 20 (2019) 413–423.

23 - Barkat M, George IR, Antoniou A.Systematic review and network meta-analysis of treatment strategies for asymptomatic carotid disease Sci Rep 2018 Mar 13;8(1):4458.

24 - Bissacco D, Barbetta I, Carmo M. Risk Scoring Systems to Predict Long-Term Mortality After Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients: A Systematic Review. Vascular and Endovascular Surgery 2020 Apr;54(3):247-253.

25 - VolkersEJ, Algra A, KappelleLJ et al. Prediction models for clinical outcome after a carotid revascularisation procedure: A systematic review. European Stroke Journal 2018, Vol. 3(1) 57–62

26 - Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U 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 Aug; 15(6): 638–649.

27 - Gupta PK, Ramanan B, MacTaggartJN, et al. Risk index for predicting perioperative stroke, myocardial infarction, or death risk in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2013;57(2):318–326

CAPITOLO 4
STENOSI CAROTIDEA E CARDIOPATIA ISCHEMICA

C. Cernetti, E.M. Marone, R. Migliacci, E. Visco

INTRODUZIONE

L'endoarterectomia carotidea (EAC) non rientra tra le procedure ad "elevato rischio cardiovascolare intrinseco" (**Tabella 1**) [1, 2] e nella pratica clinica attuale, la valutazione cardiologica pre-procedurale non è considerata mandatoria in questo ambito. Tuttavia esistono almeno due ordini di ragioni per cui l'inquadramento cardiologico del paziente con stenosi carotidea critica assume rilevanza, al di là della strategia di rivascolarizzazione utilizzata:

1. L'aterosclerosi rappresenta il comune denominatore della vasculopatia carotidea e della coronaropatia, che possono presentarsi contemporaneamente e in forma severa nel singolo paziente [3]. Al riguardo esistono numerose evidenze che individuano l'infarto miocardico acuto (IMA) quale importante causa di morte nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica [4–6] e ancor più nei soggetti con carotidopatia asintomatica, per i quali il rischio di IMA nel lungo termine supera di circa 4 volte quello di ictus cerebrale [7].
2. La presenza di coronaropatia significativa, spesso asintomatica, può essere causa di danno miocardico o IMA periprocedurale, condizionante negativamente la prognosi del paziente, potendo vanificare l'esito della stessa rivascolarizzazione carotidea [8–10].

Stima del rischio chirurgico in rapporto al tipo di intervento		
Procedure a basso rischio (<1%)	**Procedure a rischio intermedio (1–5%)**	**Procedure ad alto rischio (>5%)**
• **Stenosi carotidea asintomatica** • Chirurgia oftalmica • Chirurgia odontostomatologica • Chirurgia plastica/ricostruttiva • Mammella • Endocrinologica (tiroide) • Ortopedia minore (menischectomia) • Ginecologica minore • Urologica minore (TURP)	• **Stenosi carotidea sintomatica** • Angioplastica arterie periferiche • Trattamento endovascolare aneurismi • Chirurgia intraperitoneale (ernia iatale, colecistectomia, splenectomia) • Chirurgia testa-collo • Neurochirurgia e Ortopedia maggiore (anca, chirurgia spinale) • Ginecologica e Urologica maggiore • Trapianto renale • Chirurgia intratoracica non maggiore	• Chirurgia vascolare maggiore e aortica • Rivascolarizzazione "open" degli arti inferiori, amputazioni, tromboembolectomia • Riparazione di perforazioni intestinali • Esofagectomia • Chirurgia duodeno-pancreatica • Chirurgia epato-biliare • Trapianto fegato/polmone • Pneumectomia • Cistectomia radicale • Surrenalectomia

Tabella 1 Classificazione degli interventi chirurgici in relazione al rischio intrinseco alla procedura [1, 2].

L'arteriopatia polidistrettuale (APD) ha una prevalenza variabile tra il 60–70% nei pazienti con vasculopatia severa dei tronchi sovraortici o arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI) e si correla positivamente con l'età [3, 11]. Negli studi in cui la coronarografia veniva eseguita prima di procedure di rivascolarizzazione carotidea, si documentava un'elevata prevalenza di malattia coronarica concomitante [12, 13]. Sulla base di tali evidenze, la vasculopatia carotidea viene considerata un *marker* di coronaropatia, sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo [14, 15]. E' stata infatti dimostrata una significativa correlazione tra stenosi carotidea ≥50% e coronaropatia severa (definita come malattia del Tronco Comune o malattia trivasale), ancor più in presenza di ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVSx) [15]. Nello studio SMART, condotto su pazienti con fattori di rischio per vasculopatia o affetti da arteriopatia sintomatica, a 5 anni di *follow-up* si registrava un'incidenza cumulativa di IMA quasi 4 volte maggiore rispetto all'incidenza di ictus ischemico. All'analisi multivariata, la stenosi carotidea asintomatica ≥50% si associava a un aumento di quasi 2 volte del rischio di morte cardiovascolare [7].

Essendo disponibili indicazioni specifiche, prodotte dalle maggiori Società di Cardiologia a livello internazionale, sulla gestione dei pazienti con angina stabile/suoi equivalenti, a prescindere dalla presenza o meno di carotidopatia critica associata, si rimanda a tali documenti anche per l'inquadramento cardiologico dei pazienti in attesa di rivascolarizzazione carotidea non urgente che presentino un quadro clinico simile [16–19]. Analogamente, in questa Linea Guida, verrà omessa la gestione dei pazienti con stenosi carotidea e concomitanti Sindromi Coronariche Acute (angina instabile IMA) o altre condizioni cardiologiche intercorrenti definite ad "alto rischio" (scompenso cardiaco acuto, tachiaritmie o bradiaritmie maggiori, stenosi valvolare aortica severa sintomatica o altre valvulopatie significative sintomatiche), in quanto in tali casi viene data precedenza alla gestione specialistica della patologia cardiaca concomitante ed esistono linee guida specifiche in merito, alle quali si rimanda [20–25]. In questo capitolo, infine, si è ritenuto opportuno non prendere in considerazione, la gestione del paziente con carotidopatia da trattare in emergenza-urgenza. Tale *subset* rappresenta infatti una categoria a sé stante, in cui la sensibilità al fattore tempo da un lato impone decisioni rapide in ambito multidisciplinare, dall'altro preclude la possibilità di fornire indicazioni generali sull'inquadramento cardiovascolare pre-procedurale, rendendo invece necessaria una valutazione caso per caso.

Coronaropatia con impatto prognostico
• **Tronco Comune della coronaria sinistra con stenosi >50%[26–29].** • **Stenosi dell'arteria interventricolare anteriore (IVA) prossimale >50%[26, 28, 30, 31].** • **Malattia significativa (>50%) bi- o trivasale in presenza di severa riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra (FEVSx ≤35%)[26, 28, 30, 32–38].** • **Ampi difetti di perfusione/aree di ischemia (>10% del VSx) ai test funzionali d'ischemia o anormale riduzione della riserva di flusso coronarico misurata invasivamente (FFR) [39–44].** • **Ultima coronaria pervia con stenosi >50%.**

Tabella 2 Definizione della Coronaropatia con impatto prognostico.

Il Panel degli esperti della presente Linea Guida, invece, ha intenzionalmente ristretto il proprio campo di indagine alla ricerca e gestione della coronaropatia asintomatica con impatto prognostico (vedi **Tabella 2**), nel paziente candidato alla rivascolarizzazione carotidea extracranica in elezione, sia in presenza di stenosi asintomatica che sintomatica. Esiste infatti un *gap* nella letteratura scientifica al riguardo e la stratificazione del rischio cardiovascolare in tale *setting*, finalizzata alla prevenzione degli eventi ischemici cardiaci sia periprocedurali che nel lungo termine, non risulta essere chiaramente codificata né esiste un consenso unanime in merito e le indicazioni prodotte dalle varie Società di Cardiologia sono prevalentemente basate su evidenze indirette o sul parere di esperti [2, 45–49].

BIBLIOGRAFIA

[1] Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 696–702.

[2] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–2431.

[3] Aboyans V, Carlo MD. Multisite artery disease. In: *ESC CardioMed*. Oxford, UK: Oxford University Press. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0783.

[4] Cartlidge NE, Whisnant JP, Elveback LR. Carotid and vertebral-basilar transient cerebral ischemic attacks. A community study, Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 117–120.

[5] Whisnant JP, Cartlidge NE, Elveback LR. Carotid and vertebral-basilar transient ischemic attacks: effect of anticoagulants, hypertension, and cardiac disorders on survival and stroke occurrence--a population study. *Ann Neurol* 1978; 3: 107–115.

[6] Heyden S, Heiss G, Heyman A, et al. Cardiovascular mortality in transient ischemic attacks. *Stroke* 1980; 11: 252–255.

[7] Goessens BMB, Visseren FLJ, Kappelle LJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007; 38: 1470–1475.

[8] Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux PJ, Biccard BM, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642–1651.

[9] Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2019; 27: 267–273.

[10] Zhao B-C, Liu W-F, Deng Q-W, et al. Meta-analysis of preoperative high-sensitivity cardiac troponin measurement in non-cardiac surgical patients at risk of cardiovascular complications. *Br J Surg* 2020; 107: e81–e90.

[11] Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1736–1743.

[12] Hertzer NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223–233.

[13] Hertzer NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987; 1: 616–620.

[14] Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990; 82: 1230–1242.

[15] Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30: 1002–1007.

[16] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.*J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44–e164.

[17] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.*J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1929–1949.

[18] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477.

[19] Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e779–e806.

[20] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2791.

[21] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.

[22] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.

[23] Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Epub ahead of print 29 August 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

[24] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867.

[25] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281–2329.

[26] Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563–570.

[27] Bittl JA, He Y, Jacobs AK, et al. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013; 127: 2177–2185.

[28] Dzavik V, Ghali WA, Norris C, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001; 142: 119–126.

[29] Lee PH, Ahn J-M, Chang M, et al. Left Main Coronary Artery Disease: Secular Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1233–1246.

[30] Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949–957.

[31] Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1420–1428; discussion 1428-1429.

[32] Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1665–1671.

[33] Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607–1616.

[34] Jones RH, Kesler K, Phillips HR, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1013–1025.

[35] Baker DW, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1528–1534.

[36] Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511–1520.

[37] Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 553–561.

[38] Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016; 134: 1314–1324.

[39] Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1194–1199.

[40] Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 232–240.

[41] Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900–2907.

[42] Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283–1291.

[43] Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012–1024.

[44] Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037–2043.

[45] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77-137.

[46] Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33: 17–32.

[47] Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA* 2020; 324: 279–290.

[48] Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 37–57.

[49] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, 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 arteriesEndorsed 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.

VALUTAZIONE CLINICA CARDIOLOGICA SISTEMATICA, DELLA CAPACITÀ FUNZIONALE E DEGLI INDICI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON STENOSI CAROTIDEA CANDIDATO ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE IN ELEZIONE.

La valutazione clinica cardiologica deve innanzitutto escludere la presenza delle sopra citate condizioni ad "alto rischio" che aumentano la probabilità di complicanze perioperatorie e generalmente controindicano la rivascolarizzazione carotidea non urgente. Durante l'anamnesi va stimata la capacità funzionale del soggetto, anche mediante questionari dedicati [50]. A titolo esemplificativo, un consumo energetico di 1-4 METs (es. vestirsi autonomamente, camminare in piano per 100 metri) identifica una scarsa performance. Per contro, un dispendio energetico >4 METs (es. salire due rampe di scale, pulire i pavimenti) indica una buona capacità funzionale, associata a un minor tasso di complicanze cardiovascolari sia nel *setting* non chirurgico [51, 52] che nel post-operatorio di interventi chirurgici vascolari, sebbene non in quello specifico della rivascolarizzazione carotidea [53]. Tuttavia, in quest'ultimo ambito, anche in assenza di evidenze scientifiche specifiche, il dato della capacità funzionale può trovare un ruolo soprattutto nell'identificazione dei soggetti a basso rischio di complicanze cardiovascolari come verrà spiegato in seguito. Infine, durante la visita cardiologica si potrà stimare il rischio cardiovascolare periprocedurale mediante l'impiego di modelli predittivi validati quali il *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) e gli indici del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP).

Predittori di complicanze cardiovascolari inclusi nel RCRI
Chirurgia ad alto rischio: intratoracica, intraperitoenale, aortica
Cardiopatia ischemica (angina pectoris e/o pregresso infarto miocardico)
Scompenso cardiaco
Pregresso ictus cerebri/TIA
Insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dL; eGFR<60 mL/min/1.73 m2)
Diabete Mellito in terapia insulinica prima dell'intervento

Tabella 3 Fattori predittivi di complicanze cardiovascolari secondo il modello di Lee T.H. et al. [54]. TIA= transientischemicattack; eGFR= estimatedGlomerularFiltration Rate.

Il RCRI predice il rischio di infarto miocardico, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare/arresto cardiaco e blocco atrioventricolare completo a 30 giorni dall'intervento con una discreta capacità predittiva (AUC= 0.77), partendo dai 6 predittori riportati in **Tabella 3** [54]. Nell'ultimo documento della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla valutazione cardiovascolare pre-operatoria dei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca, in riferimento al *setting* chirurgico non-vascolare, si individuava un basso rischio di

eventi in presenza di RCRI =0, un rischio intermedio per punteggi tra 1 – 2 e un alto rischio per RCRI ≥3 (classe di rischio ≥IV). Invece, nell'ambito chirurgico vascolare, si stimava un rischio elevato di eventi già per punteggi ≥2 (classe di rischio ≥ III).

I modelli NSQIP (*Myocardial Infarction and Cardiac Arrest* – MICA e *American College of Surgeons* – ACS), derivati da coorti significativamente più ampie di quella del RCRI, avevano dimostrato buona capacità predittiva negli studi di validazione (AUC=0.895). Tali indici includono tra i predittori anche l'età del paziente, lo stato funzionale e la classe ASA, stimando il rischio di complicanze post-operatorie a 30 giorni, tra cui gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) [55–57]. Al riguardo, nell'ultimo documento dell'American College of Cardiology / American Heart Association sulla valutazione pre-operatoria nel *setting* chirurgico non cardiaco, a differenza del documento ESC che individuava tre classi di rischio (basso, intermedio e alto – **Tabella 1**), i pazienti venivano stratificati in due sole categorie (basso rischio di MACE periprocedurali < 1% ed elevato rischio di MACE ≥ 1%) in base all'esito degli indici NSQIP. In base al RCRI, invece, si identificavano i pazienti a basso rischio per punteggi = 0 –1 e ad elevato rischio quelli con punteggi ≥2, senza distinzioni per i pazienti chirurgici vascolari [45].

Più di recente è stato introdotto, un modello predittivo del rischio di infarto miocardico periprocedurale, specifico per il *setting* chirurgico vascolare (*Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index*), che ha mostrato discreta capacità predittiva nelle coorti di validazione (AUC= 0.75–0.76), ma che ovviamente vanta una mole di dati inferiore rispetto ai modelli precedenti [58].

Sulla base di tale Premessa, il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 1: Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) la valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale finalizzata alla diagnosi di una coronaropatia associata con impatto prognostico, anche asintomatica, con eventuale valutazione della capacità funzionale e calcolo degli indici di rischio cardiovascolare (I) rispetto alla mancata valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale (C) previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora la prognosi a breve e a lungo termine (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Valutazione cardiologica sistematica pre-procedurale

Sebbene la stenosi carotidea significativa sia universalmente ritenuta un *marker* di coronaropatia [14, 15] e l'IMA risulti essere la più frequente causa di morte post-EAC [59, 60], in letteratura non esistono evidenze di elevata qualità in merito all'eventuale impatto prognostico della valutazione cardiologica sistematica nei pazienti candidati a rivascolarizzazione carotidea non urgente. Un recentissimo studio retrospettivo monocentrico, evidenziava come la valutazione cardiologica sistematica preprocedurale in pazienti con stenosi carotidea asintomatica candidati a endoarterectomia (EAC), rispetto a quella eseguita in casi selezionati e su richiesta dell'anestesista, riduceva del 39% e del 72% gli *odds* di infarto miocardico e complicanze cardiovascolari, rispettivamente. A distanza di 5 anni, a dispetto di una sopravvivenza sovrapponibile nei due gruppi, l'incidenza cumulativa di morte per cause cardiovascolari era significativamente più elevata nei pazienti che non eseguivano la valutazione cardiologica sistematica (8.0% vs. 4.2%; p=0.04) [61]. Tale recente evidenza, sebbene gravata dalle limitazioni inerenti alla metodologia dello studio, fa eco ai risultati dello studio randomizzato pubblicati da Illuminati et al. nel 2010, che verranno discussi in dettaglio nel paragrafo relativo alla coronarografia. In questo trial, sulla scorta della stretta associazione tra coronaropatia e carotidopatia, venivano arruolati soggetti candidati a EAC che alla valutazione cardiologica pre-procedurale non presentavano reperti anamnestici/clinico-strumentali suggestivi di coronaropatia. Quindi seguiva la randomizzazione a EAC previa coronarografia sistematica e laddove richiesto rivascolarizzazione miocardica oppure a EAC senza ulteriori indagini pre-operatorie. Nel primo gruppo si documentava una significativa riduzione dell'*end-point* primario (EPP) (composito di qualsiasi evento ischemico miocardico post-operatorio o qualsiasi complicanza correlata alla rivascolarizzazione coronarica), dell'IMA post-procedurale nel lungo termine e una maggiore sopravvivenza a 6 anni dalla procedura [62, 63].Va segnalato che il tasso di eventi sproporzionatamente basso nel gruppo "intervento", aveva probabilmente condotto a un'eccessiva sovrastima del "*treatment effect*".

Tuttavia, alla luce della forte associazione tra stenosi carotidea critica e coronaropatia severa asintomatica [62–66], confermata dalle sopra citate evidenze, considerata la virtuale assenza di svantaggi secondari alla valutazione sistematica cardiologica pre-procedurale nel *setting* della rivascolarizzazione carotidea non

urgente, se ne riconosce la necessità ai fini di una stratificazione adeguata del rischio cardiovascolare, anche per porre indicazione a ulteriori approfondimenti diagnostici strumentali in pazienti selezionati.

Valutazione della capacità funzionale

Se nell'ambito della chirurgia toracica non cardiaca e addominale laparotomica è stata trovata una correlazione tra la capacità funzionale del paziente e l'incidenza di eventi cardiovascolari post-procedurali [67–69], relativamente alla rivascolarizzazione carotidea non esistono evidenze specifiche. Tuttavia, in quest'ultimo ambito, la stima della capacità funzionale può avere un'utilità indiretta nell'esclusione di una coronaropatia associata. Specificamente, nei pazienti candidati alla rivascolarizzazione carotidea, in presenza di una buona performance funzionale e un basso rischio stimato di eventi (vedi più avanti), può essere ragionevole inviare il paziente alla procedura di rivascolarizzazione senza indicare ulteriori approfondimenti diagnostici. Di contro, laddove vi è una significativa riduzione della capacità funzionale (METs<4), anche l'assenza di angina pectoris/suoi equivalenti perde notevolmente significato e non esime da ulteriori approfondimenti per escludere una coronaropatia asintomatica con potenziale impatto prognostico.

Modelli predittivi per la stratificazione del rischio cardiovascolare

L'impiego dei modelli validati per la stratificazione del rischio cardiovascolare peri-operatorio, riveste un ruolo importante nel *setting* chirurgico non cardiaco e può essere d'ausilio anche nella valutazione dei pazienti candidati alla rivascolarizzazione carotidea. Sebbene il RCRI sia il modello più studiato e utilizzato negli ultimi 20 anni, questo non include tra le variabili l'età del paziente, potendo sottostimare il rischio nei soggetti più anziani. Inoltre, la sua coorte di derivazione aveva una scarsa rappresentazione del *subset* dell'endoarterectomia carotidea (circa il 20% della popolazione) e studi successivi avevano mostrato una performance meno brillante in questo ambito, almeno rispetto agli indici NSQIP il cui impiego viene pertanto raccomandato in associazione al RCRI [2, 45, 46, 54–57, 70, 71].Se da un lato in letteratura si evidenzia un consenso unanime tra le società cardiologiche a livello internazionale, circa l'impiego sistematico di tali indici in ambito chirurgico non cardiaco, relativamente al *setting* dell'endoarterectomia carotidea le evidenze sono meno forti. Inoltre, va tenuto presente che tali strumenti, sebbene estesamente validati in coorti anche molto numerose, non possono essere ritenuti dirimenti nella valutazione del singolo paziente, ma piuttosto devono essere utilizzati come dato addizionale rispetto alle informazioni raccolte con l'esame obiettivo e l'anamnesi,

al fine di migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare anche ponendo indicazione a eventuali ulteriori indagini diagnostiche.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

4.1 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione la valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale, finalizzata alla diagnosi di coronaropatia associata con impatto prognostico, anche asintomatica, è indicata in quanto rispetto alla mancata valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

4.2 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione il Panel degli esperti suggerisce l'impiego di modelli predittivi validati (RCRI, NSQIP-MICA, NSQIP-ACS) e la stima della capacità funzionale per la stratificazione del rischio cardiovascolare tra basso e intermedio-elevato per identificare i pazienti meritevoli di ulteriori indagini strumentali pre-procedurali e per prevenire le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine *(Raccomandazione GPP)*.

BIBLIOGRAFIA

[50] Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64: 651–654.

[51] Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1423–1431.

[52] Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.

[53] McPhail N, Calvin JE, Shariatmadar A, et al. The use of preoperative exercise testing to predict cardiac complications after arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 1988; 7: 60–68.

[54] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043–1049.

[55] Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381–387.

[56] Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 833-842.e1–3.

[57] Cohen ME, Ko CY, Bilimoria KY, et al. Optimizing ACS NSQIP modeling for evaluation of surgical quality and risk: patient risk adjustment, procedure mix adjustment, shrinkage adjustment, and surgical focus. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 336-346.e1.

[58] Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, et al. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1411-1421.e4.

[59] Riles TS, Kopelman I, Imparato AM. Myocardial infarction following carotid endarterectomy: a review of 683 operations. *Surgery* 1979; 85: 249–252.

[60] O'Donnell TF, Callow AD, Willet C, et al. The impact of coronary artery disease on carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1983; 198: 705–712.

[61] Squizzato F, Antonello M, Taglialavoro J, et al. Clinical Impact of Routine Cardiology Consultation Prior to Elective Carotid Endarterectomy in Neurologically Asymptomatic Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 59: 536–544.

[62] Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 139–145.

[63] Illuminati G, Schneider F, Greco C, 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: 366–374.

[64] Hertzer NR, Young JR, Kramer JR, et al. Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction: results of selective myocardial revascularization in patients with peripheral vascular disease. *Arch Surg* 1979; 114: 1336–1344.

[65] Kwon H, Moon DH, Han Y, et al. Impact of subclinical coronary artery disease on the clinical outcomes of carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2017; 126: 1560–1565.

[66] Corneli M, Masoli O, Perea G, et al. Actual impact of screening for myocardial ischemia with single-photon emission tomography among patients undergoing peripheral vascular interventions. *Nucl Med Commun* 2018; 39: 853–858.

[67] Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2185–2192.

[68] Girish M, Trayner E, Dammann O, et al. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. *Chest* 2001; 120: 1147–1151.

[69] Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005; 60: 588–593.

[70] Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010; 152: 26–35.

[71] Moses DA, Johnston LE, Tracci MC, et al. Estimating risk of adverse cardiac event after vascular surgery using currently available online calculators. *J Vasc Surg* 2018; 67: 272–278.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELLA CORONAROPATIA NEL PAZIENTE CON STENOSI CAROTIDEA CANDIDATO ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE IN ELEZIONE

La valutazione clinica cardiologica, corroborata dal dato dei modelli predittivi di rischio, può essere affidabile nell'identificazione dei pazienti a basso rischio, soprattutto in presenza di una buona capacità funzionale. Tuttavia, in caso di dubbi relativi alla reale performance funzionale del paziente e/o indizi clinici/ECG di aumentato rischio cardiovascolare, possono rendersi necessari approfondimenti diagnostici strumentali per la ricerca di ischemia miocardica silente / coronaropatia paucisintomatica o asintomatica rilevante, che frequentemente si associa alla carotidopatia.

Gli esami strumentali per la diagnosi di coronaropatia possono essere distinti in test non-invasivi da un lato e dall'altro la coronarografia (vedi **Tabella 4**).

Classificazione delle indagini strumentali per la diagnosi di coronaropatia		
TEST NON INVASIVI	**Test funzionali**	Test da sforzo al cicloergometro/treadmill
		Ecostress da sforzo/farmacologico (dobutamina o dipiridamolo)
		SPECT da sforzo/ con dipiridamolo o regadenoson
		PET cardiaca a riposo e durante stress farmacologico
		Risonanza magnetica cardiaca da stress
	Test anatomici	TAC coronarica
TEST INVASIVI	Coronarografia/FFR–iwFR/IVUS	

Tabella 4 Principali test diagnostici strumentali di coronaropatia.

Alla categoria degli esami non invasivi appartengono i test funzionali, che dimostrano indirettamente l'esistenza della malattia coronarica in condizioni di aumentato lavoro miocardico o di vasodilatazione coronarica massimale, documentando alterazioni morfologiche elettrocardiografiche, della funzione contrattile segmentaria/globale del ventricolo sinistro o ancora deficit di perfusione miocardica. Inclusa nel novero degli esami non invasivi, ma concettualmente distinta da tali metodiche è la TAC coronarica che innanzitutto caratterizza l'anatomia e l'entità delle lesioni coronariche e può fornire, in aggiunta, informazioni di tipo funzionale attraverso la recente introduzione della stima non invasiva della riserva di flusso coronarico (FFR_{CT}), oppure mediante lo studio della perfusione miocardica *CT-based* (che tuttavia non è stato validato in studi prospettici ed è per lo più impiegato in ambito di ricerca). Infine la coronarografia rappresenta la metodica di riferimento per la conferma della coronaropatia, consentendo la visualizzazione diretta del lume coronarico e la stima visiva di eventuali stenosi che vengono descritte in termini percentuali. Tale metodica viene

corredata dalla valutazione funzionale invasiva delle stenosi coronariche (stima della riserva di flusso coronarico – FFR – durante iperemia o in alternativa dell'*instantaneous wave-free ratio* – iwFR – che non richiede l'impiego di agenti vasodilatatori) [72–74] e dall'*imaging* intravascolare (in primis *l'intravascular ultrasound*– IVUS), quest'ultimo raccomandato soprattutto per la valutazione anatomica del Tronco Comune [75, 76]. Nel *setting* chirurgico non cardiaco, l'American College of Cardiology/American Heart Association non raccomanda l'impiego sistematico della coronarografia prima dell'intervento chirurgico (classe di raccomandazione III, livello di evidenza C), anche per i dati relativi all'impatto prognostico della rivascolarizzazione miocardica routinaria in questo ambito, derivati dallo studio CARP, di cui si parlerà in seguito [45, 77]. Tuttavia, la Società Europea di Cardiologia, nei documenti relativi alla valutazione cardiologica nell'ambito chirurgico non cardiaco e nel *setting* dell'arteriopatia periferica, in riferimento specifico ai pazienti candidati a endoarterectomia carotidea in regime di elezione, apre alla possibilità di eseguire la coronarografia pre-operatoria anche nei pazienti stabili, senza sintomatologia ischemica cardiaca o storia di coronaropatia (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B), alla luce dei risultati dello studio di Illuminati et al. [2, 49, 62, 63].

Considerando da un lato l'eterogeneità di tali evidenze, e dall'altro la stretta associazione tra stenosi carotidea e coronaropatia critica spesso asintomatica, dei limiti della valutazione clinica cardiologica, ancor più nei pazienti anziani con ridotta capacità funzionale e diabete mellito, stante la disponibilità delle varie metodiche non invasive e invasive sopra descritte, il Panel degli esperti ha posto i seguenti due Quesiti Clinici.

QUESITO CLINICO

PICO 2: Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) l'impiego pre-operatorio degli esami strumentali non invasivi per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, (I) rispetto al non impiego di tali esami (C), migliora la stratificazione del rischio, previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Sebbene molteplici studi riconoscano l'infarto miocardico quale principale causa di morte nei pazienti con carotidopatia [4–6], con un peso prognostico di gran lunga superiore a quello dell' ictus [7], nonostante il noto impatto delle complicanze ischemiche coronariche periprocedurali sull'*outcome* dei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea, in letteratura non sono disponibili evidenze di elevata qualità relative all'impiego dei test non invasivi per la diagnosi di ischemia miocardica / coronaropatia nel *setting* pre-EAC.

Test cardiovascolare da sforzo

Dalle evidenze attualmente disponibili, riguardanti l'impiego del test cardiovascolare da sforzo nel *setting* generico chirurgico non cardiaco e comprendenti anche i risultati di una recente metanalisi, emerge che l'aggiunta sistematica di tale test alla valutazione clinico-anamnestica non riduce significativamente la mortalità (RR: 0.79, IC 95% 0.35–1.80) né migliora la stratificazione prognostica dei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca [78–81].

Relativamente ai candidati a rivascolarizzazione carotidea, l'ECG da sforzo ha una valenza diagnostica ancora minore sia per la frequente presenza di comorbilità muscoloscheletriche e neurologiche età-correlate, nonché per l'elevata prevalenza di arteriopatia periferica, che pregiudicano l'esecuzione di uno sforzo significativo. Considerata la sua modesta accuratezza nella diagnosi di coronaropatia le Società di Cardiologia a livello internazionale ne raccomandano l'impiego soltanto nei casi in cui i test d'immagine non invasivi non siano disponibili [18, 82, 83]. Al contrario, questi ultimi sono indicati in prima battuta per confermare la diagnosi di malattia coronarica [82, 84–90].

Scintigrafia miocardica di perfusione (Single-Photon Emission Computed Tomography SPECT)

Molti studi non randomizzati, per lo più di piccole dimensioni, sono stati condotti negli anni per valutare fattibilità e sicurezza dell'*imaging* cardiaco nucleare di perfusione nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica e/o candidati a endoarterectomia carotidea [91–94]. In uno studio retrospettivo, a seguito della visita cardiologica, i pazienti venivano sottoposti alla SPECT cardiaca con adenosina-tallio 201. L'incidenza di eventi post-procedurali (morte cardiaca, edema polmonare acuto o angina instabile) era significativamente più elevata nei soggetti con estesi difetti di perfusione reversibili alla SPECT (20% ± 16% vs 5.6% ± 8.9%, p

= 0.009) e gli autori suggerivano di impiegare i test funzionali di ischemia cardiaca per corroborare la stratificazione prognostica pre-EAC, nei pazienti con criteri clinici di alto rischio [94]. Landesberg et al, tra i primi a proporre l'impiego sistematico della SPECT cardiaca in aggiunta alla visita cardiologica pre-EAC, per lo screening della coronaropatia silente, dimostrarono come la presenza di difetti di perfusione miocardica moderato-severi si associasse a un aumento di quasi 3 volte del rischio di morte e i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, in base all'esito della SPECT, avevano una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei pazienti con lievi difetti di perfusione o scintigrafia miocardica normale [95]. In una metanalisi di 9 studi (per un totale di 1179 pazienti e 82 eventi cardiovascolari) si confermava il valore prognostico dell'estensione dei difetti di perfusione all'*imaging* nucleare cardiaco, prima di interventi chirurgici vascolari (*pooled* AUC 0.78; IC 95% 0.65 - 0.89). All'aumentare dell'area ischemica si registrava un significativo incremento della probabilità di eventi, mentre una SPECT negativa si associava a una riduzione significativa di complicanze periprocedurali (LR 0.42; IC 95% 0.20–0.88). Inoltre, i difetti di perfusione reversibili coinvolgenti meno del 20% della massa del ventricolo sinistro, non si associavano ad un aumento significativo della probabilità di morte cardiaca periprocedurale e infarto miocardico non fatale (LR 1.3, IC 95% 0.88–1.9) [96]. In un'altra metanalisi di studi osservazionali condotti nel medesimo *setting* si denotava una correlazione abbastanza forte tra il valore predittivo positivo (VPP) dei difetti di perfusione reversibili alla SPECT e la probabilità pre-test di coronaropatia (Pearson r= 0.70). Gli autori concludevano suggerendo l'impiego della SPECT cardiaca pre-operatoria per migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti a rischio intermedio candidati a interventi di chirurgia vascolare [97]. Negli ultimi anni è cresciuta la sensibilità della comunità scientifica nei confronti della coronaropatia silente spesso associata alla carotidopatia, anche in considerazione della sua prevalenza elevata (11.5–13%) [65, 66]. In una recente analisi retrospettiva, 702 pazienti con anamnesi cardiologica negativa per coronaropatia, affetti da stenosi carotidea in attesa di EAC, venivano sottoposti a SPECT cardiaca sistematica prima dell'intervento. In 45 pazienti i difetti di perfusione di lieve entità vennero gestiti con la sola terapia medica, mentre nei restanti 36 casi (5.1%), l'entità moderato-severa dell'area ischemica alla SPECT richiese un approfondimento diagnostico con TAC coronarica o coronarografia. In tutti questi casi venne confermata la presenza di coronaropatia critica e si procedette pertanto alla rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica. L'incidenza perioperatoria dell'EPP (composito di qualsiasi ictus, infarto miocardico o morte) non risultò significativamente differente nel gruppo con

coronaropatia subclinica (gestita farmacologicamente o rivascolarizzata) rispetto al gruppo senza coronaropatia (2.5% vs 1.8%, p = 0.65). Inoltre, non emergevano differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di mortalità per tutte le cause a 4 anni (13.6% vs 12.4%, p = 0.76) [65]. Questo lavoro oltre a confermare una frequenza rilevante di coronaropatia asintomatica nei candidati a EAC, anche in assenza di precedenti cardiologici, rafforzava il ruolo diagnostico della SPECT cardiaca in tale ambito. Si evidenziava, anche se solo indirettamente, come un'accurata identificazione della coronaropatia funzionalmente significativa e il suo trattamento sia medico che interventistico restituisse una prognosi sovrapponibile a quella dei pazienti senza coronaropatia [65].

Ecocardiogramma da stress(Ecostress)

L'ecostress da sforzo o con dobutamina è una metodica ampiamente disponibile, con favorevole rapporto costo-efficacia [98]. Oltre alla diagnosi di ischemia miocardica inducibile, fornisce informazioni su FEVSx, valvulopatie e pressione polmonare senza ricorrere a radiazioni ionizzanti/radioisotopi. Anche per questi aspetti l'ecostress è stato diffusamente impiegato per la stratificazione del rischio preoperatorio in alternativa alla SPECT cardiaca, in studi retrospettivi di piccole dimensioni [99, 100]. In uno studio condotto nel *setting* chirurgico vascolare (EAC nel 40.6% dei casi), veniva confrontata la stratificazione del rischio cardiovascolare preprocedurale mediante sola valutazione clinica, rispetto a quelle coadiuvate rispettivamente da SPECT cardiaca o da ecostress dobutamina. Quest'ultima metodica si dimostrava valido complemento all'esame clinico, soprattutto nei pazienti con elevato profilo di rischio cardiovascolare. Veniva pertanto sottolineata l'importanza della valutazione clinica per la selezione dei pazienti da candidare ad ulteriori test diagnostici, suggerendo di evitare esami aggiuntivi nei pazienti asintomatici con buona capacità funzionale e senza evidenza di franca patologia cardiaca, anche al fine di mitigare la spesa sanitaria [101]. Tuttavia, evidenze più recenti hanno ridimensionato il valore predittivo di danno miocardico asintomatico dell'ecostress dobutamina nel *setting* dell'EAC. In un lavoro di Galyfos et al. 162 pazienti con nota coronaropatia, candidati a endoarterectomia carotidea, venivano valutati con ecostress prima dell'intervento e stratificati in 3 classi di rischio in base al *Wall Motion Score Index* (WMSI). Sorprendentemente in nessuno degli 8 pazienti giudicati ad alto rischio venne documentato danno miocardico post-procedurale, sebbene bassa numerosità campionaria

e ridotto numero di soggetti con WMSI >1.7 avessero rappresentato importanti limitazioni con indubbia influenza sui risultati dello studio [102].

TAC coronarica

La TAC coronarica si è dimostrata accurata e sicura sia nei pazienti in esiti di ictus ischemico secondario a carotidopatia che nei pazienti con stenosi carotidea candidati o meno a rivascolarizzazione, confermando ancora una volta la stretta associazione tra vasculopatia cerebrale e coronaropatia, talvolta asintomatica [103–105]. In uno studio monocentrico condotto su 844 pazienti candidati a chirurgia non cardiaca elettiva (chirurgia vascolare nel 41.3% dei casi) l'esecuzione della TAC coronarica pre-procedurale migliorava significativamente la performance predittiva del RCRI (AUC 0.631 vs AUC 0.757; NRI= 0.92; IDI= 0.051) e nel gruppo di pazienti con stenosi significative, il rischio di eventi maggiori periprocedurali era del 14%, mentre nei pazienti senza stenosi significative era del 2.2% [106]. In un altro studio del 2015, veniva sistematicamente utilizzata la TAC coronarica per stratificare la prognosi di 141 pazienti candidati a EAC (153 procedure in totale) [107]. Veniva individuata una categoria ad elevato rischio coronarico in presenza stenosi severe (>70%) in almeno una delle tre coronarie principali. Analogamente, la popolazione dello studio veniva stratificata in una classe di rischio operatorio standard e una di alto rischio in base ai criteri del trial SAPPHIRE [108]. All'analisi multivariata, la presenza di stenosi coronariche rappresentava il predittore indipendente più importante di eventi cardiovascolari precoci post-EAC (aOR 6.87; IC 95% 1.2 – 39.2), mentre la stratificazione del rischio secondo i criteri SAPPHIRE non si associava significativamente all'*outcome* post-procedurale [107]. A fronte di molteplici evidenze attestanti la validità della metodica anche nel *setting* chirurgico vascolare, non va dimenticato che proprio in questo ambito in cui la prevalenza di APD calcifica è elevata, la TAC coronarica può restituire performance al di sotto delle aspettative. A riprova di ciò vi sono i dati di un registro multicentrico del 2015 dai quali emergeva che sebbene la TAC coronarica migliorasse la stratificazione prognostica pre-operatoria, essa tendeva anche a sovrastimare eccessivamente il rischio procedurale rispetto al RCRI nei pazienti senza eventi post-operatori [109].

Sulla base delle prove riportate, sebbene non emergano studi randomizzati di confronto "*head-to-head*" tra stratificazione del rischio cardiovascolare supportata dall'*imaging* cardiaco non invasivo e quella basata sulla

sola valutazione clinica, in considerazione dell'elevata prevalenza di coronaropatia spesso silente nel *setting* della rivascolarizzazione carotidea elettiva e per il potenziale impatto favorevole della sua diagnosi e trattamento [62, 63], potrebbe essere indicato l'impiego dell'*imaging* cardiaco non invasivo per l'ulteriore stratificazione del rischio cardiovascolare pre-operatorio, soprattutto nei pazienti con ridotta capacità funzionale e con un rischio stimato intermedio-elevato di eventi alla valutazione clinica. Tuttavia, essendo i dati attualmente disponibili ben lontani dal fornire indicazioni conclusive, urge al riguardo la produzione di evidenze di elevata qualità, per una migliore definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici in questo ambito.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti raccomandazioni:

4.3 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, in presenza di una buona capacità funzionale e di un basso rischio cardiovascolare di eventi stimato alla valutazione clinica, gli esami strumentali non invasivi pre-operatori per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico non sono indicati in quanto non prevengono le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliorano il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 4*).

4.4 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con scarsa capacità funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato gli esami strumentali non invasivi pre-operatori (TAC coronarica e/o SPECT cardiaca e/o Ecostress cardiaco) per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, possono essere indicati al fine di migliorare la stratificazione del rischio, prevenire le complicanze cardiache perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

QUESITO CLINICO

PICO 3. Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) la coronarografia pre-procedurale per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, con eventuale angioplastica coronarica, (I) rispetto alla mancata coronarografia pre-procedurale (C) previene le complicanze cardiovascolari e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'eterogeneità delle raccomandazioni delle Società di Cardiologia a livello internazionale in merito all'impiego della coronarografia pre-operatoria nel *setting* chirurgico non cardiaco [2, 45, 49] è almeno in parte giustificata dai risultati del trial CARP del 2004. In questo studio, 510 pazienti con coronaropatia clinicamente significativa, candidati a interventi chirurgici elettivi per aneurisma dell'aorta addominale o AOAI, venivano randomizzati a rivascolarizzazione miocardica preprocedurale o non rivascolarizzazione. L'incidenza di infarto miocardico a 30 giorni dall'intervento non fu significativamente differente nei due gruppi (12% vs 14%; p=0.37) e a 2.7 anni di *follow-up* non si registrarono differenze significative nell'incidenza dell'EPP di mortalità (22% vs 23%; RR 0.98; IC 95% 0.70–1.37; p=0.92). Per contro, il tempo mediano intercorrente tra la randomizzazione e la procedura chirurgica vascolare risultò essere significativamente maggiore nel gruppo rivascolarizzazione (54 giorni vs 18 giorni p<0.001). Sulla base di tali evidenze, gli autori non raccomandavano la rivascolarizzazione della coronaropatia critica stabile sintomatica prima di interventi chirurgici vascolari elettivi. Va tuttavia ricordato che in tale studio, il riscontro coronarografico di malattia del Tronco Comune della coronaria sinistra, rappresentava un importante criterio di esclusione, che molto probabilmente aveva influito sui risultati finali del trial, diluendo l'effetto protettivo della strategia di rivascolarizzazione [77]. In contrapposizione a tali evidenze, nel 2009 giunsero i risultati di un altro studio condotto nel medesimo *setting* del trial CARP, su pazienti a rischio cardiovascolare intermedio-alto (RCRI≥2), randomizzati a una strategia diagnostica invasiva selettiva, sulla base del risultato dei test non invasivi preoperatori, o alla coronarografia sistematica pre-chirurgica a prescindere dai test non invasivi. Gli eventi cardiovascolari maggiori nel breve termine (durante la degenza) non furono significativamente differenti nei due gruppi (p= 0.07), tuttavia a 58 ± 17 mesi di *follow-up*, nel gruppo coronarografia + eventuale rivascolarizzazione, si riscontrò una significativa

riduzione dell'incidenza di morte (p= 0.01) e dell'*end-point* combinato di morte o eventi cardiovascolari (p= 0.003). Sebbene tale studio fosse limitato da una numerosità campionaria relativamente bassa, i suoi risultati iniziavano a minare la tesi del *trial* CARP[110]. A supportare tale linea di pensiero giunsero i risultati del trial di Illuminati et al. del 2010, a cui si è già accennato, condotto su 426 pazienti candidati a EAC, senza precedenti cardiologici né reperti clinico-strumentali suggestivi di coronaropatia. Questi, dopo valutazione cardiologica standard, venivano randomizzati a EAC previo studio coronarografico e laddove indicato sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (gruppo A= 216) oppure inviati direttamente a EAC senza ulteriori indagini (gruppo B= 210). La prevalenza di coronaropatia critica asintomatica (nel gruppo A) fu del 31.4%, e quella di malattia critica del Tronco Comune o trivasale fu del 9%. L'incidenza dell'EPP (composito di qualsiasi evento ischemico miocardico post-operatorio o qualsiasi complicanza correlata alla procedura di rivascolarizzazione coronarica) fu significativamente minore nel gruppo A (0% vs 4.2%, p= 0.01). All'analisi multivariata si confermava l'effetto protettivo della coronarografia sistematica con eventuale rivascolarizzazione miocardica pre-EAC rispetto all'EPP (aOR 0.22; IC 95% 0.06–0.81; p= 0.02) [62]. L'analisi dei dati a 6 anni di distanza confermava una significativa riduzione dell'IMA post-procedurale anche nel lungo termine (HR 0.08; IC 95% 0.024–0.26; p < 0.001) con una sopravvivenza significativamente maggiore per i pazienti del gruppo A (95.6 ± 3.2% vs 89.7 ± 3.7%; log-rank p= 0.01)[63]. Tuttavia, va precisato che il tasso di eventi sproporzionatamente basso nel gruppo A, anche a causa della limitata numerosità campionaria, aveva restituito un effetto eccessivamente ottimistico dell'intervento eseguito.

Tali risultati confermano ancora una volta l'elevata prevalenza di coronaropatia asintomatica e con impatto prognostico nei pazienti con stenosi carotidea critica. D'altro canto, sebbene non giustifichino un ricorso sistematico e indiscriminato alla coronarografia pre-EAC, suggeriscono al cardiologo di tenere quanto meno in considerazione la possibilità di un approfondimento coronarografico pre-procedurale in pazienti selezionati (es. rischio intermedio-elevato, scarsa capacità funzionale e multipli fattori di rischio per coronaropatia), come peraltro indicato anche dai documenti ESC del 2014 e 2017 [2, 49]. Sono ovviamente necessarie ulteriori evidenze a conferma delle presenti, idealmente da trial randomizzati controllati con maggiori numerosità campionarie e potenza statistica.

In ogni caso, giova sottolineare che negli ultimi 10 anni, l'esperienza accumulata dagli operatori, l'affinamento delle tecniche di esecuzione e dei materiali, ma soprattutto il passaggio all'approccio radiale come strategia di

default, hanno notevolmente ridotto le complicanze dello studio coronarografico [111]. A tal proposito, i trial randomizzati RIVAL e MATRIX, condotti nel *setting* delle SCA, avevano dimostrato una significativa riduzione dei sanguinamenti e degli interventi chirurgici di riparazione del sito di accesso [112, 113]. Tali evidenze venivano confermate e ulteriormente rafforzate da una metanalisi del 2016 che evidenziava una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori, dell'*end-point* combinato di morte, infarto miocardico e ictus e della morte per tutte le cause quando veniva utilizzato l'accesso arterioso radiale in luogo di quello femorale [114].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti raccomandazioni:

4.5 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con buona capacità funzionale e basso rischio cardiovascolare, la coronarografia preoperatoria non è indicata, in quanto non previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 4*).

4.6 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione con scarsa capacità funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato il Panel degli esperti suggerisce la valutazione interdisciplinare multispecialistica e la condivisione con il paziente in merito all'indicazione alla coronarografia e alla scelta tra coronarografia post-procedura carotidea o pre-procedura carotidea con concomitante eventuale angioplastica coronarica allo scopo di prevenire le complicanze cardiovascolari e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione GPP)*.

BIBLIOGRAFIA

[72] De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001.

[73] Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1824–1834.

[74] Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1813–1823.

[75] Park S-J, Ahn J-M, Kang S-J, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 868–874.

[76] D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: A meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J* 2015; 169: 663–673.

[77] McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795–2804.

[78] Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391: 2631–2640.

[79] Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD, et al. Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 51–58.

[80] Young EL, Karthikesalingam A, Huddart S, et al. A systematic review of the role of cardiopulmonary exercise testing in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 64–71.

[81] Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0219145.

[82] Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322–3330.

[83] Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011; 124: 1239–1249.

[84] Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 195–202.

[85] Lubbers M, Dedic A, Coenen A, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1232–1243.

[86] Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1291–1300.

[87] SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2383–2391.

[88] Williams MC, Hunter A, Shah ASV, et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1759–1768.

[89] SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–933.

[90] Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1051–1060.

[91] Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. *Ann Neurol* 1984; 16: 50–53.

[92] Di Pasquale G, Andreoli A, Pinelli G, et al. Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: a prospective study of 83 patients. *Stroke* 1986; 17: 1098–1101.

[93] Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke* 1997; 28: 941–945.

[94] Koutelou MG, Asimacopoulos PJ, Mahmarian JJ, et al. Preoperative risk stratification by adenosine thallium 201 single-photon emission computed tomography in patients undergoing vascular surgery. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 389–394.

[95] Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29: 2541–2548.

[96] Etchells E, Meade M, Tomlinson G, et al. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 534–540.

[97] Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 787–798.

[98] Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: A randomized study. *Int J Cardiol* 2018; 259: 1–7.

[99] Eichelberger JP, Schwarz KQ, Black ER, et al. Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery. *Am J Cardiol* 1993; 72: 602–607.

[100] Dávila-Román VG, Waggoner AD, Sicard GA, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 957–963.

[101] Van Damme H, Piérard L, Gillain D, et al. Cardiac risk assessment before vascular surgery: a prospective study comparing clinical evaluation, dobutamine stress echocardiography, and dobutamine Tc-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 54–64.

[102] Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, et al. Predictive role of stress echocardiography before carotid endarterectomy in patients with coronary artery disease. *Echocardiography* 2015; 32: 1087–1093.

[103] Jin G-Y, Jeong S-K, Lee S-R, et al. Screening strategies for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with cerebral infarction using dual-source spiral CT. *J Neurol Sci* 2009; 284: 129–134.

[104] Hoshino M, Kawai H, Sarai M, et al. Noninvasive Assessment of Stenotic Severity and Plaque Characteristics by Coronary CT Angiography in Patients Scheduled for Carotid Artery Revascularization. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 1022–1031.

[105] Nakajima H, Momose T, Misawa T. Prevalence and risk factors of subclinical coronary artery disease in patients undergoing carotid endarterectomy: a retrospective cohort study. *Int Angiol* 2019; 38: 312–319.

[106] Hwang JW, Kim EK, Yang JH, et al. Assessment of perioperative cardiac risk of patients undergoing noncardiac surgery using coronary computed tomographic angiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;8(3):e002582.

[107] Kim JH, Heo SH, Nam HJ, et al. Preoperative Coronary Stenosis Is a Determinant of Early Vascular Outcome after Carotid Endarterectomy. *J Clin Neurol* 2015; 11: 364–371.

[108] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–1501.

[109] Sheth T, Chan M, Butler C, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1907.

[110] Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 989–996.

[111] Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, et al. An Update on Radial Artery Access and Best Practices for Transradial Coronary Angiography and Intervention in Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e000035.

[112] Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409–1420.

[113] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 835–848.

[114] Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1419–1434.

RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA E MIOCARDICA: CONFRONTO TRA APPROCCIO COMBINATO E SEQUENZIALE NEI DUE DISTRETTI.

La presenza di malattia carotidea nei pazienti candidati a bypass aorto-coronarico ha un impatto negativo sulla prognosi, determinando approssimativamente il 20–25% degli ictus cerebrali periprocedurali in questo *setting*. Considerata la frequente associazione tra carotidopatia critica e coronaropatia con impatto prognostico, tenuto conto delle evidenze per cui la ricerca e il trattamento sistematici della coronaropatia critica nei pazienti in attesa di endoarterectomia carotidea sembrano impattare positivamente sulla prognosi, è interessante valutare se la rivascolarizzazione chirurgica coronarica e carotidea combinata (nella stessa seduta operatoria) possa ridurre l'incidenza di eventi avversi post-operatori[62, 63].

Partendo da questa Premessa il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 4. Nel paziente con stenosi carotidea candidata a rivascolarizzazione e con associata coronaropatia candidata a bypass aortocoronarico (P) la chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) (I) rispetto alla chirurgia *staged* (endoarterectomia carotidea prima e bypass aortocoronarico dopo o viceversa) (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il confronto tra il trattamento chirurgico combinato e quello sequenziale della stenosi carotidea critica (mediante endoarterectomia) e della malattia coronarica severa associata (mediante bypass aorto-coronarico) è stato oggetto di due recenti metanalisi [115, 116].

La prima aveva incluso un totale di 67,953 pazienti affetti da stenosi carotidea asintomatica e coronaropatia critica con indicazione a rivascolarizzazione chirurgica nei due distretti, arruolati in 11 diversi studi, principalmente retrospettivi. Lo studio concludeva per una maggiore incidenza di ictus postoperatorio (3.64% vs 2.83%; OR, 0.72; IC 95%0.62–0.89; P < .0001), morte peri-operatoria (4.32% vs 3.58%; OR, 0.90; IC

95%0.83–0.98; P = .02) e morte a 30 giorni (4.40% vs 3.58%; OR, 0.86; IC 95%0.78 –0.96;P = .006) nel gruppo di trattamento simultaneo [115].

La seconda metanalisi aveva incluso 44,895 pazienti affetti da malattia critica coronarica e carotidea in attesa di trattamento chirurgico, arruolati in 11 studi osservazionali. La percentuale di pazienti sintomatici per la patologia carotidea era per lo più bassa o non riportata. I pazienti sottoposti a chirurgia combinata avevano un rischio più basso di infarto miocardico (OR 0.15, IC 95% 0.04 –0.61, I^2=0%) e più alto di ictus (OR 1.51, IC 95% 1.34–1.71, I^2= 0%) e morte (OR 1.33, IC 95% 1.01–1.75, I^2= 47.8%). Gli autori segnalavano tuttavia che gli studi inclusi non fornivano dati riguardanti i pazienti del gruppo *staged* (rivascolarizzazione sequenziale nei due distretti) che, avendo eseguito un'endoarterectomia carotidea complicata da un evento avverso, non erano stati successivamente sottoposti a *bypass* aortocoronarico ed erano quindi stati esclusi dallo studio [116]. Entrambe le metanalisi erano inoltre limitate dalla natura osservazionale o retrospettiva degli studi inclusi e dall'eterogeneità sia temporale che dei centri e degli operatori coinvolti negli studi.

Considerata la debolezza delle evidenze rappresentate, sarebbe auspicabile che venissero prodotti ulteriori dati scientifici in questo ambito, preferibilmente da studi randomizzati e su un maggior numero di pazienti. Inoltre sarebbe auspicabile che venisse indagato il potenziale beneficio dello *stenting* carotideo in tale *setting*.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti raccomandazioni:

4.7 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a bypass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente per la scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) oppure chirurgia staged, possibilmente preferendo la precedenza del bypass aortocoronarico se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è monolaterale e la precedenza dell'endoarterectomia carotidea se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è bilaterale oppure monolaterale con occlusione della carotide controlaterale (*Raccomandazione GPP*).

4.8 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a bypass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente in merito alla scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) oppure chirurgia staged preferendo la precedenza dell'endoarterectomia carotidea (*Raccomandazione GPP*).

Bibliografia

[115] Chan JSK, Shafi AMA, Grafton-Clarke C, et al. Concomitant severe carotid and coronary artery diseases: a separate management or concomitant approach. J Card Surg 2019; 34: 803–813.

[116] Tzoumas A, Giannopoulos S, Texakalidis P, et al. Synchronous versus Staged Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Graft for Patients with Concomitant Severe Coronary and Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Vasc Surg 2020; 63: 427-438.e1.

CAPITOLO 5
DIAGNOSTICA PREOPERATORIA CAROTIDEA E CEREBRALE

M. Diomedi, A. Plutino

PREMESSA

Un'accurata e affidabile diagnosi (compresa di caratterizzazione) della stenosi carotidea rappresenta il passo iniziale per poter identificare con più precisione i pazienti che beneficerebbero maggiormente di un intervento chirurgico rispetto alla sola una terapia medica ottimale.

Una valutazione multiparametrica della stenosi può migliorare la sensibilità diagnostica, senza tralasciare l'importanza dell'adeguata formazione e quindi della competenza dell'esaminatore. Tradizionalmente l'angiografia dei tronchi sovra-aortici è stata considerata come gold standard nell'iter diagnostico ma nel corso degli anni altre metodiche si sono dimostrate altrettanto o quantomeno sufficientemente affidabili - EcoColorDoppler, angio-TC (Tomografia Computerizzata) ed angio-RM (Risonanza Magnetica) - e meno invasive; inoltre sono state incluse nella pratica clinica nuove tecniche che permettono una stratificazione più sensibile e personalizzata del rischio di eventi cerebrovascolari omolaterali.

Inoltre, un'importante valutazione preoperatoria è data dallo studio neuroradiologico in cui la TC rappresenta il test diagnostico più utilizzato e facilmente disponibile; tuttavia, sebbene presenti un costo maggiore, la RM encefalo permette uno studio più accurato del parenchima cerebrale.

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto i seguenti Quesiti Clinici.

QUESITO CLINICO

PICO 1. Nel paziente con ictus ischemico/TIA (P) lo studio mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici entro 24 ore o prima possibile (I) rispetto al mancato studio (C) puó consentire l'inquadramento eziopatogenetico, la diagnosi di eventuale stenosi carotidea sintomatica e migliora il percorso diagnostico-terapeutico e il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

La letteratura evidenzia come un trattamento precoce (entro 14 gg) delle stenosi carotidee sintomatiche migliori l'outcome del paziente [1]; inoltre, appare evidente che sussiste un alto rischio di recidiva di ictus

anche nelle prime 48-72h dall'evento acuto in caso di non intervento chirurgico carotideo [2]. In un'ottica di intervento precoce, visto l'ampia disponibilità, l'affidabilità ed il costo esiguo della metodica ultrasonografica, [3] appare utile e opportuno eseguire tale esame non appena possibile, preferibilmente entro le prime 24h dall'evento ischemico cerebrale.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

5.1Nel paziente con ictus ischemico/TIA é raccomandato lo studio mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici entro 24 ore o prima possibile per un corretto in quadramento eziopatogenetico e per consentire la diagnosi di eventuale stenosi carotidea sintomatica il cui trattamento prima possibile medico e, qualora indicato, chirurgico migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

BIBLIOGRAFIA

[1] De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard J, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. Stroke. 2015 Dec;46(12):3423-36

[2] Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. Neurology. 2016 Feb 9;86(6):498-504.

[3] JM Wardlaw, FM Chappell, M Stevenson, E De Nigris, S Thomas, J Gillard, E Berry, G Young, P Rothwell, G Roditi, M Gough, A Brennan, J Bamford and J Best Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 30

QUESITO CLINICO

PICO 2. Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore (P) lo studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea (I) rispetto al mancato studio (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Inerentemente ai soggetti candidati ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore, nella letteratura attuale, non sono presenti sufficienti evidenze che indichino la stenosi carotidea come fattore di rischio significativo per ictus ischemico perioperatorio ad eccezione di alcuni sottogruppi specifici: etá avanzata, coronaropatia prognosticamente rilevante, stenosi carotidea bilaterale, pregresso ictus ischemico/TIA [1]. La ridotta prevalenza di stenosi carotidea in tale tipologia di pazienti depone contro uno screening diffuso con EcoColorDoppler dei TSA in pazienti asintomatici prima di un intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore sebbene manchino studi randomizzati controllati che confermino tale indicazione [2].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

5.2 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore il Panel degli esperti ritiene opportuna l'esecuzione di un esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea nei pazienti con profilo di rischio cerebro-vascolare non trascurabile quali pazienti con età avanzata e/o precedente diagnosi di stenosi carotidea e/o pregresso evento ischemico cerebrovascolare (*Raccomandazione GPP).*

5.3 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore è raccomandato effettuare studi sull'utilità dell'esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la valutazione del rischio di ictus perioperatorio (*Raccomandazione per la Ricerca).*

BIBLIOGRAFIA

[1] Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 May;41(5):607-24

[2] Volpi S, Ali JM. Is carotid screening redundant for patients undergoing coronary artery bypass grafting? J Card Surg. 2020 Sep;35(9):2297-2306

QUESITO CLINICO

PICO 3. Nel soggetto asintomatico per eventi cerebrovascolari (P) l'uso dell'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica (I) rispetto al non uso (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il costante miglioramento della terapia medica ha permesso di ridurre in maniera significativa il rischio di ictus nelle stenosi carotidee asintomatiche, rendendo dubbio il rapporto rischio/beneficio dell'intervento chirurgico nella maggior parte dei casi [1] ad eccezione di alcuni specifici sottogruppi [2]. Inoltre, uno screening ultrasonografico nella popolazione generale, indipendentemente dalla valutazione della classe di rischio cardiocerebrovascolare, esporrebbe i soggetti ad accertamenti ed interventi non necessari e potenzialmente dannosi (considerando inoltre che in letteratura non sussistono evidenze che la ricerca tramite auscultazione di soffi carotidei sia sufficientemente specifica o sensibile) [3].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

5.4 Lo studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica non è raccomandato nella popolazione in generale e nei soggetti asintomatici per evento cerebrovascolare con basso rischio cardio-cerebro-vascolare (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 2+*).

5.5 Il Panel degli esperti suggerisce che lo studio EcoColoDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica possa essere indicato nei soggetti asintomatici per evento cerebrovascolare con alto rischio cardio-cerebro-vascolare quali pazienti con arteriopatia in altri distretti, coronaropatici, soggetti di età superiore a 65 anni con più di un fattore di rischio aterotrombotico (*Raccomandazione GPP*).

BIBLIOGRAFIA

[4] Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ, Austin PC, Madden E, Hebert PL, Halm EA, Naseri A, Johanning JM, Mowery D, Chapman WW, Bravata DM. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. JAMA Neurol. 2020 Sep 1;77(9):1110-1121
[5] 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 Aug 3;77(12):1–12
[6] LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):356-62. doi: 10.7326/M14-1333.

QUESITO CLINICO

PICO 4. **Nel paziente con stenosi carotidea (P) l'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici, eventualmente completato con altro esame diagnosticonon invasivo (angio-TC o angio-RM) (I) é l'esame diagnostico da preferire all'angiografia dei tronchi sovra-aortici (C) per la scelta terapeutica e per migliorare il decorso clinico (O)?**

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'EcoColorDoppler dei TSA rappresenta una metodica a basso costo, diffusamente disponibile, facilmente ripetibile e scevra di significativi rischi per il paziente [1]. Un'accurata metanalisi ha dimostrato come, utilizzando il valore di velocità di picco sistolica (PSV), essa abbia una sensibilità dello 0.9 (IC 95% 0.83-0.96) ed una specificità dello 0.85 (IC 95% 0.77-0.92) nella diagnosi di stenosi ≥70% rispetto alla metodica angiografica. Valori sovrapponibili sono ottenibili anche utilizzando la velocità di fine diastole (EDV) come riferimento: sensibilità 0.82 (IC 95% 0.70 – 0.93) e specificità 0.9 (IC 95% 0.82 - 0.99) [2]. Valori similari sono stati individuati anche in una precedente metanalisi (sensibilità 0.89 IC 95% 0.85-0.92 e specificità 0.84 IC 95% 0.77-0.98) [3]. Tuttavia esiste una variabilità tra i vari centri nelle stime velocimetriche che possono influire significativamente nella valutazione della placca [4]. In definitiva appare ragionevole e supportato da dati clinici l'utilizzo dell'EcoColorDoppler TSA come prima e unica indagine strumentale nei pazienti potenzialmente candidabili a intervento di rivascolarizzazione, seguita in caso di dubbio da una angio-TC o angio-RM [1].

L'angio-TC è una metodica piuttosto costosa che espone il paziente al rischio del mezzo di contrasto [1] ma nel contempo permette di studiare nello stesso esame il parenchima cerebrale ed il circolo intracranico. Inoltre tale metodica risulta frequentemente disponibile in regime di urgenza/emergenza e ne è inoltre raccomandato l'utilizzo in determinati pazienti con patologia cerebrovascolare acuta [5]. Essa possiede secondo studi di metanalisi una discreta sensibilità (tra 0.68 IC 95% 0.51-0.81 e 0.77 IC 95% 0.68-0.84) ed un'ottima specificità (tra 0.77 IC 95% 0.67-0.85 e 0.95 IC 95% 0.91-0.97) rispetto alla metodica angiografica nella valutazione della stenosi carotidea [3] [6]. L'utilizzo di tale metodica dopo l'esecuzione di un EcoColorDoppler TSA sembrerebbe essere in grado di aumentarne la specificità nella diagnosi di stenosi carotidea [1] [6].

L'angio-RM è una metodica costosa, non facilmente disponibile e con alcune controindicazioni assolute [1] ma che tuttavia non espone il paziente a radiazioni ionizzanti e a mezzo di contrasto iodato; in caso di controindicazione alla somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, l'uso di sequenze specifiche come la TOF permette di ottenere immagini del circolo intracranico e carotideo. La RM permette inoltre di studiare nello stesso esame il parenchima cerebrale ed il circolo intracranico. Al pari dell'angio-TC ne viene raccomandato l'utilizzo in determinati pazienti con patologia cerebrovascolare acuta sebbene in un setting acuto l'angio-RM possa risultaredifficilmente eseguibile [5]. L'angio-RM possiede secondo studi di metanalisi una sensibilità tra 0.76 (IC 95% 0.57-0.89) e 0.88 (IC 95% 0.82-0.92) ed una specificità tra 0.84 (95% IC 0.76-0.9) e 0.86 (IC 95% 0.79-0.91) nell'identificare stenosi comprese tra il 70 ed il 99% rispetto all'angiografia [3] [6]. Tali valori risultano significativamente aumentati dall'utilizzo del mezzo di contrasto (sensibilità compresa tra 0.86 95% IC 0.76-0.97 e 0.94 95% IC 0.88-0.97 specificità compresa tra 0.91 95% IC 0.87-0.96 e 0.93 95% IC 0.89-0.96) [3] [6]. L'utilizzo di tale metodica dopo l'esecuzione di un EcoColorDoppler dei tronchi sovraortici risulta essere la migliore nell'aumentare l'accuratezza diagnostica nella stenosi carotidea [1] [6].

D'altronde lo studio angiografico dei TSA, ritenuto anche storicamente quale gold standard per la diagnosi preoperatoria di stenosi carotidea, presenta dei limiti insiti nella metodica in quanto non è in grado di fornire elementi di valutazione sulla composizione della placca ateromasica che causa la stenosi, se non esclusivamente elementi di valutazione sulla sua superficie (in grado di distinguere tra placca a superficie regolare o liscia o non ulcerata e placca a superficie irregolare o ulcerata), mentre è noto in letteratura che l'EcoColorDoppler, la angio-TC e ancor più la angio-RM sono metodiche in grado di fornire elementi utili alla

valutazione oltre che sul grado di stenosi anche sulla composizione della placca ateromasica (placca soft-medium-hard, placca omogenea-disomogenea, placca ecolucente lipidica-opaca fibrosa-calcifica con cono d'ombra) di alto valore prognostico con ricadute significative sull'indicazione e sulla scelta tra trattamento mediante terapia medica ottimale, endoarterectomia, stenting nella stenosi carotidea sintomatica e ancor più in quella asintomatica. [7] [8] [9]

Da considerare inoltre che l'angiografia dei TSA comporta di per sé d'altra parte un rischio di ictus, valutato già nello studio ACAS pari all'1.2% e tale percentuale ha la sua indubbia importanza nel bilancio rischio/beneficio di una chirurgia che deve minimizzare sempre più i rischi per giustificarsi ancor di più nella stenosi carotidea asintomatica nei confronti della terapia medica ottimale sempre più performante grazie ai progressi della farmacologia. [10] La letteratura riporta tassi di complicanze gravi e non gravi dell'angiografia dei TSA che possono andare dallo 0.4% al 12.2%. [11]

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

5.6 Nel paziente con stenosi carotidea l'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato quale esame diagnostico di primo livello ai fini della scelta terapeutica da preferire all'angiografia dei tronchi sovra-aortici in quanto migliora il decorso clinico, a patto che sia effettuato da personale esperto e nel rispetto di parametri validati, eventualmente completato con altro esame diagnosticodi secondo livello non invasivo (angio-TC o angio-RM)in caso di diagnosi dubbia o non esaustiva con il solo EcoColorDoppler in merito alla definizione del grado di stenosi e/o delle caratteristiche morfologiche o compositive della placca ateromasica (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

BIBLIOGRAFIA

[1] JM Wardlaw, FM Chappell, M Stevenson, E De Nigris, S Thomas, J Gillard, E Berry, G Young, P Rothwell, G Roditi, M Gough, A Brennan, J Bamford and J Best Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 30

[2] Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. 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 Jun;41(6):962-72

[3] Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E; NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-intronchive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. Lancet. 2006 May 6;367(9521):1503-12.
[4] Columbo JA, Zwolak RM, Arous EJ, Goodney PP, Lilly MP, Welch HG. Variation in Ultrasound Diagnostic Thresholds for Carotid Stenosis in the United States. Circulation. 2020 Mar 24;141(12):946-9531
[5] Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Comparing Vessel Imaging: Noncontrast Computed Tomography/Computed Tomographic Angiography Should Be the New Minimum Standard in Acute Disabling Stroke. Stroke. 2016 Jan;47(1):273-81
[6] Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR, Gillard JH, Roditi GH, Yip B, Pell JP, Rothwell PM, Brown MM, Gough MJ, Randall MS. Carotid artery stenosis: accuracy of nonintronchive tests--individual patient data meta-analysis. Radiology. 2009 May;251(2):493-502
[7] Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):165-74.
[8] Baradaran H, Al-Dasuqi K, Knight-Greenfield A, Giambrone A, Delgado D, Ebani EJ, Kamel H, Gupta A. Association between Carotid Plaque Features on CTA and Cerebrovascular Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Dec;38(12):2321-2326
[9] Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013 Nov;44(11):3071-7.
[10] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8.
[11] Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003 May;227(2):522-8.

QUESITO CLINICO

PICO 5

Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler TSA (P) l'approccio multiparametrico (rapporto tra ACI-PSV e ACC-PSV, velocità di flusso pre-stenosi e post-stenosi, caratterizzazione morfologica) (I) rispetto all'approccio monoparametrico velocimetrico (C) migliora la valutazione del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

In relazione alla riduzione del diametro del lume vasale, sono stati identificati diversi criteri velocimetrici correlati al grado di stenosi, tuttavia ad oggi non c'è un criterio standard accettato a livello internazionale per la determinazione del grado di stenosi.

Gli studi di confronto e validazione hanno usato negli anni comparatori differenti quali l'angiografia, considerata il gold standard, la angio-TC e l'angio-RM, suggerendo criteri velocimetrici discordanti.

L'Intersocietal Accreditation Commission ha raccomandato nel 2014 l'impiego dei criteri della Consensus" del 2003 della "Society of Radiologists in Ultrasound" per la stima della stenosi carotidea [1]. Tuttavia, sebbene uno studio di validazione a confronto con angio-TC abbia mostrato una buona capacità nell'identificare una stenosi ≥80%, tale capacità sarebbe scarsa per stenosi ≥70% [2].

Il criterio velocimetrico della velocità di picco sistolico (VPS) è accettato come criterio più attendibile per misurare la stenosi moderata-severa, ma non è ritenuto sufficiente. Parametri addizionali (es. rapporto tra ACI VPS e ACC VPS, attivazione del flusso collaterale, velocità di flusso post-stenosi) si rendono necessari in quanto la VPS da sola non è sempre rappresentativa del grado di stenosi (es. lesione tandem, stenosi severa controlaterale, stato iperdinamico o depressione della funzionalità cardiaca) e altri effetti emodinamici della stenosi oltre al dato velocimetrico devono essere considerati per una classificazione più accurata [3,4].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

5.7 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici l'approccio multiparametrico (rapporto tra ACI-PSV e ACC-PSV, velocità di flusso pre-stenosi e post-stenosi, caratterizzazione morfologica) è indicato in quanto rispetto all'approccio monoparametrico velocimetrico migliora la valutazione del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++*).

5.8 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici il Panel degli esperti suggerisce di utilizzare criteri multiparametrici da validare all'interno del proprio laboratorio.

I criteri multiparametrici suggeriti per una stenosi carotidea uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) sono:

- **VPS soglia (velocità di picco sistolico): >230 cm/s**
- **VPS post-stenosi: ≥50cm/sec**
- **VFD (velocità di fine diastole): >100 cm/sec**
- **Rapporto VPS ACI/VPS ACC: >4**
- **Flusso pre-stenosi: possibile riduzione della velocità nella componente diastolica**
- **Flusso post-stenosi: alterato**
- **Attivazione di circoli collaterali: è possibile l'inversione di flusso dell'a. oftalmica, inversione di flusso dell'arteria cerebrale anteriore, attivazione della a. comunicante posteriore (*Raccomandazione GPP)*.**

BIBLIOGRAFIA

[1] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E; Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. Ultrasound Q. 2003 Dec;19(4):190-8.

[2] Arous EJ, Judelson DR, Malka KT, Wyman AS, Simons JP, Aiello FA, Arous EJ, Schanzer A. Carotid Duplex Velocity Criteria Recommended by the Society of Radiologists in Ultrasound and Endorsed by the Intersocietal Accreditation Commission Lack Predictive Ability for Identifying High-Grade Carotid Artery Stenosis. Ann Vasc Surg. 2019 Nov;61:227-232

[3] von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong LK, Yasaka M; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012 Mar;43(3):916-21

[4] Barlinn K, Floegel T, Kitzler HH, Kepplinger J, Siepmann T, Pallesen LP, Bodechtel U, Reichmann H, Alexandrov AV, Puetz V. Multi-parametric ultrasound criteria for internal carotid artery disease-comparison with CT angiography. Neuroradiology. 2016 Sep;58(9):845-51

QUESITO CLINICO

PICO 6. Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione (P) l'indagine mediante neuroimmagine (Tomografia Computerizzata -TC oppure Risonanza Magnetica - RM dell'encefalo) (I) rispetto alla mancata indagine mediante neuroimmagine (C) migliora il percorso diagnostico-terapeutico e il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

In caso di paziente con stenosi carotidea sintomatica si presuppone un evento cerebrovascolare acuto insorto e manifestatosi clinicamente in precedenza nel breve periodo di pochi mesi o di qualche ora o qualche minuto e risulta quindi necessaria l'esecuzione di una neuroimmagine volta a valutare lo stato del parenchima cerebrale e l'estensione della lesione ischemica, prima di un eventuale intervento di rivascolarizzazione carotidea che ha lo scopo e il beneficio di prevenire altri eventuali ulteriori danni ischemici cerebrali, ma che ha anche il rischio di creare eventuali ulteriori danni ischemici cerebrali. [1] Lo stesso discorso può valere anche per un paziente con stenosi carotidea asintomatica, in cui uno o più eventi cerebrali ischemici sono insorti e si sono manifestati in precedenza nel lungo periodo di più mesi o che magari non si sono mai manifestati clinicamente (ischemie silenti).

Il confronto tra RM dell'encefalo e TC dell'encefalo depone a favore della prima in termini di risoluzione e affidabilità diagnostica, soprattutto per quanto riguarda la diagnosi di minor stroke e TIA (la TC ha una sensibilità del 20% ed una specificità del 98% rispetto alla RM nella diagnosi di eventi cerebrovascolari acuti nelle prime 24h) sebbene nella maggior parte dei casi possa essere sufficiente una TC encefalo di più semplice e facile esecuzione, meno costosa e più a disposizione dei centri di cura, specie in caso di patologia ischemica cerebrale acuta in cui una TC encefalo è in grado di identificare e selezionare i pazienti candidati o meno a rivascolarizzazione urgente (controindicata ad esempio se l'area ischemica cerebrale omolaterale è maggiore di 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media) [1] [2] [3].

La patologia ateromasica carotidea è inoltre spesso correlata alla presenza di infarti silenti cerebrali rilevabili alle sequenze di risonanza magnetica (sebbene la letteratura non sia univoca nel definirli) [4]. La presenza di quest'ultimi all'RM incrementa il rischio di un evento cerebrovascolare acuto (OR 4.6 -IC 95%: 3.0–7.2) [5]; anche la presenza alla TC encefalo di infarti silenti sembrerebbe essere in grado di predire il rischio di ictus

ischemico omolaterale nelle stenosi carotidee asintomatiche [6]. Infine, un intervento di rivascolarizzazione carotidea in questo sottogruppo di pazienti, sembrerebbe ridurre il rischio di stroke del 45% [5].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

5.9 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione di una neuroimmagine TC o RM dell'encefalo, tenendo conto che la RM dell'encefalo risulta essere più sensibile e specifica in caso di TIA e minor stroke, in quanto l'esecuzione rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

5.10 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata l'esecuzione di una neuroimmagine TC o RM dell'encefalo per la diagnosi di eventuali precedenti ischemie cerebrali remote o silenti la cui presenza depone a favore di un maggior beneficio della rivascolarizzazione rispetto alla sola terapia medica ottimale e comunque l'esecuzione rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+)*.

BIBLIOGRAFIA

[1] Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. Stroke. 2004 Nov;35(11):2477-83

[2] Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts SB. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. Cerebrovasc Dis Extra. 2013;3(1):130-136.

[3] Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Biello A, Montelione N, Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. J Vasc Surg. 2012 Jun;55(6):1611-7.

[4] Finn C, Giambrone AE, Gialdini G, Delgado D, Baradaran H, Kamel H, Gupta A. The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Jul;26(7):1594-1601.

[5] Rudolph C, Eldrup N. Asymptomatic carotid stenosis and concomitant silent brain infarctions. Vascular. 2020 Feb;28(1):7-15.

[6] Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. J Vasc Surg. 2009 Apr;49(4):902-9.

QUESITO CLINICO

PICO 7. **Nel paziente con stenosi carotidea candidato a intervento di rivascolarizzazione (P) la valutazione del circolo intracranico con Doppler transcranico (DTC) (I) rispetto alla mancata valutazione (C) migliora la stima del rapporto rischio/beneficio dell'intervento e il decorso clinico (O)?**

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Lo studio con Doppler transcranico (DTC) del circolo intracranico è suggerito come metodica integrativa per la valutazione preoperatoria ed il monitoraggio intraoperatorio nei pazienti sottoposti a a endoarterectomia carotidea. In particolare, nella determinazione preoperatoria del rischio procedurale il DTC permette di: valutare la reattività vasomotoria come indice di aumentato rischio di danno da ipoperfusione, la variazione delle velocità pre- e post-procedurali come indice di rischio di danno da riperfusione [1], e i circoli collaterali come meccanismi di compenso, nei soggetti con stenosi carotidea di grado elevato. Tali caratteristiche potrebbero inoltre permettere di predire in quali pazienti non necessita il posizionamento di shunt intraoperatorio grazie all'adeguata attivazione di collaterali [2]. La valutazione della presenza di segnali embolici omolaterali alla stenosi mediante DTC potrebbe inoltre essere utile nella identificazione della placca vulnerabile e quindi nella selezione di pazienti con stenosi carotidea asintomatica che potrebbero trarre maggior beneficio dalla rivascolarizzazione rispetto alla sola terapia medica ottimale [3,4]. Nel caso di stenosi sintomatica lieve-moderata, il monitoraggio dei segnali microembolici con DTC potrebbe aiutare ad identificare i pazienti con placca vulnerabile meritevoli di un approccio terapeutico invasivo o di un più stretto follow-up [5].

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

5.11 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata la valutazione del circolo intracranico con Doppler transcranico per la registrazione di segnali microembolici omolaterali al fine di migliorare la stima del rapporto rischio/beneficio dell'intervento che mostra beneficio aumentato in caso di presenza di segnali e quindi al fine di migliorare il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+)*.

5.12 Nel paziente con stenosi carotidea candidato a intervento di rivascolarizzazione si raccomanda di effettuare ulteriori studi sull'utilità del Doppler transcranico in merito a:

a) il maggior rischio di danno da riperfusione cerebrale dopo intervento di rivascolarizzazione;

b) la richiesta di shunt temporaneo intraluminale durante endoarterectomia carotidea basandosi su test di compressione e test di reattività alla CO_2;

c) il maggior beneficio dall'intervento di rivascolarizzazione in caso di stenosi carotidea sintomatica di grado lieve-moderato e con segnali microembolici cerebrali omolaterali;

(*Raccomandazione per la Ricerca)*.

BIBLIOGRAFIA

[1] Keunen R, Nijmeijer HW, Tavy D, Stam K, Edelenbosch R, Muskens E, Bruijninckx C, Sier H. An observational study of pre-operative transcranial Doppler examinations to predict cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomies. Neurol Res. 2001 Sep;23(6):593-8

[2] Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, Eikelboom BC. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000 Mar;19(3):226-32

[3] Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2010 Jul;9(7):663-71

[4] Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Nov;52(5):565-580.

[5] Truijman MT, de Rotte AA, Aaslid R, van Dijk AC, Steinbuch J, Liem MI, Schreuder FH, van der Steen AF, Daemen MJ, van Oostenbrugge RJ, Wildberger JE, Nederkoorn PJ, Hendrikse J, van der Lugt A, Kooi ME, Mess WH; Plaque at RISK Study. Intraplaque hemorrhage, fibrous cap status, and microembolic signals in symptomatic patients with mild to moderate carotid artery stenosis: the Plaque at RISK study. Stroke. 2014 Nov;45(11):3423-6.

CAPITOLO 6
ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA
ANESTESIA, MONITORAGGIO CEREBRALE, NEUTRALIZZAZIONE POST OPERATORIA DELL'EPARINA, MONITORAGGIO PRESSORIO ARTERIOSO SISTEMICO POST OPERATORIO.

S. Bevilacqua, G. Ticozzelli

TIPO DI ANESTESIA PER ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA.

PREMESSA

La endoarterectomia carotidea (EAC) può essere effettuata in anestesia generale (AG) con monitoraggio intraoperatorio cerebrale strumentale e posizionamento di shunt endoluminale selettivo al bisogno o con shunt endoluminale di routine oppure in anestesia locale o locoregionale (ALR) in cui il monitoraggio intraoperatorio cerebrale, sempre con posizionamento di shunt endoluminale selettivo al bisogno, è clinico (il paziente è sveglio e risponde a comandi semplici). Affianco alle due suddette tecniche standard di anestesia si è aggiunta in un passato più recente anche l'anestesia generale a paziente collaborante (AGPC) che unisce i vantaggi di entrambi i tipi di anestesia.

Tutti e tre i tipi di anestesia sono ampiamente utilizzati nel mondo reale in modo variegato sia per il tipo di farmaci che per le tecniche specifiche utilizzate.

Partendo da questa Premessa il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO.

PICO 1. Nel paziente sottoposto ad intervento di endoarterectomia carotidea (P) l'anestesia locale o locoregionale (I) rispetto all'anestesia generale o rispetto all'anestesia generale a paziente collaborante (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il ruolo che il tipo di anestesia per la EAC riveste ai fini dell'outcome del paziente è da considerarsi di estrema importanza per le implicazioni esistenti tra tipo di anestesia e monitoraggio cerebrale in corso di intervento. La necessità di un monitoraggio cerebrale intraoperatorio nasce dall'osservazione che una parte degli ictus gravi perioperatori si verifica precocemente proprio durante il clampaggio carotideo a causa della riduzione del flusso cerebrale al di sotto di un livello critico. Nello studio NASCET,[1] un terzo circa degli ictus gravi perioperatori si è verificato intraoperatoriamente. Sebbene solo una parte di questi abbia genesi emodinamica, è necessario che i segni di intolleranza al clampaggio e di sofferenza cerebrale siano riconosciuti precocemente. Solo così è possibile minimizzare il danno iatrogeno introducendo uno shunt carotideo temporaneo, che ripristinando il flusso, consente di proseguire l'intervento più in sicurezza senza creare danni ischemici cerebrali. Un monitoraggio neurologico quanto più possibile preciso, sensibile e specifico permetterebbe di limitare l'uso dello shunt in modo estremamente selettivo solo in quei pazienti in cui realmente lo shunt, che non è scevro da rischi, è necessario.

Se il monitoraggio cerebrale clinico intraoperatorio, che rappresenta la metodica di riferimento per il monitoraggio neurologico, è possibile solo se il paziente è collaborante, [2] viceversa è stato attribuito ad alcuni anestetici generali il potere di migliorare la circolazione cerebrale, diminuire la richiesta d'ossigeno da parte del cervello e proteggere comunque i neuroni in situazioni di ipoperfusione. [3, 4]

In aggiunta alle implicazioni sull'outcome neurologico la tecnica anestesiologica può avere correlazioni anche con altri tipi di complicanze che si possono verificare, quali gli eventi cardiovascolari perioperatori. [5] A questo proposito è nota in letteratura la maggior frequenza di episodi ipotensivi con instabilità emodinamica da controllare farmacologicamente nei pazienti sottoposti a EAC in AG.[6] Dall'altra parte è anche maggiore la frequenza di disagio sofferto dal paziente operato in ALR, [7] fattore che nel complesso potrebbe condizionare un più elevato stress chirurgico, [8] anche se quest'ultimo è stato dimostrato essere mitigabile aggiungendo all'ALR un certo grado di sedazione con propofol. [9]

Sia gli studi randomizzati e controllati che le metanalisi non sono riusciti ad oggi a dimostrare la superiorità di un metodo di anestesia rispetto all'altro. Restano pertanto valide le indicazioni delle precedenti linee guida che

seguono in modo preciso i risultati di una precedente metanalisi Cochrane eseguita su 14 studi randomizzati.[10] Tale metanalisi peraltro fu costruita per una quota preponderante (79,1%) su pazienti arruolati in un singolo studio multicentrico randomizzato e controllato. [6]

In questo studio (GALA 2008) furono reclutati 3526 pazienti con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica: 1753 soggetti sottoposti ad intervento di EAC con AG, mentre i restanti 1773 con ALR. L'outcome primario dello studio era rappresentato dall'evenienza di ictus, infarto miocardico o morte nel periodo compreso tra la randomizzazione e 30 giorni dopo l'intervento. Non furono osservate a questo proposito differenze significative tra le due modalità di anestesia sia per quanto riguarda l'outcome combinato di incidenza di ictus, infarto miocardico e morte (4.8% nella generale vs 4.5% nella locale), né per quanto riguarda la qualità di vita o i tempi di degenza. [6]

Dall'epoca della stesura delle precedenti linee guida sono state pubblicate altre due metanalisi sull'argomento.[11,12] Queste ultime, pur confermando che gli studi randomizzati non sono conclusivi rispetto al quesito iniziale, aggregano i risultati derivanti anche dagli studi non randomizzati che non erano stati invece considerati nell'ultima revisione Cochrane[10] a differenza della precedente[13] che invece comprendeva anche questi ultimi.

A questo proposito la revisione di Harky A, et al,[12] su 152.376 pazienti arruolati in studi sia randomizzati che non randomizzati, ha dimostrato delle piccole ma significative differenze a favore dell'anestesia locale per quanto riguarda l'incidenza di ictus, morte ed eventi miocardici postoperatori. Nonostante il fatto che queste differenze rilevate negli studi non randomizzati possano essere attribuite a bias, come riportano gli stessi autori della metanalisi, ciò deve essere di stimolo ad effettuare ulteriori studi randomizzati, condotti in modo sistematico su campioni maggiori.

Per quanto riguarda l'AGPC esistono ad oggi: uno studio randomizzato[14] su un piccolo campione di pazienti che confronta quest'ultima tecnica associata alla ALR confrontata con l'ALR da sola, uno studio retrospettivo[15] che la compara con l'AG, ed un altro studio comparativo non randomizzato[16] eseguito su 533 pazienti consecutivi confrontati con un analogo campione storico trattato in ALR. Sono disponibili anche altri tre studi fatti su serie di pazienti trattati con questo tipo di metodica.[17, 18, 19]

Nel complesso in letteratura sono stati pubblicati ad oggi 1559 casi trattati in AGPC. Dalla letteratura si evince che questo tipo di anestesia è effettuata con metodiche diverse nei vari centri. Indipendentemente da ciò la caratteristica comune è che il paziente, intubato in anestesia generale, viene superficializzato dall'ipnosi durante la fase del clampaggio della carotide in modo da rendere possibile la valutazione clinica della sua risposta motoria alla chiamata. Per questa tecnica, sono state spesso documentate l'ottima soddisfazione sia da parte del paziente[14, 17, 18] che del chirurgo.[17] È stato supposto che essa potrebbe unire i vantaggi delle due tecniche anestesiologiche convenzionali, minimizzandone gli svantaggi.[17] Infatti, in modo simile a quanto avviene in ALR, la AGPC permette il monitoraggio clinico diretto del paziente durante la fase di clampaggio della carotide, ma al pari dell'AG permette il controllo assoluto da parte dell'anestesista delle vie aeree e della ventilazione. Questo rende semplice, rapida e relativamente priva di rischi aggiuntivi la conversione in AG qualora questo si renda necessario. Inoltre la sedoanalgesia comunque mantenuta anche durante la fase di superficializzazione del paziente, presenta la potenzialità di ridurre, rispetto all'ALR, lo stress psicologico e chirurgico dell'intervento nel rispetto del mantenimento di una emodinamica favorevole.[17] Nelle sopracitate serie pubblicate in letteratura l'incidenza di complicanze sia neurologiche che cardiache è in linea con quelle documentate nei grossi studi prima citati a proposito dei tipi di anestesia convenzionale. Non è però possibile trarre conclusioni definitive rispetto agli outcome sugli studi comparativi data l'esiguità del campione esaminato in questi ultimi.

In conclusione, il Panel degli esperti ritiene ancora valide le considerazioni fatte dalle precedenti linee guida sulla base della precedente citata revisione Cochrane. [10]

In aderenza alla necessità di portare in debita considerazione anche il punto di vista dei pazienti sulla scelta del tipo di anestesia praticata per l'EAC, è stata anche indagata la presenza in letteratura di indicazioni riguardanti la soddisfazione e la preferenza del paziente. In particolare è stato esaminato lo studio di Mracek J, et al,[7] fatto su un campione di 159 pazienti operati in AG e 30 pazienti operati con ALR. Tale autore ha concluso che sebbene il livello di soddisfazione del paziente sia alto per tutte e due le tecniche standard di anestesia, la soddisfazione per l'anestesia subita [AG: 148 pz (93.1%); ALR 30 (65.2%) $p< 0.0001$] e la preferenza per lo stesso tipo di anestesia in futuro [AG: 154 pz (96.9%); ALR: 28 pz (60.9%) $p< 0.0001$] è significativamente maggiore per l'AG. Anche Bevilacqua et al, [17] analizzando i risultati di un questionario

somministrato ai pazienti il giorno dopo l'intervento hanno dimostrato la loro elevata soddisfazione riguardo alla tecnica di AGPC [molto soddisfatti: 112 pz. (61.87%); soddisfatti: 67 pz. (37.01%); insoddisfatti: 2 pz. (1.1%); molto insoddisfatti: 0].

In conclusione, l'esiguo numero di pazienti interrogati su questo aspetto ed il carattere retrospettivo degli studi non permettono di esprimere ad oggi un giudizio ponderato su questo argomento. Pertanto il Panel degli esperti incoraggia l'istituzione di ulteriori studi multicentrici ispirati a criteri univoci di valutazione oltre al coinvolgimento delle associazioni di malati, per indagare in modo appropriato su questo argomento.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce dei dati suddetti il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni.

6.1 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandata l'anestesia loco-regionale oppure l'anestesia generale con monitoraggio cerebrale strumentale e eventuale shunt selettivo temporaneo intraluminale intraoperatorio o con shunt di routine temporaneo intraluminale intraoperatorio oppure l'anestesia generale a paziente collaborante, tenendo conto dell'esperienza del centro e degli operatori e inoltre della preferenza e delle condizioni del paziente *(Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 1++)*.

6.2 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per stimare le preferenze e i relativi gradi di soddisfazione del paziente riguardo al tipo di anestesia effettuata: loco-regionale, generale oppure generale a paziente collaborante (*Raccomandazione per la ricerca*).

BIBLIOGRAFIA

1-North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med. 1991;325:445-53.

2- Benjamin ME, Silva MB Jr, Watt C, McCaffrey MT, Burford-Foggs A, Flinn WR. Awake patient monitoring to determine the need for shunting during carotid endarterectomy. Surgery. 1993;114:673-9.

3-Markowitz IP, Adinolfi MF, Kerstein MD. Barbiturate therapy in the postoperative endarterectomy patient with a neurologic deficit. Am J Surg. 1984;148:221-3.

4-Wells BA, Keats AS, Cooly DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. Surgery. 1963;54:216-23.

5-Hye RJ, Voeks JH, Malas MB, Tom M, Longson S, Blackshear JL, Brott TG. Anesthetic type and risk of myocardial infarction after carotid endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). J Vasc Surg. 2016;64:3-8.e1.

6-GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M, Gough MJ. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:2132-42.

7- Mracek J, Kletecka J, Holeckova I, Dostal J, Mrackova J, Mork J, Priban V. Patient satisfaction with general versus local anesthesia during carotid endarterectomy. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2019;80:341-344.

8-Takolander R, Bergqvist D, Hulthén UL, Johansson A, Katzman PL. Carotid artery surgery. Local versus general anaesthesia as related to sympathetic activity and cardiovascular effects. Eur J Vasc Surg. 1990;4:265-70.

9-Szabó P, Mayer M, Horváth-Szalai Z, Tóth K, Márton S, Menyhei G, Sínay L, Molnár T. Awake sedation with propofol attenuates intraoperative stress of carotid endarterectomy in regional anesthesia. Ann Vasc Surg. 2020;63:311-318.

10 - Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotidendarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;(12):CD000126.

11-Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Meta-analysis and trial sequential analysis of local vs. general anaesthesia for carotid endarterectomy. Anaesthesia. 2018;73:1280-1289.

12- Harky A, Chan JSK, Kot TKM, Sanli D, Rahimli R, Belamaric Z, Ng M, Kwan IYY, Bithas C, Makar R, Chandrasekar R, Dimitri S. General anesthesia Versus local anesthesia in carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34:219-234.

13- Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotidendarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000126.

14-Luchetti M, Canella M, Zoppi M, Massei R. Comparison of regional anesthesia versus combined regional and general anesthesia for elective carotid endarterectomy: a small exploratory study. Reg Anesth Pain Med. 2008;334:340-5.

15- Marinò V, Aloj F, Vargas M, Spinelli G, Pompeo F, Chiacchiari L, Servillo G, Franco E. Intraoperative neurological monitoring with evoked potentials during carotid endarterectomy versus cooperative patients under general anesthesia technique: a retrospective study. J Neurosurg Anesthesiol. 2018;303:258-264.

16- Coppi G, Moratto R, Ragazzi G, Nicolosi E, Silingardi R, Benassi Franciosi G, Rambaldi M, Navi A, Ciardullo AV. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. J Cardiovasc Surg. 2005;464:431-6.

17- Bevilacqua S, Romagnoli S, Ciappi F, Lazzeri C, Gelsomino S, Pratesi C, Gensini GF. Anesthesia for carotid endarterectomy: the third option. Patient cooperation during general anesthesia. Anesth Analg. 2009;1086:1929-36.

18- Baldinelli F, Pedrazzoli R, Ebner H, Auricchio F. Asleep-awake-asleep technique during carotid endarterectomy: a case series. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:550-4.

19- Marcucci G, Siani A, Accrocca F, Gabrielli R, Giordano A, Antonelli R, Sbroscia A, Mounayergi F. Preserved consciousness in general anesthesia during carotid endarterectomy: a six-year experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:601-5.

MONITORAGGIO CEREBRALE INTRAOPERATORIO IN CORSO DI ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

PREMESSA

Il principale motivo che giustifica l'esecuzione della EAC è quello di ridurre l'incidenza di ictus nella storia successiva del malato con stenosi carotidea. Purtroppo, una delle complicanze più temibili della EAC è proprio l'ictus perioperatorio, la cui incidenza deve essere opportunamente contenuta per rendere giustificabile l'intervento stesso. Dato che una parte non trascurabile di questi ictus si verificano durante l'intervento e che una parte di questi sono dovuti alla riduzione del flusso ematico cerebrale al di sotto di un livello critico per il paziente, il monitoraggio cerebrale continuo del paziente durante l'intervento chirurgico ed in particolare durante il clampaggio della carotide riveste importanza cruciale ai fini di contenere le complicanze neurologiche legate all'intervento. Quanto detto è particolarmente importante qualora il chirurgo scelga come strategia quella di utilizzare selettivamente lo shunt vascolare, ma trova giustificazione sempre per la necessità di modulare al meglio le azioni che l'anestesista ed il chirurgo stesso possono mettere in atto per ripristinare od ottimizzare il flusso ematico cerebrale nel caso in cui questo risulti compromesso durante le varie fasi dell'intervento.

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 2. Nel paziente sottoposto ad intervento di endoarterectomia carotidea (P) il monitoraggio cerebrale clinico (I) rispetto al monitoraggio cerebrale strumentale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il **monitoraggio clinico** diretto del paziente sveglio e collaborante è da ritenersi più affidabile e sensibile rispetto alle metodiche strumentali nell'intercettare l'ischemia cerebrale, data l'elevata sensibilità del sistema nervoso anche a brevi periodi di ischemia o di ipossia. È universalmente condiviso che il monitoraggio clinico abbia sensibilità e specificità vicine al 100% nell'identificare rapidamente l'insorgenza di un nuovo deficit di perfusione cerebrale. Pertanto questo rappresenta ad oggi la metodica di riferimento rispetto alla quale confrontare qualsiasi altro monitoraggio neurologico strumentale. [1]

Il monitoraggio diretto del paziente sveglio è attuabile però solo se il paziente è collaborante, quindi se l'intervento viene eseguito in anestesia locale o locoregionale a paziente completamente sveglio. È stato

descritto che questo sia possibile anche qualora tale tecnica sia accompagnata da un grado variabile di sedo analgesia, come è stato descritto nella tecnica di anestesia generale a paziente collaborante.[2] Viceversa, il monitoraggio clinico diretto del paziente non è possibile quando venga scelta una tecnica convenzionale di anestesia generale od ogniqualvolta sia necessario convertire in anestesia generale un qualsiasi altro tipo di anestesia iniziata con il paziente collaborante. Da quanto appena detto, è possibile capire quanto il tipo di anestesia ed il tipo di monitoraggio scelti per la EAC siano argomenti fortemente vincolati l'uno all'altro.

Le modalità di monitoraggio strumentale neurologico che possono essere utilizzate in alternativa o in combinazione con il monitoraggio clinico sono rappresentate essenzialmente da:

a) monitoraggio mediante elettroencefalografia (EEG); [3]
b) monitoraggio mediante potenziali evocati somatosensoriali (PESS) e/o motori (PEM); [4,5]
c) monitoraggio mediante la rilevazione della stump pressure (SP); [6]
d) monitoraggio mediante il doppler transcranico (DTC); [7]
e) monitoraggio mediante ossimetria cerebrale al vicino infrarosso (NIRS); [8]

L'**elettroencefalografia** (EEG) si presenta di complessa interpretazione e necessita spesso di un supporto specialistico specifico. Inoltre, una metanalisi condotta da Guay J, et al [9] su un totale di 742 pazienti ha dimostrato per l'EEG, sensibilità del 70% e specificità del 96% nell'intercettare episodi di ischemia cerebrale durante EAC. A conferma di ciò, un altro studio prospettico condotto su pazienti collaboranti operati di EAC ha confermato l'occorrenza di elevata incidenza di falsi negativi all'EEG (39%), anche se accompagnata da bassa incidenza di falsi positivi (1%). È necessario però considerare che questi dati non sono direttamente trasferibili ai pazienti trattati in anestesia generale, in quanto in queste condizioni molti fattori possono incidere sul tracciato EEG e sulla sua interpretazione.[1] Inoltre, l'EEG misura solo l'attività elettrica corticale mentre non intercetta alterazioni nelle strutture cerebrali più profonde. Una più recente metanalisi effettuata su un solo studio randomizzato e diversi altri studi di coorte, retrospettivi e prospettici, aggregando i dati di 8765 pazienti ha trovato per l'EEG una sensibilità ancora minore (52%), che a giudizio degli autori precluderebbe la possibilità di utilizzare questa modalità di monitoraggio come unico metodo di controllo durante il clampaggio per la EAC.[10] A simili conclusioni arriva anche un'altra metanalisi simile effettuata ancor più recentemente e che considera per l'EEG in corso di EAC sensibilità 46% e specificità 86%.[11]

I **potenziali evocati somatosensoriali** (PESS) registrano le modifiche dell'attività elettroencefalografica in risposta a stimoli sensoriali provenienti dalla periferia. Pertanto a differenza dell'EEG questa metodica esplora anche l'integrità delle strutture cerebrali più profonde. Ciononostante, una metanalisi condotta da Nwachuku EL, et al[7] pur comprendendo solo studi di coorte retrospettivi e prospettici, conclude che i PESS hanno una sensibilità del 58% ed una specificità del 91% nell'identificare la necessità di inserire selettivamente lo shunt in corso di EAC con una percentuale di falsi negativi dello 0.6%. Tra i limiti di questo metodo si annovera il fatto che anch'esso è comunque parziale, in quanto indaga solo le vie nervose impegnate nelle risposte somatosensoriali ed inoltre, sfruttando comunque l'elettroencefalografia, al pari di quest'ultima, molti fattori possono incidere sull'interpretazione dei dati nei malati che sono operati in anestesia generale. Anche i **potenziali evocati motori** (PEM) esplorano solo parzialmente l'attività cerebrale, indagando selettivamente le vie nervose implicate nelle risposte motorie. Per questo sono stati indagati in alcuni studi come utile aggiunta ai PESS per aumentare la sensibilità di questo metodo di monitoraggio. Infatti, in uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo su 600 pazienti sottoposti a EAC con entrambi i metodi di monitoraggio il metodo PEM è riuscito ad identificare un 1.5% di pazienti a rischio di ipoperfusione che i PESS non erano riusciti ad individuare.[5]

La misurazione della pressione distalmente al clamp, detta "**stump pressure**" (SP) è un altro metodo molto impiegato, da solo o in associazione ad altre metodiche per decidere se inserire in modo selettivo lo shunt carotideo. Ciò deriva dal fatto che tale pressione è direttamente proporzionale al flusso retrogrado garantito dai circoli collaterali cerebrali provenienti dagli altri vasi afferenti al circolo di Willis nel momento in cui la carotide viene clampata. Non esiste una soglia univoca di SP definita come critica e il valore che di volta in volta è stato indicato in letteratura a questo scopo varia in un intervallo molto ampio, tra 25 e 70 mmHg. Nonostante questa ovvia limitazione, la già citata metanalisi di Guay J, et al, ha riportato per questo metodo una sensibilità del 75% ed una specificità del 88%.[9] Ancor più recentemente è stata pubblicata un'altra metanalisi che ha concluso che la SP da sola, indipendentemente dall'intervallo di pressione che venga scelto, non è un parametro affidabile per ridurre l'incidenza di TIA, ictus e morte durante EAC.[12] Dall'ultima stesura delle linee guida è stato pubblicato un solo studio randomizzato su un campione piccolo di malati che confronta l'uso dello shunt di principio con quello selettivo guidato dalla SP minore di 40 mmHg. Anche se l'autore

conclude che non ci sono differenze significative tra le due strategie, questo studio non aggiunge dati utili ai fini dell'argomento. [13]

Il **doppler transcranico** (DTC) misura sia il flusso doppler nell'arteria cerebrale media che il passaggio di emboli in questa stessa arteria. La riduzione del flusso è considerata equivalente ad una proporzionale riduzione di perfusione cerebrale. Anche per questo metodo, in analogia con la SP, sono state proposte differenti soglie di riduzione di flusso tali da giustificare l'inserimento selettivo dello shunt. Pertanto, anche se questo dato è variabile negli studi indagati, la metanalisi di Guay J, et al, riporta per questo metodo di monitoraggio una sensibilità del 81% ed una specificità del 92% nell'intercettare una riduzione critica di perfusione cerebrale in studi in cui il TCD era usato in parallelo al monitoraggio clinico nel paziente sveglio sottoposto ad anestesia locoregionale.[9] Degno di nota, è che un limite importante di questo metodo è legato alle difficoltà tecniche che ne rendono impossibile l'impiego in un 10-20% dei casi. Un innegabile vantaggio è invece rappresentato dal fatto che è l'unico metodo capace di rilevare contemporaneamente anche i fenomeni embolici.[14] Una recente revisione della letteratura ha registrato per il DTC sensibilità del 56% e specificità del 72.7% sia per quanto riguarda l'intercettazione delle variazioni di velocità nell'arteria cerebrale media che nell'individuazione dei segnali micro embolici. [15]

La **saturimetria cerebrale** misurata a livello frontale sfruttando la tecnologia del vicino infrarosso (NIRS) è anch'essa capace di rilevare la riduzione della perfusione cerebrale nel lato corrispondente alla carotide clampata attraverso l'evidenza di una riduzione della saturazione rispetto ai valori presentati precedentemente al clampaggio. I dati presentati in letteratura rispetto a questo metodo sono contrastanti, così come anche i valori soglia di riduzione percentuale di saturazione che di volta in volta sono stati considerati come indicativi di ipoperfusione critica non sono univoci. Pertanto, la sensibilità e la specificità del metodo aumentano e si riducono rispettivamente quando vengono utilizzate soglie di riduzione percentuale più basse. Mettendo insieme i dati di studi retrospettivi relativi a pazienti svegli nei quali era stato inserito il monitoraggio NIRS, Guay J, et al hanno riportato per questo metodo una sensibilità del 74% ed una specificità del 82%.[9]

In conclusione, dagli studi a disposizione ciascun metodo di monitoraggio neurologico strumentale presenta sensibilità inferiore rispetto alla metodica clinica. Ciononostante, al momento attuale non esistono dati robusti per indicare la preferenza di un particolare tipo di monitoraggio strumentale della perfusione cerebrale, diretto od indiretto, durante l'intervento di EAC. Pertanto questo gruppo di studio condivide le considerazioni fatte

da una precedente revisione Cochrane sull'uso routinario o selettivo dello shunt e sul metodo di monitoraggio da scegliere per effettuare tale selezione.[16] Questa revisione conclude in modo ancor più ampio, che non vi è alcuna prova affidabile al momento a sostegno dell'uso selettivo dello shunt e che comunque, nei pazienti trattati in anestesia generale, ci sono ancora poche prove a sostegno dell'uso di una forma di monitoraggio strumentale rispetto a un'altra. Sono pertanto necessari molti più dati per arrivare a qualsiasi conclusione.

Alcuni studi hanno suggerito che l'associazione di più modalità diagnostiche insieme possa migliorare la sensibilità della strategia scelta. Oltre al già citato studio di Malcharek MJ, fatto associando PESS a PEM,[5] un altro studio retrospettivo osservazionale su 1165 pazienti ha suggerito che l'uso combinato di PESS ed EEG aumenta la sensibilità rispetto all'uso esclusivo dell'uno o dell'altro metodo.[17] Si tratta comunque sempre di studi osservazionali condotti su campioni troppo piccoli per poter trarre delle conclusioni certe. Ciononostante, la poca sensibilità offerta singolarmente da ciascuno dei metodi strumentali considerati, farebbe propendere verso la scelta di un approccio multimodale soprattutto nel caso in cui la strategia chirurgica scelta sia proprio quella dell'inserimento selettivo dello shunt su indicazione del monitoraggio strumentale.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce dei dati suddetti il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni.

6.3 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato il monitoraggio intraoperatorio cerebrale clinico o strumentale scelto in base al tipo di anestesia e alla strategia di shunt temporaneo intraluminale intraoperatorio, pur risultando più sensibile il monitoraggio clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+*).

6.4 Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea, laddove possibile e qualora lo si ritenga opportuno, in caso di monitoraggio neurologico strumentale sia utilizzata più di una metodica di monitoraggio strumentale, dato che la combinazione di più metodiche può aumentare la sensibilità rispetto alla metodica singola (*Raccomandazione GPP*).

BIBLIOGRAFIA.

1. Hans SS, Jareunpoon O. Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients. J VascSurg. 2007;45:511-5.

2. Bevilacqua S, Romagnoli S, Ciappi F, Lazzeri C, Gelsomino S, Pratesi C, Gensini GF. Anesthesia for carotid endarterectomy: the third option. Patient cooperation during general anesthesia. AnesthAnalg. 2009;108:1929-36.

3. Whittemore AD, Kauffman JL, Kohler TR, Mannick JA. Routine electroencephalographic (EEG) monitoring during carotid endarterectomy. Ann Surg. 1983;197:707-13.

4. Kearse LA Jr, Brown EN, McPeck K. Somatosensory evoked potentials sensitivity relative to electroencephalography for cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Stroke. 1992;23:498-505.

5. Malcharek MJ, Ulkatan S, Marinò V, Geyer M, Lladó-Carbó E, Perez-Fajardo G, Arranz-Arranz B, Climent J, Aloj F, Franco E, Chiacchiari L, Kulpok A, Sablotzki A, Hennig G, Deletis V. Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. ClinNeurophysiol. 2013;124:1025-30.

6. Ricotta JJ, Charlton MH, DeWeese JA. Determining criteria for shunt placement during carotid endarterectomy. EEG versus back pressure. Ann Surg. 1983;198:642-5.

7. Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2015;72:73-80.

8. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, Pisano E, Ballestrazzi MS, Cirelli MR, Pilato A. Is near-infrared spectroscopy a reliable method to evaluate clamping ischemia during carotid surgery? Stroke Res Treat. 2012;2012:156975.

9. Guay J, Kopp S. Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2013;60:266-79.

10. Thirumala PD, Thiagarajan K, Gedela S, Crammond DJ, Balzer JR. Diagnostic accuracy of EEG changes during carotid endarterectomy in predicting perioperative strokes. J Clin Neurosci. 2016;25:1-9.

11. Chang R, Reddy RP, Sudadi S, Balzer J, Crammond DJ, Anetakis K, Thirumala PD. Diagnostic accuracy of various EEG changes during carotid endarterectomy to detect 30-day perioperative stroke: A systematic review. Clin Neurophysiol. 2020;131:1508-1516.

12. Kordzadeh A, Abbassi OA, Prionidis I, Shawish E. The role of carotid stump pressure in carotid endarterectomy: A systematic review and meta-analysis. Ann Vasc Dis. 2020;13:28-37.

13. Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, Dean LS, Habib J, Keiffer T, Emmett M. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. J Vasc Surg. 2010;51:1133-8.

14. Howell SJ. Carotid endarterectomy. Br J Anaesth. 2007;99:119-31.

15. Udesh R, Natarajan P, Thiagarajan K, Wechsler LR, Crammond DJ, Balzer JR, Thirumala PD. Transcranial doppler monitoring in carotid endarterectomy: A systematic review and meta-analysis. J Ultrasound Med. 2017;36:621-630.

16. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 23;2014(6):CD000190.

17. Thirumala PD, Natarajan P, Thiagarajan K, Crammond DJ, Habeych ME, Chaer RA, Avgerinos ED, Friedlander R, Balzer JR. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. Neurol Res. 2016;38:698-705.

NEUTRALIZZAZIONE DELL'EPARINA CON PROTAMINA A FINE INTERVENTO DI ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

PREMESSA

Gli interventi di EAC sono effettuati previa somministrazione di eparina prima del clampaggio della carotide. Tale trattamento è necessario per evitare la trombosi dell'arteria clampata e del territorio a valle. L'eparinizzazione residua a fine intervento può però favorire il perdurare del sanguinamento chirurgico, la difficoltà nell'eseguire emostasi e può facilitare il sanguinamento postoperatorio con formazione di ematoma che può mettere a rischio la pervietà delle vie aeree del malato e richiedere una nuova esplorazione chirurgica. Per questo motivo è pratica comune in alcuni centri effettuare la neutralizzazione dell'eparina con la protamina. All'opposto tale pratica potrebbe facilitare la trombosi sia a livello cerebrale che cardiaco influenzando negativamente l'outcome.

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 3. Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea (P) la neutralizzazione mediante protamina dell'eparina e.v. intraoperatoria a fine intervento (I) rispetto alla mancata neutralizzazione (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

In letteratura è apparso un solo studio randomizzato [1] che su un campione piccolo di pazienti (64) ha dimostrato che la neutralizzazione dell'eparina con protamina alla fine dell'intervento di EAC permette di ridurre il sanguinamento postoperatorio. Nel medesimo studio sono stati rilevati due casi letali di trombosi cerebrale nel gruppo sottoposto a neutralizzazione a fine intervento, mentre nel gruppo in cui la neutralizzazione non era stata effettuata si sono verificati due casi di ematoma che hanno richiesto una procedura chirurgica di evacuazione. Per valutare i pro (riduzione delle complicanze emorragiche) e i contro (aumento delle complicanze trombotiche) delle due differenti strategie, una metanalisi pubblicata nel 2015 ha analizzato 12 studi retrospettivi includendo 10.621 pazienti riportando nessuna differenza significativa tra le due strategie

(neutralizzazione e non neutralizzazione) per quanto riguarda ictus, infarto cardiaco e mortalità. Al contrario, la strategia di neutralizzazione dell'eparina con protamina ha dimostrato essere associata ad una riduzione del rischio di complicanze emorragiche del 43%.[2] Allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della neutralizzazione dell'eparina con protamina a fine procedura di endoarterectomia carotidea, la metanalisi di Kasisis ha incluso 7 studi retrospettivi che hanno studiato circa 10.000 pazienti.[3] Di questi 3817 furono sottoposti a neutralizzazione con protamina a fine procedura chirurgica, mentre nei restanti 6.070 la neutralizzazione non fu eseguita. Tale metanalisi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa di ematoma in sede d'intervento nei pazienti trattati con protamina a fine intervento (1.1% nel gruppo protamina vs 3.6% nel gruppo no protamina). Al contrario, non è risultata nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di ictus (1.3% nel gruppo protamina vs1.8% nel gruppo no protamina).

Nonostante i risultati delle metanalisi sopracitate indichino una riduzione delle complicanze emorragiche senza un corrispondente aumento delle complicanze trombotiche nei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea, questo Panel degli esperti ritiene che la natura retrospettiva dei dati raccolti non sia sufficiente per poter redigere una raccomandazione definitiva. Le metanalisi riportano per lo più dati relativi a studi osservazionali, che molto spesso non tengono in considerazione il dosaggio dell'anticoagulazione con eparina, quello utilizzato per la neutralizzazione con la protamina, né la concomitante presenza di terapia antiaggregante in corso.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce dei dati suddetti il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

> **6.5 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per valutare se la neutralizzazione mediante protamina dell'eparina e.v. intraoperatoria a fine intervento rispetto alla mancata neutralizzazione riduca le complicanze emorragiche post operatorie senza aumentare il rischio di trombosi postoperatorie *(Raccomandazione per la ricerca)*.**

BIBLIOGRAFIA

1 - Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1997;13:394-7.

2 - Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, Stone DH, Goodney PP. Use of protamine for anticoagulation during carotid endarterectomy: a meta-analysis. JAMA Surg. 2016;151:247-55.

3 - Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Schneider F, Geroulakos G, Ricco JB. Protamine reduces bleeding complications without increasing the risk of stroke after carotid endarterectomy: a meta-analysis. Eur J VascEndovascSurg. 2016;52:296-307.

MONITORAGGIO PRESSORIO ARTERIOSO SISTEMICO DOPO ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

PREMESSA

L'incidenza di complicanze cardio e cerebro-vascolari post endoarterectomia carotidea risulta essere correlata alla persistenza di ipertensione arteriosa post-operatoria. Il monitoraggio continuo, e talvolta invasivo, della pressione arteriosa, costituisce un passo importante per ridurre l'incidenza di complicanze di tale genere. Allo stato di fatto non esistono indicazioni in merito ma solamente protocolli terapeutici locali che consentono di applicare strategie terapeutiche mirate in contesti ben definiti (reparto, terapia intensiva post-operatoria) allo scopo di gestire questa complicanza perioperatoria. Il controllo di questo fattore di rischio potrebbe consentire di ridurre l'insorgenza di complicanze legate all'atto chirurgico stesso (ematoma in sede d'intervento) in pazienti che assumono terapia antiaggregante (mono-o doppia) e che in corso d'intervento vengono sottoposti a terapia anticoagulante con eparina. Anche le complicanze cardiache risultano inferiori se viene messa in atto una strategia antipertensiva mirata nel perioperatorio.

Il controllo rigoroso dell'ipertensione post-EAC consente anche di ridurre l'incidenza della cosiddetta "Sindrome da Iperperfusione Cerebrale", complicanza rara, che può esitare, se non trattata, in un quadro neurologico estremamente disabilitante.

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 4. Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea (P) il monitoraggio nel post operatorio della pressione arteriosa sistemica e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa (I) rispetto alla mancanza di monitoraggio (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per affrontare il Quesito è stata eseguita una revisione della letteratura fino a Ottobre 2020. Poiché nelle precedenti linee guida del 2016 non esiste una raccomandazione simile la ricerca è stata estesa per un decennio. Il meccanismo dell'insorgenza di ipertensione post-EAC non è ben conosciuto. Diverse ipotesi sono state prese in considerazione nel corso degli ultimi decenni: dall'aumentata secrezione di noradrenalina a livello cerebrale fino alla disfunzione barocettoriale legata alla manipolazione del seno carotideo e/o alla rimozione della placca.

L'analisi dei fattori di rischio di un campione di 221 pazienti ha messo in evidenza come i pazienti con pregressa storia di infarto del miocardio, angioplastica coronarica e terapia con statine sviluppino con incidenza maggiore ipertensione post-operatoria. [1]

Sono state anche indagate le possibili associazioni con le diverse metodiche chirurgiche utilizzate per EAC per spiegare questo fenomeno. In una recente metanalisi [2] la tecnica chirurgica dell'eversione è risultata maggiormente correlata a ipertensione post-operatoria: la perdita del riflesso barocettoriale, legata alla transezione del tessuto sensitivo, e la successiva deregulation del naturale feeback negativo del barocettore carotideo[3]. Risultati contrastanti sono stati ottenuti da un altro gruppo di autori che non ha dimostrato l'associazione tra tecnica chirurgica e incidenza di ipertensione post-EAC in un gruppo di 560 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di EAC, identificando invece come fattore di rischio un'anamnesi preoperatoria di ipertensione arteriosa. [4]

Analogo risultato è stato riportato da Newman che in uno studio condotto su 106 pazienti sottoposti a EAC in AG, l'ipertensione postoperatoria è associata ad uno scarso controllo pressorio preoperatorio e ad un'alterata sensibilità barocettoriale[5]. Nello stesso gruppo di pazienti, all'analisi di variabili intraoperatorie, quali l'ipotensione all'induzione dell'anestesia generale, l'uso di vasocostrittori, la scala del dolore post-operatoria, la registrazione delle velocità dell'arteria cerebrale media al doppler transcranico non è risultato alcun fattore predittivo di ipertensione post-operatoria. [6]

Certamente l'ipertensione pre-operatoria risulta essere il fattore di rischio maggiormente predittivo per l'insorgenza di ipertensione post-operatoria, la cui incidenza è variabile a seconda del valore soglia di pressione considerato (valore di pressione sistolica compreso tra 150 e 180 mmHg).

L'ipertensione post-EAC associata a fattori di rischio preoperatori quali diabete, età avanzata, recente rivascolarizzazione carotidea (<3 mesi), stenosi controlaterale di grado severo è risultata essere anche fattore di rischio per lo sviluppo della Sindrome da Iperperfusione Cerebrale (CHS-Cerebral Hyperperfusion Syndrome), complicanza rara con incidenza del 1% post-EAC riportata in letteratura.[7,8] Si tratta di uno scenario clinico potenzialmente prevenibile, definito come danno focale cerebrale che può seguire la rivascolarizzazione carotidea. I criteri che la definiscono sono:

1) insorgenza entro 30 giorni dalla procedura chirurgica,

2) un quadro clinico caratterizzato da cefalea; convulsioni, emiparesi e coma o quadro radiologico che include edema cerebrale o emorragia cerebrale;

3) evidenza di iperperfusione all'imaging o pressione arteriosa sistolica superiore a 180 mmHg;

4) nessuna evidenza di nuove ischemie cerebrali, di trombosi carotidea post-operatoria ed eventuali cause farmacologiche/metaboliche.

La fisiopatologia della CHS coinvolge sia l'alterata regolazione del sistema vascolare cerebrale che l'ipertensione post-operatoria.

In letteratura non sono riportati casi di CHS con valori di pressione sistolica al di sotto di 135 mmHg, mentre è stato dimostrato che con valori di pressione arteriosa sistolica maggiori di 150 mmHg l'incidenza di tale sindrome è maggiore.

Sulla base dell'analisi di questi dati, sono state proposte quindi strategie di trattamento post-operatorio dell'ipertensione arteriosa con l'obiettivo di definire valori di soglia pressori, tempistica e suggerimento di terapia dell'ipertensione post-EAC distinguendo pazienti asintomatici (solo riscontro di valori pressori elevati) e sintomatici (valori pressori elevati associati ad altra sintomatologia clinica).

Quale risultato di più di vent'anni di audit volti alla ricerca di strategie preventive dell'ictus perioperatorio post-EAC, Naylor ha dimostrato come l'applicazione di protocolli di monitoraggio e trattamento dell'ipertensione post-operatoria risulti efficace nel prevenire l'incidenza di ictus/morte associata a questo intervento chirurgico.[9,10] Si tratta di uno studio retrospettivo che ha analizzato gli outcome di 2.300 pazienti sottoposti a EAC in uno spazio temporale di 21 anni durante il quale si è registrata una significativa riduzione delle complicanze neurologiche postoperatorie che sembra essere correlata ad un miglioramento dei protocolli di gestione del paziente chirurgico in fase pre, intra, e post-operatoria. Non trattandosi di un RCT o di un caso controllo, non si può escludere che la riduzione dell'incidenza di ictus perioperatorio sia il risultato di una strategia multimodale (inizio precoce della terapia antiaggregante e delle statine, oltre al già sopracitato controllo pressorio) che comprende anche il miglioramento della tecnica chirurgica nel corso degli ultimi 21 anni.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce dei dati suddetti il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

6.6 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è indicato nel postoperatorio il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa in quanto rispetto alla mancanza di monitoraggio migliora il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-)*.

BIBLIOGRAFIA

1 - Lee S, Conway AM, Nguyen Tranh N, Anand G, Leung TM, Fatakhova O, Giangola G, Carroccio A. Risk Factors for Postoperative Hypotension and Hypertension following Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;69:182-189.

2- Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, Probst P, Böckler D. Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2017;65:868-882.

3 - Kotsis T, Christoforou P, Nastos K. Carotid body baroreceptor preservation and control of arterial pressure in eversion carotid endarterectomy. Int J Angiol. 2020;29:33-383.

4- Ben Ahmed S, Daniel G, Benezit M, Bailly P, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, Ribal JP, Rosset E. Does the technique of carotid endarterectomy determine postoperative hypertension? Ann Vasc Surg. 2015;29:1272-80.

5- Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, Thompson JP, Robinson TG, Williams B, Panerai R, Lacy P, Naylor AR. Post-carotid endarterectomy hypertension. Part 1: association with pre-operative clinical, imaging, and physiological parameters. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54:551-563.

6- Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, Thompson JP, Robinson TG, Williams B, Panerai R, Lacy P, Naylor AR. Post-carotid endarterectomy hypertension. Part 2: association with peri-operative clinical, anaesthetic, and transcranial doppler derived parameters. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54:564-572.

7- Bouri S, Thapar A, Shalhoub J, et al. Hypertension and the post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome. Eur J VascEndovascSurg. 2011;41:229-37.

8- Wang GJ, Beck AW, DeMartino RR, et al. Insight into the cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy from the national Vascular Quality Initiative. J Vasc Surg 2017;65. 381-389.e2.

9- Naylor AR. Medical treatment strategies to reduce perioperative morbidity and mortality after carotid surgery. SeminVasc Surg. 2017;30:17-24.

10- Naylor AR, Sayers RD, McCarthy MJ, Bown MJ, Nasim A, Dennis MJ, London NJ, Bell PR. Closing the loop: a 21-year audit of strategies for preventing stroke and death following carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46:161-70.

CAPITOLO 7
ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA
INDICAZIONI DI TECNICA CHIRURGICA

M. Giannetta, D. Mazzaccaro, G. Nano

PREMESSA

L'endoarterectomia carotidea (EAC) rimane la procedura gold standard per la rivascolarizzazione carotidea nella prevenzione dell'ictus ischemico.

L'endoarterectomia carotidea viene eseguita attraverso un'arteriotomia longitudinale dell'arteria carotide comune prolungata sulla interna (ACI): è noto che la placca aterosclerotica si trovi preferenzialmente nella parte bulbare della carotide interna, estendendosi di solito solo per un breve tratto all'interno di essa; la placca viene asportata, rimossa (estratta), con successiva chiusura della breccia o attraverso una sutura diretta convenzionale (c-EAC) o mediante angioplastica con patch (p-EAC). Un'ulteriore tecnica per effettuare un'endoarterectomia carotidea consiste nella sezione della carotide interna a livello della sua origine con eversione distale dell'ACI su se stessa per rimuovere la placca (e-EAC), completata da anastomosi termino-terminale tra ACI e arteria carotide comune (ACC), al fine di evitare possibili stenosi da sutura.

Lo svantaggio dell'e-EAC è il fatto che, in caso di necessità, lo shunt non può essere posizionato finché la placca a livello della carotide interna distale non viene totalmente rimossa.

Oltre alle metodiche appena descritte, è parimenti molto diffusa la tecnica di asportare la parte distale della placca attraverso una breve eversione della carotide interna nel bulbo. Questa tecnica è stata ben illustrata negli anni '90 da Thevenet nel manuale "Techniques Chirurgicales", dove si parla di endoarterectomia per semi-eversione (rifacendosi alla comunicazione di Etheridge del 1967), e successivamente da Effeney e Stoney nel "Wylie's Atlas of Vascular Surgery", dove si parla di questa tecnica con il nome di endoarterectomia per estrazione breve.

Ogni tecnica ha pertanto i suoi vantaggi e svantaggi intrinseci e la scelta dell'utilizzo di una tecnica piuttosto che un'altra risente anche della formazione e dell'esperienza del chirurgo operatore.

Partendo da questa Premessa, il Panel degli esperti ha posto e elaborato il seguente Quesito Clinico.

QUESITO CLINICO

PICO 1. Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea (P) la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch e il tipo di patch (I) rispetto alla tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta oppure rispetto alla tecnica mediante eversione o semieversione (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

In una revisione sistematica[1] di alta qualità pubblicata nel 2018, in cui si comparava l'endoarterectomia carotidea convenzionale effettuata con sutura diretta (c-EAC) rispetto alla tecnica di eversione (e-EAC) è risultato evidente come con quest'ultima tecnica ci fosse una riduzione a 30 giorni della mortalità (OR 0.46; p < 0.0001) e di complicanze come ictus (OR 0.58; p < 0.0001), infarto del miocardio (OR 0.50; p < 0.0001) o ematomi laterocervicali. Si è osservato inoltre come l'e-EAC fosse associata a un minor tasso di restenosi >50% anche nel lungo termine (a 1 anno) (OR 0.40; p <0.001). I risultati non si modificavano sia considerando solo i dati dei trial clinici randomizzati, sia considerando i dati dei singoli studi osservazionali, sia combinando i dati di entrambi.

Da questa metanalisi[1] è inoltre risultato come non vi siano differenze tra le metodiche di eversione e la sutura effettuata con patch (p-EAC), eccetto che per l'insorgenza di ematoma laterocervicale, che si presentava in un minor numero di casi nei pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC.

Questi stessi risultati sono stati poi evidenziati anche in numerosi altri studi: in uno studio di coorte [2] di alta qualità del 2019, si è dimostrato come, confrontando le metodiche di e-EAC e p-EAC, non vi fossero differenze perioperatorie nel breve termine e ad 1 anno per quanto riguarda gli outcomes di stroke/morte (a 30 giorni OR 1.27, 95% CI 0.99 - 1.64, P = 0.06; a 1 anno HR 0.94, 95% CI 0.76 - 1.17, P = 0.59) e restenosi (a 1 anno HR 1.09, 95% CI 0.81 - 1.46, P = 0.56). In aggiunta si è visto che l'e-EAC era associata ad un più alto rischio di ritorno in sala operatoria per sanguinamento (OR 1.42, 95% CI 1.06 - 1.91, P = 0.02).

L'uso del patch nell'e-EAC non modifica l'outcome della procedura, ma aumenta solo i tempi operatori (120.2 ± 50.6 vs. 116.2 ± 49.1 min in e-EAC senza patch, P < 0.001) anche se confrontato con p-EAC. Un possibile vantaggio nell'uso del patch con e-EAC potrebbe essere il minor rischio di sanguinamento postoperatorio: l'e-EAC senza patch è associato a un odds più alto del 42% di ritorno in sala operatoria per sanguinamento se

comparato a p-EAC (1.4% vs. 0.9%; OR 1.42, 95% CI 1.06 - 1.91, P = 0.02).

Anche in questa analisi si è dimostrato come l'e-EAC e la p-EAC, se comparate con c-EAC, sono associate a una riduzione del 28% e del 25% di morte/stroke a 30 giorni e a 1 anno rispettivamente (stroke/morte a 30 giorni: OR 0.72, 95% CI 0.54-0.95; stroke/morte a 1 anno: HR 0.75, 95% CI 0.58-0.97).

In un altro studio di coorte di Chen [3] del 2018 vengono considerate, oltre alle già citate complicanze come TIA/stroke, restenosi e morte, anche infezioni, sanguinamenti e lesioni ai nervi cranici.

Le lesioni ai nervi cranici includevano quelle a carico del nervo laringeo superiore, nervo laringeo ricorrente, nervo ipoglosso e glossofaringeo. Tutti i pazienti sintomatici per lesioni nervose sono andati incontro a completa regressione della sintomatologia mesi dopo la dimissione. Non si sono osservate differenze in termini di lesioni nervose nel perioperatorio nel gruppo di pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC ($p<0.005$).

Anche le altre complicanze perioperatorie come morte, stroke/TIA, infezioni e sanguinamenti complessivamente non presentavano differenze significative nel gruppo dei pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC (3.11% vs. 2.89%, P=0.649).

A lungo termine i risultati erano sovrapponibili anche per complicanze quali stroke (3.35% vs. 2.07%, P=0.446), eventi cardiaci (1.68% vs. 5.18%, P=.066).

In aggiunta, un dato interessante trovato analizzando le complicanze a lungo termine, era che il 76,9% dei pazienti che sviluppavano uno stroke avevano già avuto un episodio in passato e che il 93.3% dei pazienti con complicanze cardiache avevano un'anamnesi positiva per malattia coronarica o ipertensione. Ne consegue che i pazienti con pregresso stroke, malattia coronarica o ipertensione potrebbero avere una probabilità maggiore di sviluppare queste complicanze e quindi richiederebbero una maggiore attenzione.

La restenosi >50% nel follow-up a lungo termine è stata riscontrata nel 5,30% dei pazienti sottoposti a e-EAC e nel 5.33% dei pazienti sottoposti a p-EAC, in assenza di evidenti differenze statisticamente significative. La restenosi nel 76.47% avveniva di solito entro i due anni dall'intervento.

Per quanto riguarda il tasso di restenosi a lungo termine quasi tutti gli studi compresi nell'analisi sottolineano come la sutura diretta sia associata a un peggiore outcome per quanto riguarda la restenosi >50% e >70%, se confrontata alle metodiche di eversione o di sutura mediante interposizione di patch. Queste ultime due metodiche (e-EAC e p-EAC) sono invece perfettamente equivalenti tra loro; da un solo studio di coorte [4] di moderata qualità del 2019 si evidenzia come, pur essendo sovrapponibili in termini di morbidità, mortalità,

tasso di restenosi o reinterventi, ci sia però una differenza significativa per quanto riguarda il tempo operatorio (128.6 ± 2.3 per p-EAC vs 70.7 ± 12.2 min per e-EAC) e la necessità di posizionamento di shunt (19.3% per p-EAC vs 1.9% per e-EAC). Di contro, nel gruppo dei pazienti sottoposti a endoarterectomia con tecnica di eversione, è stato riscontrato un maggior tasso di ematomi laterocervicali post-operatori (7.7% per e-EAC vs 1.7% per p-EAC), con un possibile bias dovuto al differente approccio perioperatorio nell'uso della terapia antiaggregante tra i due gruppi.

C'è un solo studio di coorte [5] di moderata qualità pubblicato nel 2018 che ha evidenziato un minor tasso di restenosi a lungo termine >70% nei pazienti sottoposti a p-EAC piuttosto che e-EAC (2.5% vs 6.4%; $p < 0.01$). In questa analisi risultava minore anche il tasso delle altre complicanze nei pazienti sottoposti a p-EAC se confrontata a e-EAC: TIA/stroke ipsilaterale (1.9% nel gruppo p-EAC vs 3.4% nel gruppo e-EAC; $p<0.01$); tasso di reintervento (0.4% vs 0.9%; $p<0.01$). Le complicanze analizzate erano comunque presenti in un maggior numero di casi nel gruppo di pazienti sottoposti ad endoarterectomia con sutura diretta rispetto agli altri due gruppi e-EAC e p-EAC.

Prendendo in considerazione uno studio di coorte[6] di alta qualità pubblicato nel 2020 e andando ad analizzare la sola endoarterectomia carotidea con chiusura dell'arteriotomia mediante interposizione di patch, è stato dimostrato come non vi siano differenze in termini di complicanze quali stroke, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi tra i diversi tipi di patch utilizzati.

I patches considerati sono stati quelli in pericardio bovino (BPP), confrontati con quelli in Dacron e in poliuretano (PP).

Nello studio analizzato al 49% dei pazienti è stato messo un patch in BPP e al restante 51% un patch in PP. Il tempo medio di follow-up è stato di 30 mesi. I tassi di stroke e di mortalità a 30 giorni erano rispettivamente del 3.22% e di 1.86% senza differenze significative tra i due gruppi per le variabili di interesse. Alla fine del follow-up il tasso di restenosi >50% era del 7.31% (6.45% gruppo BPP vs 8.22% gruppo PP, $p= 0.55$), il tasso di restenosi >70% era di 4.65% (5.16% gruppo BPP vs 4.11% gruppo PP, $p=0.79$), il tasso di infezione era di 1.17% (0.59% gruppo BPP vs 1.75% gruppo PP, $p=0.62$).

Accanto alle metodiche già descritte (c-EAC, p-EAC ed e-EAC), ve ne è una poco citata che viene analizzata in un solo studio di coorte[7] di qualità moderata del 2018, in cui si prende in considerazione anche la tecnica di semieversione o eversione modificata (s-EAC). La tecnica consiste in un'incisione limitata al bulbo, in cui la

placca viene estratta tramite un'eversione breve della carotide interna nel bulbo stesso, per evitare quanto più possibile una stenosi a livello della linea di sutura. Nello studio in questione vengono confrontati i pazienti sottoposti a c-EAC, p-EAC e s-EAC. I vantaggi di quest'ultima tecnica si sono osservati in particolare per quanto riguarda il tempo operatorio e il tempo di clampaggio.

Nel dettaglio, il tempo operatorio medio era di 129.9 min per c-EAC, 137.5 min per p-EAC e 109.7 min per s-EAC ($p < 0.0001$). Il tempo medio di clampaggio per le stesse tecniche era rispettivamente di 23.5 min, 42 min e 17.1 min ($p < 0.0001$). Il tasso di eventi ischemici transitori era del 2.25%, quello di accidenti cerebrovascolari del 2.54%, il tasso di mortalità di 1.97%, quello di ematoma laterocervicale del 5.63%, di lesione ai nervi cranici del 2.54%, di restenosi del 3.66%, in assenza di differenze statisticamente significative tra le tre diverse tecniche.

L'incisione limitata solo a livello del segmento bulbare della carotide interna garantisce una chiusura primaria della sutura con una incidenza bassa di restenosi, permettendo così un grosso vantaggio per quei pazienti con un diametro carotideo molto piccolo. Questa tecnica dovrebbe pertanto essere maggiormente presa in considerazione dai centri ad alto volume in quanto, pur essendo una tecnica più semplice e rapida rispetto alla p-EAC o alla e-EAC, consente di mantenere buoni risultati non solo a breve, ma anche a lungo termine.

Le Revisioni Sistematiche e gli studi di coorte analizzati fino ad ora sono concordi nel considerare che l'intervento di endoarterectomia carotidea con le metodiche di eversione, semieversione e sutura con patch offrano risultati equivalenti in termini di eventi neurologici e tasso di pervietà immediata e a medio-lungo termine nella popolazione dei pazienti con indicazione a trattamento chirurgico di rivascolarizzazione. In due studi, rispettivamente di alta e media qualità, però emerge come la sutura longitudinale diretta dell'arteriotomia non è inferiore alle metodiche di eversione e all'utilizzo del patch per quanto riguarda gli outcomes di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, lesione ai nervi cranici ed ematomi nel breve termine (<30 giorni) e per restenosi >70% e di TIA/stroke nel lungo termine.

Nello studio di coorte di Huizing [8] del 2018, così come in altri affini a questo [9,10], non sono state infatti riscontrate differenze tra i gruppi di pazienti sottoposti a c-EAC piuttosto che p-EAC in termini di restenosi >50%, stroke (3.4 vs 1.1%, rispettivamente), lesione ai nervi cranici ed ematomi.

In maniera analoga, anche nello studio di coorte di Avgerinos [11] non sono state riscontrate differenze significative tra c-EAC, p-EAC ed e-EAC in termini di restenosi, stroke ipsilaterale e morte nel perioperatorio

e a distanza.

Dall'analisi multivariata si è dimostrato come gli unici fattori predittivi di stroke e morte non erano rappresentati dalle diverse metodiche di chiusura, ma dalla sintomaticità della stenosi carotidea e dalla presenza di insufficienza cardiaca. L'analisi di regressione secondo Cox ha poi dimostrato che, anche per quanto riguarda la restenosi >70%, gli unici fattori predittivi che andavano a modificare gli outcomes non erano rappresentati dai metodi di chiusura, ma dall'assenza di terapia con statine e dall'insufficienza renale severa.

Tutte queste evidenze, come sottolineato dagli autori stessi, non controindicano l'uso del patch a favore della sutura diretta, ma servono semplicemente a dimostrare come l'uso del patch di routine potrebbe sembrare ingiustificato. Viene anche esplicitato come, idealmente, i pazienti andrebbero stratificati in base al diametro della carotide interna per stabilire in quali casi un uso selettivo del patch possa essere invece appropriato ed offrire così i suoi vantaggi.

L'ultimo aspetto da considerare e fino ad ora non discusso è quello riguardante le eventuali correlazioni tra modifiche della pressione arteriosa sistemica nel periodo post-operatorio immediato (da 1 a 6 giorni) e oltre e tipologia di tecnica (c-EAC, p-EAC, e-EAC). Una revisione sistematica del 2016 di Demirel [12] di alta qualità ha dimostrato in maniera statisticamente significativa un maggior tasso di ipertensione post-operatoria in seguito a rivascolarizzazione chirurgica mediante tecnica di eversione rispetto alla sutura diretta (pooled OR, 2.75; 95% CI, 1.82-4.16; I^2 = 49.9%), con una differenza pressoria media tra le due metodiche di 12,92 mmHg (95% CI, 8.06-17.78; I^2 = 93.6%; P < .0001); viceversa, l'arteriotomia longitudinale con sutura diretta si è dimostrata essere maggiormente associata a ipotensione post-operatoria rispetto alla tecnica di eversione (pooled OR, 11.37; 95% CI, 1.95-66.46; I^2 = 0%). Le variazioni pressorie sono state osservate per un periodo massimo di 6 giorni, motivo per cui non è possibile indicare o controindicare una tecnica di intervento piuttosto che l'altra in un particolare sottogruppo di pazienti (es. ipertesi) solo in relazione a queste modificazioni pressorie reversibili a breve termine e non più riscontrate nel follow-up a lungo termine. [13]

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

7.1 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è raccomandata la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch oppure la tecnica mediante eversione o semieversione (la scelta è a discrezione dell'esperienza del centro e dell'operatore) in quanto rispetto

alla tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

7.2 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicata qualora venga effettuata in centri che presentano un tasso di complicanze maggiori peri e post-operatorie (morte, ictus, restenosi) sovrapponibile a quello con la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch o a quello con la tecnica mediante eversione o semieversione. In caso di tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicato applicare nel paziente uno score preoperatorio che tenga conto dei principali fattori predittivi di più alto rischio, con questa tecnica, di complicanza ischemica cerebrale o di restenosi carotidea, quali insufficienza renale severa e/o diametro della carotide interna inferiore a 5 mm e/o assenza di terapia con statina e/o pregresso evento neurologico ischemico cerebrale e/o insufficienza cardiaca (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza2+*).

7.3 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea con tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch non vi sono indicazioni ad utilizzare un particolare tipo di patch (pericardio bovino, dacron, poliuretano) in quanto il tipo differente di patch non si associa a differenza significativa di complicanze quali ictus, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 2+*).

BIBLIOGRAFIA

1. K.I. Paraskevas et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. May 2018. Journal of Vascular Surgery. 67(5):1632. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.03.400.

2. Hanaa Dakour-Aridi et al. Outcomes following Eversion versus Conventional Endarterectomy in the Vascular Quality Initiative Database. Papers presented to the Southern California Vascular Surgical Society e 2019 Annual Meeting.

3. Guan Z. Chen et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762.

4. Maguire et al A comparison of outcomes of eversion versus conventional carotid endarterectomy: one centre experience. Irish Journal of Medical Science (2020) 189:103–108.

5. Edenfield et al. Long-term impact of the Vascular Study Group of New England carotid patch quality

initiative. J Vasc Surg. 2019 Jun;69(6):1801-1806. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.078.

6. Léonore et al. Short- and long-term outcomes following biological pericardium patches versus prosthetic patches for carotid endarterectomy: A retrospective bicentric study. Annals of Vascular Surgery (2020), doi: https://doi.org/10.1016/ j.avsg.2020.04.010.

7. Husemann Menezes. Modified Eversion Carotid Endarterectomy: A 14-Year Experience in a Tertiary Teaching University Hospital in Brazil (South America). Ann Vasc Surg. 2018 Jul;50:231-241. doi: 10.1016/j.avsg.2017.12.009. Epub 2018 Mar 1.

8. Eline Huizing, Patch Angioplasty or Primary Closure Following Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Artery Stenosis Surg J 2018;4:e96–e101.

9. Illuminati et al. Dual Antiplatelet Therapy Does Not Increase the Risk of Bleeding After Carotid Endarterectomy: Results of a Prospective Study. February 01, 2017DOI:https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.09.012

10. Deser et al Does surgical technique influence the postoperative hemodynamic disturbances and neurological outcomes in carotid endarterectomy? Acta Chir Belg. 2019Apr;119(2):78-82. doi:10.1080/00015458.2018.1459364. Epub 2018 Apr 27.

11. Avgerinos et al. Primary closure after carotid endarterectomy is not inferior to other closure techniques. J Vasc Surg. 2016 Sep;64(3):678-683.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.415. Epub 2016 May 14.

12. Demirel et al. Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2017 Mar;65(3):868-882. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.087.

13. Hosn et al. Long-Term Effect of the Type of Carotid Endarterectomy on Blood Pressure. Ann Vasc Surg. 2017 Feb;39:204-208. doi: 10.1016/j.avsg.2016.05.129. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27554699. doi: 10.1016/j.avsg.2016.05.129

PREMESSA

La brusca interruzione del flusso cerebrale da clampaggio durante l'endoarterectomia carotidea (ECA), come intuibile, potrebbe causare un deficit neurologico di tipo iatrogeno, cui si può avviare con l'uso temporaneo di uno shunt intraluminale. Mentre alcuni chirurghi ne sostengono un suo utilizzo routinario, altri preferiscono lo shunt selettivo (cioè solo in caso di intolleranza al clampaggio) e altri addirittura nessun uso di shunt in quanto sostengono che il clampaggio viene comunque tollerato dal cervello.

In diverse esperienze si sono ottenuti ottimi risultati con l'uso di shunt di routine e in altri centri senza l'uso di shunt. Altri ancora [1] hanno riportato risultati altrettanto ottimi con l'uso di shunt selettivo in caso di segni di intolleranza cerebrale al clampaggio, rilevata mediante monitoraggio neurologico di tipo clinico in caso di anestesia locale (AL), oppure strumentale in caso di anestesia generale, quindi tramite doppler transcranico (TCD), Near Infrared spectroscopy (NIRS), elettroencefalogramma (EEG), stump pressure (SP), potenziali evocati somatosensoriali (SSEP).

QUESITO CLINICO

Il Panel degli esperti ha ritenuto opportuno porre un Quesito di confronto tra uso routinario e uso selettivo dello shunt in quanto ha reputato non etico e comunque non proponibile il suo non uso.

PICO 2. Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea (P) l'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale (I) rispetto all'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program afferma che l'utilizzo routinario dello shunt non è ritenuto indispensabile e non conferisce alcun beneficio, in termini di prevenzione di eventi neurologici, anche nei casi a più alto rischio di ipoperfusione cerebrale indotta dal clampaggio della carotide interna. [1,2,3]

Aburahma et al. [2] in una revisione sistematica avevano comunque dimostrato l'utilità dello shunt e risultati migliori con il suo uso sia di routine che selettivo rispetto al non uso. Il tasso di ictus perioperatorio medio riportato per l'EAC con shunt di routine è stato dell'1.4% e per l'EAC con uso selettivo dello shunt è stato del 2%. Le metodiche operatorie comparate in questa revisione sistematica erano la c-EAC, la e-EAC e la p-EAC. I tassi medi di ictus perioperatorio sono stati: 1.1% con AL, 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.

Ci sono inoltre diversi studi contro l'uso di routine dello shunt, risultato non necessario in circa l'85% dei pazienti [2,4] o addirittura controproducente per la sua morbilità associata, che può includere embolia ateromatosa o aerea, dissezione arteriosa e occlusione arteriosa acuta.

Gli studi [5] a favore di un suo utilizzo routinario si concentrano invece sulla sua funzione di mantenere un'adeguata e continua perfusione cerebrale, vitale per proteggere il paziente da lesioni ischemiche cerebrali, consentendo quindi una procedura chirurgica senza accelerazione dei tempi e più serena per il chirurgo.

In uno studio di coorte di alta qualità [6], oltre ad evidenziare i già citati svantaggi nel posizionamento dello shunt, che includono l'embolia gassosa o di placca, ci si sofferma anche sul tempo aggiuntivo richiesto per

l'inserzione e rimozione dello stesso, così come sulla necessità di effettuare una più lunga arteriotomia, che generalmente richiede l'uso di patch.

In aggiunta a quanto già affermato, nell'analisi retrospettiva effettuata da Chen, si è visto che nei pazienti sottoposti a e-EAC vi era un minore utilizzo di shunt rispetto al gruppo sottoposto a p-EAC (16.1% in e-EAC vs 86.6% in p-EAC; p <0.0001), pur avendo lo stesso tasso di complicanze perioperatorie.

Una possibile spiegazione di ciò è stata attribuita al fatto che p-EAC, richiedendo un maggior tempo operatorio e di clampaggio, necessitava anche più frequentemente dell'utilizzo di uno shunt.

In altri studi presenti in letteratura però i dati sembrano essere contrastanti.

In definitiva, da un lato è possibile trovare che l'uso routinario dello shunt non riduca il rischio perioperatorio di complicanze ischemiche, mentre un uso selettivo sembrerebbe più appropriato, con indicazione soprattutto nei casi in cui vi sia una stenosi carotidea preocclusiva bilaterale o nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici al clampaggio carotideo.[7]

Dall'altro lato ci sono però anche studi che mostrano come l'uso dello shunt routinario o selettivo sia associato a un più basso tasso di stroke.[2]

Dalla letteratura si evince comunque come entrambe le metodiche, uso routinario o selettivo, siano accettabili e che la scelta, ponderata di volta in volta in base ai fattori di rischio del singolo paziente, spetti all'expertise del singolo chirurgo e del singolo Centro.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

7.4 Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la scelta tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale sia a discrezione dell'esperienza del Centro e dell'operatore e tenga conto anche di elementi predittivi clinici e/o anatomici di previsione di bilancio rischio/beneficio in quel paziente (*Raccomandazione GPP)*.

7.5 Per la tendenza in diversi studi di coorte e in diverse esperienze a favore dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale in corso di endoarterectomia carotidea, ma allo stesso tempo per la tendenza in molti centri dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo

di routine senza monitoraggio cerebrale, si raccomandano ulteriori studi preferibilmente randomizzati controllati di confronto tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale (*Raccomandazione per la Ricerca).*

BIBLIOGRAFIA

1. Chongruksut et al. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting).. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD000190.

2. Aburahma et al. Shunting during carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2011; 54: 1502-10.

3. Bennett et al.The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2015; 61: 96-102

4. Calligaro et al. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients.. J Vasc Surg. 2005; 42: 684-689.

5. Shiro et al. Routine use of a shunt for carotid endarterectomy. doi.org/10.1016/0002-9610(81)90323-8.

6. Guan Z. Chen et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762

7. Xiaolei et al. Re-evaluation of brain protection of carotid shunt tube in carotid endarterectomy in extracranial carotid stenosis treatment. Journal of Luzhou Medical College, 2016; 39(03): 263–66.

CAPITOLO 8
ENDOARTERECTOMIA E STENTING CAROTIDEO
INDICAZIONI A CONFRONTO

G. Alba, A. Cappelli, G. Faggioli, V. Giannace, S. Pomatto, A. Vacirca

PREMESSA

Lo stenting carotideo (STC) è nato come metodica alternativa all'endoarterectomia carotidea tradizionale (EAC) per pazienti ad elevato rischio chirurgico per le condizioni cardio-pneumo-vascolari o con controindicazioni locali alla chirurgia (collo ostile per conformazione o pregressi interventi e/o irradiazioni, biforcazione alta, paralisi del nervo laringeo controlaterale)[1]. Grazie alla sempre più rapida evoluzione della metodica e dei materiali oltre che all'esperienza sempre più matura dei centri e degli operatori, e soprattutto grazie alla sua minore invasività per il paziente in quanto si evita l'incisione chirurgica al collo necessaria in caso di EAC, si sta sempre più imponendo nella pratica clinica anche in pazienti non ad elevato rischio chirurgico tradizionale.

Vie di accesso.

Nella maggior parte dei casi lo STC viene eseguito in anestesia locale. L'accesso più comunemente utilizzato è quello trans-femorale comune destra (più frequente) o sinistra. La puntura arteriosa percutanea è seguita dal posizionamento di un introduttore 6F-9F. In caso di anatomia sfavorevole dell'arco aortico o calcificazioni, aterosclerosi o tortuosità dell'arco o dei tronchi sovraortici si può ricorrere all'accesso transcervicale, mediante puntura diretta dopo isolamento chirurgico dell'arteria carotide comune[2]. In presenza di occlusione aorto-iliaca, arco aortico di tipo III, arco bovino o altra tortuosità dei vasi si può ricorrere all'accesso transbrachiale o transradiale[3].Prima di far avanzare i cateteri nell'arco aortico è necessario somministrare 100 UI/Kg di eparina sodica per via endovenosa. Al fine di evitare il rischio di emorragia cerebrale, l'ACT (activated clotted time) dovrebbe essere non maggiore di 250-300 secondi.

Materiali.

Per incannulare l'arteria carotide comune (CCA) si utilizza una guida 0.035, mentre per posizionare lo stent ed eseguire l'angioplastica sono consigliate guide 0.014 floppy con punta flessibile. Per ottenere una posizione stabile in CCA vengono utilizzati introduttori lunghi o cateteri pre-curvati (6F e 8F).

Gli stent carotidei solitamente sono stent scoperti self-expandable a celle aperte o a celle chiuse. Gli stent a celle aperte sono in nitinolo e hanno una minore forza radiale, ma garantiscono una maggiore flessibilità, utile in caso di vasi tortuosi. Gli stent a celle chiuse sono in lega di acciaio e forniscono un ottimo supporto per coprire la placca carotidea, motivo per cui sono indicati nelle placche complicate (placche soft maggiormente emboligene)[4].

Lo studio ICSS (International Carotid Stenting Study) ha riportato un rischio di stroke/morte a 30 giorni in pazienti sottoposti a STC significativamente più elevato nei pazienti in cui erano stati utilizzati stent a celle aperte, rispetto a pazienti in cui erano stati usati stent a celle chiuse (RR 1.92, 95% CI 1.11-3.33, p = 0.019)[5].

Negli ultimi anni sono stati introdotti in mercato stent micromesh o a doppia maglia, che hanno lo scopo di ottimizzare la copertura della placca; tuttavia, al momento vi sono ancora evidenze parziali ma promettenti che questi riducano i rischi periprocedurali dopo lo STC.

Dispositivi di protezione cerebrale.

Al giorno d'oggi esistono tre diversi gruppi di dispositivi di protezione cerebrale che possono essere utilizzati nello STC.

-I dispositivi di protezione cerebrale prossimali (flow stasis o flow reversal) proteggono l'encefalo bloccando o invertendo il flusso ematico a livello della biforcazione carotidea. Nel primo caso, i frammenti di placca vengono rimossi attraverso l'introduttore mediante aspirazione intermittente con una siringa[6]. Nel secondo caso, si posiziona uno shunt esterno tra due introduttori, uno in arteria carotide comune e uno in vena femorale, portando un flusso invertito dall'arteria carotide comune alla vena femorale dopo aver catturato tutti i possibili detriti in un filtro interposto[7]. Tali dispositivi hanno il vantaggio di permettere di attraversare la stenosi con la protezione già in situ; sono però sconsigliati nei pazienti con patologia severa dell'arteria carotide esterna o comune. Complessivamente, il 30% dei pazienti non tollera l'occlusione prossimale e svilupperà sintomi neurologici in corso di procedura[8].

-Il filtro distale è un ombrello poroso posto all'estremità distale di una guida 0.014, con la quale deve essere superata la stenosi. Una volta superata la lesione target, quando la guida è posizionata in arteria carotide interna, il filtro viene aperto in modo da catturare gli eventuali frammenti di placca distaccati durante le manovre di posizionamento e pallonamento dello stent. A fine procedura il filtro viene chiuso ed estratto dalla carotide.

-Il pallone occludente distale è costituito da un pallone che viene gonfiato in arteria carotide interna una volta superata la placca, in modo da catturare tutti i frammenti. Pur essendo ancora disponibile in mercato, è poco utilizzato a causa della sua dubbia efficacia [9,10].

Terapia medica adiuvante.

Attualmente non esistono specifiche linee guida su dose e durata della terapia antiaggregante periprocedurale da adottare nello STC.

È stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore della doppia antiaggregazione rispetto alla terapia monoantiaggregante (RD -0.13, 95% CI, -0.22 to -0.05; p = 0.003) in assenza di differenze in termini di sanguinamento maggiore o formazione di ematoma[11].

Al fine di prevenire la trombosi intrastent e il conseguente elevato rischio di embolizzazione cerebrale, le linee guida europee raccomandano di iniziare la doppia terapia antiaggregante (DAPT) con aspirina (inizialmente 300 mg/die per un massimo di 14 giorni e a seguire 75 mg/die, nei pazienti non in terapia con aspirina) e clopidogrel (75 mg/die) 3 giorni prima della procedura. Come sottolineato anche dalle linee guida della SVS (Society of Vascular Surgery), la doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel dovrebbe essere proseguita per almeno 30 giorni dopo STC (Classe I, livello di evidenza C). In caso di intolleranza al clopidogrel è possibile somministrare la ticlopidina (500 mg/die)[12,13].

Le linee guida internazionali sottolineano inoltre l'importanza della terapia antipertensiva per un adeguato controllo pressorio pre- e post-procedurale e della terapia con statine al fine di ridurre il rischio di complicanze.

Curva di apprendimento.

Esistono dati contrastanti sulla relazione tra volume di procedure effettuate dal singolo operatore e outcome postprocedurale in seguito a STC.

Gli autori di una metanalisi su 1546 pazienti sintomatici randomizzati negli studi ICSS, EVA-3S e SPACE hanno concluso che ciascun operatore dovrebbe eseguire almeno 6 STC all'anno[14].

Al contrario, la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions e la Society for Vascular Medicine sostengono che in un'epoca a ridotto volume di STC, per raggiungere la competenza è sufficiente eseguire 25 procedure nell'arco della propria vita, con 10-15 procedure l'anno per mantenerla[15].

BIBLIOGRAFIA

1. Setacci C, Argenteri A, Cremonesi A et al. LineeGuida SICVE. 2011; 47: 381–390.

2. Faggioli GL, Ferri M, Freyrie A, et al. Aortic arch anomalies are associated with increased risk of neurological events in carotid stent procedures. Eur J VascEndovascSurg 2007; 33 436-41.

3. Dahm JB, van Buuren F, Hansen C et al. The concept of an anatomy related individual arterial access: lowering technical and clinical complications with transradial access in bovine- and type-III aortic arch carotid artery stenting. Vasa 2011; 40: 468–473.

4. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B et al. Does carotid stent cell design matter? Stroke. 2008 Mar; 39(3):905-9.

5. Doig D, Turner EL, Dobson J et al. ICSS Investigators. Predictors of Stroke, Myocardial Infarction or Death within 30 Days of Carotid Artery Stenting: Results from the International Carotid Stenting Study. Eur J VascEndovascSurg. 2016 Mar; 51(3):327-34

6. Ansel GM, Hopkins LN, Jaff MR et al. Investigators for the ARMOUR Pivotal Trial. Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery stenting: results from the ARMOUR pivotal trial. CatheterCardiovascInterv. 2010 Jul 1;76(1):1-8.

7. Clair DG, Hopkins LN, Mehta M et al. EMPiRE Clinical Study Investigators. Neuroprotection during carotid artery stenting using the GORE flow reversal system: 30-day outcomes in the EMPiRE Clinical Study. Catheter CardiovascInterv. 2011 Feb 15; 77(3):420-9.

8. Giugliano G, Stabile E, Biamino G et al. Predictors of carotid occlusion intolerance during proximal protected carotid artery stenting. JACC CardiovascInterv. 2014 Nov; 7(11):1237-44.

9. Theron J, Courtheoux P, Alachkar F et al. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. Am. J. Neuroradiol. 11, 869–875 (1990).

10. Henry M, Polydorou A, Henry I et al. Carotid angioplasty under cerebral protection with the percusurgeguardwire system. Catheter. Cardiovasc. Interv. 61, 293–305 (2004).

11. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S et al. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 53, 53–67 (2017).

12. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ 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 VascEndovasc Surg. 2018 Jan;55(1):3-81.

13. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E et al. Society for Vascular Surgery. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. J VascSurg. 2011 Sep;54(3):e1-31.

14. Calvet D, Mas JL, Algra et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. Stroke. 2014 Feb;45(2):527-32.

15. Aronow HD, Collins TJ, Gray WA et al. SCAI/SVM expert consensus statement on carotid stenting: Training and credentialing for carotid stenting. Catheter CardiovascInterv. 2016 Feb 1;87(2):188-99.

A seguito delle suddette Premesse il Panel degli esperti ha posto i seguenti Quesiti Clinici.

QUESITO CLINICO

PICO 1. Nel paziente con stenosi carotidea con indicazione allo stenting (P) l'utilizzo del dispositivo di protezione cerebrale (I) rispetto al non utilizzo (C) migliora il decorso clinico (C)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Esistono evidenze contrastanti a proposito del ruolo dei dispositivi di protezione cerebrale nel prevenire l'ictus in corso di STC, sebbene non sia raro riscontrare la presenza di materiale embolico nei filtri distali recuperati dopo la procedura.

Nell'ambito dei RCTs, i migliori risultati dello STC sono stati riportati negli studi CREST[1] e ACT-1[2], in cui i dispositivi di protezione cerebrale erano obbligatori e gli operatori erano abituati ad utilizzarli. Tuttavia, secondo una metanalisi sullo stroke a 30 giorni in pazienti randomizzati per STC negli studi EVA-3S, SPACE e ICSS non vi è evidenza che l'uso dei dispositivi di protezione cerebrale sia associato a inferiori tassi di stroke perioperatorio (OR 0.95, 95% CI 0.38-2.41, p = 0.92).[3]

In una più recente metanalisi di Knappich et al.[4], in cui sono state valutate 13.086 procedure di stenting carotideo in pazienti con stenosi carotidea sia asintomatica che sintomatica, l'analisi multivariata ha mostrato un'associazione indipendente tra l'uso di un dispositivo di protezione embolica e tassi più bassi di ictus o morte intraospedaliera (RR aggiustato: 0.65; intervallo di confidenza [CI] 95%: 0.50-0.85), ictus maggiore o morte (RR aggiustato: 0.60; IC 95%: da 0.43 a 0.84) e ictus (RR aggiustato: 0.57; IC 95%: da 0.43 a 0.77).

Texakalidis et al.[5] hanno inoltre confrontato nell'ambito di una metanalisi l'efficacia dei dispositivi di protezione cerebrale prossimali e del filtro distale nel prevenire gli eventi avversi intraprocedurali e postprocedurali, incluse lesioni ischemiche (ipsilaterali e controlaterali), ictus, TIA e morte in pazienti sottoposti a stenting carotideo. Le due strategie di neuroprotezione non sembrano differire in maniera significativa in termini di tasso di ictus periprocedurale, TIA o morte. Tale studio ha inoltre preso in considerazione la combinazione delle due strategie rispetto ad una sola in merito a lesioni ischemiche e ictus. La combinazione dei dispositivi di protezione cerebrale prossimali e dei filtri distali sembra essere un approccio promettente, sebbene per il momento vi siano ancora poche evidenze al riguardo.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

8.1 Nel paziente con stenosi carotidea con indicazione allo stenting é raccomandato l'utilizzo del dispositivo di protezione cerebrale prossimale o distale in quanto rispetto al non utilizzo migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).*

BIBLIOGRAFIA

1. Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010 Jul 1; 363(1):11-23.

2. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S et al. ACT I Investigators. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17; 374(11):1011-20.

3. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst. Rev. (2012).

4. Knappich C, Kuehnl A, Pavlos T et al. The Use of Embolic Protection DevicesIs Associated With a Lower Stroke andDeath Rate After Carotid Stenting. JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS. VOL. 10, NO.12, 2017.

5. Texakalidis P, Letsos A, Kokkinidis DG, et al. Proximal embolic protection versus distal filter protection versus combined protection in carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis.Cardiovascular Revascularization Medicine 19 (2018) 545–552.

QUESITO CLINICO

PICO 2. Nel paziente con stenosi carotidea e indicazione allo stenting (P) considerare la placca carotidea vulnerabile, la tortuosità vasale, le calcificazioni dell'arco aortico e/o l'arco di tipo III o bovino quali singoli fattori di rischio periprocedurale maggiore che con l'endoarterectomia (I) rispetto a non considerarli tali (C) migliora il decorso clinico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'anatomia dell'arco aortico e dei tronchi sovraortici e la presenza di una placca vulnerabile sembrano influenzare i rischi correlati allo stenting carotideo. Il DAR (Delphi Anatomical Risk) score è stato sviluppato per predire la difficoltà della procedura di stenting carotideo e il rischio di stroke periprocedurale. Al fine di validare tale score, Djurre et al.[1] hanno condotto un'analisi post hoc dello studio ICSS includendo solo pazienti sottoposti a STC con un'angio-TC pre-procedurale. Ciascuna anatomia è stata associata ad uno score di rischio e sono state definite quattro categorie di rischio atteso (basso, < 5.0; intermedio-basso, 5.0-5.9; intermedio-alto, 6.0-6.9; alto, 7.0). È stata dunque utilizzata la regressione logistica binomiale per stabilire la relazione tra lo score del rischio anatomico e il rischio procedurale di qualsiasi stroke. Non è stata osservata una relazione

significativa tra il DAR score e il rischio di stroke procedurale, con rischio di stroke 9% nei pazienti ad alto rischio e 4% in quelli a basso rischio (p = 0.49). Una durata prolungata dell'intervento è risultata invece significativamente associata ad un aumentato rischio di stroke (11% vs. 4%, p <0.04), ma non con il DAR score. Non è stata pertanto trovata un'associazione statisticamente significativa tra difficoltà anatomica, come definita dal DAR score, e rischio di stroke procedurale, tuttavia il piccolo campione preso in esame potrebbe aver ridotto la potenza dello studio ed è essenziale la conferma di tali dati mediante uno studio più ampio.

Una revisione sistematica di Marjoljin et al.[2] ha riportato che la vulnerabilità della placca risulta associata alla comparsa di nuove lesioni alla RM-DWI nei pazienti sottoposti a STC (25/34 studi) e un'anatomia carotidea difficile (ampio angolo della carotide interna) o un arco difficile (arco di tipo II o III) risultano associati a nuove lesioni in 3 (n 887) su 5 studi (n 957). Va tenuto presente che un'anatomia complessa dei tronchi sovraortici aumenta le difficoltà tecniche durante la procedura di stenting e tentativi ripetuti di avanzare il catetere e la guida possono determinare la dislocazione di materiale trombotico e dunque favorire complicanze emboliche post STC.

Un sottostudio dello studio ICSS, incluso anche in questa revisione, ha dimostrato che pazienti con una configurazione complessa dell'arco aortico e tortuosità della carotide interna hanno un aumentato rischio di lesioni DWI nello STC, ma non nella EAC.[3]

Anche un Trial di Muller et al., in cui venivano presi in considerazione 97 pazienti sottoposti a stenting nello studio ICSS, ha dimostrato che la configurazione dell'arco aortico tipo 2 o 3 (OR, 2.8; 95% CI, 1.1–7.1; P = 0.027) e il grado dell'angolo più ampio dell'arteria carotide interna (≥60 vs <60; OR, 4.1; 95% CI, 1.7-10.1; P = 0.002) sono entrambi associati, mediante valutazione RMN, a comparsa di segni di ischemia cerebrale.[4]

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

8.2 Nel paziente con stenosi carotidea e indicazione allo stenting é indicato considerare quali singoli fattori di rischio periprocedurale maggiore che con l'endoareterectomia la placca carotidea vulnerabile e/o la tortuosità vasale e/o le calcificazioni dell'arco aortico e/o l'arco di tipo III o bovino in quanto rispetto a non considerarli tali migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+*).

BIBLIOGRAFIA

1. de Waard DD, de Vries EE, Huibers AE et al. A Clinical Validation Study of Anatomical Risk Scoring for Procedural Stroke in Patients Treated by Carotid Artery Stenting in the International Carotid Stenting Study. Eur J VascEndovascSurg (2019) 58, 664e670.

2. Rots ML, Meershoek AJA, Bonati LH et al. Editor's Choice - Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. Eur J VascEndovascSurg (2019) 58, 163e174

3. Müller M, Von Hessling Van Der Lugt A, Doig D, et al. The risk of cerebral ischaemia in carotid artery stenting is associated with vascular anatomy – results from the ICSS-MRI substudy. Cerebrovasc Dis 2014;37:349

4. Müller MD, Ahlhelm FJ, von Hessling A, et al. Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy. Stroke. 2017;48:00-00.

QUESITO CLINICO

PICO 3. Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve/moderato/elevato (P) l'endoarterectomia (I) rispetto allo stenting (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Ripercorrendo la storia della letteratura scientifica riguardante lo stenting carotideo e il suo confronto con l'endoarterectomia per il trattamento della patologia carotidea, possiamo notare come vi sia stata una crescente affermazione dello stent come alternativa all'intervento chirurgico tradizionale, dovuto sia all'evoluzione e all'innovazione dei materiali, sia alla standardizzazione delle tecniche endovascolari.

Questo ha permesso di ridurre il gap rilevato nei primi dati di confronto tra le due metodiche.

I primi studi clinici randomizzati di comparazione tra EAC e angioplastica furono interrotti per percentuali troppo alte di complicanze neurologiche perioperatorie nel gruppo angioplastica: il primo del 1997[1], il secondo del 1998[2].

Il successivo e più recente impiego primario dello stent, più frequentemente stent autoespandibile, successivamente dilatato con PTA, ha contributo a ridurre notevolmente i rischi periprocedurali, correlati con le dissecazioni intimali e la mobilizzazione di frammenti della placca ateromasica, che appaiono quindi ridotti in quanto lo stent fissa alle pareti sia eventuali dissecazioni intimali sia eventuali frammenti ateromasici più

consistenti. Un ulteriore contributo alla riduzione dei rischi di embolizzazione cerebrale intraprocedurale è stato apportato dalla messa a punto e dall'utilizzo delle metodiche e tecniche di protezione cerebrale.

Una revisione Cochrane del 2005 segnalava due studi di confronto tra stenting e endoarterectomia con 608 pazienti[3], mentre altri due studi con 242 pazienti erano stati interrotti precocemente ed un terzo studio con 307 pazienti aveva completato la randomizzazione ma poi solo il follow-up a 30 giorni. La metanalisi degli studi conclusi non ha mostrato significative differenze tra le due tecniche relative a:

a. rischio di morte e ogni tipo di ictus a 30 giorni (OR STC/EAC: 1.26; IC95 0.82-1.94);

b. rischio di morte o ictus a 1 anno (OR STC/EAC: 1.36; IC95 0.87-2.13);

c. rischio di morte, ogni tipo di ictus e infarto miocardico (OR STC/EAC: 0.99, IC95 0.66-1.48).

Si è invece osservata una differenza statisticamente significativa a favore dello stenting per le lesioni dei nervi cranici (OR STC/EAC: 0.12; IC95 0.06-0.25). È stata però riscontrata una sostanziale eterogeneità tra studi per quattro su cinque esiti. La conclusione degli autori di questa revisione Cochrane è che, pur avendo lo STC e l'EAC similarità di rischio/beneficio a 1 mese e a 1 anno e pur avendo lo stenting il vantaggio di evitare il rischio di lesioni di nervi cranici, per la sostanziale eterogeneità degli studi di confronto, per il fatto che due studi di confronto sono stati interrotti precocemente per l'alto rischio dello stenting, per l'incertezza del rischio di restenosi e ictus a distanza dopo stenting, al momento non è raccomandabile un cambio di tendenza dall'endoarterectomia alle pratiche endovascolari per il trattamento chirurgico di scelta della stenosi carotidea.

Senz'altro l'RCT più ampio (2502 pazienti) che ha fornito di recente dati più convincenti sullo stenting carotideo è il CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stent Trial) pubblicato nel 2010[4]. Gli autori hanno concluso che il rischio dell'end point primario outcome composito di ictus, infarto miocardico, morte non ha differito in modo significativo tra STC e EAC ma che nel periodo periprocedurale si è registrato un più alto rischio di ictus con lo stenting e un più alto rischio di infarto miocardico con EAC.

Diverse critiche sono state mosse al CREST. Naylor[5] sostiene che i migliori risultati del CREST dipendono dal fatto che sono stati combinati dati di sintomatici e asintomatici mentre SPACE, EVA-3S e ICSS hanno arruolato solo sintomatici e la prova di ciò sarebbe che i rischi periprocedurali nei sintomatici non sarebbero molto differenti tra il CREST e gli altri studi. Setacci[6] in un editoriale ha sottolineato alcune considerazioni conseguenti al CREST: l'importanza della performance del centro e dell'operatore per garantire la qualità di risultato dello stenting così da renderlo competitivo con l'EAC; tassi di rischio equamente distribuiti tra STC

e EAC sia nei sintomatici che negli asintomatici; dallo studio non risulta vincente nessuna delle due procedure ma entrambe sono complementari e valide opzioni in quanto dai dati dello studio si possono ricavare modelli di rischio – beneficio su cui adattare la scelta nel singolo paziente.

Le evidenze più recenti, pubblicate dopo il 1° gennaio 2016, che mettono a confronto le due metodiche di trattamento (STC vs EAC) nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica rispetto al rischio di eventi periprocedurali non ha mostrato significative differenze tra le due tecniche.

Tuttavia, analizzando la metanalisi Cochrane di Muller et al che include 22 Trial con un totale di 9753 pazienti, si evidenzia una tendenza verso un rischio più elevato di morte o qualsiasi ictus entro i 30 giorni dal trattamento con STC (OR 1.72, 95%CI 1.00 - 2.97; P = 0.05, I^2 = 0%)[7].

Le revisioni sistematiche di Li et al e Moresoli et al attribuiscono alla procedura endovascolare un incremento del rischio di eventi periprocedurali (Li 2017: OR:2.19; 95% CI: 1.59 - 3.01; P < 0.0001), ma anche a lungo termine con un maggiore rischio di stroke rispetto a EAC (Li 2017; event rate 9.3% vs 6.8%, OR 1.45, 95% CI: 1.22 - 1.73, P < 0.0001)[8,9].

Per quanto concerne il rischio di infarto del miocardio, le evidenze esaminate sono concordi nell'attribuire un minor rischio di comparsa di questo evento avverso, sia peri che post-procedurale, allo STC rispetto a EAC (Sardar 2017; 24 su 3636 [0.6%] vs. 48 su 2890 [1.6%]; OR: 0.45; 95% CI: 0.27 - 0.75)[10].

Analizzando ancora la metanalisi di Muller, il risultato combinato della morte o di qualsiasi ictus o infarto del miocardio nel periodo periprocedurale non ha mostrato differenze significative tra i trattamenti (OR 1.16, 95% CI 0.73 - 1.85; P = 0.52, I^2 = 0%)[7].

Brott et al[11], nella loro analisi dei risultati a lungo termine del CREST trial pubblicata nel 2016, hanno rilevato che le differenze di ictus ipsilaterale postprocedurale e di tutti gli ictus postprocedurali, non erano statisticamente significative tra i pazienti asintomatici sottoposti a STC e quelli asintomatici sottoposti a EAC, a 5 e 10 anni dal trattamento. I risultati del follow-up a lungo termine riportati da Brott non hanno mostrato differenze significative tra lo stenting carotideo e l'endoarterectomia carotidea rispetto all'endpoint primario composito di ictus periprocedurale, infarto miocardico o morte e ictus ipsilaterale post-procedurale. Inoltre, non vi è stata evidenza di una differenza significativa nella durabilità a lungo termine di stent e endoarterectomia per prevenire l'ictus durante il periodo post-procedurale[11].

Dopo la valutazione delle nuove Metanalisi o Revisioni Sistematiche, studi di coorte e di tutti i Randomized Controlled Trials presenti in letteratura, il Panel degli esperti, in linea anche con quanto espresso nella precedente Linea Guida nazionale ISO-SPREAD, di cui questa Linea Guida é una revisione, è concorde nel considerare nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica >70% NASCET, la EAC come intervento di scelta per il trattamento di questa patologia e lo STC come una più che valida alternativa all'endoarterectomia, specie nei pazienti a piú alto rischio chirurgico, solo se praticata in centri con esperienza ben documentata nell'esecuzione di tale metodica.

È inoltre utile ricordare che, nel 2014, è stato pubblicato su Cerebrovascular Diseases il secondo Documento di Consensus Italiano sullo stenting carotideo da parte di ICCS (Italian Consensus on Carotid Stenting) – ISO-SPREAD[12].

Nel documento, vengono definiti alcuni parametri per la qualificazione dell'operatore in caso di stenting: un addestramento di almeno 150 procedure diagnostiche dei tronchi sovraortici, di cui almeno 100 come primo operatore, e di almeno 75 procedure di stenting carotideo, di cui almeno 50 come primo operatore e, inoltre, almeno 50 procedure all'anno per il mantenimento della qualificazione. L'indicazione e la scelta della procedura devono tener conto inoltre dei rischi locali periprocedurali di entrambe le procedure in quel paziente, delle preferenze del paziente e delle possibilità e delle risorse locali, ricorrendo eventualmente se necessario ad un centro collegato più esperto in quella procedura e per quel paziente. Resta comunque sempre valida e opportuna la terza opzione della terapia medica, quando è alto il rischio procedurale sia mediante EAC che mediante stenting, e ciò è valido soprattutto in caso di stenosi carotidea asintomatica, caso in cui, come abbiamo visto, il beneficio della procedura interventistica è molto più basso che in caso di stenosi sintomatica[13].

STC vs EAV analisi dei sottogruppi di popolazione

Età

Una metanalisi di Texakalidis et al, in cui sono stati analizzati i dati di 5955 pazienti provenienti da 9 studi clinici afferma che nei pazienti anziani (>80 anni) il trattamento con EAC è associato ad un rischio inferiore di ictus a 30 giorni nella popolazione anziana rispetto allo stenting transfemorale con protezione distale o

prossimale (OR, 0.38; 95% CI, 0.29 - 0.50). Non sono state rilevate differenze tra i tassi periprocedurali di TIA, infarto miocardico, morte e lesione del nervo cranico tra i due trattamenti[14].

Un'altra metanalisi, Volkers et al[15], che prende in considerazione 4754 pazienti con stenosi carotidea sintomatica provenienti da 4 RCTs (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST) ha evidenziato che nei pazienti cardiopatici (anamnesi positiva per infarto miocardico acuto, angina, PTCA) lo STC risulta sicuro quanto la EAC in termini di outcomes peri-procedurali solo nella popolazione di età < 75 anni; nei pazienti più anziani lo STC ha un maggior rischio di "anystroke" o morte rispetto all'EAC HR, 2.78; 95% CI, 1.32–5.85.

Pazienti ad alto rischio chirurgico

Nella metanalisi Cochrane di Muller[7], che ha analizzato i dati provenienti da due RCT (SAPPHIRE 2004; Beijing 2013) è stata riportata la non inferiorità dello stent in termini di morte, ictus o infarto miocardico a 30 giorni dal trattamento o morte o ictus ipsilaterale durante il primo anno di trattamento (STC o EAC) nei pazienti ad alto rischio chirurgico (patologia polmonare o cardiaca severa, stenosi dopo precedente endoarterectomia, irradiazione o chirurgia del collo o occlusione carotidea controlaterale), ma a causa dell'ampia eterogeneità della popolazione presa in esame all'interno dei trial, non è stato possibile ricavare conclusioni certe sull'adeguatezza della rivascolarizzazione mediante stenting (o endoarterectomia) in questa classe di pazienti.

Pazienti con occlusione carotidea controlaterale (CCO) o stenosi lunga

Una revisione sistematica di Texakalidis et al.[16], in cui sono stati analizzati i dati provenienti da 6346 pazienti provenienti da 5 studi osservazionali di coorte ha evidenziato un rischio di stroke, infarto del miocardio e MACEs (major adverse cardiovascular events) sovrapponibile tra EAC e STC nei pazienti portatori di CCO; tuttavia, i pazienti nel gruppo STC avevano un rischio di morte a 30 giorni significativamente più basso (odds ratio 0.46; intervallo di confidenza 95%, 0.30 - 0.71). Analisi dei sottogruppi tra pazienti sintomatici e asintomatici non hanno prodotto differenze significative per ictus, IM e morte.

Una recente revisione del CREST afferma inoltre che lesioni lunghe e sequenziali che si estendono oltre al bulbo carotideo aumentano il rischio di stroke nei pazienti sottoposti a STC, mentre ciò non influisce sull'outcome peri-procedurale in caso di EAC[17].

Pazienti con carotid near-occlusion (CNO)

La revisione sistematica di Meershoek et al, in cui sono stati analizzati i dati provenienti da 703 pazienti provenienti da 11 studi clinici, ha dimostrato che la sola terapia medica non è superiore a EAC o STC in termini di outcomes peri-procedurali e a lungo termine nei pazienti con CNO[18].

Sono stati riportati gli eventi di qualsiasi ictus o morte a 30 giorni nelle popolazioni prese in esame; sei eventi sono stati registrati (1.8%) nel gruppo EAC, cinque (2.2 %) nel gruppo STC e sette (4.9 %) nel gruppo BMT. Questo dimostra un tasso di ictus o di mortalità a 30 giorni più elevato nel braccio BMT rispetto al braccio EAC (odds ratio 5.63 95% CI. da 1.30 a 24.45; P = 0.021). Nessuna differenza è stata riscontrata tra EAC e STC. Il tasso di sopravvivenza a 1 anno per qualsiasi ictus o decesso è stato del 96.1% per EAC, del 94.4% per STC e 81.2 per cento per BMT. Da questi risultati si potrebbe evincere che i pazienti con CNO non sembrano costituire un gruppo ad alto rischio per la chirurgia e si dovrebbe prendere in considerazione l'inclusione di questi pazienti in futuri RCT per definire la migliore strategia di trattamento da adottare in tale sottopopolazione.

Un'altra revisione sistematica (Xue 2020) in cui sono stati analizzati i dati provenienti da 1506 pazienti estrapolati da 26 studi clinici, non ha riscontrato differenze significative tra EAC e STC in termini di outcomes peri-procedurali e a lungo termine nei pazienti con CNO[19].

Pazienti in Terapia Anticoagulante Orale (TAO)

La gestione della terapia anticoagulante orale (TAO) è un aspetto importante da considerare nei pazienti con stenosi carotidea che necessitano di trattamento di rivascolarizzazione. Faggioli et al.[20] hanno valutato in uno studio retrospettivo l'influenza della conversione della terapia anticoagulante orale in terapia eparinica sugli outcome post- EAC e l'influenza della terapia anticoagulante orale immodificata nel STC. Da tale studio è emerso un rischio aumentato di stroke, morte, infarto del miocardio ed ematoma nei pazienti in TAO sottoposti a EAC rispetto a quelli sottoposti a STC. È stato osservato che la sospensione della TAO con passaggio a terapia eparinica può condurre a complicanze sia emorragiche che trombotiche; tale rischio aggiuntivo va tenuto in considerazione nel momento in cui si decide la strategia di rivascolarizzazione carotidea, in particolar modo nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica, nei quali il rapporto rischio-beneficio della rivascolarizzazione è più elevato. Nel STC non sono state osservate differenze significative in termini di

outcome periprocedurali nei pazienti in TAO rispetto ai pazienti non in TAO. La scoagulazione necessaria per la procedura può essere ottenuta semplicemente mantenendo la TAO senza somministrazione intraoperatoria aggiuntiva di eparina, in accordo con quanto riportato anche da de Borst[21] e da Pini et al.[22]. Tale strategia non sembra determinare un aumento dell'incidenza di eventi avversi e si associa ad un minor tasso di complicanze rispetto al passaggio da TAO a terapia eparinica. Un ulteriore possibile vantaggio di tale approccio è la possibilità di trattamento in urgenza dei pazienti con stenosi carotidea sintomatica in TAO. Il trattamento di tali pazienti mediante EAC richiederebbe l'attesa di alcuni giorni dalla sospensione della TAO, il che comporta lasciare il paziente in una condizione di rischio neurologico significativo, soprattutto nella prima settimana dopo l'esordio dei sintomi. Il STC invece permette di effettuare una rivascolarizzazione urgente in tali pazienti, senza sospendere la TAO, con un miglior outcome.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

8.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve-moderato è indicata l'endoarterectomia come metodica di scelta in quanto rispetto allo stenting migliora il decorso clinico. In alternativa all'endoarterectomia può essere indicato lo stenting in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++*).

8.4 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico elevato lo stenting carotideo è indicato in alternativa all'endoarterectomia purché eseguito in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici.

È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche:

- Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico);

- Severa malattia polmonare;

- Paralisi del nervo laringeo controlaterale;

- Terapia anticoagulante orale in corso;

- Esito importante di radioterapia cervicale;

- Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting;

(*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++).*

8.5 Quando l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea e/o la scelta tra endoarterectomia e stenting non sono nette il Panel degli esperti suggerisce:

• l'approccio integrato interdisciplinare tra specialisti con diverse competenze cardio-cerebro-vascolari in diagnostica per immagini e in procedure chirurgiche sia tradizionali che endovascolari e la condivisione con il paziente;

• di tener conto dell'esperienza del centro e degli operatori coinvolti;

• di considerare l'opzione della sola terapia medica ottimale, specie in caso di paziente con stenosi carotidea asintomatica e/o alto rischio chirurgico (*Raccomandazione GPP*).

BIBLIOGRAFIA

1. Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. Stroke 2001; 32: 325-d.
2. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J VascSurg 1998; 28: 326-334.
3. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM et al. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endareterectomy. A Cochrane systematic review of the randomized evidence. Stroke 2005; 36: 905-911.
4. Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010 Jul 1; 363(1):11-23.
5. Naylor AR. Riding on the CREST of a wave. Eur J VascEndovascSurg 2010; 39, 523-526.
6. Setacci C, De Rango P A light in the shadows in the carotid stenting. Eur J VascEndovascSurg 2010; 39: 527-528.
7. Müller MD, Lyrer P, Brown MM et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 25;2
8. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B et al. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017 Jul 14;12.
9. Moresoli P, Habib B, Reynier P et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017 Aug;48(8):2150-2157
10. Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am CollCardiol. 2017 May 9;69(18):2266-2276.

11. Brott TG, Howard G, Roubin GS et al. CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1021-31.
12. Lanza G, Setacci C, Cremonesi A et al. Carotid artery stenting: second consensus document of the ICCS/ISO-SPREAD joint committee. CerebrovascDis. 2014;38(2):77-93.
13. Cappelli A, Chisci E, Setacci F el al. Proctorship for CAS training: a pilot study of safety and reproducibility. J CardiovascSurg (Torino). 2011 Feb;52(1):63-72
14. Texakalidis P, Chaitidis N, Giannopoulos S et al. Carotid Revascularization in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Jun; 126:656-663.e1.
15. Volkers EJ, Algra A, Kappelle LJ et al; Carotid Stenosis Trialists' Collaboration. Safety of Carotid Revascularization in Patients With a History of Coronary Heart Disease. Stroke. 2019 Feb;50(2):413-418.
16. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG et al. Carotid Artery Endarterectomy Versus Carotid Artery Stenting for Patients with Contralateral Carotid Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Dec; 120:563-571.e3.
17. Moore WS, Voeks JH, Roubin GS et al. CREST Investigators. Duration of asymptomatic status and outcomes following carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial. J VascSurg. 2019 Jun;69(6):1797-1800.
18. Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D et al. NEON study group. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion. Br J Surg. 2019 May;106(6):665-671.
19. Xue S, Tang X, Zhao G et al. A Systematic Review and Updated Metaanalysis for Carotid Near-Occlusion. AnnVascSurg. 2020 Jul; 66:636-645.e3.
20. Faggioli G, Pini R, Rapezzi C et al. Carotid revascularization in patients with ongoing oral anticoagulant therapy: the advantages of stent placement. A. J VascIntervRadiol. 2013 Mar;24(3):370-7.
21. Brand ART, de Borst GJ Evidence for periprocedural antiplatelet therapy, heparinization and bridging of coumarin therapy in carotid revascularization. The Journal of Cardiovascular Surgery 2017 April;58(2):143-51
22. Pini R, Faggioli G, Mauro R et al. Chronic oral anticoagulant therapy in carotid artery stenting: The un-necessity of perioperative bridging heparin therapy. Thrombosis Research 130 (2012) 12–15.

QUESITO CLINICO

PICO 4. Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve/moderato/elevato (P) l'endoarterectomia (I) rispetto allo stenting (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Le modalità di studio e di follow-up delle varie casistiche non sono spesso confrontabili. Nello studio CAVATAS-1 (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)[1], studio multicentrico randomizzato e controllato, sono stati comparati 251 pazienti con stenosi carotidea sintomatica sottoposti a

trattamento endovascolare (26% STC e 74% sola angioplastica) con 253 pazienti con stenosi carotidea sintomatica sottoposti ad endoarterectomia carotidea. Il tasso di complicanze gravi peri-operatorie (morte e ictus invalidante) è risultato sovrapponibile nei due gruppi (rispettivamente 6.4% e 5.9%; 10.0% e 9.9% considerando l'endpoint combinato morte e ogni tipo di ictus). Tali percentuali, tuttavia, risultavano in netta discrepanza rispetto a quelle fornite dagli studi NASCET ed ECST per l'EAC (rispettivamente 2.1% e 3.7% di morte e ictus invalidante peri-operatori; 5.8% e 7.5% considerando morte e ogni tipo di ictus).

I dati a lungo termine dello studio CAVATAS[2,3] hanno mostrato una maggiore incidenza a 5 anni di restenosi > 70% (NASCET) o occlusione tra i pazienti sottoposti a procedura endovascolare (30.7%) rispetto ai pazienti sottoposti a EAC (10.5%) (HR 3.17; 95% CI 1.89-5.32; p<0.0001). Nell'ambito dei pazienti sottoposti a procedura endovascolare, è stata osservata un'incidenza di restenosi significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a stenting rispetto a quelli sottoposti a sola angioplastica (HR 0.43; 0.19-0.97; p=0.04). L'endpoint composito ictus/TIA omolaterale non peri-operatorio è risultato significativamente più frequente nei pazienti con restenosi>70% rispetto ai pazienti senza restenosi significativa o con restenosi <70% (incidenza a 5 anni 23% vs 11%; HR 2.18, 1.04-4.54; p=0.04); l'incremento del solo ictus omolaterale, tuttavia, non è risultato significativo (10% vs 5%; HR 1.67, 0.54-5.11). Nel perioperatorio sono stati registrati più ictus minori di durata inferiore a 7 giorni nel gruppo endovascolare, mentre il numero di ictus di ogni tipo o morte è risultato identico nei due gruppi. Sono state registrate paralisi di nervi cranici solo nel gruppo EAC. L'incidenza a 8 anni di ictus omolaterale non perioperatorio è stata 11.3% nel gruppo STC versus 8.6% nel gruppo EAC (HR 1.22; 95% CI 0.59-2.54), quella di ictus omolaterale non perioperatorio o TIA è stata 19.3% nel gruppo STC versus 17.2% nel gruppo EAC (HR 1.29; 0.7-2.14) e quella di ogni tipo di ictus non perioperatorio è stata 21.1% versus 15.4% (HR 1.66; 0.99-2.80).

Per ovviare ad alcuni limiti dello studio CAVATAS-1 (uso soltanto opzionale dello stent, scarsa attenzione all'esperienza dei centri) è stato successivamente avviato il CAVATAS–2, noto anche come ICSS (International Carotid Stenting Study), il quale si proponeva di randomizzare tra EAC e STC 1500 pazienti con stenosi carotidea sintomatica, comparando il tasso di complicanze maggiori (ictus, morte, infarto miocardico) delle due metodiche a 1 mese, 6 mesi e ad ogni anno di follow-up fino a 5 anni[4]. In tale studio inoltre veniva raccomandata la doppia terapia antiaggregante con ASA e Clopidogrel dopo la procedura di STC e veniva confrontato il tasso di restenosi >70% delle due metodiche. L'incidenza di ictus, morte e infarto

miocardico procedurale è risultata 8.5% nel gruppo STC e 5.2% nel gruppo EAC (HR 1.69, 1.16-2.45, p=0.006). Il rischio di ogni tipo di ictus e quello di morte sono risultati significativamente più alti nel gruppo STC rispetto al gruppo EAC. Nel gruppo stenting sono stati registrati tre infarti miocardici procedurali tutti fatali, mentre nel gruppo EAC quattro infarti tutti non fatali. Secondo gli Autori, dunque, la EAC dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta.

In alcuni RCT sono stati tuttavia riconosciuti diversi bias. Uno di questi è l'EVA-3S (Endarterectomy Versus stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis)[5], studio multicentrico, controllato, randomizzato, condotto in pazienti con stenosi carotidea sintomatica >60% (NASCET), con evento ischemico cerebrale o oculare ipsilaterale nei 4 mesi precedenti. Tale studio è stato interrotto prematuramente dopo l'inclusione di 527 pazienti nei quali l'incidenza di ogni ictus o morte a 30 giorni risultava 9.6% (IC95 6.4%-14.0%) per STC e 3.9% (IC95 2.0-7.2) per EAC, mentre a 6 mesi era 11.7% per lo stenting e 6.1% per l'EAC (P=0.02). L'incidenza di ictus disabilitante o morte a 30 giorni era 3.4% (IC95 1.7%-6.7%) per STC e 1.5% (IC95 0.5%-4.2%) per EAC, con OR di 2.2 (IC95 0.7-7.2). Gli Autori hanno concluso che lo studio, pur riconoscendo la netta superiorità della EAC, ha sollevato alcune perplessità sull'alta incidenza di complicanze con lo stenting, spiegabile a loro avviso con gli effetti della curva di apprendimento degli operatori presso i centri partecipanti, che ha finito per penalizzare i risultati dello stenting.

Un altro di questi è lo studio SPACE (Stent-Protected percutaneous Angioplasty of the Carotid versus Endarterectomy)[6], multicentrico, controllato, randomizzato, nato per dimostrare la non inferiorità dello STC rispetto alla EAC e condotto in 1200 pazienti con stenosi carotidea sintomatica >50% (NASCET) o >70% (ECST). L'incidenza a 30 giorni di ictus ipsilaterale o morte è risultata 6.84% con STC e 6.34% con EAC. Secondo l'analisi statistica dei dati, l'arruolamento dei 2500 pazienti previsti dal protocollo non sarebbe riuscito a dimostrare la non inferiorità dello STC rispetto alla EAC, per cui lo studio è stato sospeso. Anche per lo SPACE furono tuttavia riconosciuti in seguito diversi bias come la scarsa esperienza di alcuni centri nell'esecuzione dello STC.

Conseguentemente ad una metanalisi degli studi CAVATAS, SAPPHIRE, SPACE, EVA-3S e in considerazione anche dei dati ICSS, Rothwell in un editoriale, sulla base dei più alti rischi periprocedurali, della maggiore incidenza di restenosi a distanza e del peggior outcome a distanza, propose una moratoria per lo stenting carotideo nei pazienti sintomatici[7].

Diverse sono state le critiche del mondo scientifico agli studi suddetti. Setacci e Cremonesi hanno enfatizzato lo scarso livello di esperienza e di certificazione in merito allo stenting carotideo da parte dei centri partecipanti e la bassa percentuale di procedure effettuate con protezione cerebrale.[8] Naylor ha inoltre sottolineato che i risultati dello STC nell'EVA-3S e nello SPACE dipendono sì dalla curva di apprendimento ma riflettono anche la realtà della maggioranza dei centri, dalla quale si differenziano purtroppo solo pochi centri di eccellenza[9]. Secondo Naylor la EAC e lo STC dovrebbero avere un ruolo complementare, mentre è imperativa la partecipazione a studi di confronto possibilmente di ampie dimensioni, prospettici, randomizzati.

Una Cochrane Review[10] del 2012 ha riportato che in pazienti con stenosi sintomatica a rischio chirurgico standard, lo STC si associa ad un più alto rischio perioperatorio per morte/ictus (OR 1.72; p = 0.0003), morte o qualsiasi ictus o infarto del miocardio (OR 1.44; p = 0.002) e ictus (OR, 1.81; p <0.00001). I tassi di morte e di ictus grave non differivano significativamente tra i trattamenti (OR 1.28; P = 0.13). Lo STC è stato associato a più bassi rischi di infarto miocardico (OR, 0.44; p = 0.02), paralisi dei nervi cranici (OR, 0.08; p <0.00001) ed ematoma nel sito di accesso (OR, 0.37; p = 0.008). La combinazione di morte e ictus entro 30 giorni dopo il trattamento o ictus ipsilaterale durante il follow-up ha favorito la EAC (OR, 1.39; p = 0.005), mentre il tasso di ictus ipsilaterale dopo il periodo periprocedurale non differiva tra i trattamenti (OR, 0.93; P = 0.76). La restenosi durante il follow-up era più comune nei pazienti trattati con STC rispetto ai pazienti assegnati a EAC (OR 2.41; p = 0.007). Gli Autori hanno dunque concluso che lo stenting si associa ad un aumentato rischio di ictus periprocedurale/morte rispetto alla EAC; tuttavia, questo eccesso di rischio sembra essere limitato ai pazienti più anziani.

Le metanalisi, le revisioni sistematiche e gli RCT più recenti analizzati (Müller 2020, Batchelder 2019, Müller 2018, Rantner 2017, Paraskevas 2016, Featherstone 2016) hanno tutti evidenziato un maggior tasso di outcomes peri-procedurali sfavorevoli nella popolazione sottoposta a trattamento endovascolare rispetto a quella sottoposta a rivascolarizzazione chirurgica.

Dal RCT di Featherstone[11] è emerso che non c'era alcuna differenza significativa nel tasso di ictus disabilitante o morte tra i due gruppi (gruppo STC 4.0% vs gruppo EAC 3.2%). Il rischio di ictus, morte o infarto miocardico procedurale a 120 giorni dopo la randomizzazione era significativamente più elevato nei pazienti nel gruppo STC rispetto ai pazienti nel gruppo EAC (8.5% vs. 5.1%), che rappresenta una differenza di rischio assoluto stimata in 120 giorni del 3.3% (95% CI da 0.9% a 5.7%). La maggior parte degli eventi entro 120 giorni dalla

randomizzazione nei due gruppi si sono verificati entro 30 giorni dalla procedura (61 su 72 eventi contro 31 di 44 eventi). La randomizzazione nel gruppo STC comportava un rischio maggiore a 120 giorni di qualsiasi ictus o morte, ictus o morte procedurale e morte per qualsiasi causa. Il rischio di ictus, morte o infarto miocardico era più elevato nel gruppo STC rispetto al gruppo di EAC (rischio di 30 giorni 7.4% vs 4.0%) [differenza di rischio (RD) 3.3%, IC al 95% dall'1.1% al 5.6%; risk ratio (RR) 1.83, IC 95% da 1.21 a 2.77; $\chi 2$ p = 0.003].

Nella revisione sistematica di Muller[12] lo STC è stato associato ad un aumento significativo del rischio di ictus di qualsiasi gravità tra randomizzazione e 30 giorni dopo il trattamento rispetto alla EAC (OR 1.78, IC 95% 1.38-2.29; P <0.00001, I^2 = 0%). Sono stati segnalati più ictus fatali o disabilitanti nei gruppi endovascolari, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (OR 1.34, 95% CI 0.93 - 1.92; P = 0.11, I^2 = 0%)

Nella metanalisi di Rantner[13] il rischio di ictus o morte entro 30 giorni dopo il trattamento era più elevato per STC rispetto al gruppo EAC per l'intera popolazione dello studio: 7.3% contro 3.3%; RR grezzo 2.29; Intervallo di confidenza al 95% (CI), 1.71-3.08.

Dalla revisione sistematica di Batchelder[14] è emerso che rispetto alla EAC, il tasso di mortalità / ictus a 30 giorni era significativamente più elevato dopo STC in 10 studi randomizzati che coinvolgono 5797 pazienti sintomatici (OR 1.71, IC 95% 1.38 - 2.11).

Due Metanalisi (Brott 2019, Jung 2017)[15,16] ed un RCT (Brott 2016)[17] si sono occupati di valutare invece i dati a lungo termine nella popolazione considerata e tutti hanno evidenziato che non vi sono differenze significative tra EAC e STC. La metanalisi di Brott del 2019[15] ha evidenziato la superiorità della EAC per quanto riguarda la combinazione dell'outcome peri- e post-procedurale (1.45 volte superiore per i pazienti assegnati a STC [IC 95% 1.20–1.75]), mentre se si valuta il solo outcome post-procedurale le due tecniche risultano sovrapponibili. Infatti, dalla metanalisi di Brott è emerso che dopo 3 mesi dalla procedura, l'insorgenza di ictus a lungo termine è rara, con rischi e percentuale di pazienti con eventi che non differisce tra i due trattamenti a 5 anni. Il tasso annuale di ictus ipsilaterale post-procedurale per persona era simile per EAC (0.60% [da 0.46 a 0.79]) e STC (0.64% [da 0.49 a 0.83]). Quindi, i pazienti che rimangono liberi da eventi periprocedurali hanno risultati sovrapponibili nel lungo termine dopo STC o EAC. Tuttavia, i maggiori rischi iniziali dopo STC sono tali che l'esito primario di qualsiasi ictus o morte fino a 120 giorni, e successivamente l'ictus ipsilaterale, depone a favore della EAC.

Le stesse conclusioni sono tratte da Muller[12] nella sua metanalisi del 2020 in cui si evidenzia come se si escludono gli eventi che si verificano tra la randomizzazione e i 30 giorni dopo il trattamento, non si rileva alcuna differenza significativa tra STC e EAC durante il follow-up sia per ictus in qualsiasi territorio (OR 1.15, IC al 95% da 0.82 a 1.62; P = 0.4, I^2 = 42%), sia per ictus ipsilaterali (OR 1.05, IC 95% da 0.75 a 1.47; P = 0.77, I^2 = 0%).

La metanalisi di Jung[16] ha evidenziato una maggiore frequenza di stroke post-procedurale nei pazienti sintomatici sottoposti a STC rispetto a quelli sottoposti a EAC.

Nel trattamento della stenosi carotidea sintomatica > 50% (NASCET), la EAC si è dimostrata quindi più sicura rispetto allo STC con un rischio di stroke, morte peri-procedurale piú basso rispetto allo STC.

È comunque da tener presente che alcuni eventi avversi riguardanti la EAC risultano necessariamente più frequenti rispetto allo STC, in particolare la paralisi dei nervi cranici e l'ematoma post-operatorio in sede di accesso chirurgico.

Nella revisione sistematica Cochrane (Müller 2020) [12] è riportato che, se confrontata con la EAC, lo STC si associa a un minor rischio di paralisi dei nervi cranici (OR 0.09, IC 95% 0.06-0.16; p < 0.00001, I^2 = 0%) e di ematoma in sede di accesso che richiede un intervento chirurgico, trasfusione di sangue o prolungamento della degenza ospedaliera (OR 0.32, IC 95% 0.15-0.68; p = 0.003, I^2 = 27%).

Featherstone[11] concorda con il fatto che la paralisi dei nervi cranici è quasi completamente evitata nei pazienti sottoposti a STC (RR 0.02, IC 95% 0.00-0.16; p < 0.0001) e che nel gruppo di trattamento endovascolare rispetto al gruppo di trattamento chirurgico si osservano meno ematomi di qualunque gravità (RR 0.59, IC 95% 0.38-0.93; p = 0.0197) e meno ematomi che necessitano di evacuazione chirurgica, trasfusione ematica o prolungamento della degenza ospedaliera (RR 0.28, IC 95% 0.13-0.62; p =0.0007).

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato, il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

8.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico lieve-moderato è raccomandata l'endoarterectomia in quanto rispetto allo stenting si associa a minor rischio di eventi neurologici periprocedurali (TIA, ictus) e migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

8.7 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico elevato è indicato lo stenting come alternativa all'endoarterectomia purché con tasso documentato di ictus/morte periprocedurale inferiore a 6% come per l'endoarterectomia.

È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche:

-Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico tradizionale);

- Severa malattia polmonare;

-Paralisi del nervo laringeo controlaterale;

- Terapia anticoagulante orale in corso;

- Esito importante di radioterapia cervicale;

-Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting;

(*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+*).

BIBLIOGRAFIA

1. CAVATAS Investigators. 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: 1729-1737.

2. Bonati L, Ederle J, JH McCabe D et al. on behalf of the CAVATAS Investigators. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. The Lancet Neurology 2009; 8 : 908 – 917

3. Ederle J, Bonati L, Dobson J et al. on behalf of the CAVATAS Investigators Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. The Lancet Neurology 2009; Vol 8, Issue 10 : 898-907

4. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. CerebrovascDis 2004; 18: 69-74.

5. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006; 355: 1660-1671.

6. Ringleb PA, Allenberg J, Breuckmann H et al. SPACE Collaborative Group 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endareterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368: 1239-1247.

7. Rothwell PM. Poor outcomes after endovascular treatment of symptomatic carotid stenosis: time for a moratorium. The Lancet Neurology 2009; 8: 871 – 873

8. Setacci C, Cremonesi A SPACE and EVA-3S: The need of standards for carotid stenting. Eur J VascEndovascSurg 2007; 33: 48-49.

9. Naylor AR. Where next after SPACE and EVA-3S: « The Good, the Bad and the Ugly!». Eur J VascEndovascSurg 2007; 33, 44-47.

10. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst. Rev. (2012).

11. Featherstone RL, Dobson J, Ederle J et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis, HEALTH TECHNOLOGY ASSESMENT 2016 vol. 20 no. 20.

12. Müller MD, Lyrer P, Brown MM et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 25;2.

13. Rantner B, Kollerits B, Roubin, GS 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 Randomized Controlled Trials., Stroke. 2017;48:1580-1587

14. Batchelder AJ, Saratzis A, Naylor AR, Editor's Choice e Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy, Eur J VascEndovascSurg (2019) 58, 479e493.

15. Brott TG, Calvet D, Howard G et al. on behalf of the Carotid Stenosis Trialists' Collaboration, Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data, Lancet Neurol 2019; 18: 348–56.

16. Jung JM, Choi JY, Kim HJ et al. Long term durability and outcomes of carotid stenting and carotid endarterectomy., J NeuroInterventSurg 2017;9:750–755.

17. Brott TG, Howard G, Roubin GS et al. CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1021-31.

CAPITOLO 9
CONTROLLO DI QUALITA' PROCEDURALE, RESTENOSI CAROTIDEA, TERAPIA MEDICA PRE E POSTOPERATORIA

W. Dorigo, G. Lessiani

PREMESSA

Il bilancio rischio-beneficio di un intervento di rivascolarizzazione carotidea deriva dalla valutazione del rischio perioperatorio, del rischio di eventi avversi importanti a distanza e del vantaggio immediato e a distanza in termini di prevenzione dell'ictus cerebrale ischemico. In tal senso, la minimizzazione del rischio intraoperatorio, la scelta di una adeguata terapia medica peri e postoperatoria, l'identificazione e l'eventuale trattamento nel corso del follow-up delle lesioni recidive o restenosi in grado di potenzialmente determinare un evento ischemico cerebrale rappresentano punti importanti per rendere piú favorevole il beneficio della procedura.

Per la definizione di restenosi sintomatica vale quella di stenosi sintomatica (vedi Capitolo 1) e per quella di restenosi asintomatica vale quella di stenosi asintomatica (vedi Capitolo 3).

Nei successivi paragrafi verranno analizzati i dati della letteratura al fine di delineare le attuali evidenze sul tema e proporre una serie di raccomandazioni pratiche. Sono riportati i risultati dei principali studi pubblicati in letteratura, sia quelli valutati nella precedente stesura della Linea Guida e pubblicati fino al 2016, sia quelli valutati ad hoc per la stesura di questo aggiornamento e pubblicati dopo il 2016.

Partendo da questa Premessa il Panel degli esperti ha posto i seguenti Quesiti Clinici.

QUESITO CLINICO

PICO 1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica sottoposto a endoarterectomia o a stenting (P) il controllo di qualità procedurale carotidea (I) rispetto a nessun controllo (C) migliora il decorso clinico(O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il riscontro di difetti tecnici, di imperfezioni e di patologia residua in corso di endoarterectomia carotidea (EAC) o stenting carotideo (STC) non è infrequente. Non esistono tuttavia evidenze sulla correlazione tra tali difetti e la comparsa di complicanze immediate ed a distanza e quindi sulla reale utilità della loro

identificazione ed eventuale trattamento. La più recente revisione sistematica della letteratura sull'argomento[1] dimostra come il controllo di qualità al termine dell'intervento di endoarterectomia carotidea sia in grado di identificare in circa il 10% dei casi un difetto tecnico o residuo potenzialmente in grado di richiedere una immediata revisione chirurgica. Nei pazienti sottoposti a trattamento del difetto identificato, il rischio di complicanze a 30 giorni è accettabile (1.4% a 30 giorni). Manca nello studio in questione un confronto tra i risultati ottenuti in pazienti sottoposti a controllo, sia routinario che selettivo, ed in pazienti sottoposti a nessun controllo. Mancano inoltre dati relativi alla restenosi oltre il primo mese postoperatorio, sia in pazienti con lesioni trattate che in pazienti con lesioni non trattate. Non esistono inoltre evidenze della superiorità di una metodica di controllo sulle altre; tuttavia, un recente studio di coorte caso-controllo[2] sembra dimostrare che l'EcoColorDoppler sia in grado di identificare un numero maggiore di difetti significativi rispetto all'angiografia al termine dell'intervento di EAC, pur in assenza di una correlazione tra difetto ed evento clinico.

In sostanza, non esistono RCT di confronto tra pazienti sottoposti a controllo (selettivo o routinario) e pazienti non sottoposti a controllo. Mancano inoltre dati sulla storia naturale delle lesioni identificate al controllo e non trattate e sulla correlazione tra difetto tecnico, suo trattamento o meno e comparsa di restenosi a distanza. I pochi dati presenti in letteratura evidenziano come il controllo di qualità intraoperatorio in corso di EAC sia in grado di identificare una lesione residua/difetto tecnico suscettibile di correzione immediata in circa il 10% dei casi. Il trattamento di tali lesioni, quando eseguito (in circa ¾ dei casi), determina un rischio di complicanze neurologiche a 30 giorni in linea rispetto ai risultati dell'EAC in generale. Non esistono invece dati affidabili sui risultati in termini di restenosi oltre il primo mese postoperatorio. Nei pazienti sottoposti a stenting, il controllo angiografico finale è parte della procedura e come tale deve essere sempre eseguito; non esistono dati convincenti sul ruolo routinario di ulteriori controlli strumentali (IVUS, ECD, angioscopia).

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

9.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica sottoposto a endoarterectomia o a stenting il Panel degli esperti suggerisce il controllo di qualità procedurale carotidea intraoperatorio o post operatorio pre-dimissione e l'identificazione e riparazione di eventuali difetti tecnici operatori, che potrebbero essere responsabili di complicanze peri-operatorie o a distanza *(Raccomandazione GPP)*.

BIBLIOGRAFIA

1. Spanos K, Nana P, Kouvelos G, Batzalexis K, Matsagkas MM, Giannoukas AD. Completion imaging techniques and their clinical role after carotid endarterectomy: Systematic review of the literature. Vascular 2020; 28: 794-807

2. Knappich C, Schmid S, Tsantilas P, Kallmayer M, Salvermoser M, Zimmermann A, Eckstein HH. Prospective Comparison of Duplex Ultrasound and Angiography for Intra-operative Completion Studies after Carotid Endarterectomy. Eur J VascEndovascSurg 2020; 59: 881-889

QUESITO CLINICO

PICO 2. Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica o sintomatica (P) la correzione chirurgica (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTEREPRETAZIONE DELLE PROVE

La restenosi è la complicanza più frequente che può insorgere a livello carotideo dopo intervento chirurgico di EAC. Questa lesione deve essere ben distinta dalle stenosi residue dovute a disostruzione incompleta, che tuttavia possono favorirne la comparsa. La restenosi carotidea si differenzia dalle stenosi residue proprio in quanto insorge tardivamente in un segmento di arteria carotide sottoposta ad EAC e priva, al termine dell'intervento, di lesioni steno-ostruttive residue: viene definita significativa quando determina una riduzione del lume superiore al 50%, poiché stenosi inferiori sono di solito dovute al normale processo di cicatrizzazione post-EAC. In relazione all'aspetto macroscopico ed istologico sono identificabili due tipi di cause principali di restenosi: l'iperplasia miointimale e la recidiva ateromasica. La prima tende a manifestarsi generalmente nei primi 24 mesi post-operatori, mentre la seconda insorge più tardivamente rispetto all'iperplasia intimale (oltre i 24 mesi dall'intervento). La restenosi post STC può essere perioperatoria, solitamente da recoil elastico dello stent, precoce, solitamente da iperplasia intimale a livello dell'edge prossimale o distale dello stent, e tardiva, legata alla progressione di patologia a monte ed a valle dello stent.

La restenosi carotidea dopo EAC o STC può presentarsi in una percentuale non indifferente dei casi. Nella metanalisi di Kumar[3] et al. sono stati analizzati i risultati relativi a 11 RCT di confronto tra endoarterectomia e stenting ed in cui sono stati analizzati i risultati a distanza in termini di restenosi significativa (>70%) ed in cui é stata valutata la correlazione tra mancato trattamento della restenosi ed eventi neurologici nel corso del

follow-up. In particolare, l'incidenza di restenosi post-EAC a 4 anni è stata pari a 5.8%, con valori minori in pazienti sottoposti a patch (4.1%). In pazienti trattati con STC, l'incidenza di restenosi a 5 anni è stata pari a 10%. Analogamente, nella metanalisi di Xin[4], in cui sono stati analizzati 27 studi, cui solo 15 RCT, ed oltre 20.000 pazienti, il tasso di restenosi complessivo in pazienti trattati con EAC è stato pari a 5% e quello nei pazienti trattati con STC è stato pari a 7.4%, con differenze che sono particolarmente evidenti nei primi due anni e tendono a ridursi oltre tale periodo di tempo. Tale dato è ben correlabile con i risultati della metanalisi di Clavel[5] (5.2% di restenosi significativa ad un anno) relativa a soli pazienti trattati con stenting, con significativo incremento del rischio in pazienti di età maggiore ad 80 anni. Un'ulteriore analisi sui fattori di rischio per lo sviluppo di restenosi è stata eseguita da Texakalidis et al[6], i quali hanno evidenziato come in pazienti sottoposti ad EAC il rischio di restenosi sia maggiore in soggetti di sesso femminile ed in attuali fumatori, mentre in pazienti sottoposti a STC l'unico fattore correlato ad un aumentato rischio di restenosi sia la presenza di ipertensione arteriosa non controllata.

Per quanto riguarda la correlazione tra restenosi ed eventi clinici nel corso del follow-up, Bonati e al[7], in una sottoanalisi del ICCS (International Carotid Stenting Study), hanno dimostrato come la restenosi >50% occorra più frequentemente nei pazienti randomizzati a STC rispetto a quelli randomizzati ad EAC (10.6% e 8.5%, rispettivamente, HR 1.2, 95% CI 0.86-1.69), ma non quella >70%, e come il rischio di stroke a 6 anni sia significativamente maggiore nei pazienti con restenosi >50% (6.9%) rispetto a quelli senza restenosi (2.5%; HR 3.2, 95% CI 1.5-6.6) nella popolazione generale e maggiormente in quella dei pazienti sottoposti ad EAC (HR 5.75, 95% CI 1.8-18.3) che in quella dei pazienti sottoposti a STC (HR 2, 95% CI 0.7-5.3). Anche dalla sopra citata revisione di Kumar et al.[3], in cui il trial ICCS viene ampiamente analizzato, emerge come non esista correlazione tra restenosi asintomatica significativa (>70%) e comparsa di ictus ipsilaterale in pazienti sottoposti a STC (0.8% di rischio in pazienti con restenosi e 2% in pazienti senza restenosi a 4 anni, OR 0.87, 95% CI 0.2-3.2). Al contrario, in pazienti con restenosi asintomatica >70% post EAC, il rischio di ictus a 4 anni è pari a 5.2% rispetto al 1.2% dei pazienti senza restenosi significativa (OR 4.7, 95% CI 2.2-9.9).

È da sottolineare come le popolazioni analizzate negli studi esaminati non siano completamente sovrapponibili a quella della domanda chiave, in quanto mancano studi riguardanti pazienti affetti da restenosi e sottoposti a sola terapia farmacologica e comportamentale.

Riassumendo, in pazienti con restenosi carotidea asintomatica severa post stenting il rischio di sviluppare un ictus ipsilaterale è basso (0.8% a 4 anni) e quindi il guadagno da un eventuale trattamento appare estremamente limitato. Invece, in pazienti con restenosi asintomatica severa post EAC, il rischio di sviluppare un ictus a 4 anni è pari a circa il 5%. Un eventuale trattamento di questi pazienti potrebbe prevenire la comparsa di tali eventi ischemici. D'altra parte, mancando studi di confronto tra pazienti con restenosi significativa asintomatica trattati o non trattati, mancano ovviamente evidenze sul reale beneficio di un reintervento, sia esso open o endovascolare. Dal momento che il rischio di sviluppare un sintomo neurologico tra i pazienti con restenosi asintomatica severa post EAC è del 5%, operandoli tutti eseguiremmo 95 interventi su 100 probabilmente non necessari, al prezzo di un rischio perioperatorio di stroke pari a 2% e di lesioni dei nervi cranici, in caso di redo EAC, del 5-7%, secondo i dati presenti in letteratura.[8] Per questo motivo la selezione del paziente deve essere attenta, sia dal punto di vista delle condizioni generali che del compenso cerebrovascolare[9], così come l'informazione del paziente stesso in relazione ai rischi del reintervento.

Per quanto riguarda i pazienti con restenosi sintomatica, moderata o severa, sia post STC che post EAC, pur mancando studi di confronto tra reintervento (redo EAC o redo STC) e terapia medica ottimale, è pratica consolidata quella di utilizzare le stesse indicazioni riportate nelle linee guida riguardo alle stenosi sintomatiche primitive.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito le seguenti Raccomandazioni:

9.2 Nel paziente con restenosi carotidea sintomatica superiore al 50% (criterio NASCET) post endoarterectomia o post stenting è raccomandata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale (OMT) in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).*

9.3 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post endoarterectomia è indicata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale, dopo accurata valutazione dei rischi e benefici e adeguata informazione del paziente, in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-).*

9.4 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post stenting non è indicata la correzione chirurgica in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale non migliora il decorso clinico *(Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-).*

BIBLIOGRAFIA

3. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J VascEndovascSurg 2017; 53: 766-775

4. Xin WQ, Li MQ, Li K, Li QF, Zhao Y, Wang WH, Gao YK, Wang HY, Yang XY. Systematic and Comprehensive Comparison of Incidence of Restenosis Between Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in Patients with Atherosclerotic Carotid Stenosis World Neurosurg 2019; 122: 1321-1331

5. Clavel P, Hebert S, Saleme S, Mounayer C, Rouchaud A, Marin B. Cumulative incidence of restenosis in the endovascular treatment of extracranial carotid artery stenosis: a meta-analysis. J NeurointervSurg 2019;11: 916-923

6. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg 2019; 125: 414-424

7. Bonati LH, Gregson J, Dobson J, McCabe DJH, Nederkoorn PJ, van der Worp HB, de Borst GJ, Richards T, Cleveland T, Müller MD, Wolff T, Engelter ST, Lyrer PA, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial.Lancet Neurol 201; 17: 587-596

8. Fokkema M, Vrijenhoek JE, Den Ruijter HM, Groenwold RH, Schermerhorn ML, Bots ML, Pasterkamp G, Moll FL, De Borst GJ; TREAT CARE Study Group. Stenting Versus Endarterectomy for Restenosis Following Prior Ipsilateral Carotid Endarterectomy: An Individual Patient Data Meta-analysis.Ann Surg 2015; 261: 598-604

9. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Esvs Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M. 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 VascEndovascSurg 2018; 55: 3-81

QUESITO CLINICO

PICO 3. Nel paziente con restenosi carotidea con indicazione alla correzione chirurgica (P) il trattamento endovascolare (I) rispetto alla redo-endoarterectomia (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Una volta che sia stata posta l'indicazione al trattamento della restenosi carotidea, le possibili scelte sono rappresentate dal trattamento chirurgico open (redo EAC, in casi selezionati bypass o innesto carotideo) o da quello endovascolare. Non esistono studi randomizzati controllati di confronto tra le due opzioni terapeutiche.

Gli studi analizzati nella attuale revisione sono rappresentati da due revisioni sistematiche sul trattamento della restenosi carotidea, che analizzano i risultati del trattamento open ed endovascolare rispettivamente dopo endoarterectomia e dopo stenting. Texakalidis e collaboratori[10] hanno analizzato i risultati di 13 studi di coorte a rischio basso/moderato di bias riguardanti 4163 pazienti, trattati nel 47% dei casi con redo EAC e nel 53% dei casi con stenting. Non sono state identificate differenze significative tra i due approcci in termini di ictus perioperatorio (2.3% nel gruppo redo EAC e 1.7% nel gruppo stenting, OR 1.28, 95% CI 0.82-2.0), di mortalità (1% e 0.5%, rispettivamente, OR 1.8, 95% CI 0.9-3.5) ed infarto miocardico acuto (1.2% e 0.9%, rispettivamente, OR 1.3, 95% CI 0.7-2.4). I pazienti sottoposti a redo EAC presentavano un rischio di deficit dei nervi cranici pari a 6%; non in tutti gli studi esaminati era riportato il tipo di deficit (transitorio o permanente), ma in quelli in cui tale dato è presente la percentuale di deficit permanenti è pari a 1.3%. Ad un follow-up mediano di 28 mesi, il rischio di restenosi secondaria era significativamente più elevato nei pazienti del gruppo redo EAC rispetto a quelli del gruppo stenting (8.5% e 4.2% per restenosi>60% e 8.1% e 3.5% per restenosi>70%), senza tuttavia differenze in termini di nuovi reinterventi. Risultati analoghi erano stati riportati in una precedente metanalisi del 2015.[8] Guo e collaboratori[11] hanno invece analizzato i risultati di 11 studi in cui venivano riportati i risultati del redo STC e dell'EAC in 1057 pazienti, trattati peraltro nel 84.5% dei casi con redo STC. Il tasso di ictus e morte a 30 giorni è stato del tutto simile tra i due gruppi (1% nel gruppo redo STC e 2% nel gruppo EAC, OR 1.01, 95% CI 0.98-1.04). Il tasso di complicanze locali (ematoma laterocervicale, lesione dei nervi cranici) è stato solo numericamente maggiore tra i pazienti sottoposti ad EAC, ma tale risultato è legato al numero limitato di pazienti ed eventi in tale gruppo.

Le poche evidenze in letteratura dimostrano quindi come in pazienti con restenosi carotidea post EAC o post STC il trattamento endovascolare fornisca risultati sovrapponibili a quelli del reintervento open in termini di complicanze neurologiche maggiori e morte perioperatorie, con il vantaggio di evitare la comparsa di lesioni neurologiche periferiche, percentualmente non irrilevanti in corso di redo EAC, ma comunque solo in una ridotta percentuale dei casi ad evoluzione sfavorevole. Va comunque ricordato come esistano precedenti evidenze in Letteratura che dimostrano come anche lo STC sia associato a complicanze "locali" non irrilevanti; l'utilizzo routinario di tale intervento può determinare problematiche a livello dell'accesso arterioso, e si può associare a percentuali intorno a 1% di insuccesso tecnico e di stenosi residua.[8] Tali dati devono essere presi in considerazione nel bilancio preoperatorio del rischio delle diverse procedure. Non esistono dati certi

riguardo al vantaggio dello STC in termini di nuova restenosi a distanza, anche se esiste un possibile trend verso migliori risultati a distanza con l'utilizzo di tale tecnica. Bisogna in ogni caso considerare che le evidenze presenti derivano da studi retrospettivi di coorte o caso/controllo, con indicazioni al trattamento non omogenee e diversi approcci tecnici e farmacologici alle due procedure. Inoltre, gli outcome a distanza (soprattutto la regressione o meno delle lesioni neurologiche periferiche in corso di redo EAC ed il tasso di restenosi secondaria a distanza) sono poco analizzati negli studi in letteratura. Tali risultati e le conseguenti indicazioni devono essere inoltre valutati nell'ottica delle abitudini e delle disponibilità del singolo chirurgo e della singola struttura. Infine, è da ricordare come esistano dati limitatissimi in letteratura sull'impatto del tipo di restenosi (precoce o tardiva) sui risultati dell'intervento, punto questo che merita ulteriori futuri approfondimenti per la sostanziale diversità anatomo-patologica delle due lesioni.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

9.5 Nel paziente con restenosi carotidea con indicazione alla correzione chirurgica post endoarterectomia o post stenting è indicato il trattamento endovascolare con stenting, dopo valutazione multidisciplinare del caso e adeguata informazione del paziente sui rischi e sulla scelta della procedura, in quanto il trattamento endovascolare rispetto alla redo endoarterectomia può migliorare il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++).*

BIBLIOGRAFIA

10. Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Kokkinidis DG, Machinis T, Reavey-Cantwell J, Armstrong EJ, Jabbour P. Carotid Artery Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting for Restenosis After Carotid Artery Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018; 115: 421-429

11. Guo Z, Liu C, Huang K, Yu N, Peng M, Starnes BW, Chow WB, Li Z, Zhang WW. Meta-analysis of redo stenting versus endarterectomy for in-stent stenosis after carotid artery stenting J VascSurg 2021, in press

QUESITO CLINICO

PICO 4. Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia carotidea (P) la monoterapia antiaggregante piastrinica (I) rispetto a nessuna terapia o a doppia terapia antiaggregante piastrinica (C) migliora il decorso clinico (O)?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

I pazienti con stenosi carotidea sono soggetti ad un aumentato rischio di eventi cerebro-vascolari. Gli stessi pazienti sottoposti a chirurgia, sia essa di endoarterectomia che di stenting carotideo, persistono in una condizione di aumentato rischio di eventi/recidive cerebro-vascolari, pertanto l'uso di terapia antiaggregante piastrinica è stato ampiamente studiato per la prevenzione di eventi ischemici cerebrovascolari (TIA/Stroke). Sebbene la monoterapia antiaggregante sia considerata un caposaldo della gestione dei pazienti con stenosi carotidea, esistono alcune aree grigie di valutazione su alcuni setting clinici specifici. Diversi studi in prevenzione primaria hanno documentato una riduzione del 12% di eventi vascolari "seri" (generalmente infarto del miocardio) in pazienti a rischio cardio-vascolare in terapia antiaggregante piastrinica[12]. Cosi lo studio ACES[13] ha documentato una riduzione significativa a due anni di TIA/ictus o morte per qualsiasi causa cardiovascolare nei pazienti in trattamento con terapia antiaggregante piastrinica.

Le revisioni sistematiche della letteratura sono sostanzialmente concordi nel ritenere la monoterapia antiaggregante piastrinica vantaggiosa rispetto al placebo e alla doppia terapia antiaggregante, sia in attesa che dopo intervento di endoarterectomia (EAC). Nella revisione di Murphy[14] vengono analizzati, tra l'altro, tre studi relativi a pazienti asintomatici e sintomatici sottoposti a EAC, ed in particolare lo studio di Lindeblad et al.[15] ha documentato come l'uso di aspirina (75mg al giorno) verso placebo risulta efficace nel ridurre l'incidenza di ictus disabilitante nelle prime settimane dall'intervento (1.7% VS 9.6%), con frequenza di sanguinamenti simili nei due gruppi. A sei mesi, tuttavia, non risultavano differenze sostanziali per rischio di TIA/ictus/morte tra i due gruppi in studio. L'analisi finale, corretta per eventuali bias, dell'Aspirin and Carotid Endarterectomy (ACE) trial[16], in cui sono stati randomizzati circa 2849 pazienti a diversi dosaggi di terapia antiaggregante (81 mg, 325 mg, 650 mg, 1300 mg/al giorno) nel periodo pre-operatorio, documenta un rischio di ictus, infarto del miocardio o morte a 30 giorni significativamente ridotto nel gruppo a bassa dose (80-325 mg) rispetto al gruppo ad alta dose (650-1300 mg): 3.7% VS 8.2%. Le revisioni prendono in considerazione

anche gli studi che hanno valutato l'uso della doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina-clopidogrel) pre-intervento di EAC nel ridurre le micro-embolie cerebrali identificate con Doppler transcranico. Nello studio di Payne et al.[17] sono stati randomizzati 100 pazienti, con indicazione alla EAC in trattamento con aspirina (150 mg/al giorno) per almeno 4 settimane, ad assumere 12 ore prima dell'intervento anche una singola dose di clopidogrel (75 mg) o placebo. I risultati dello studio hanno documentato una significativa riduzione delle micro-embolie cerebrali nel gruppo con doppia antiaggregazione piastrinica, con un aumento di alcuni markers indiretti di emostasi ma senza sostanziali differenze in termini di complicanze complessive emorragiche. Anche lo studio CARESS[18], se pur con dosaggi diversi degli antiaggreganti piastrinici, ha documentato lo stesso effetto della doppia antiaggregazione. Tuttavia questi studi non erano stati progettati per valutare outcomes clinici (TIA/ictus ricorrenti), per cui gli Autori segnalano come le evidenze in merito non possano essere estrapolate in relazione a questi outcomes clinici. La revisione sistematica-metanalisi di Barkat[19] analizza nello specifico gli studi di confronto tra la mono e la doppia terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico EAC o STC. Una metanalisi precedente dimostrava che in pazienti sottoposti a EAC non vi fossero differenze sostanziali in termini di TIA/ictus e morte tra chi assumeva la monoterapia e chi la doppia antiaggregazione, con un inaspettato aumento del rischio di infarto del miocardio nel gruppo a doppia antiaggregazione (1.11 VS 0.73%). Al contrario nel gruppo con doppia antiaggregazione si evidenziava un aumento significativo di emorragie maggiori (1.27% VS 0.83%) e di ematoma del collo (8.19 VS 6.77%). Hale et al.[20] in uno studio retrospettivo-comparativo dimostrava che l'uso della doppia antiaggregazione piastrinica in pazienti sottoposti a EAC aumentava di 5 volte il rischio di sanguinamento (OR 0.51; 95% C.I., 1.8-14.2; $p < 0.002$). Al contrario in un'analisi retrospettiva di un registro, Stone et. al.[21] trovavano che la doppia antiaggregazione piastrinica non aumentasse in modo sostanziale il rischio di sanguinamento (valutato in termini di necessità di trasfusioni di sangue o re-interventi per sanguinamenti). Due studi hanno confrontato, in pazienti sottoposti a EAC, la doppia verso la singola terapia antiaggregante piastrinica: Alcocer et al.[22] dimostravano che i pazienti con stenosi carotidea asintomatica in doppia terapia antiaggregante mostravano un aumento della mortalità rispetto a quelli in singola terapia (47% VS 40%), e che i pazienti con stenosi carotidea sintomatica mostravano una riduzione non significativa della mortalità per tutte le cause (HR 0.53; 95% IC, 0.47-146; $p< 0.53$). Jones et al.[23], in una propensity score analysis, stratificata in base ai sintomi, dimostrava che i pazienti asintomatici presentavano un rischio elevato e persistente di re-

intervento per sanguinamento nel gruppo in doppia antiaggragazione (1.2% VS 0.7%) e che questo risultasse ancora più evidente nei pazienti sintomatici (1.7% VS 0.8%). Al contempo la doppia antiaggregazione si dimostrava efficace nel ridurre complicanze come: TIA (0.6% VS 1.5%), ictus (0.4% VS 0.9%), e outcome composito ictus/morte (0.5% VS 1.0%) in modo più evidente nei pazienti asintomatici che nei sintomatici, i cui il dato non raggiungeva una significatività statistica.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

9.6 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia carotidea la monoterapia antiaggregante piastrinica è raccomandata in assenza di controindicazioni, in quanto rispetto a nessuna terapia o alla doppia terapia antiaggregante piastrinica migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++).*

BIBLIOGRAFIA

12. Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J et al. Aspirin in primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative ,eta-analysis of individual partecipant data from randomised trials. Lancet 2010;375:1849-60.
13. King A, Shipley M., Markus H. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 2013;44:542-6)
14. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, Sillesen H, Kakkos S, Halliday A, de Borst GJ, Vega de Ceniga M, Hamilton G, McCabe DJH Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis:Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovasc Surg. 2019 Feb;57(2):199-211.
15. Lindeblad B, Persson NH, Takolander R, Berqvist D. Does low-dose acetylsalicilyc acid prevent stroke after carotid surgery ?A double-blind, placebo-controlled randmized trial. Stroke 1993;24:1125-8)
16. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE et al. Low-dose and high-dose acetylsalycilic acid for patients undergoing carotid endoarterectomy: a randomized controlled trial. ASA and Carotid endoarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999;353:2179-84).
17. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endoarterectomy. Circulation 2004;109:1476-81.
18. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Sieber 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. Circoluation 2005;111:2233-40.
19. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions.Eur J VascEndovasc Surg. 2017 Jan;53(1):53-67.

20. Hale P, Pan W, Misselbeck TS, Lee VV, Livesay JJ. Combined clopidogrel and aspirin therapy in patients undergoing carotid endoarterectomy is associated with an increased risk of post-operative bleeding. Vascular 2013;21(4):197-204)

21. Stone DH, Goodney PP, schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral artery surgery. J Vasc Surg 2011;54(3):779-84)

22. Alcocer F, Novak Z, Combs BR, Lowman B, Passman MA, Mujib M et al. Dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) is associated with increased all-cause mortality after carotid revascularization for asymptomatic carotid disease. J Vasc Surg 2014;5984):950-5.

23. Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, Nolan BW, Rzucidio EM, Powell RJ, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endoarterectomy. J Vasc Surg 2016;63(5):1262-70).

QUESITO CLINICO

PICO 5. Nel paziente sottoposto a stenting carotideo (P) la doppia terapia antiaggregante piastrinica per alcuni mesi, seguita da monoterapia antiaggregante piastrinica a lungo termine (I) rispetto alla doppia o alla monoterapia antiaggregante piastrinica a breve e lungo termine (C) migliora il decorso clinico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

È risaputo che in corso di angioplastica e stenting endovascolare della lesione ateromasica carotidea si determina una crush syndrome della placca che si vuole correggere con conseguente stimolazione molecolare, piastrinica e istopatologica e quindi processo pro - trombotico/infiammatorio. Per questo la terapia antiaggregante puó svolgere una funzione centrale nella prevenzione di queste complicanze legate alla procedura di correzione endovascolare. La revisione sistematica di Barkat[19] et al. è stata condotta per valutare le evidenze relative alla mono o doppia antiaggregazione piastrinica, e quindi per identificare la miglior terapia nei pazienti sottoposti ad intervento carotideo, sia di endoarterectomia (EAC) che di stenting carotideo (STC). Una metanalisi precedente dimostrava che in pazienti sottoposti a EAC non vi fossero differenze sostanziali in termini di TIA/ictus e morte tra chi assumeva la monoterapia antiaggregante e chi la doppia, con un inaspettato aumento dell'infarto del miocardio nel gruppo a doppia antiaggregazione (1.11 VS 0.73%). Al contrario nel gruppo con doppia antiaggregazione si evidenziava un aumento significativo di emorragie maggiori (1.27% VS 0.83%) e di ematoma del collo (8.19 VS 6.77%). Anche nel caso di pazienti sottoposti a STC non si dimostravano differenze sostanziali in termini di ictus, sanguinamento maggiore ed ematoma del

collo, mentre emergeva una netta riduzione dei TIA nei pazienti in doppia terapia antiaggregante verso quelli in monoterapia. L'uso di terapia antiaggregante piastrinica è stato analizzato in studi che hanno dimostrato una riduzione di eventi vascolari occlusivi, e una riduzione del rischio di ictus nella fase perioperatoria, cosi come sono state dimostrate riduzioni significative del rischio di eventi coronarici nella fase perioperatoria e anche nel follow-up. Le revisioni e le metanalisi prese in considerazione evidenziano solo due RTCs relativi alla terapia antiaggregante in pazienti sottoposti a STC[24]. Nello studio di Mc Kewitt et al.[25] sono stati confrontati due gruppi di trattamento: la doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina+clopidogrel) verso aspirina ed un anticoagulante (eparina). Il gruppo in trattamento con doppia antiaggregazione ha mostrato una più bassa incidenza di complicanze sia ischemiche (0 VS 25%) che emorragiche (9% VS 17%). Anche lo studio di Dalanais I et al.[26] dimostrava che il trattamento con doppia antiaggregazione (asprina-ticlopidina) determinava una significativa riduzione delle complicanze neurologiche rispetto al gruppo controllo (aspirina-eparina). Da segnalare che lo studio di Chaturvedi S et al.[27] mostrava un eccesso di ictus fatali in pazienti sottoposti a STC non in terapia antiaggregante. Sulla base di queste evidenze che mostrano un significativo beneficio della doppia antiaggregazione piastrinica dopo stenting carotideo rispetto alla monoterapia antiaggregante in termini di riduzione di eventi ischemici cerebrali, come del resto si osserva dopo stenting coronarico, é opportuno chiedersi se la doppia antiaggregazione piastrinica debba protrarsi a lungo termine negli anni dopo stenting carotideo. La maggior parte dei protocolli degli studi clinici e quelli di buona pratica clinica sono concordi nel ritenere giustificato un periodo di alcuni mesi (almeno tre) di doppia antiaggregazione piastrinica dopo stenting e successiva monoterapia a lungo termine negli anni, in quanto una doppia antiaggregazione piastrinica protratta a lungo termine esporrebbe il paziente a rischi emorragici senza evidenti benefici in termini di prevenzione di eventi ischemici cardiocerebrovascolari.

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

9.7 Nel paziente sottoposto a stenting carotideo è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la doppia terapia antiaggregante piastrinica per almeno i primi tre mesi e la monoterapia antiaggregante piastrinica per i mesi successivi in quanto rispetto alla doppia o alla monoterapia antiaggregante piastrinica a breve e lungo termine migliora il decorso clinico *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+).*

BIBLIOGRAFIA

24. PeetersWeem SM, van Haelst ST, den Ruijter HM, Moll FL, de Borst GJ Lack of Evidence for Antiplatelet Therapy after Endovascular Arterial Procedures: A Meta-analysis Eur J VascEndovasc Surg. 2016 Aug;52(2):253-62.

25. McKevitt 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(5):522-7.

26. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG,. Dual anti-platelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. Cardiovasc Intervent Radiol 2006;29(4):519-21.

27. Chaturvedi S, Sohrab S, Tselis A. Carotid stent thrombosis: report of 2 fatal cases. Stroke 2001;32:2700-2)

QUESITO CLINICO

PICO 6. Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia o stenting carotideo la terapia con statina e la gestione della pressione arteriosa rispetto a nessuna terapia con statina e nessuna gestione della pressione arteriosa migliorano il decorso clinico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Numerosi studi clinici randomizzati (RCTs) che hanno valutato l'uso di statine prima di interventi di chirurgia vascolare maggiori documentano una riduzione di 2-3 volte degli end-point combinati: infarto del miocardio, stroke, morte. Sullo stesso tema numerosi RCTs hanno documentato l'efficacia delle statine nel migliorare gli outcome peri-procedurali negli interventi coronarici percutanei. Sfortunatamente non esistono RCTs relativi all'uso di statine prima di endoarterectomia caroitdea (EAC) e ne esiste solo uno relativo allo stenting carotideo (STC). Le due revisioni sistematiche analizzate in riferimento all'uso di statine nei pazienti sottoposti a EAC hanno valutato in totale 6 e 7 studi per un totale di 7.053 e 21.856 pazienti [28-29]. Si tratta di studi osservazionali e di real world. La metanalisi di Texakalidis et. al.[28] mostra una riduzione significativa della mortalità a 30 giorni (0.2% nei pazienti in trattamento con statine verso 1.3% nei pazienti non in trattamento), con rischio di infarto del miocardio (IMA) simile nei due gruppi (2.1% Vs 2.0%) ed una lieve riduzione degli ictus che non raggiunge la significatività statistica (ARR 1.6%; OR 0.40; 95% IC 0.15-1.09). La metanalisi di Ironside [29] et al. conclude per una minor incidenza di ictus peri-procedurale nei pazienti in terapia con statine (2.4% VS 3.0%) particolarmente evidente nei pazienti sintomatici (1.6% VS 3.3%) ed una maggior sopravvivenza a 62 mesi (HR 0.67; 95% IC 0.59-0.81; p< 0.001). Tuttavia gli Autori sottolineano come sia rischioso attribuire

solo alle statine il dato sulla mortalità a lungo termine, mancando negli studi analizzati molti dati utili per questa valutazione.

Tutti questi risultati concordano con i dati di studi precedenti. Infatti Kennedy et al.[30] in una revisione di 3283 pazienti sottoposti a EAC, dimostrava che i pazienti in trattamento con statine avevano un rischio di morte peri-procedurale ridotto (OR 0.40; 95% IC 0.17-0.95). Una review retrospettiva dimostrava che i pazienti sottoposti a EAC non in trattamento a lungo termine con statine mostravano una "mortality rate" a 5 anni significativamente più alta dei pazienti in trattamento. Nella metanalisi di Texakalidis [31] che analizza studi sull'uso di statine nei pazienti sottoposti a STC, sono stati identificati 11 studi di cui 1 solo RCTs e 10 analisi osservazionali, per un totale di 4088 pazienti. L'unico RTCs disponibile [32], ha valutato l'effetto di atorvastatina nei pazienti sottoposti a STC, dimostrando un beneficio in riduzione di ictus/TIA, sebbene non statisticamente significativa (1.3% VS 7.5%. p= 0.14). Tuttavia l'uso di statine si associava ad una significativa riduzione dell'endpoint primario dello studio (endpoint composito: ictus, TIA, nuova lesione ischemica alla RMN). La metanalisi di Texakalidis[31] dimostra una riduzione del rischio di ictus nei pazienti in trattamento con statine e una più bassa mortalità peri-procedurale. Anche in questa metanalisi cosi come nell'unico RCTs si evidenzia una mancanza di differenza in relazione a infarto del miocardio tra i pazienti trattati e quelli non trattati con statine. Così come per la EAC, anche per la STC alcuni studi documentano una maggior sopravvivenza a 5 anni. Esistono chiare evidenze in relazione al fatto che l'ipertensione arteriosa sia una causa rilevante di ictus e che il rischio sia reversibile con il trattamento farmacologico. È noto anche che l'instabilità emodinamica durante e dopo intervento di EAC si riscontra in oltre la metà dei pazienti e che rappresenta un chiaro fattore di rischio peri-procedurale per ictus nei pazienti sintomatici sottoposti a EAC. Come dimostrato in uno studio precedente, la pressione arteriosa diastolica si è dimostrata un fattore di rischio indipendente per complicanze periprocedurali nei pazienti sintomatici sottoposti a EAC (RR 1.30 per ciascun aumento di 10 mmHg di Pressione diastolica, 95% IC 1.02-1.66; p < 04). Risultato in assonanza con l'analisi di De Waard [33] et al., che ha analizzato una coorte di pazienti dello studio ACES-1, da cui emerge che, all' analisi multivariata, la pressione diastolica risulta essere il solo fattore di rischio significativamente associato con ictus o morte a 30 giorni in pazienti sottoposti a EAC (OR 1.34 per ogni aumento di 10mmHg – 0.95% IC 1.04-1.72). Il rischio di ictus o morte periprocedurale è risultato quasi il doppio nei pazienti con pressione diastolica > 90 mmHg che in quelli con pressione diastolica < 90mmHg (4.2% VS 2.2%).

RACCOMANDAZIONE

Alla luce di quanto riportato il Panel degli esperti ha condiviso e definito la seguente Raccomandazione:

9.8 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia o stenting carotideo sono indicate la terapia con statina e la gestione della pressione arteriosa in quanto rispetto a nessuna terapia con statina e nessuna gestione della pressione arteriosa migliorano il decorso clinico *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+).*

BIBLIOGRAFIA

28. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Jabbour P, Reavey-Cantwell J, Rangel-Castilla L.Texakalidis P, et al. Outcome of Carotid Artery Endarterectomy in Statin Users versus StatinNaive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Aug;116:444-450.

29. Ironside N, Brenner D, Heyer E, Chen CJ, Robison T, Christophe B, Connolly ES.Ironside N, et al Systematic review and meta-analysis of perioperative and long-term outcomes in patients receiving statin before carotid endarterectomy. ActaNeurochir (Wien). 2018 Sep;160(9):1761-1771.

30. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endoarterectomy in symptomatic patients. Stroke 2005;36:2072-2076

31. Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Chitale RV, Jabbour P, Armstrong EJ, Schwartz GG, Kokkinidis DG.Texakalidis P, et al. Preoperative Use of Statins in Carotid Artery StentiNG: A Systematic Review and Meta-analysis. J EndovascTher. 2018 Oct;25(5):624-631.

32Qiao L, Wang S, Jia Q, Bian J, Fan Y, Xu X.Qiao L, et al. Clinical efficacy and safety of statin treatment after carotid artery stenting. Artif Cells NanomedBiotechnol. 2019 Dec;47(1):3110-3115.

33. De Waard DD, de Borst GJ, Bulbunia A, Huibers A, Halliday A, on Behalf of the Asymptomatic CartotidSurgery Trial-1 Collaborative Group. Diastolic Blood Pressure is a Risk Factor for Peri-procedural Stroke following CaroidEndoarterectomy in Asymptomatic Patients. Eur J VascSurg (2017) 53, 626-631

APPENDICE 1: Strategie di ricerca della letteratura e PRISMA Flow Diagram

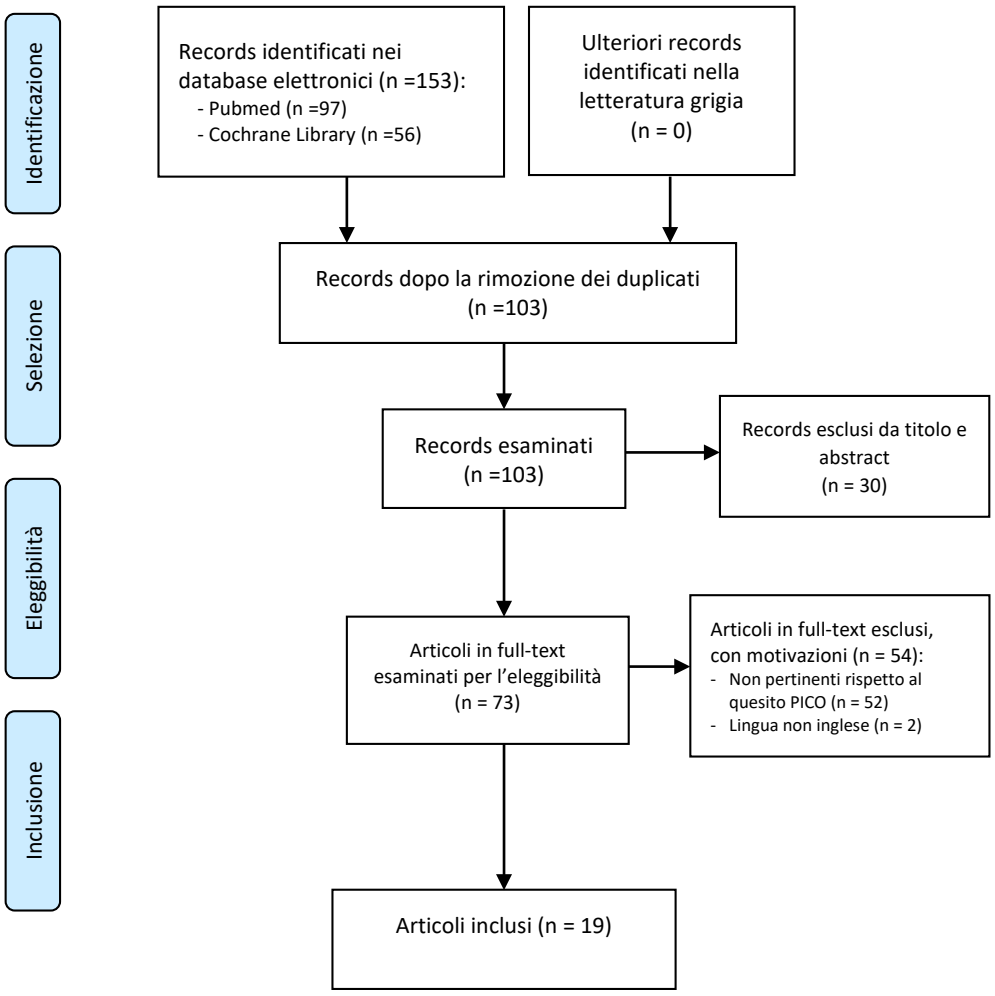
Capitolo 1. STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

Strategie di ricerca (PICO 1-4)

Pubmed, ricerca effettuata il 02/03/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	Carotid Stenosis[Mesh]	15.587
#2	symptomatic carotid stenosis	4.961
#3	#1 OR #2	17.009
#4	Endarterectomy, Carotid[Mesh]	8.654
#5	#3 AND #4	5.603
#6	#3 AND #4 Filters: Publication date from 2016/01/01; English	767
#7	#3 AND #4 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01; English	97

Cochrane Library, ricerca effettuata il 02/03/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees	641
#2	symptomatic carotid stenosis	690
#3	#1 OR #2	1.107
#4	MeSH descriptor: [Endarterectomy, Carotid] explode all trees	463
#5	#3 AND #4	324
#6	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present - Cochrane Reviews (n=2) - Trials (n=54)	56

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1-4)



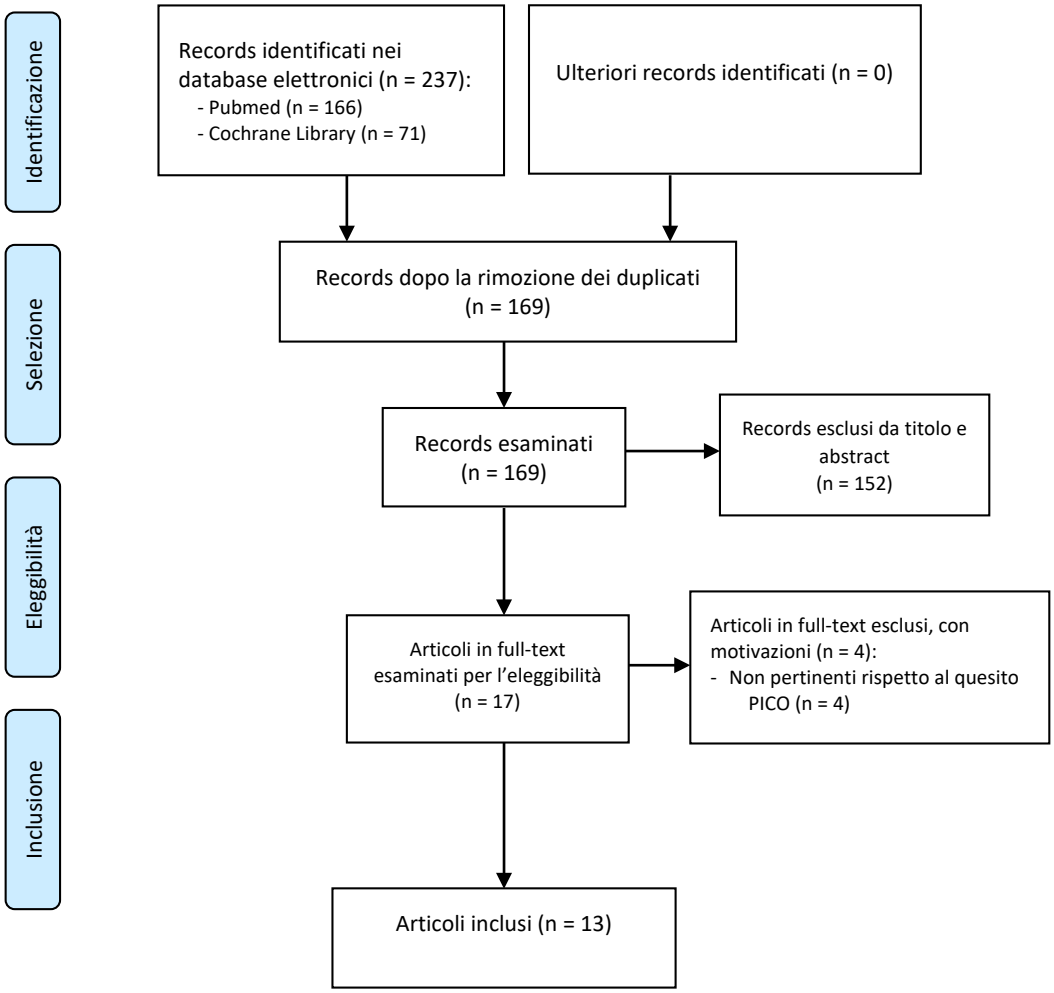
Capitolo 2. STENOSI CAROTIDEA IN EMERGENZA/URGENZA - INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA

Strategie di ricerca (PICO 1)

Pubmed, ricerca effettuata il 16/12/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	("carotid artery diseases"[MeSH Terms] AND "stroke"[MeSH Terms] AND "endarterectomy, carotid"[MeSH Terms]) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2011 - 2020	166

Cochrane, ricerca effettuata il 16/12/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] explode all trees	1.177
#2	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	10.417
#3	MeSH descriptor: [Endarterectomy, Carotid] explode all trees	473
#4	#1 AND #2 AND #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2011 to Dec 2020, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	71

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1)

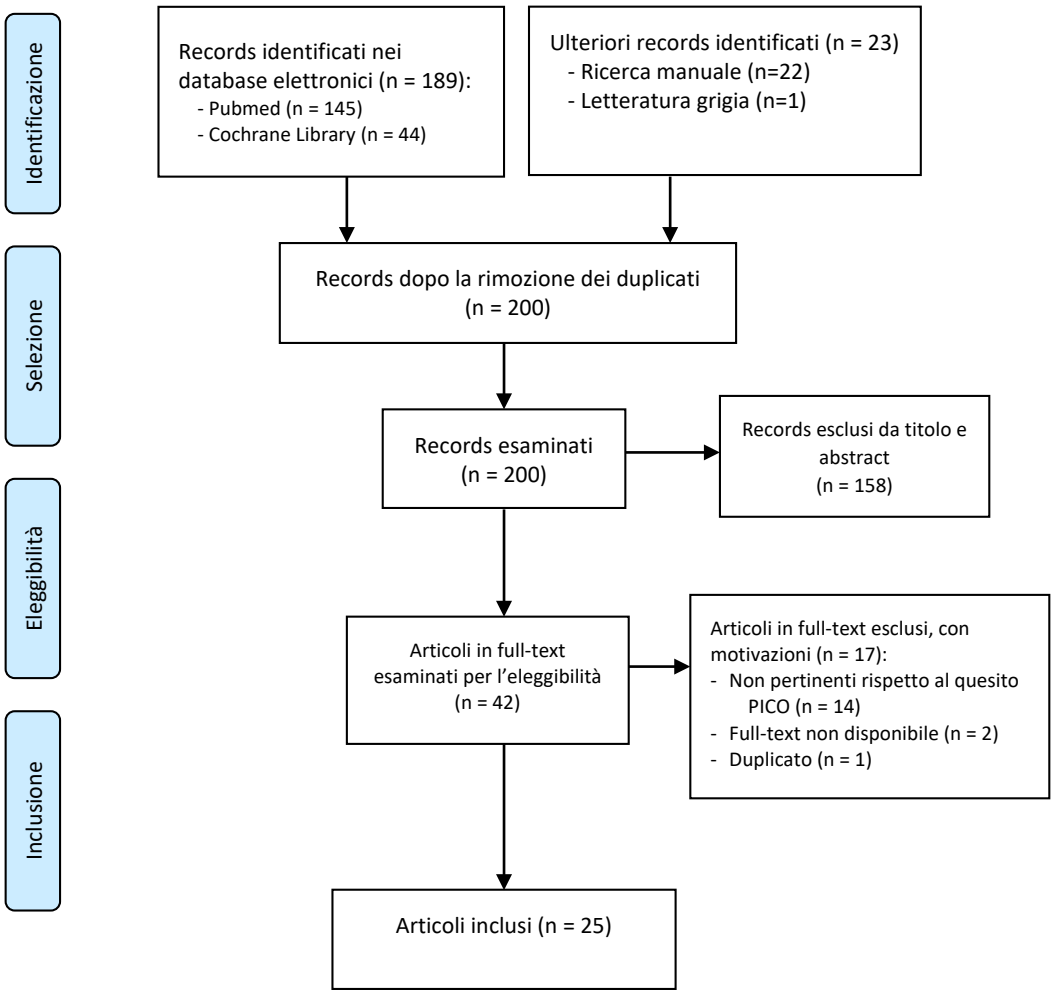


Strategie di ricerca (PICO 2)

Pubmed, ricerca effettuata il 16/12/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	ischemic stroke AND thrombolysis AND (carotid endarterectomy OR carotid stenting) Filters: from 2016 - 2020	145

Cochrane Library, ricerca effettuata il 16/12/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	ischemic stroke AND thrombolysis AND (carotid endarterectomy OR carotid stenting) with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Dec 2020, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	44

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 2)



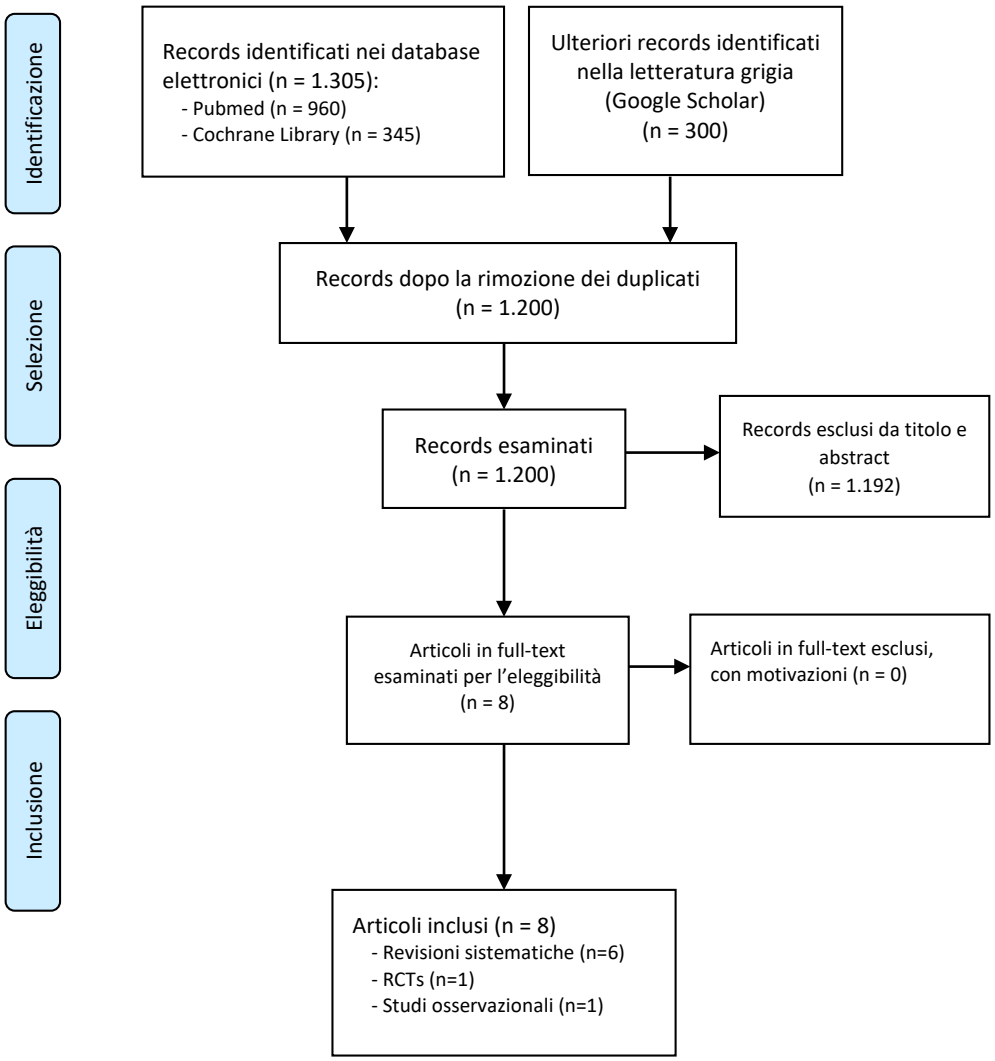
Capitolo 3. STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

Strategie di ricerca (PICO 1)

Pubmed, ricerca effettuata il 14/04/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	("carotid arteries"[MeSH Terms] OR ("carotid arteries"[MeSH Terms] OR ("carotid"[All Fields] AND "arteries"[All Fields]) OR "carotid arteries"[All Fields] OR "carotid"[All Fields] OR "carotids"[All Fields] OR "carotidal"[All Fields] OR "carotide"[All Fields] OR "carotideal"[All Fields])) AND ("stent s"[All Fields] OR "stentings"[All Fields] OR "stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields] OR "stented"[All Fields] OR "stenting"[All Fields] OR "stent*"[All Fields] OR ("stent s"[All Fields] OR "stentings"[All Fields] OR "stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields] OR "stented"[All Fields] OR "stenting"[All Fields]) OR ("endarterectomy"[MeSH Terms] OR "endarterectomy"[All Fields] OR "endarterectomies"[All Fields]) OR "endarterect*"[All Fields] OR "endarterectomy"[MeSH Terms] OR "surgery"[Title/Abstract] OR "surgical"[Title/Abstract]) AND ("asymptomatic"[All Fields] OR "asymptom*"[Title/Abstract] OR "symptomless"[Title/Abstract] OR "without symptom*"[Title/Abstract]) AND 2016/01/01:2021/04/13[Date - Publication] AND 2016/01/01:2021/04/13[Date - Publication]	960

Cochrane Library, ricerca effettuata il 13/04/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(carotid):ti,ab,kw OR ("carotid artery"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8.415
#2	MeSH descriptor: [Carotid Arteries] explode all trees	1.134
#3	#1 OR #2	8.415
#4	MeSH descriptor: [Endarterectomy] explode all trees	589
#5	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	4.275
#6	#4 OR #5	4.726
#7	(stent):ti,ab,kw OR (stenting):ti,ab,kw OR (endarterectomy):ti,ab,kw OR (endarterect*):ti,ab,kw OR (stent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17.515
#8	(surgery):ti,ab,kw OR (surgical):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	251.230
#9	#7 OR #8	262.517
#10	#6 OR #9	262.517
#11	(asymptomatic):ti,ab,kw OR (asymptom*):ti,ab,kw OR (symptomless):ti,ab,kw OR (without symptom):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35.745
#12	#3 AND #10 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Mar 2021, in Cochrane Reviews, Trials	345

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1)



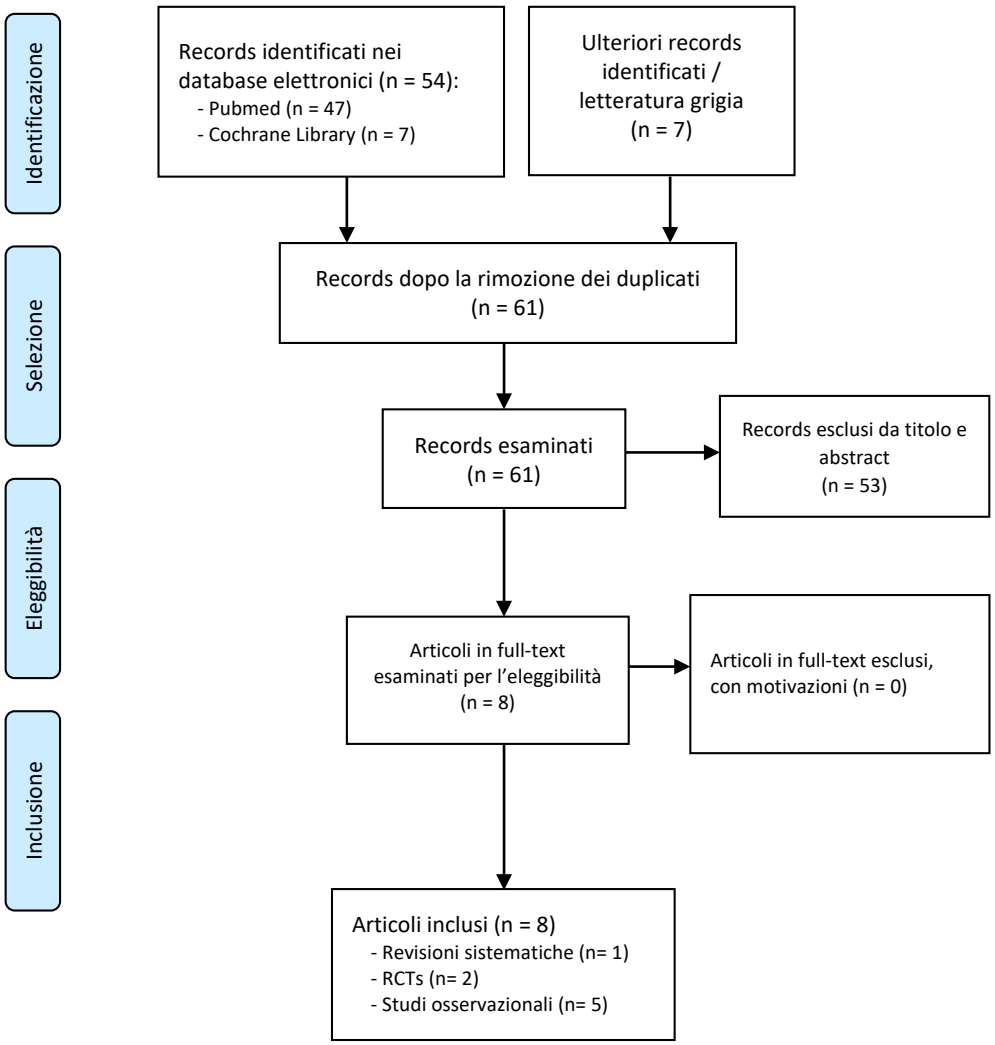
Capitolo 4. STENOSI CAROTIDEA E CARDIOPATIA ISCHEMICA

Strategie di ricerca (PICO 1)

Pubmed, ricerca effettuata il 23/03/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	(((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND (((cardiology consultation) OR (cardiovascular assessment) OR (functional capacity assessment) OR (functional capacity evaluation) OR (clinical risk indices) OR (risk scores) OR (predictive models)) AND ((pre-operative assessment) OR (pre-operative evaluation)))	47

Cochrane Library, ricerca effettuata il 23/03/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND (((cardiology consultation) OR (cardiovascular assessment) OR (functional capacity assessment) OR (functional capacity evaluation) OR (clinical risk indices) OR (risk scores) OR (predictive models)) AND ((pre-operative assessment) OR (pre-operative evaluation))), in Trials	3
#2	(((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND (((cardiology consultation) OR (cardiovascular assessment) OR (functional capacity assessment) OR (functional capacity evaluation) OR (clinical risk indices) OR (risk scores) OR (predictive models)) AND ((pre-operative assessment) OR (pre-operative evaluation))), in Cochrane Reviews	4
#3	#1 OR #2	7

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1)



Strategie di ricerca (PICO 2)

Ricerca 1 (test da sforzo)

Pubmed, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR) OR (major non-cardiac surgery)) AND ((preoperative exercise electrocardiogram) OR (preoperative exercise ECG) OR (preoperative exercise stress electrocardiogram) OR (preoperative exercise stress ECG))	6

Cochrane Library, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR) OR (major non-cardiac surgery)) AND ((preoperative exercise electrocardiogram) OR (preoperative exercise ECG) OR (preoperative exercise stress electrocardiogram) OR (preoperative exercise stress ECG)), in Trials	0
#2	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR) OR (major non-cardiac surgery)) AND ((preoperative exercise electrocardiogram) OR (preoperative exercise ECG) OR (preoperative exercise stress electrocardiogram) OR (preoperative exercise stress ECG)), in Cochrane Reviews	3
#3	#1 OR #2	3

Ricerca 2 (scintigrafia + ecostress)

Pubmed, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	(((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND ((myocardial perfusion single photon emission computed tomography) OR (myocardial perfusion SPECT) OR (cardiac SPECT) OR (exercise stress myocardial perfusion SPECT) OR (pharmacological stress myocardial perfusion SPECT) OR (dipyridamole SPECT myocardial perfusion imaging) OR (regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging) OR (myocardial positron emission tomography) OR (PET myocardial perfusion imaging) OR (cardiac PET) OR (stress echocardiography) OR (echocardiography stress test) OR (stress echo) OR (Exercise stress echocardiography) OR (Exercise-stress echocardiography) OR (pharmacologic stress echocardiography) OR (Pharmacologic Stress Echocardiogram) OR (dobutamine stress echocardiography) OR (dobutamine stress echocardiogram) OR (dobutamine stress echo) OR (dipyridamole stress echocardiography) OR (dipyridamole stress echocardiogram) OR (dipyridamole stress echo) OR (((non-invasive testing) OR (non-invasive functional testing)) AND (myocardial ischemia)))	175

Cochrane Library, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND ((myocardial perfusion single photon emission computed tomography) OR (myocardial perfusion SPECT) OR (cardiac SPECT) OR (exercise stress myocardial perfusion SPECT) OR (pharmacological stress myocardial perfusion SPECT) OR (dipyridamole SPECT myocardial perfusion imaging) OR (regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging) OR (myocardial positron emission tomography) OR (PET myocardial perfusion	51

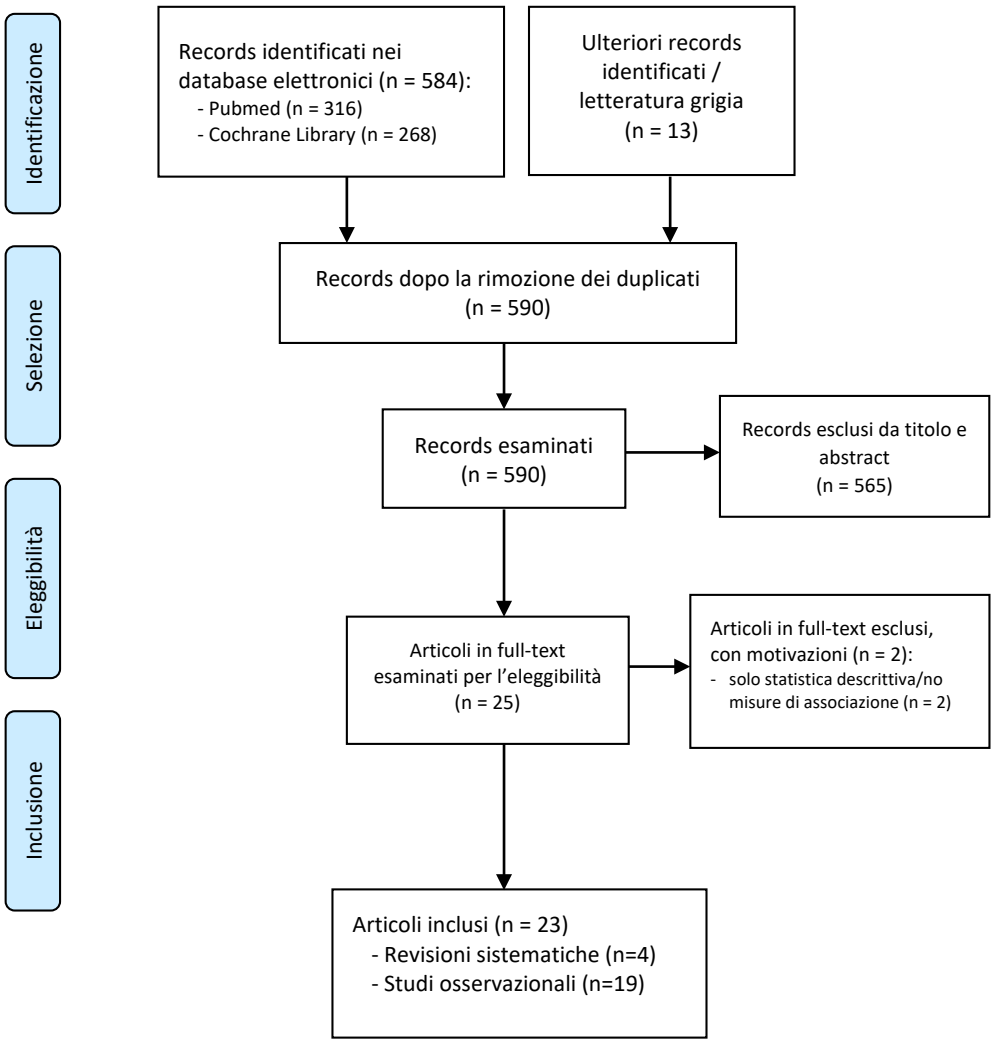
	imaging) OR (cardiac PET) OR (stress echocardiography) OR (echocardiography stress test) OR (stress echo) OR (Exercise stress echocardiography) OR (Exercise-stress echocardiography) OR (pharmacologic stress echocardiography) OR (Pharmacologic Stress Echocardiogram) OR (dobutamine stress echocardiography) OR (dobutamine stress echocardiogram) OR (dobutamine stress echo) OR (dipyridamole stress echocardiography) OR (dipyridamole stress echocardiogram) OR (dipyridamole stress echo) OR (((non-invasive testing) OR (non-invasive functional testing)) AND (myocardial ischemia))), in Trials	
#2	(((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR))) AND ((myocardial perfusion single photon emission computed tomography) OR (myocardial perfusion SPECT) OR (cardiac SPECT) OR (exercise stress myocardial perfusion SPECT) OR (pharmacological stress myocardial perfusion SPECT) OR (dipyridamole SPECT myocardial perfusion imaging) OR (regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging) OR (myocardial positron emission tomography) OR (PET myocardial perfusion imaging) OR (cardiac PET) OR (stress echocardiography) OR (echocardiography stress test) OR (stress echo) OR (Exercise stress echocardiography) OR (Exercise-stress echocardiography) OR (pharmacologic stress echocardiography) OR (Pharmacologic Stress Echocardiogram) OR (dobutamine stress echocardiography) OR (dobutamine stress echocardiogram) OR (dobutamine stress echo) OR (dipyridamole stress echocardiography) OR (dipyridamole stress echocardiogram) OR (dipyridamole stress echo) OR (((non-invasive testing) OR (non-invasive functional testing)) AND (myocardial ischemia))), in Cochrane Reviews	180
#3	#1 OR #2	231

Ricerca 3 (coro TC)

Pubmed, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA)) AND ((coronary artery disease) OR (coronary artery disease)) AND ((coronary computed tomography angiography) OR (coronary CTA))	135

Cochrane Library, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA)) AND ((coronary artery disease) OR (coronary artery disease)) AND ((coronary computed tomography angiography) OR (coronary CTA)), in Trials	11
#2	((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA)) AND ((coronary artery disease) OR (coronary artery disease)) AND ((coronary computed tomography angiography) OR (coronary CTA)), in Cochrane Reviews	23
#3	#1 OR #2	34

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 2)

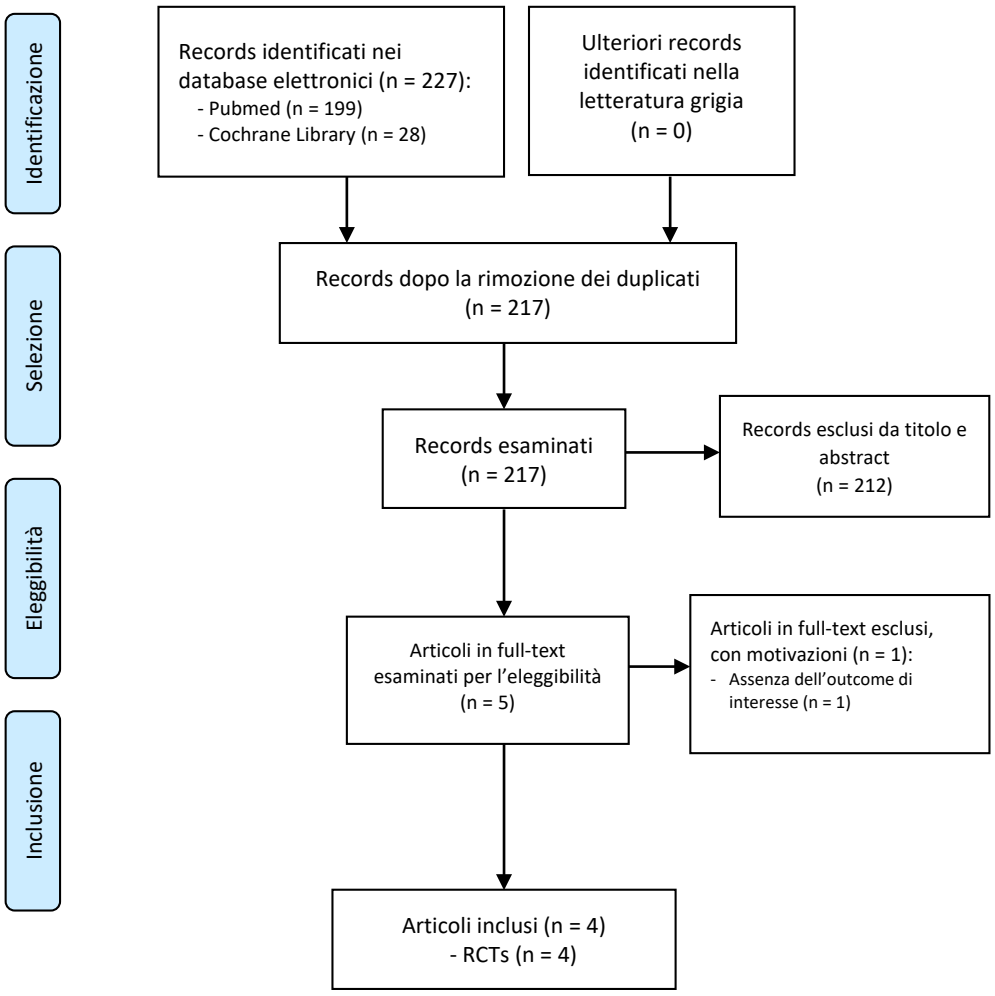


Strategie di ricerca (PICO 3)

Pubmed, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((preoperative coronary angiography) OR (preoperative coronary angiogram) OR (preoperative PTCA) OR (preoperative coronary stenting) OR (preoperative percutaneous coronary intervention) OR (preoperative percutaneous transluminal coronary angioplasty))	199

Cochrane Library, ricerca effettuata il 09/04/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((preoperative coronary angiography) OR (preoperative coronary angiogram) OR (preoperative PTCA) OR (preoperative coronary stenting) OR (preoperative percutaneous coronary intervention) OR (preoperative percutaneous transluminal coronary angioplasty)), in Trials	18
#2	((carotid artery disease) OR (carotid artery stenosis) OR (carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((preoperative coronary angiography) OR (preoperative coronary angiogram) OR (preoperative PTCA) OR (preoperative coronary stenting) OR (preoperative percutaneous coronary intervention) OR (preoperative percutaneous transluminal coronary angioplasty)), in Cochrane Reviews	10
#3	#1 OR #2	28

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 3)



Strategie di ricerca (PICO 4)

Ricerca 1 (stenosi carotidea asintomatica)

Pubmed, ricerca effettuata il 19/01/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((asymptomatic carotid artery disease) OR (asymptomatic carotid artery stenosis) OR (asymptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	780
#2	((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR	2.314

	(synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	
#3	#1 AND #2	27

Cochrane Library, ricerca effettuata il 19/01/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	((asymptomatic carotid artery disease) OR (asymptomatic carotid artery stenosis) OR (asymptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR (synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) with Publication Year from 2016 to present , with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Trials	7
#2	((asymptomatic carotid artery disease) OR (asymptomatic carotid artery stenosis) OR (asymptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR (synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews	9
#3	#1 OR #2	16

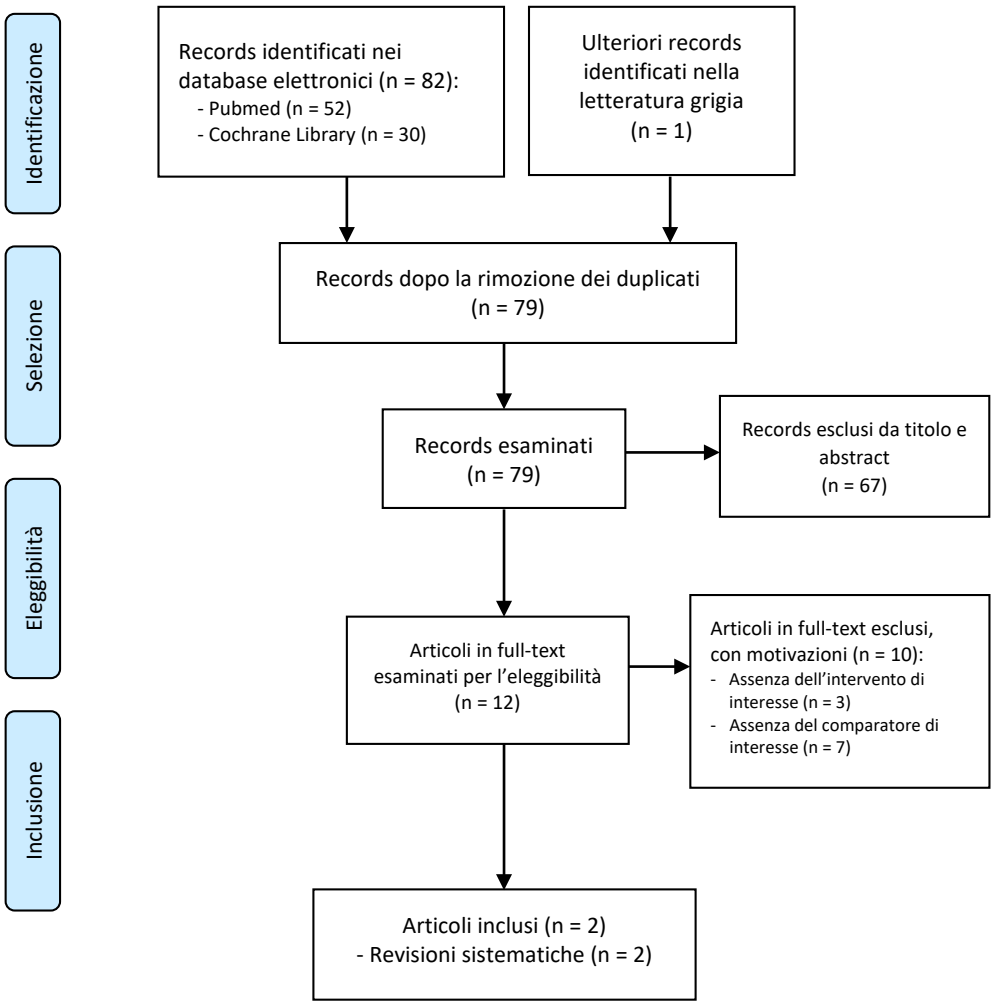
Ricerca 2 (stenosi carotidea sintomatica)

Pubmed, ricerca effettuata il 19/01/2021		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((symptomatic carotid artery disease) OR (symptomatic carotid artery stenosis) OR (symptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	1,113
#2	((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR (synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	2,314
#3	#1 AND #2	25

Cochrane Library, ricerca effettuata il 19/01/2021		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati

#1	((symptomatic carotid artery disease) OR (symptomatic carotid artery stenosis) OR (symptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR (synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) with Publication Year from 2016 to present , with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Trials	5
#2	((symptomatic carotid artery disease) OR (symptomatic carotid artery stenosis) OR (symptomatic carotid artery plaque)) AND ((carotid endarterectomy) OR (carotid artery endarterectomy) OR (CEA) OR (carotid revascularization) OR (carotid artery revascularization) OR (carotid surgical revascularization) OR (carotid artery stenting) OR (CAS) or (carotid percutaneous transluminal angioplasty) OR (carotid PTA) OR (Transcarotid artery revascularization) OR (TCAR)) AND ((CABG) OR (coronary bypass) OR (coronary artery bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (coronary artery bypass graft surgery) OR (surgical myocardial revascularization)) AND ((combined) OR (simultaneous) OR (synchronous) OR (staged) OR (combined revascularization) OR (simultaneous revascularization) OR (synchronous revascularization) OR (staged revascularization)) with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews	9
#3	#1 OR #2	14

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 4)



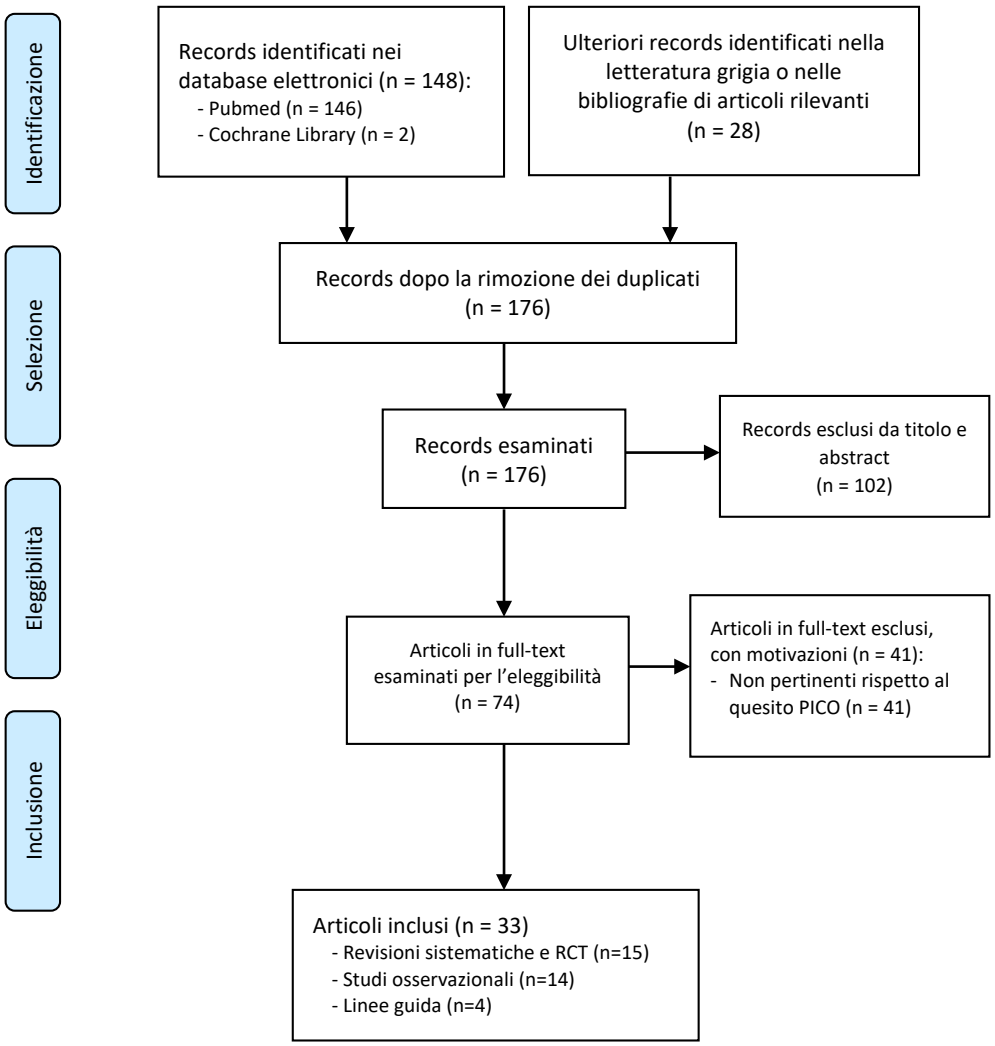
Capitolo 5. DIAGNOSTICA PREOPERATORIA CAROTIDEA E CEREBRALE

Strategie di ricerca (PICO 1-7)

Pubmed, ricerca effettuata il 02/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	((symptomatic OR asymptomatic OR "with symptoms" OR "without symptoms" OR symptomless) AND (carotid stenosis OR carotid stenoses)) AND (ultrasound OR ultrasonography OR computed tomography angiography OR magnetic resonance angiography OR angiography OR magnetic resonance OR contrast-enhanced ultrasound OR positron emission tomography OR transcranial doppler ultrasound) Filters: from 2015 – 2020, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, English, Italian	146

Cochrane Library, ricerca effettuata il 02/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(((symptomatic OR asymptomatic OR "with symptoms" OR "without symptoms" OR symptomless) AND (carotid stenosis OR carotid stenoses)) AND (ultrasound OR ultrasonography OR computed tomography angiography OR magnetic resonance angiography OR angiography OR magnetic resonance OR contrast-enhanced ultrasound OR positron emission tomography OR transcranial doppler ultrasound)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to Oct 2020, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols (Word variations have been searched)	2

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1-7)



Capitolo 6. ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA - ANESTESIA, MONITORAGGIO CEREBRALE, NEUTRALIZZAZIONE POST OPERATORIA DELL'EPARINA, MONITORAGGIO PRESSORIO ARTERIOSO SISTEMICO POST OPERATORIO

Strategie di ricerca (PICO 1)

Ricerca 1: confronto tra tipi di anestesia

Pubmed, ricerca effettuata il 3/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	"local anesthesia"[Tiab] OR local[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	868.049
#2	"regional anesthesia"[Tiab] OR regional[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	471.024
#3	"general anesthesia"[Tiab] OR general[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	1.131.831
#4	"carotid endarterectomy"[Tiab] OR carotid[Tiab] OR endarterectomy[Tiab]	123.920
#5	#1 OR #2	1.080.093
#6	#5 AND #3	272.659
#7	#6 AND #4	3.256
#8	#6 AND #4 Filters: English, from 2016 - 2020	474

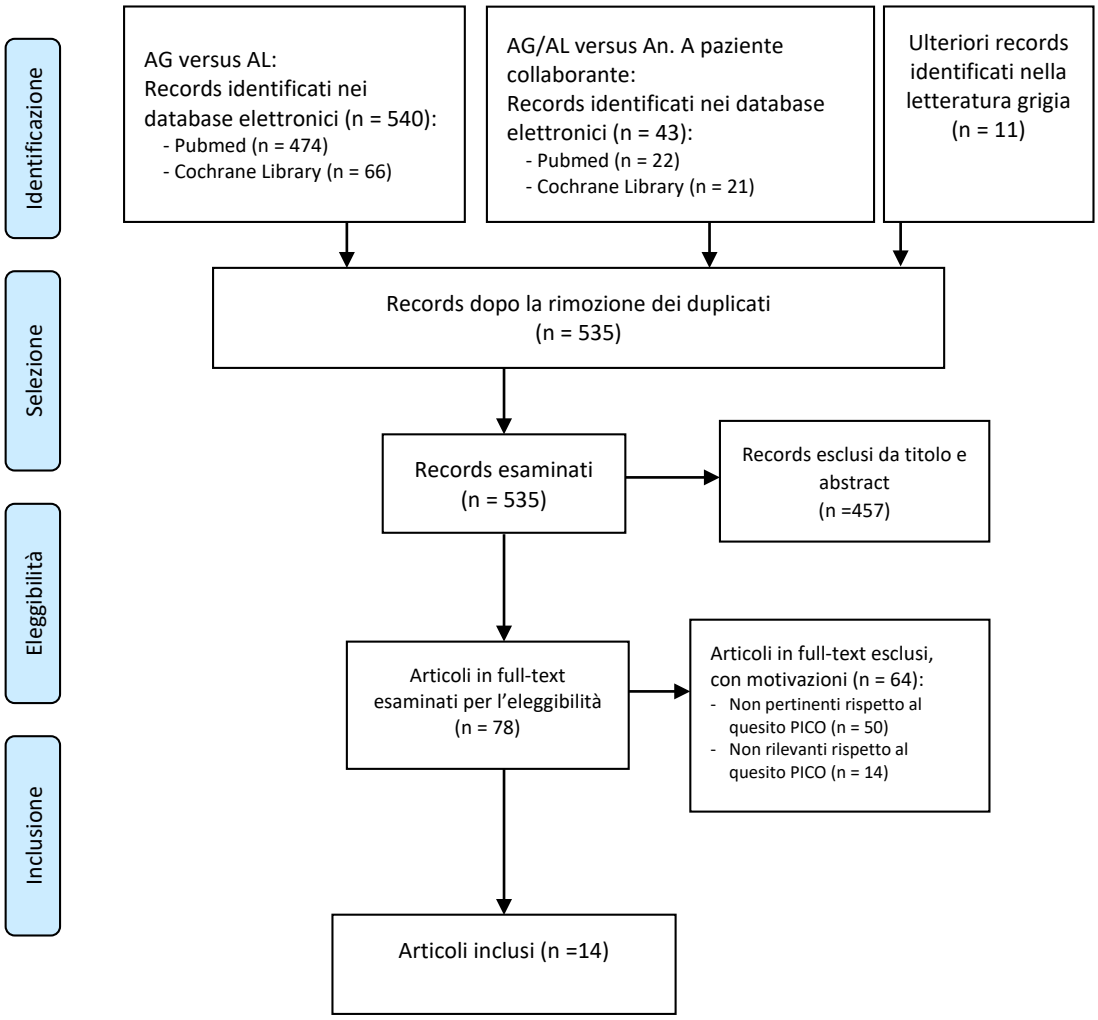
Cochrane, ricerca effettuata il 7/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(carotid endarterectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.871
#2	(anesthesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76.820
#3	#1 AND #2 (Word variations have been searched)	295
#4	#1 AND #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020	66

Ricerca 2: confronto tra tipi di anestesia a paziente collaborante

Pubmed, ricerca effettuata il 10/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	"local anesthesia"[Tiab] OR local[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	869.082
#2	"regional anesthesia"[Tiab] OR regional[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	471.524
#3	"general anesthesia"[Tiab] OR general[Tiab] OR anesthesia[Tiab] OR anaesthesia[Tiab]	1.131.831
#4	"carotid endarterectomy"[Tiab] OR carotid[Tiab] OR endarterectomy[Tiab]	123.920
#5	"preserved consciousness"[Tiab] OR "wake-up"[Tiab] OR cooperat*[Tiab] OR combin*[Ti] OR asleep[Tiab] OR "awake test"[Tiab]	419.870
#6	#1 OR #2	1.081.389
#7	#6 AND #3	272.903
#8	#7 AND #4	3.259
#9	#8 AND #5	93
#10	#8 AND #5 Filters: English, from 2016 - 2020	22

Cochrane, ricerca effettuata il 10/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(carotid endarterectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.871
#2	(anesthesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76.820
#3	(preserved consciousness):ti,ab,kw OR (wake-up):ti,ab,kw OR (cooperat*):ti,ab,kw OR (combin*):ti,ab,kw OR (asleep):ti,ab,kw OR (awake test):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	267.094
#4	#1 AND #2 (Word variations have been searched)	247
#5	#3 AND #4	55
#6	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020	21

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1)



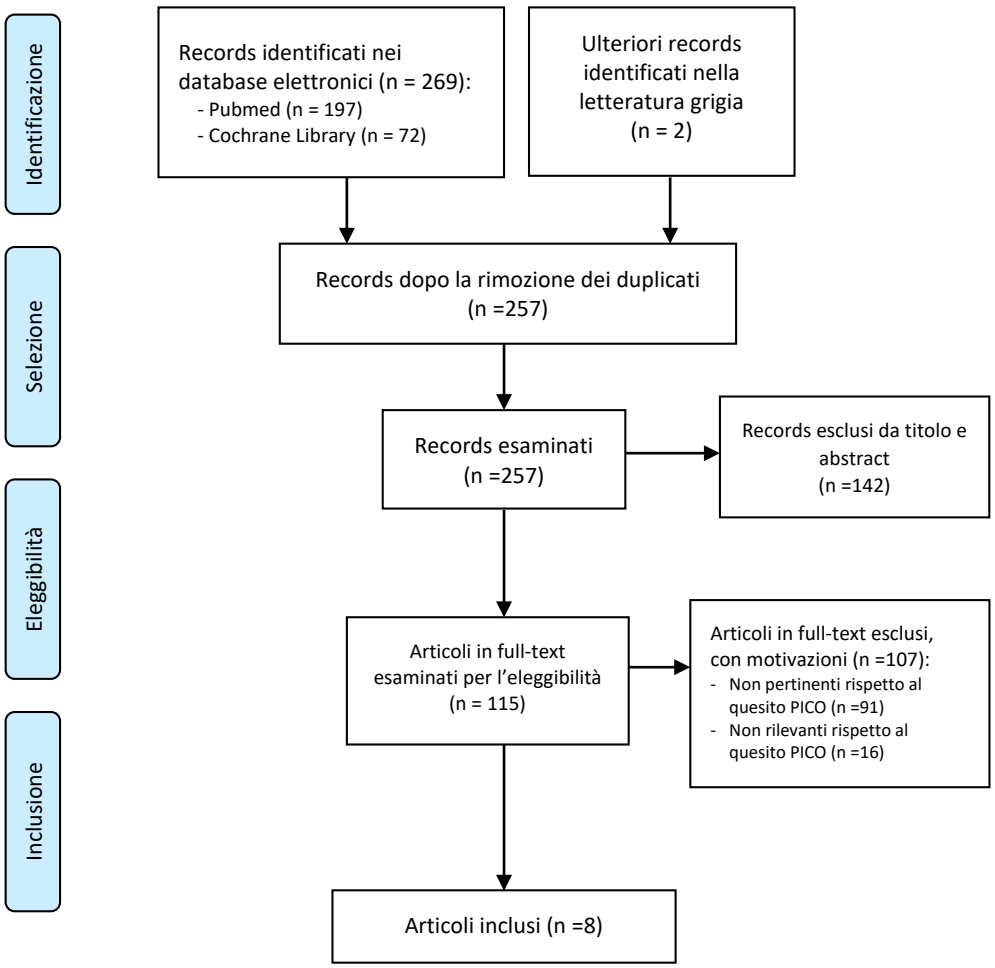
Strategie di ricerca (PICO 2)

Pubmed, ricerca effettuata il 07/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	"carotid endarterectomy"[Tiab]	10.565
#2	monitor*[Tiab] OR EEG[Tiab] OR Electroencephalography[Tiab] OR TCD[Tiab] OR SSEP[Tiab] OR NIRS[Tiab] OR stump[Tiab]	907.816

#3	#1 AND #2	1.332
#4	#1 AND #2 Filters: English, from 2016 - 2020	197

Cochrane Library, ricerca effettuata il 07/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(carotid endarterectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.871
#2	(EEG):ti,ab,kw OR (SSEP):ti,ab,kw OR (TCD):ti,ab,kw OR (NIRS):ti,ab,kw OR (doppler):ti,ab,kw OR (Electroencephalogram):ti,ab,kw OR (monitor):ti,ab,kw OR (stump):ti,ab,kw (Word variations have been searched	101.380
#3	#1 AND #2 (Word variations have been searched)	166
#4	#1 AND #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2020	72

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 2)

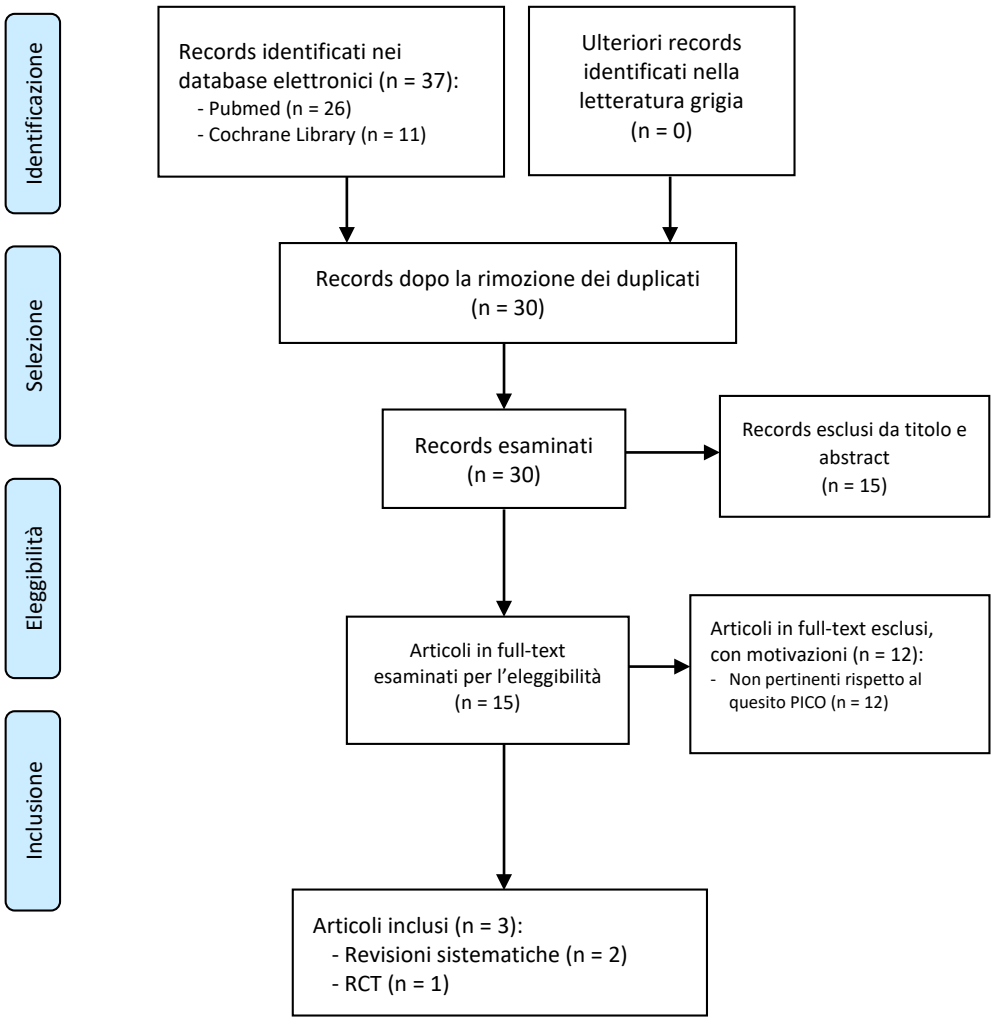


Strategie di ricerca (PICO 3)

Pubmed, ricerca effettuata il 07/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	"carotid endarterectomy"[Tiab]	10.568
#2	(reverse*[Tiab] AND (anticoagul*[Tiab] OR heparin)) OR protamine[Tiab]	10.701
#3	#1 AND #2	61
#4	#1 AND #2 Filters: English, from 2013 - 2020	26

Cochrane, ricerca effettuata il 07/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	(carotid endarterectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.871
#2	(anticoagul*):ti,ab,kw OR (heparin):ti,ab,kw)) (Word variations have been searched)	21.555
#3	(revers*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25.996
#4	(Protamine) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.032
#5	#2 AND #3	645
#6	#4 OR #5	1.556
#7	#1 AND #6	11

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 3)



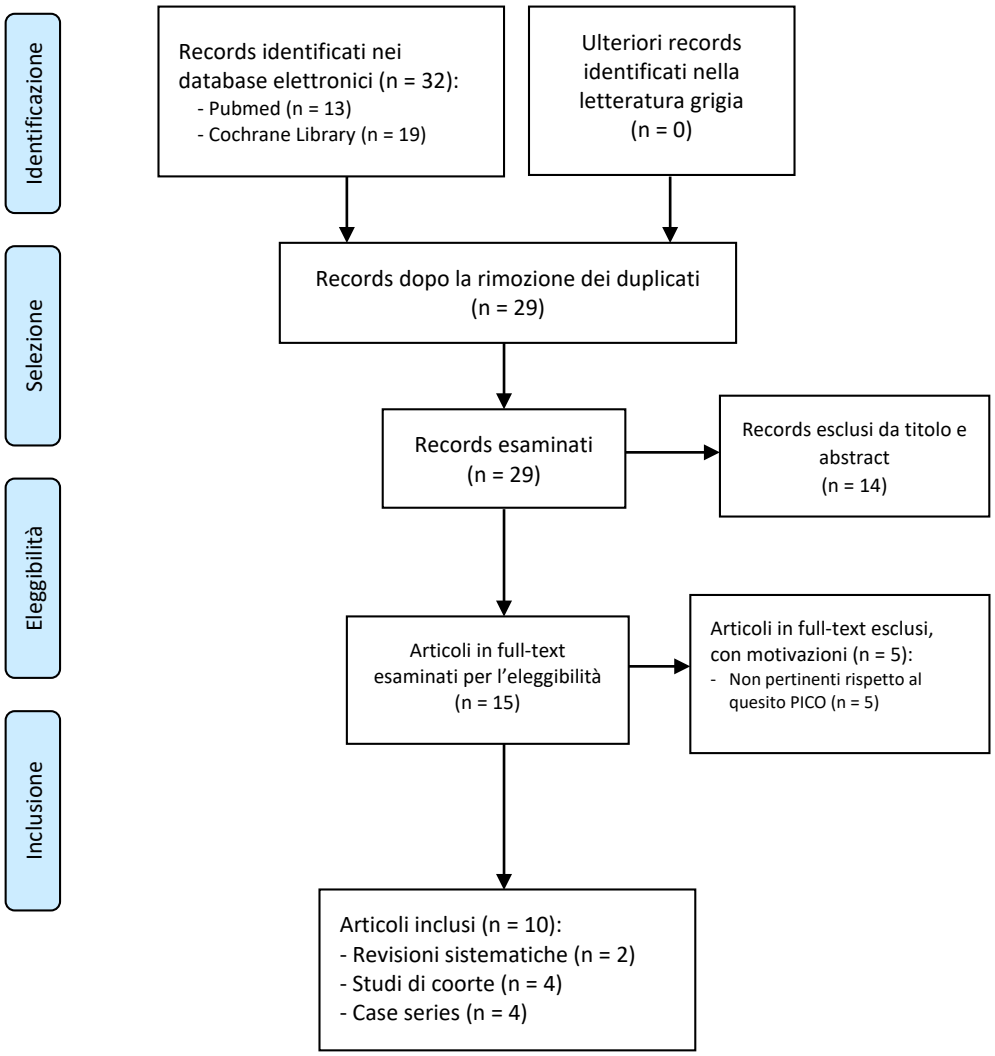
Strategie di ricerca (PICO 4)

Pubmed, ricerca effettuata il 02/11/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension	464
#2	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension Filters: from 2010-2020	139
#3	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	37
#4	#2 AND 3	13

Cochrane, ricerca effettuata il 02/11/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension	56

#2	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension Filters from 2010-2020	19
#3	carotid endarterectomy AND postoperative hypertension Filters: Reviews, Protocols, Trials	19
#4	#2 AND # 3	19

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 4)



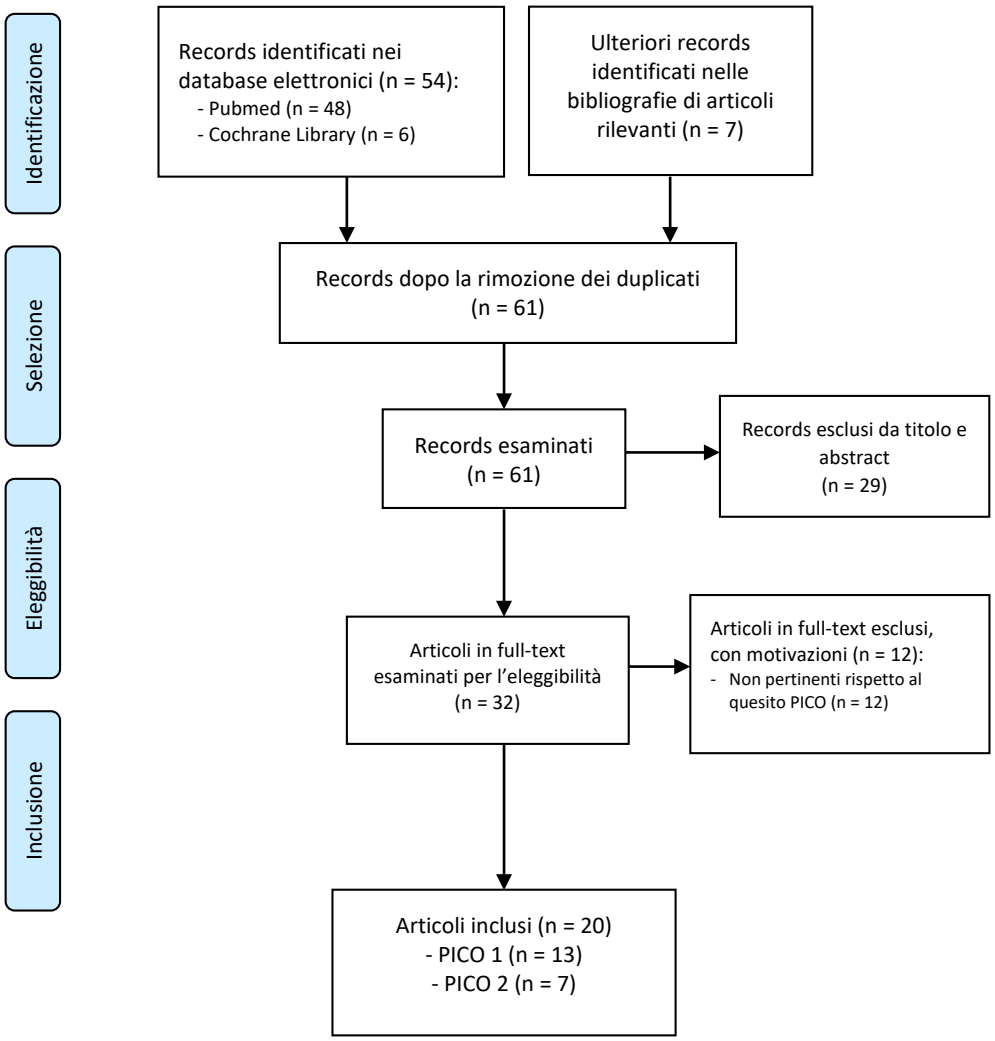
Capitolo 7. ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA – INDICAZIONI DI TECNICA CHIRURGICA

Strategie di ricerca (PICO 1 e 2)

Pubmed, ricerca effettuata il 15/05/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	eversion AND conventional carotid	82
#2	eversion AND patch carotid	143
#3	patch AND conventional carotid	98
#4	eversion AND patch AND conventional carotid	45
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4: Publication date from 2016/01/01; English; Italian	48

Cochrane Library, ricerca effettuata il 15/05/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	eversion AND conventional carotid	16
#2	eversion AND patch carotid	23
#3	patch AND conventional carotid	21
#4	eversion AND patch AND conventional carotid	11
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to May 2020, in Cochrane Reviews	6

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1 e 2)



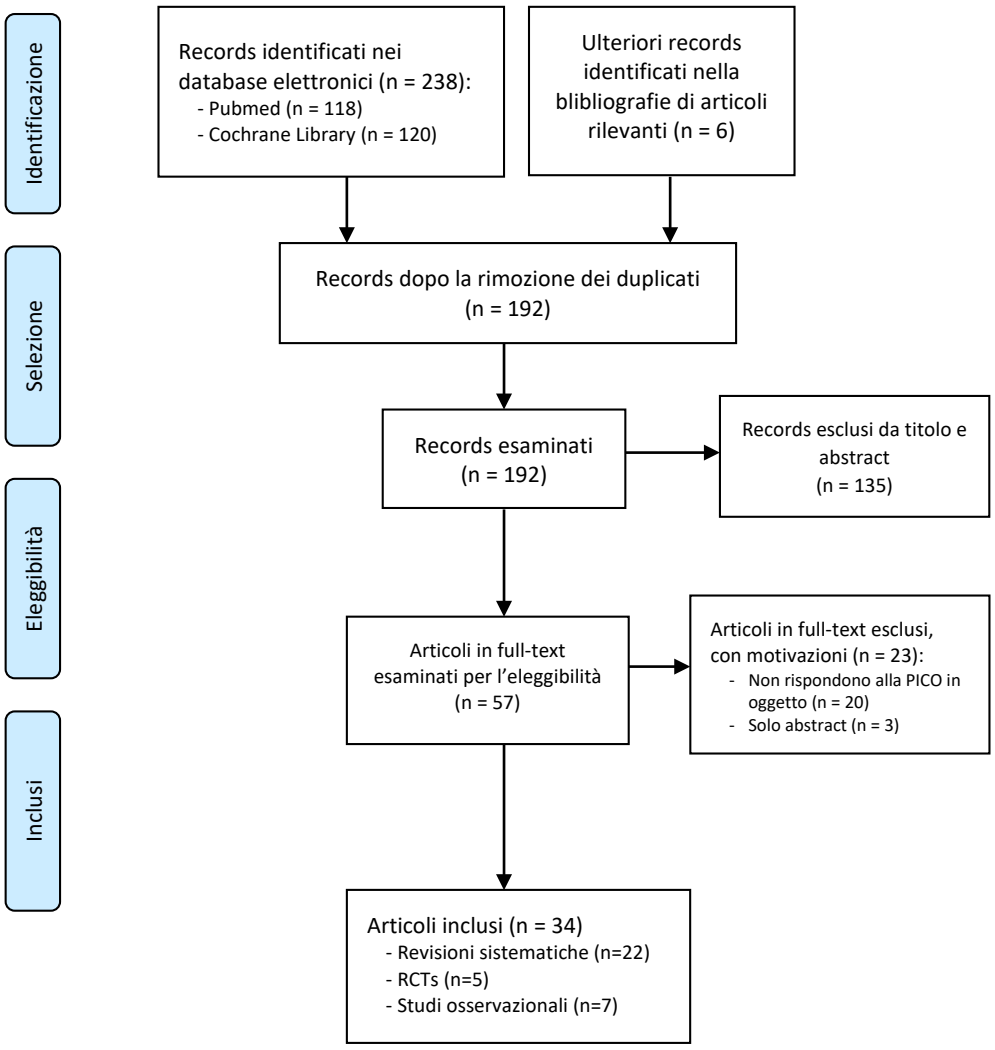
Capitolo 8. ENDOARTERECTOMIA E STENTING CAROTIDEO –INDICAZIONI A CONFRONTO

Strategie di ricerca (PICO 1, 2, 3)

Pubmed, ricerca effettuata il 26/03/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	("Carotid Stenosis"[Mesh] OR carotid stenosis)	24.850
#2	(asymptomatic OR symptomless OR "without symptom" OR "without symptoms")	10.288.643
#3	#1 AND #2	19.657
#4	("Endarterectomy"[Mesh] OR endarterectomy OR endarterectomies OR carotid surgical treatment)	45.683
#5	"Stents"[Mesh] OR stent OR stents OR stenting OR carotid endovascular treatment OR angioplasty	162.488
#6	#3 AND #4 AND #5	4.599
#7	(#3 AND #4 AND #5) Filters: Publication date from 2016/01/01; English	943
#8	(#3 AND #4 AND #5) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Guideline; Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01; English	118

Cochrane Library, ricerca effettuata il 26/03/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees	641
#2	asymptomatic carotid stenosis	568
#3	endarterectomy carotid	1.819
#4	carotid artery stenting	699
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews, Trials	120

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1, 2, 3)

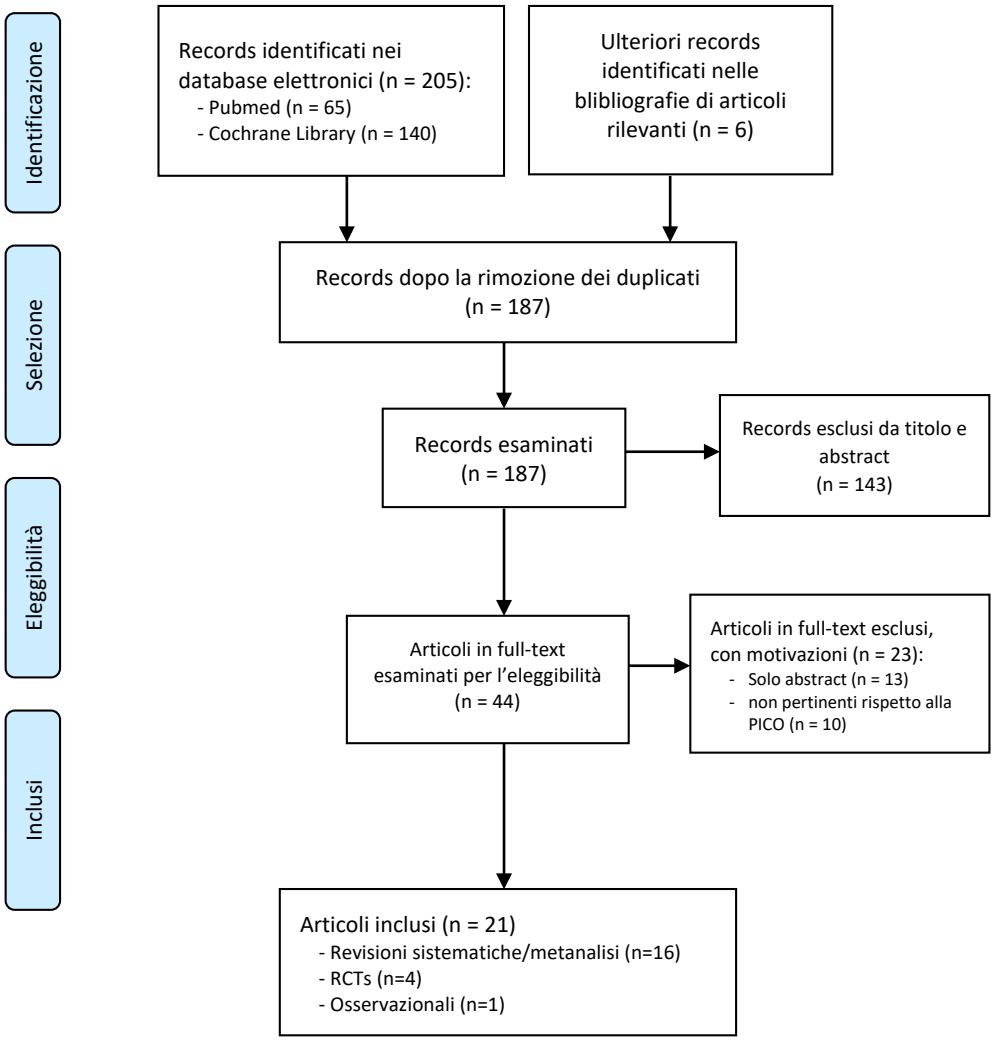


Strategie di ricerca (PICO 1, 2, 4)

Pubmed, ricerca effettuata il 27/04/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	("Carotid Stenosis"[Mesh] OR carotid stenosis)	24.932
#2	(symptomatic OR "with symptom" OR "with symptoms")	395.842
#3	#1 AND #2	5.395
#4	("Endarterectomy"[Mesh] OR endarterectomy OR endarterectomies OR carotid surgical treatment)	45.807
#5	"Stents"[Mesh] OR stent OR stents OR stenting OR carotid endovascular treatment OR angioplasty	163.122
#6	#3 AND #4 AND #5	1.965
#7	(#3 AND #4 AND #5) Filters: Publication date from 2016/01/01; English	436
#8	(#3 AND #4 AND #5) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Guideline; Clinical Trial; Publication date from 2016/01/01; English	65

Cochrane Library, ricerca effettuata il 27/04/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	MeSH descriptor: [Carotid Stenosis] explode all trees	642
#2	(carotid stenosis) (Word variations have been searched)	1.865
#3	symptomatic OR "with symptom" OR "with symptoms" (Word variations have been searched)	35.383
#4	(#1 OR #2) AND #3	701
#5	MeSH descriptor: [Endarterectomy] explode all trees	578
#6	endarterectomy OR endarterectomies OR carotid surgical treatment (Word variations have been searched)	2.253
#7	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	4.067
#8	stent OR stents OR stenting OR carotid endovascular treatment OR angioplasty (Word variations have been searched)	20.691
#9	#4 AND (#5 OR #6) AND (#7 OR #8)	290
#10	#4 AND (#5 OR #6) AND (#7 OR #8) with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews and Trials	140 - Cochrane reviews: n. 6 - Trials: n. 134

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1, 2, 4)



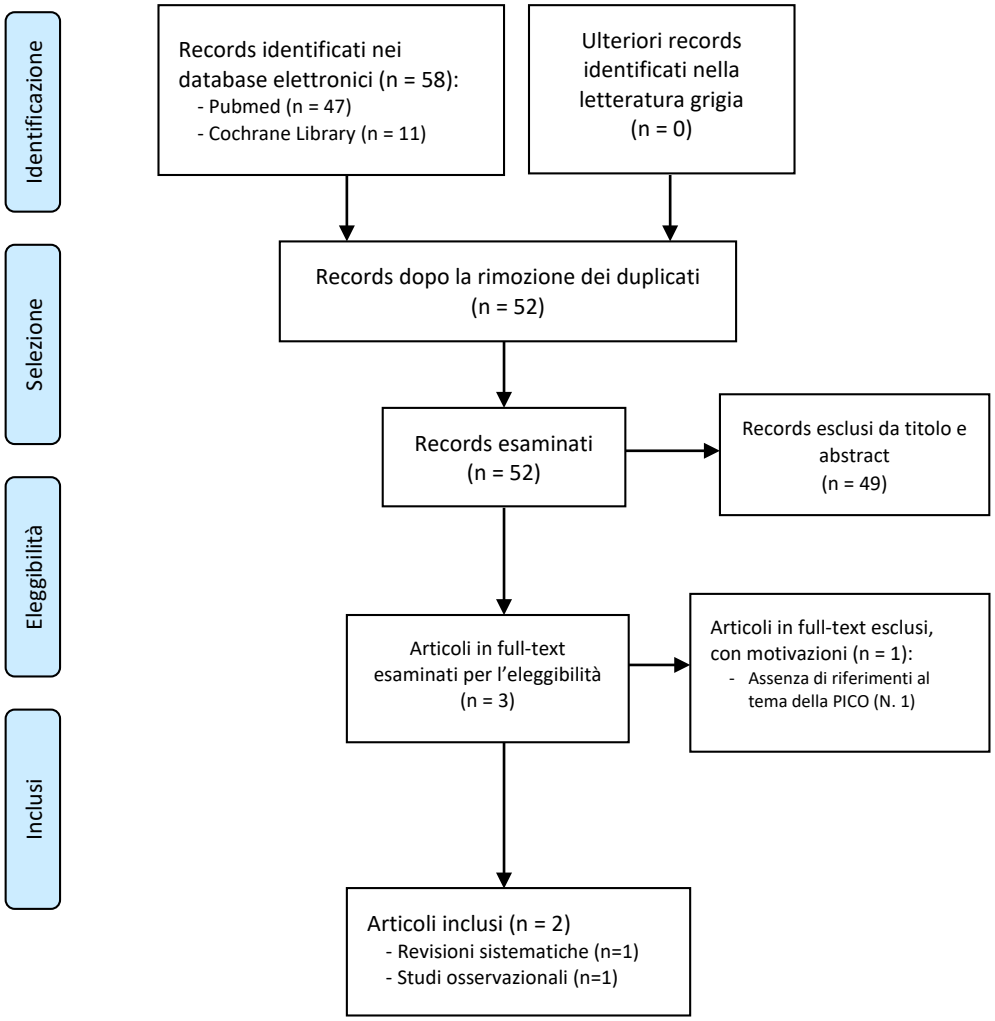
Capitolo 9. CONTROLLO POST-PROCEDURALE CAROTIDEO, TERAPIA MEDICA PERIOPERATORIA, FOLLOW-UP E RESTENOSI CAROTIDEA

Strategie di ricerca (PICO 1)

Pubmed, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	carotid stenosis	26.650
#2	treatment	11.473.034
#3	completion study	950.329
#4	#1 AND #2 AND 3#	965
#5	#1 AND #2 AND 3 FILTERS: Publication date from 16/01/2016; English	206
#6	#5 FILTERS: Systematic reviews, Meta-analyses, Reviews, Randomized Controlled Trials	47

Cochrane Library, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid stenosis	1.930
#2	treatment	777.364
#3	completion study	31.965
#4	#1 AND #2 AND 3# with Cochrane Library publication date from 2016 to present, in Cochrane Reviews and Trials	11

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 1)



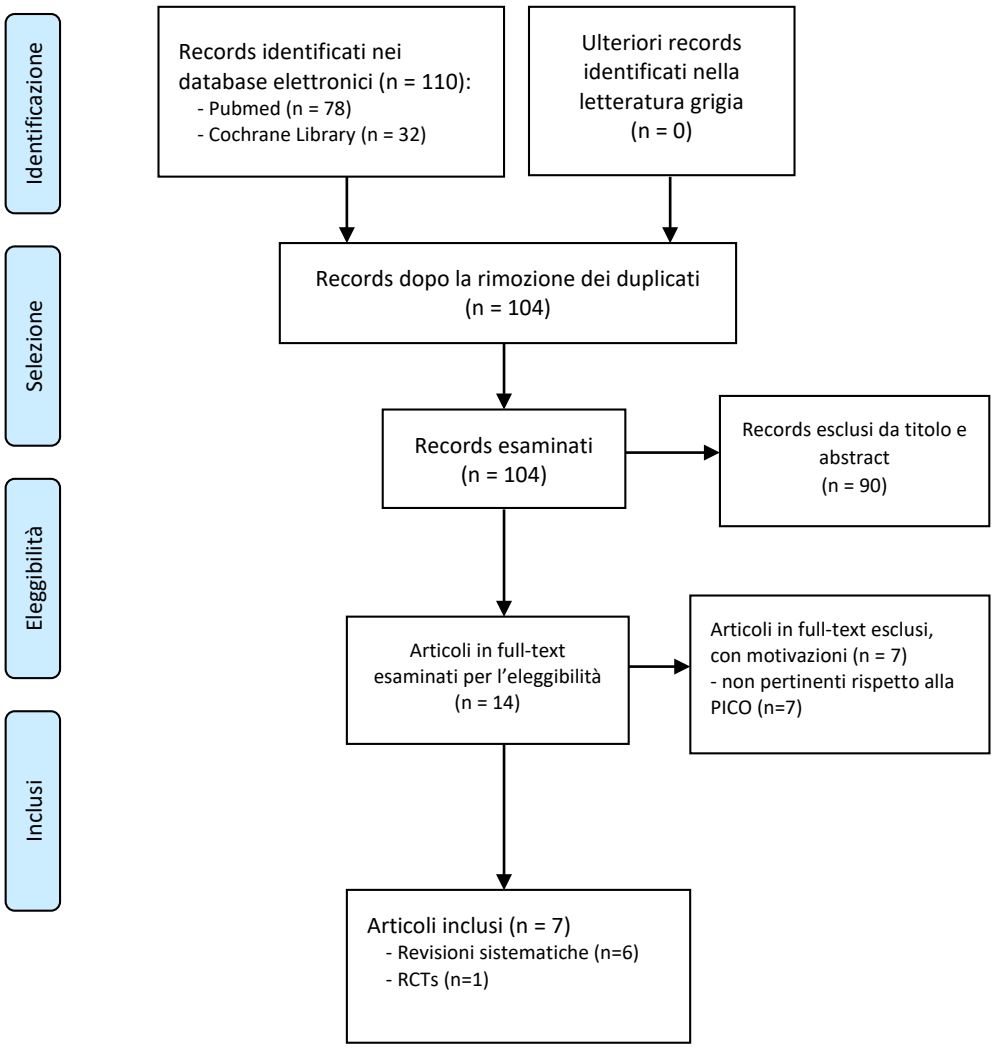
Strategie di ricerca (PICO 2 e 3)

Pubmed, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	carotid recurrent stenosis	2.510
#2	treatment	11.473.034
#3	#1 AND #2	2.203
#4	#1 AND #2 Filters: Publication date from 16/01/2016; English	374
#5	#4 Filters: Systematic reviews, Meta-analyses, Reviews, Randomized Controlled Trials	78

Cochrane Library, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid recurrent stenosis	189
#2	treatment	777.364

#3	#1 AND #2 with Cochrane Library publication date from 2016 to present, in Cochrane Reviews and Trials	32

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 2 e 3)



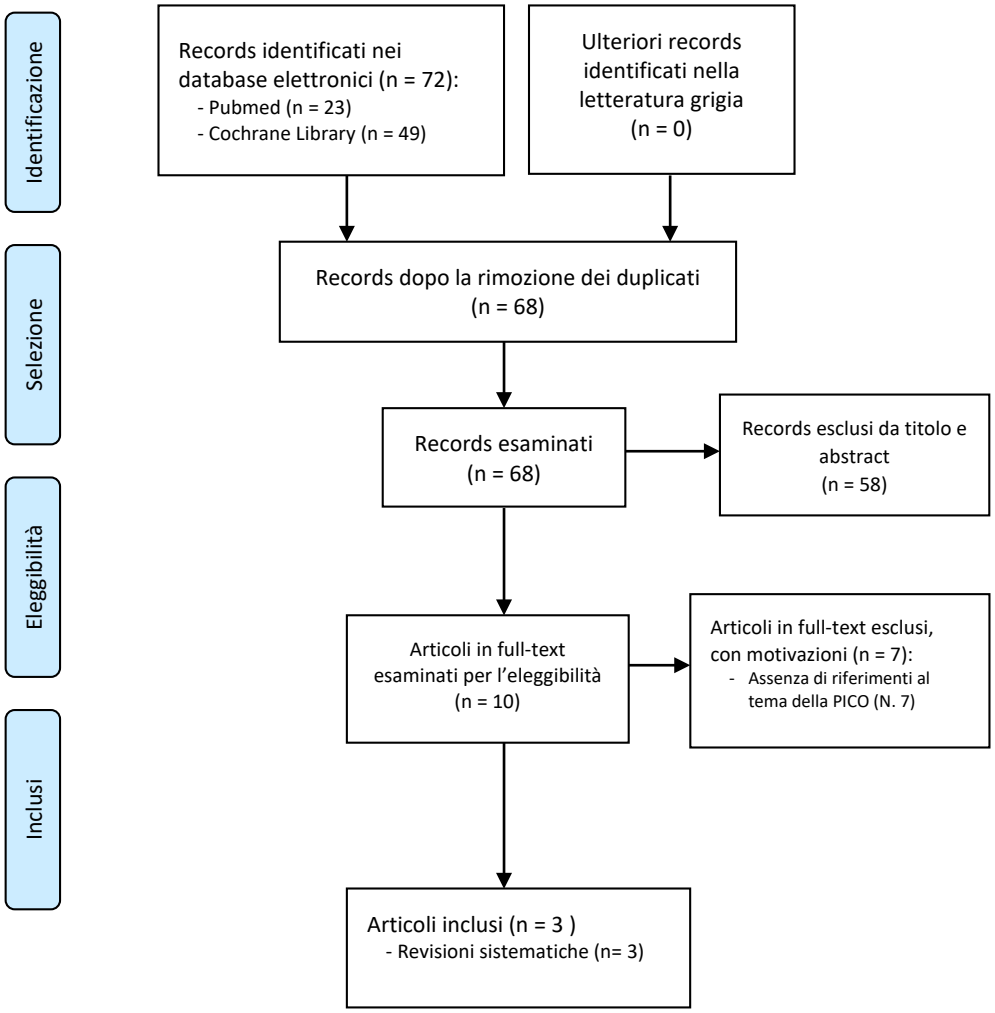
Strategie di ricerca (PICO 4 e 5)

Pubmed, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	"Carotid endarterctomy"[Mesh]	15.283
#2	carotid stenting	10.360
#3	#1 AND #2	27.354
#4	antiplatelet OR antiplatelets[Mesh]	32.689
#5	#3 AND #4	937
#6	#3 AND #4 Filters: Publication date from 16/01/2016; English	285

#7	#3 AND #4 Filters: systematic reviews, Meta-analyses, Randomized clinical trials	23

Cochrane Library, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid endarterectomy	1.810
#2	carotid stenting	1.141
#3	#1 AND #2	2.315
#4	antiplatelet OR antiplatelets	6.558
#5	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2020, in Cochrane Reviews and Trials (Word variation have been searched	49

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 4 e 5)

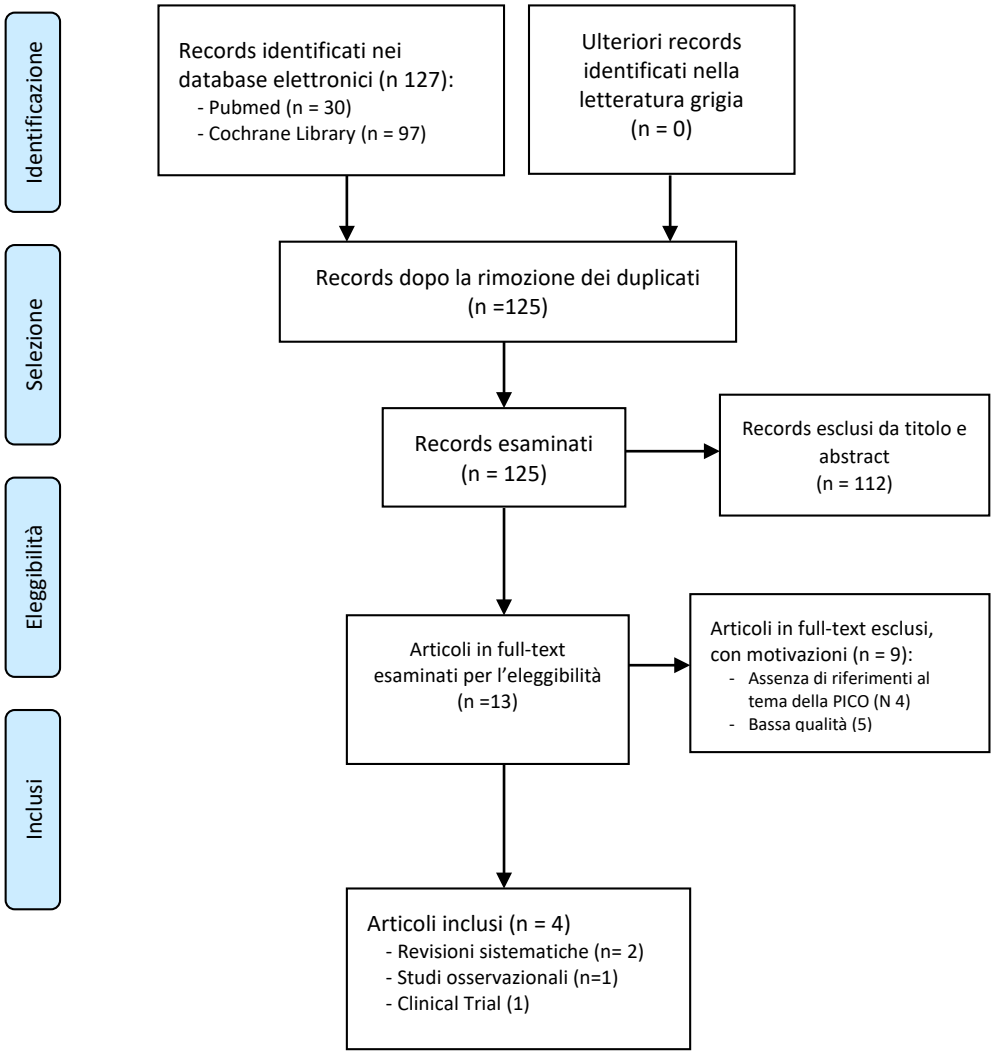


Strategie di ricerca (PICO 6)

Pubmed, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	"Carotid endarterctomy"[Mesh]	15.283
#2	carotid stenting	10.360
#3	#1 AND #2	27.354
#4	statins	58.449
#5	#3 AND #4	441
#6	hypertension treatment	304.408
#7	#3 AND #5 AND #6	1.472
#8	#3 AND #5 AND #6 Filters: systematic reviews, Meta-analyses, Randomized clinical trials. Publication date from 16/01/2016; English	30

Cochrane Library, ricerca effettuata il 31/10/2020		
N.	Stringhe di ricerca	Risultati
#1	carotid endarterectomy	1.810
#2	carotid stenting	1.141
#3	#1 AND #2	2.315
#4	statin	9.285
#5	hypertension treatmemt	37.227
#6	#3 AND #4 AND #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2020, in Cochrane Reviews and Trials (Word variation have been searched	97

Flowchart del processo di selezione della letteratura (PICO 6)



APPENDICE 2: Checklist

	CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi Da SIGN e basato su: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,.et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE: Lo studio è rilevante per il quesito clinico? Per rispondere utilizza l'acronimo PICO (Paziente, Intervento, Comparatore, Outcome). Se la risposta è **NO** rifiuta. Se è **SI** completa la checklist.	
Checklist completata da:	

Sezione 1: Validità Interna		
In una revisione sistematica ben fatta:		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio affronta un quesito clinico ben definito e riporta i criteri di inclusione/esclusione[1]	SI ☐ NO ☐ **Se no, rifiuta lo studio**
1.2	È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva[2]	SI ☐ NO ☐ Non applicabile ☐ **Se no, rifiuta lo studio**
1.3	Gli studi sono stati selezionati da almeno due ricercatori[3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	I dati sono stati estratti da almeno due ricercatori[4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	Lo stato della pubblicazione non è stato usato come criterio di inclusione[5]	SI ☐ NO ☐
1.6	Sono elencati gli studi che sono stati esclusi[6]	SI ☐ NO ☐
1.7	Sono fornite le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi[7]	SI ☐ NO ☐
1.8	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata e riportata[8]	SI ☐ NO ☐
1.9	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato[9]	SI ☐ NO ☐
1.10	Sono stati usati metodi appropriati per combinare i risultati dei singoli studi[10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.11	La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata in modo appropriato[11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.12	E' stata dichiarata la presenza/assenza del conflitto di interesse[12]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? [13]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Bassa qualità (-) ☐ Irrilevante / da non considerare (0) ☐
2.2	I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?	SI ☐ NO ☐
2.3	Eventuali note di commento	

Note per la Checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

1. L'articolo deve mostrare chiaramente di aver adottato la metodologia PICO, anche se non esplicitamente dichiarato. Il quesito di ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima che la revisione sia condotta.

2. Devono essere state impiegate almeno due fonti elettroniche rilevanti di letteratura scientifica. Devono essere riportati i database utilizzati (ad esempio, Central, EMBASE, MEDLINE). Il registro Cochrane / Central contano come due fonti, una ricerca della letteratura "grigia" conta come ricerca supplementare, PubMed MEDLINE contano come un unico database.
Parole chiave e/o termini MESH devono essere indicati e, se fattibile, occorre indicare la strategia di ricerca. Dovrebbe essere fornito l'intervallo temporale usato per la ricerca.

Il paragrafo precedente è il requisito minimo.

Tutte le ricerche dovrebbero essere integrate attraverso la consultazione di contenuti attuali, recensioni, libri di testo, registri specializzati, e/o gli esperti nel particolare campo di studi, e consultando i riferimenti negli studi trovati.

Il paragrafo precedente è un criterio di qualità che incide sul punteggio complessivo della revisione. Questo criterio non si applica nel caso di meta-analisi prospettiche - ovvero quando la meta-analisi si basa su studi pre-selezionati identificati per l'inclusione prima che i risultati di questi studi siano noti. Tali meta-analisi devono dichiarare di essere di tipo prospettico.

3. Almeno due persone devono selezionare i documenti. Ci dovrebbe essere un processo di consenso per risolvere qualsiasi divergenza.

4. Almeno due persone dovrebbero estrarre i dati e devono riferire che un consenso sia stato raggiunto. Un procedimento accettabile è che una persona controlli che l'estrazione dei dati effettuata da un'altra persona sia accurata.

5. Gli autori dovrebbero dichiarare che hanno cercato i documenti a prescindere dal loro status di pubblicazione. Gli autori dovrebbero dichiarare se hanno o meno escluso alcuni documenti (dalla revisione sistematica), in base al loro stato di pubblicazione. Se la revisione indica che c'è stata una ricerca di "letteratura grigia" o "letteratura inedita" indicare "sì". Il database SIGLE, dissertazioni, atti di convegni, e registri di trial sono tutti considerati letteratura "grigia" per questo scopo. Se si usa una fonte che contiene sia grigio e non grigio, si deve indicare se si stava cercando il grigio/ inedito.

6. Limitarsi a citare in bibliografia gli studi esclusi è accettabile.

7. I dati provenienti dagli studi originali dovrebbero essere presentati in forma aggregata, ad esempio una tabella che riporta partecipanti, interventi e risultati. Si dovrebbero riportare i range delle caratteristiche dei pazienti in tutti gli studi inclusi, ad esempio età, etnia, sesso, dati socioeconomici rilevanti, stato di malattia, durata, gravità, comorbidità (Si noti che un formato diverso dalla tabella è accettabile, purché fornisca le informazioni sopra indicate). L'assenza di questi dati rende impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida. Vanno segnati come (-) gli articoli originali che non necessitano di essere esaminati.

8. Può includere l'uso di un tool o di una checklist per il controllo di qualità, ad esempio per valutare il rischio di bias, o una descrizione di varie caratteristiche di qualità, con un qualche tipo di risultato per ogni studio ("basso" o "alto" va bene, a patto che sia chiaro quali studi hanno ottenuto "basso" e quali hanno ottenuto "alto"; non è invece accettabile una sintesi dei punteggi ottenuta aggregando tutti gli studi). L'assenza di questo renderà impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida (Segna come (-)).

9. Esempi possono essere analisi di sensitività sulla base della qualità degli studi, l'esclusione degli studi di scarsa qualità, e affermazioni come 'i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della scarsa qualità degli studi inclusi'. Il rigore metodologico e la qualità scientifica devono essere considerati nell'analisi e nelle conclusioni della revisione, ed esplicitamente dichiarati nel formulare raccomandazioni. Si noti che è impossibile rispondere "sì" a questa domanda se è stato risposto "no" alla domanda 1.8.

10. Gli studi che sono molto eterogenei clinicamente non dovrebbero essere combinati in una meta-analisi. Guardate il forest-plot: i risultati sono simili fra i vari studi? Per il risultato cumulativo dovrebbe essere fatto un test per valutare l'eterogeneità statistica, ossia il Chi-quadro per l'omogeneità e/o il test I^2 per l'inconsistenza. Se risulta un'eterogeneità significativa, gli autori dovrebbero aver esplorato possibili spiegazioni utilizzando metodi come l'analisi di sensibilità o meta-regressione. Un'analisi dei "*random effects*" può essere utilizzata per tenere conto delle variazioni tra studi, ma non è una 'soluzione' per l'eterogeneità. Le analisi di sottogruppo devono essere state pre-pianificate e devono essere in numero limitato, perché condurre molte analisi di sottogruppo aumenta la probabilità di ottenere un risultato

statisticamente significativo dovuto al caso. Le conclusioni basate su analisi di sottogruppi post-hoc devono essere interpretate con cautela. Si noti che è impossibile rispondere "sì" a questa domanda se è stato risposto "no" alla domanda 1.8.

11. La possibilità di bias di pubblicazione deve essere valutata, se possibile. Questo viene fatto comunemente con l'ispezione visiva di un "*funnel plot*" corredato da un test statistico per asimmetria (ad esempio, test di regressione di Egger), anche se altri approcci statistici e di modellazione possono essere usati. L'assenza di tali analisi non significa che la probabilità di bias di pubblicazione non sia stata valutata in modo appropriato (ci sono altri metodi); si consideri che il numero minimo di studi per un *funnel plot* è 10, altrimenti il *plot* sarebbe di scarsa utilità.

12. Le potenziali fonti di supporto devono essere chiaramente segnalate sia nella revisione sistematica sia negli studi inclusi.

13. Qual è la tua valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando quanto segue come guida:

- Alta qualità (++): maggior parte dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias.
- Accettabile (+): la maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias.
- Bassa qualità (-): la maggior parte dei criteri non è stata soddisfatta o difetti significativi relativi agli aspetti chiave della progettazione dello studio.
- Rifiuta (0): studio di scarsa qualità con difetti significativi. Tipo di studio sbagliato. Non pertinente alle linee guida.

	Checklist per Studi Randomizzati Controllati (RCT)	
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE: Prima di riempire la checklist considerate le seguenti due domande: 1) Si tratta di uno studio randomizzato controllato o di uno studio clinico controllato? Nel caso di dubbi, utilizzare l'algoritmo sui disegni degli studi per verificare che si stia usando la checklist appropriata. Se si tratta di uno studio clinico controllato, le domande 1.2, 1.3 e 1.4 non sono rilevanti, e lo studio non può avere un punteggio superiore a 1+ 2) Lo studio è rilevante per la domanda in esame? Si richiede di analizzarlo utilizzando le domande PICO (pazienti, intervento, comparatore, outcome). Se si conclude per la non rilevanza, lo studio va scartato, e i motivi riportati di seguito. Se si conclude per la rilevanza, occorre proseguire con la checklist. Motivi per cui lo studio è stato scartato: a) non è rilevante per la domanda in esame b) altri motivi (specificare)		
Sezione 1: Validità Interna		
In un RCT ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.2	L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.3	Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione [3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio [5]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐

1.6	L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.7	Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.8	Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine? [8]	% ____ ☐ Non so ☐
1.9	Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "*intention-to-treat*") [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.10	Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐

Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? [11]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Inaccettabile, da scartare (0) ☐
2.2	Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?	SI ☐ NO ☐
2.3	I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?	SI ☐ NO ☐
2.4	Nota: riassumete le conclusioni degli autori, e aggiungete ogni commento sulla vostra valutazione dello studio, in particolare descrivendo quanto i risultati offrono una risposta al vostro quesito, riportando ogni area di incertezza precedentemente segnalata.	

Note per la Checklist per Studi Randomizzati Controllati

1. A meno che non sia specificata una domanda chiara e ben definita, sarà difficile valutare se e quanto lo studio ha raggiunto i suoi obiettivi, e quanto rilevante è per la domanda a cui si cerca di rispondere sulla base delle sue conclusioni.

2. L'assegnazione randomizzata dei pazienti all'uno o all'altro trattamento (o a trattamento o placebo) è fondamentale per questo tipo di studio.

3. L'"allocazione nascosta" fa riferimento al metodo usato per essere certi che i ricercatori non possano sapere a quale gruppo i pazienti saranno assegnati al momento dell'ingresso nello studio. Vi sono studi che hanno dimostrato come, in caso di inadeguata "allocazione nascosta" i ricercatori possano sovrastimare l'effetto fino al 40% in più.

4. Il termine "in cieco" fa riferimento al processo mediante il quale i ricercatori non possono conoscere il trattamento a cui è assegnato un singolo paziente quando ne valutano l'outcome. Ci sono tre possibili livelli: cieco singolo (il paziente non conosce il trattamento che sta ricevendo); doppio cieco: né il clinico né il paziente conoscono il trattamento; in casi piuttosto rari, è presente una tripla cecità (paziente, clinico, analizzatore dei dati). In linea teorica, più alto è il livello di cecità, minore è il rischio di bias dello studio.

5. I pazienti selezionati per partecipare ad uno studio devono essere il più possibile simili fra loro. È necessario che venga riferita qualsiasi differenza significativa nella composizione dei gruppi oggetto di studio, relativamente a sesso, età, grado di malattia (quando appropriato), background sociale, origine etnica, comorbidità. Questi fattori possono essere considerati nei criteri di inclusione ed esclusione, piuttosto che essere descritti direttamente. L'assenza di riferimento a questo problema, o l'uso di gruppi inappropriati, deve portare all'abbassamento della valutazione dello studio.

6. Se alcuni pazienti ricevono trattamenti addizionali, anche di natura minore o non fisici, ma basati su consigli e *counseling*, questo fatto può potenzialmente influenzare il risultato e invalidarlo. Se i gruppi non sono trattati nello stesso modo, lo studio dovrebbe essere scartato, a meno che non costituisca l'unica evidenza disponibile. Ove lo si usi come unica evidenza, occorre comunque cautela.

7. La misura primaria di outcome deve essere chiaramente definita nello studio. Se ciò non avviene, o lo studio basa le sue conclusioni principali sugli outcome secondari, lo studio andrebbe scartato. Quando le misure di outcome richiedono un certo grado di soggettività, deve essere fornita prova che le misure stesse sono affidabili e che sono state validate prima del loro uso in questo studio.

8. Il numero di pazienti che abbandona lo studio può essere motivo di preoccupazione se è molto alto. Convenzionalmente, si accetta una percentuale del 20%, ma questo valore può variare. Occorre prestare attenzione ai motivi dell'abbandono, oltre che al numero. Ci si aspetta che la frequenza di abbandono sia superiore negli studi che durano molti anni; un tasso elevato di abbandono porta ad un abbassamento della valutazione, ma non alla decisione di scartare lo studio.

9. Nella pratica, è raro che tutti i pazienti assegnati al gruppo di trattamento lo ricevano, o tutti i pazienti assegnati a controllo non lo ricevano. I pazienti possono rifiutare il trattamento, o possono emergere controindicazioni che determinano il passaggio all'altro gruppo. Se va mantenuta la comparabilità dei gruppi attraverso la randomizzazione, l'outcome dei pazienti deve essere analizzato in accordo al gruppo al quale essi erano stati originariamente assegnati, senza tener conto del trattamento che attualmente ricevono (questo processo è noto come analisi per intenzione di trattamento). Se è chiaro che l'analisi non è stata basata su questo principio, lo studio va scartato. Se manca altra evidenza disponibile, lo studio può essere incluso, ma valutato come se fosse uno studio di coorte non randomizzato.

10. Negli studi multicentrici, la convinzione sulla veridicità dei risultati può essere aumentata, se si dimostra che nei vari centri sono stati ottenuti risultati simili.

11. Classificate la qualità metodologica complessiva dello studio, usando come guida lo schema seguente:
- Alta qualità (++); la maggior parte dei criteri sono rispettati, il rischio di bias è scarso o assente; è improbabile che futuri studi modifichino i risultati raggiunti.
- Accettabile (+); molti criteri sono rispettati, vi sono però alcuni limiti nello studio, che portano a rischio di bias; è possibile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.
- Bassa qualità (0); o la maggior parte dei criteri non è rispettata, o vi sono importanti limiti relativi ad aspetti chiave del disegno dello studio. È molto probabile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.

	Checklist per Studi di Coorte	
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:	
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA: 1. Lo studio è veramente di coorte? Se hai dubbi, verifica l'algoritmo sul disegno dello studio disponibile da SIGN e assicurati che tu abbia adottato la checklist corretta per il tipo di studio. 2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON È RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE È RILEVANTE completa la checklist.		
Sezione 1: Validità Interna		
In uno studio ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio affronta un quesito appropriato e chiaramente formulato [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
SELEZIONE DEI PARTECIPANTI		
1.2	I due gruppi studiati sono selezionati da popolazioni che sono simili per tutte le caratteristiche tranne che per il fattore oggetto di studio [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐

1.3	Lo studio indica quanti dei pazienti eleggibili in ciascun gruppo hanno accettato di partecipare allo studio [3]	SI ☐ NO ☐ NON APPLICABILE ☐
1.4	La probabilità che alcuni dei soggetti eleggibili possano avere l'esito di interesse al momento dell'arruolamento è stata stimata e presa in considerazione nell'analisi [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.5	Qual è la percentuale di individui o di sottogruppi reclutati in ogni braccio di studio che è uscita dallo studio prima del completamento [5]	% ____
1.6	E' stata effettuata una comparazione, in ambedue i bracci, tra tutti i partecipanti che hanno completato lo studio e quelli persi al follow up [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
VALUTAZIONE		
1.7	Gli esiti sono definiti in maniera chiara [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.8	La valutazione dell'esito è stata effettuata "in cieco" rispetto al fattore di esposizione. Se lo studio è retrospettivo questo può non essere applicabile [8]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.9	Laddove non è possibile il "cieco", ci sono indizi che la conoscenza del fattore di esposizione potrebbe avere influenzato la valutazione dell'esito [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.10	Il metodo di valutazione del tipo di esposizione è attendibile [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.11	Sono stati utilizzate evidenze da altri studi per dimostrare che il metodo di valutazione dell'esito è valido e attendibile [11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
1.12	Il livello di esposizione o il fattore prognostico è stato misurato più di una volta nel corso dello studio [12]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
FATTORI DI CONFONDIMENTO		
1.13	Sono stati identificati e tenuti in considerazione sia nel disegno che nell'analisi i più importanti fattori di confondimento potenziali [13]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
ANALISI STATISTICA		
1.14	Sono riportati gli intervalli di confidenza? [14]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: Valutazione globale dello studio		
2.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di errori sistematici o di fattori di confondimento? [15]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Inaccettabile, da scartare (0) ☐
2.2	Tenendo in conto le considerazioni di ordine clinico, la vostra valutazione della metodologia utilizzata e la potenza statistica dello studio, ritenete che ci sia una evidenza chiara di associazione tra esposizione ed esito?	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
2.3	I risultati di questo studio sono applicabili direttamente ai pazienti cui è rivolta questa linea guida?	SI ☐ NO ☐
2.4	Nota. Riassumere le conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave e citare le aree di incertezza evidenziate nei punti qui sopra.	

Note per la Checklist per Studi di Coorte

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

2. Questo si riferisce al "*selection bias*" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). È importante che i due gruppi selezionati per la comparazione siano il più simili possibile in tutte le caratteristiche, fatta eccezione per l'esposizione al fattore sperimentale o per la presenza di fattori prognostici specifici o di marcatori prognostici rilevanti per lo studio in oggetto.

3. Questo si riferisce al "*selection bias*" (errore sistematico nell'estrazione del campione dalla popolazione dovuto all'assenza di randomizzazione). Il tasso di partecipazione è definito come il rapporto tra il numero dei soggetti partecipanti allo studio ed il numero dei soggetti eleggibili, e dovrebbe essere calcolato separatamente per ogni braccio dello studio. Una differenza rilevante nel tasso di partecipazione tra i due bracci del studio indica che può essersi verificato un bias di selezione di grado significativo e che quindi i risultati dello studio dovrebbero essere considerati con molta cautela.

4. Se in un certo numero di soggetti eleggibili, specie se appartenenti al gruppo non esposto al fattore sperimentale, l'esito di interesse si verifica all'inizio dello studio, allora il risultato finale sarà soggetto al "*performance bias*" (un errore sistematico dovuto a differenze tra i due gruppi nel tipo di trattamenti - intesi in senso lato come terapie, procedure diagnostiche, procedure di follow-up, controlli o comunque esposizione a fattori diversi da quello oggetto di studio). Uno studio ben condotto tenterà di stimare la probabilità del *performance bias* e di tenerne conto nell'analisi dei dati tramite l'utilizzo di studi di sensibilità o di altri metodi.

5. Questo aspetto si riferisce al rischio di "*attrition bias*" (un bias dovuto alla perdita, "*attrition*", dei soggetti, prima del termine dello studio). Il numero di pazienti che escono prematuramente dallo studio (*dropout*) dovrebbe essere motivo di preoccupazione se il numero è molto alto. Per convenzione, una percentuale di soggetti "*dropout*" fino al 20% è ritenuta accettabile, ma negli studi osservazionali di lunga durata ci si può attendere una percentuale superiore. Il giudizio di degradare o rigettare lo studio per l'elevato numero di soggetti che lo hanno prematuramente interrotto deve tenere conto delle ragioni dei *dropout* e di valutare se i tassi di *dropout* sono comparabili tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti. Se nello studio vengono riportate le modalità con cui sono stati seguiti nel tempo i soggetti dopo l'uscita prematura dallo studio, questo può essere considerato come un indicatore di studio ben condotto.

6. Per considerare validi i risultati dello studio è essenziale che i partecipanti siano realmente rappresentativi della popolazione da cui provengono. È sempre possibile che i partecipanti che escono prematuramente dallo studio differiscano in qualche aspetto significativo da quelli che rimangono nello studio. In uno studio ben condotto si cercherà di identificare queste differenze, sia nel gruppo degli esposti che in quello dei non esposti. Questo aspetto si riferisce al rischio di "*attrition bias*" (un bias dovuto alla perdita, "*attrition*", dei soggetti, prima del termine dello studio). Ogni differenza non spiegata dovrebbe condurre ad utilizzare con cautela i risultati dello studio.

7. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Una volta arruolati nello studio i soggetti dovrebbero essere seguiti fino a che non si verifica l'esito o l'evento specificato. Ad esempio, in uno studio sugli effetti dell'esercizio fisico sulla mortalità per cause cardiovascolari negli uomini di mezza età, i partecipanti dovrebbero essere seguiti fino alla morte o fino al raggiungimento di una età prespecificata. Se gli esiti ed i criteri per misurarli non sono ben definiti, lo studio dovrebbe essere rifiutato.

8. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Se il valutatore è "in cieco" rispetto a quali soggetti sono esposti al fattore sperimentale e a quali non lo sono, la probabilità che i risultati siano esenti da errori sistematici è aumentata significativamente. Pertanto, gli studi in cui viene adottato questo accorgimento dovrebbero essere considerati di valore superiore a quelli in cui non lo è, o non lo è in misura adeguata.

9. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Il cieco non è possibile in molti studi. Al fine di valutare l'entità del rischio di bias di qualsiasi tipo, potrebbe essere utile comparare le modalità di valutazione degli effetti utilizzate nei due gruppi. Ad esempio: la frequenza con cui vengono effettuate le osservazioni nei gruppi, chi effettua le osservazioni, il grado di dettaglio e di completezza delle osservazioni. Se le modalità di valutazione degli effetti sono comparabili tra i due gruppi, i risultati possono esser considerati con maggiore fiducia.

10. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Un studio ben condotto dovrebbe riportare come è stato misurato il grado di esposizione ai fattori prognostici, o la loro presenza o la presenza di marcatori prognostici. Di qualsiasi tipo siano le misure utilizzate, dovrebbero comunque essere sufficienti a stabilire con chiarezza se i partecipanti hanno o non hanno ricevuto il fattore sperimentale e l'intensità di tale esposizione, o se hanno

o non hanno un particolare fattore o marcatore prognostico. Se le misure utilizzate sono attendibili e descritte in maniera chiara, la fiducia nella qualità dello studio dovrebbe aumentare.

11. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Le misure utilizzate per l'outcome primario dovrebbero essere riportate con chiarezza nello studio. Se le misure utilizzate per l'outcome non sono definite o se lo studio basa le sue conclusioni principali su outcome secondari, lo studio dovrebbe essere rifiutato. Negli studi in cui le misure dell'outcome sono soggettive, anche in parte molto limitata, dovrebbero essere riportate le evidenze che dimostrano che le misure utilizzate sono attendibili e sono state validate prima dell'utilizzo nel studio in oggetto.

12. Questo si riferisce al rischio di "*detection bias*" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). La fiducia nella qualità dei dati dovrebbe essere incrementata se il livello di esposizione al fattore sperimentale è stato misurato più di una volta nel corso dello studio. E' preferibile che la valutazione indipendente sia stata effettuata da più di un investigatore.

13. Un fattore di confondimento è la distorsione della relazione tra l'esposizione e l'esito, provocata da un altro fattore che è associato sia con l'esposizione che con l'outcome. La possibile presenza di fattori di confondimento è una delle ragioni principali per cui gli studi osservazionali non sono graduati come fonti di valore più elevato nella graduatoria delle fonti di evidenze. Il rapporto dello studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori di confondimento sono stati presi in considerazione, e come sono stati misurati o presi in esame nell'analisi dei dati. In base alla valutazione clinica si dovrebbe giudicare se sono stati presi in considerazione tutti i probabili fattori di confondimento. Se le misure utilizzate per valutare i fattori di confondimento sono considerate inadeguate, lo studio dovrebbe essere degradato o rifiutato, in base a quanto si ritiene grave il rischio di fattori di confondimento. Uno studio che non prende in considerazione la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere rifiutato.

14. Gli intervalli di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per differenziare uno studio non conclusivo da uno studio che non dimostra effetti. Gli studi che riportano un valore singolo senza misurazione della precisione dovrebbero essere considerati con estrema cautela.

15. Misurare la qualità metodologica complessiva dello studio utilizzando il seguente sistema:
- Elevata Qualità (++): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Poco o nessuno rischio di bias. Risultati difficilmente modificabili da ricerche future.
- Accettabile (+): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Alcuni difetti nello studio, con associato rischio di errori sistematici. Le conclusioni potrebbero essere modificate da studi futuri.
- Bassa qualità (0): o la maggioranza dei criteri non è soddisfatta, o difetti importanti correlati ad aspetti chiave del disegno dello studio. È probabile che le conclusioni verranno modificate da studi futuri.

	Checklist per Studi Caso-Controllo
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)	
ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:	
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE: Prima di completare questa checklist, considerare se il lavoro è rilevante relativamente al quesito chiave. Analizzare utilizzando PICO (Paziente/Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). SE NO elimina lo studio (dare ragione di seguito). SE SI completare la lista di controllo. Motivi per cui lo studio è stato scartato: a) non è rilevante per il quesito chiave b) altri motivi (specificare):	

Sezione 1: Validità Interna		
In uno studio Caso-Controllo ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
SELEZIONE DEI PAZIENTI		
1.2	Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.3	Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli [3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.4	Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)? [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.5	Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze [5]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.6	I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.7	E' asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
VALUTAZIONE		
1.8	Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi [8]	% ____ ☐ Non so ☐
1.9	Lo stato di esposizione è misurato in maniera standard, affidabile e valida? [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
CONFONDIMENTO		
1.10	I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐ NON APPLICABILE ☐
ANALISI STATISTICA		
1.11	Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza [11]	SI ☐ NO ☐

Sezione 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO		
2.1	Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento? [12]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Inaccettabile, da scartare (0) ☐
2.2	Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce?	SI ☐ NO ☐
2.4	Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.	

Note per la Checklist per Studi Caso-Controllo

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

2. I partecipanti allo studio possono essere scelti dalla popolazione target (tutti gli individui a cui potrebbero essere applicati i risultati dello studio), la popolazione di origine (un sottoinsieme definito della popolazione target da cui vengono selezionati i partecipanti), o da un pool di soggetti eleggibili (un gruppo ben definito e contato scelto dalla popolazione di origine). Se lo studio non include chiare definizioni della popolazione di origine deve essere rifiutato.

3. Tutti i criteri di selezione e di esclusione dovrebbero essere applicati allo stesso modo ai casi e controlli. In caso contrario si può introdurre un grado significativo di distorsione nei risultati dello studio.

4. Le differenze tra la popolazione eleggibile e i partecipanti sono importanti, in quanto possono influenzare la validità dello studio. Un tasso di partecipazione può essere calcolato dividendo il numero dei partecipanti allo studio per il numero di soggetti ammissibili. È più utile se calcolato separatamente per casi e controlli. Se il tasso di partecipazione è basso, o vi è una grande differenza tra i due gruppi, i risultati dello studio potrebbero essere invalidati a causa di differenze tra i partecipanti e non partecipanti. In queste circostanze, lo studio dovrebbe essere declassato, e rifiutato se le differenze sono molto grandi.

5. Anche se i tassi di partecipazione sono comparabili e accettabili, è ancora possibile che i partecipanti selezionati per fungere da casi o controlli possano differire da altri membri della popolazione di origine in qualche modo significativo. Uno studio caso-controllo ben condotto esaminerà i campioni dei non partecipanti tra la popolazione di origine per assicurare che i partecipanti costituiscano un campione realmente rappresentativo.

6. Il metodo di selezione dei casi è di importanza fondamentale per la validità dello studio. I ricercatori devono essere certi che i casi sono veramente casi, ma devono bilanciare questo con la necessità di garantire che i casi ammessi nello studio sono rappresentativi della popolazione eleggibile. I problemi coinvolti nella selezione dei casi sono complessi, e dovrebbero idealmente essere valutati da esperti nel progetto di studi caso-controllo. Se lo studio non fa commenti su come sono stati selezionati i casi, è probabilmente più sicuro rifiutarlo come fonte di evidenza.

7. Così come è importante assicurarsi che i casi sono veri casi, è importante assicurarsi che i controlli non abbiano l'esito in esame. I soggetti di controllo dovrebbero essere scelti in modo che le informazioni sullo stato di esposizione possa essere ottenuta o valutata in modo simile a quello utilizzato per la selezione dei casi. Se i metodi di selezione dei controlli non sono descritti, lo studio dovrebbe essere respinto. Se si utilizzano diversi metodi di selezione per i casi e controlli lo studio dovrebbe essere valutato da un esperto nel progetto di studi caso-controllo.

8. Se c'è una possibilità che la valutazione dei casi possa essere influenzata dalla conoscenza dello stato di esposizione, la valutazione di qualsiasi associazione rischia di avere un bias. Uno studio ben condotto dovrebbe tenere conto di questo nella fase di progettazione.

9. Le misure di outcome primari utilizzate devono essere chiaramente indicate nello studio. Se le misure di outcome non sono indicate, oppure lo studio basa le sue conclusioni sui risultati secondari, lo studio dovrebbe essere respinto. Qualora le misure di outcome richiedano un certo grado di soggettività, andrebbe dimostrato che le misure utilizzate sono affidabili e che sono state convalidate prima del loro utilizzo nello studio.

10. Il confondimento è la distorsione di un legame tra l'esposizione e l'esito dovuta ad un altro fattore che è associato sia all'esposizione che all'esito. L'eventuale presenza di fattori di confondimento è uno dei principali motivi per cui gli studi osservazionali non sono più ben valutati come fonte di prova. Lo studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori confondenti sono stati considerati, e il modo in cui sono stati valutati nell'analisi. Un giudizio clinico dovrebbe essere applicato per valutare se tutti i probabili fattori confondenti sono state considerati. Se le misure utilizzate per affrontare il confondimento sono considerate insufficienti, lo studio dovrebbe essere declassato o respinto. Uno studio che non affronta la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere respinto.

11. I limiti di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per distinguere tra uno studio inconcludente e uno studio che non mostra alcun effetto. Gli studi che riportano un singolo valore, senza valutazione della precisione, devono essere trattati con estrema cautela.

12. Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando il seguente schema come guida: alta qualità (++): La maggior parte dei criteri sono soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. È improbabile che i risultati cambieranno con ulteriori ricerche. Accettabile (+): La maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias, le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi. Bassa qualità (0): o la maggior parte dei criteri non soddisfatti, o difetti significativi nella progettazione di studio. Conclusioni che possono cambiare alla luce di ulteriori studi.

Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica

Da SIGN e basata sul lavoro del gruppo di ricerca QUADAS2 presso l'Università di Bristol (http://www.bris.ac.uk/quadas/).

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)

ARGOMENTO LINEA GUIDA:	QUESITO CLINICO:

Checklist completata da:

PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA:
1. Lo studio è davvero uno studio dell'accuratezza diagnostica? Dovrebbe confrontare un test diagnostico specifico con un altro, e non un documento generale o un commento sulla diagnosi.
2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON È RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE È RILEVANTE completa la checklist.

Motivo del rifiuto: 1. Documento non pertinente alla domanda chiave ☐ 2. Altro motivo ☐ (specificare):

Sezione 1: Selezione dei partecipanti		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
1.1	È stata arruolata una sequenza consecutiva o una selezione casuale di pazienti [1]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.2	È stato evitato un disegno di studio caso-controllo [2]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
1.3	Sono state evitate esclusioni inappropriate [3]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Applicabilità		
1.4	I pazienti inclusi e il contesto clinico corrispondono al quesito clinico [4]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Sezione 2: *Index test* (test indice)		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
2.1	I risultati del test indice vengono interpretati senza conoscere i risultati del *reference standard* [5]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
2.2	Se viene utilizzata una soglia, questa è stata specificata in anticipo [6]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Applicabilità		
2.3	Il test indice, il suo utilizzo e la sua interpretazione sono simili a quelli utilizzati nella pratica clinica con la popolazione target della linea guida [7]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Sezione 3: *Reference Standard*		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
3.1	È probabile che il *reference standard* identifichi correttamente la condizione target [8]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
3.2	I risultati del *reference standard* vengono interpretati senza conoscere i risultati del test indice [9]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Applicabilità		
3.3	La condizione target definita dal *reference standard* corrisponde a quella rilevata nella popolazione target della linea guida [10]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Sezione 4: Flusso e tempi dello studio		
Rischio di bias		
In uno studio diagnostico ben condotto…		***Lo studio lo fa?***
4.1	C'è un intervallo appropriato tra il test dell'indice e lo standard di riferimento [11]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
4.2	Tutti i pazienti ricevono lo stesso reference standard [12]	SI ☐ NO ☐

		Non so ☐
4.3	Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati inclusi nell'analisi [13]	SI ☐ NO ☐ Non so ☐
Sezione 5: Valutazione globale dello studio		
5.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di bias? [14]	Alta qualità (++) ☐ Accettabile (+) ☐ Inaccettabile, da scartare (0) ☐
5.2	Qual è la tua valutazione dell'applicabilità di questo studio alla nostra popolazione target?	Direttamente applicabile ☐ Qualche problema di adattabilità ☐ (spiegare nelle note seguenti)
5.3	Note. Riassumere le conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave.	

Note per la Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica

1. Gli studi dovrebbero arruolare tutti i pazienti eleggibili sospettati di avere la condizione target durante un periodo specificato, oppure un campione casuale di tali pazienti. Il punto essenziale è che gli investigatori non dovrebbero avere la libertà di scelta su quali singoli pazienti sono o non sono inclusi.
2. Esistono prove del fatto che gli studi che confrontano i pazienti con malattia nota con un gruppo di controllo senza la condizione tendono a esagerare l'accuratezza diagnostica.
3. Esclusioni inappropriate possono comportare sopravvalutazioni (ad esempio escludendo pazienti "difficili da diagnosticare") o sottostime (ad esempio escludendo pazienti con "campanelli di allarme" che suggeriscono la presenza di malattia) del grado di accuratezza diagnostica.
4. I pazienti inclusi nello studio devono corrispondere alla popolazione target della linea guida in termini di gravità della condizione target, caratteristiche demografiche, presenza di diagnosi differenziale o comorbilità, impostazione dello studio e protocolli di test precedenti.
5. Questo è simile al problema dell'"accecamento" negli studi di intervento. Il test indice deve sempre essere eseguito prima o da un distinto investigatore senza alcuna conoscenza dell'esito del *reference standard*.
6. Un bias può essere introdotto se viene impostato un livello di soglia successivamente alla raccolta dei dati. Qualsiasi soglia minima deve essere specificata all'inizio dello studio.
7. Le variazioni nella tecnologia, nell'esecuzione o nell'interpretazione del test (ad es. l'uso di una frequenza del trasduttore ad ultrasuoni più elevata) possono influenzare le stime dell'accuratezza diagnostica.
8. Le stime dell'accuratezza del test si basano sul presupposto che lo standard di riferimento sia sensibile al 100% (= diagnostica con precisione la condizione target).
9. Questo è simile alla domanda 2.1, ma in questo caso si tratta di assicurarsi che il *reference standard* venga applicato senza alcuna conoscenza preliminare dell'esito dei test precedenti.
10. La definizione della condizione target utilizzata durante il test del *reference standard* può differire da quella utilizzata in setting diversi; ad esempio, i livelli di soglia utilizzati nelle colture di laboratorio possono differire.
11. Il test indice e il *reference standard* devono essere eseguiti il più vicino possibile nel tempo, altrimenti i cambiamenti nelle condizioni del paziente potrebbero invalidare i risultati.
12. In alcuni casi la scelta del *reference standard* può essere influenzata dall'esito del test indice o dall'urgenza della necessità di diagnosi. L'uso di diversi standard di riferimento può portare a sovrastimare sia la sensibilità che la specificità.
13. Non includere tutti i pazienti nell'analisi può portare a bias in quanto potrebbero esserci alcune differenze sistematiche tra quelli persi al follow-up e quelli analizzati.
14. Valutare la qualità metodologica complessiva dello studio, utilizzando come guida quanto segue: **Alta qualità** (++): Maggioranza dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. È improbabile che i risultati vengano modificati da ulteriori ricerche. **Accettabile** (+): la maggior parte dei criteri è stata soddisfatta. Presenza di alcuni difetti nello studio con un associato rischio di bias, le conclusioni possono cambiare alla luce di ulteriori studi. **Bassa qualità** (0): la maggior parte dei criteri non è soddisfatta o presenza di difetti significativi relativi

agli aspetti chiave della progettazione dello studio. Le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi.

APPENDICE 3: Tabelle delle Evidenze

Capitolo 1 – PICO 1, 2, 3, 4								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Zhang 2018 [1]	Revisione sistematica (RS). Studi inclusi: n=37; disegno: case report / case series	2+	Pazienti con carotid web sintomatico, N=158	Endoarterectomia	Terapia medica	Stroke	56% di ricorrenza di stroke ad un intervallo medio di 12 mesi per la terapia medica, 0%, ad un intervallo medio di 14 mesi, per la Endoarterectomia	
Volkers 2017 [2]	RS Studi inclusi: n=3; disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi sintomatica, N=1.969	Endoarterectomia	Angioplastica	Stroke o morte	159 pazienti nel periodo periprocedurale (rischio cumulativo 8.1%) e 270 pazienti nel periodo post procedurale (tasso 4.8/100 person-years).	
Orrapin 2017 [3]	RS Studi inclusi: n=3; disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica, N=6.343	Endoarterectomia	Terapia medica	Rischio di stroke ischemico ipsilaterale a 5 anni	• pazienti con stenosi < 30% stenosi (N = 1746, risk ratio (RR) 1.27 (IC 95% 0.80 - 2.01) • pazienti con stenosi 30% - 49% (N = 1429, RR 0.93, IC 95% 0.62 - 1.38) • pazienti con stenosi 50% - 69% (N = 1549, RR	

							0.84, 95% CI 0.60 - 1.18) • pazienti con stenosi 70% - 99% senza near-occlusion (N = 1095, RR 0.47, 95% CI 0.25 - 0.88) • pazienti con near-occlusions (N = 271, RR 1.03, IC 95% 0.57 - 1.84)	
Cheng 2018 [4]	MA Studi inclusi: n=35; disegno: studi clinici retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e occlusione carotide controlaterale (CCO) N=47.396	Endoarterectomia	Terapia Medica	Rischio di stroke ischemico e morte immediato e a 5 anni	I pazienti con CCO hanno un rischio più elevato di presentare una stenosi carotidea sintomatica (OR=1.20; CI 95%=1.11-1.31) e di soffrire di complicanze ischemiche cerebrali nell'immediato post-operatorio (OR=1.63; CI 95%=1.31-1.94). Non è emersa, invece, nessuna differenza significativa in termini statistici rispetto a tasso di mortalità peri-operatoria (OR=1.40; CI 95%=0.99-1.98) e sopravvivenza libera da ictus (OR=1.06; CI 95%=0.79-1.40) a 5 anni di follow-up	

de Vries 2017 [5]	MA Studi inclusi: n=17; disegno: 5 RCT e 12 studi di coorte	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=411.118	Endoarterectomia	Angioplastica	Costi	No differenza statistica di costi nell'immediato e dopo un anno di follow-up	
Rantner 2017 [6]	MA Studi inclusi: n=4; disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=4.138	Endoarterectomia entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Endoarterectomia oltre 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Stroke	A fronte di un tasso crudo di ictus del 3.3% in 2045 EAC per stenosi sintomatica, lo stroke rate era del 1.3% nei pazienti trattati nella prima settimana dall'insorgenza dei sintomi e del 3.6% in quelli che venivano trattati dopo la prima settimana ($p < 0.05$)	
Murphy 2019 [7]	MA Studi inclusi: n=25; disegno: RCT, RS, studi coorte	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N= 24.272	Endoarterectomia nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica	Terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica	Stroke e morte	La chirurgia è più sicura della terapia medica nel ridurre il numero di nuovi eventi avversi a 5 anni di follow-up	
Milgrom 2018 [8]	RS e MA Studi inclusi: n=13; disegno: 1 RCT e 12 studi osservazionali	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=5.751	Endoarterectomia entro 48 ore dall'esordio dei sintomi	Endoarterectomia oltre 48 ore dall'esordio dei sintomi	Stroke, TIA, IMA, morte	EAC eseguita oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi riduce significativamente il rischio di ictus post-procedurale rispetto all'intervento eseguito entro le 48 ore (3.2% vs 6.6%; OR: 2.19; CI 95%: 1.46-3.26; $p<0.001$). Nessuna differenza significativa, invece,	

							è stata notata trai i due gruppi per quanto riguarda il tasso di morte (OR: 1.55; CI 95%: 0.81-2.96; p=0.19), di TIA (OR: 1.33; CI 95%: 0.55-3.19; p=0.52) o di IMA (OR: 1.33; CI 95%: 0.41-4.33; p=0.64) postoperatori	
Meershoek 2019 [9]	MA Studi inclusi: n=11; disegno: esclusi case report	2+	Pazienti con near occlusion carotidea N=703	Endoarterectomia	Terapia Medica	Stroke e Morte	Il tasso di stroke e morte era significativamente più alto nei pazienti trattati con terapia medica ottimale (4.9%) rispetto a quelli trattati con EAC (1.8%; OR:1.65; CI 95%:1.30-24.45; p=0.021).	Va considerato come i gruppi di popolazione fossero tutt'altro che omogenei: i pazienti trattati con EAC più frequentemente (p<0.001) avevano come condizione neurologica di base un TIA, mentre quelli trattati con terapia medica un ictus (p<0.001); un bias di selezione (non della metanalisi in sé, ma degli studi che analizza) che necessariamente va considerato nel giudicare i risultati

Abreu 2017 [10]	RS e MA Studi inclusi: n=41; osservazionali	2+	Pazienti con stenosi carotidea N=28.956	Endoarterectomia associata a attento controllo pressorio perioperatorio	Endoarterectomia non associata a attento controllo pressorio perioperatorio	Sindrome da riperfusione cerebrale	L'incidenza riportata è estremamente variabile (0-2.1%); l'attento controllo dei valori di pressione arteriosa sistemica nel perioperatorio siano altamente efficaci nel prevenire l'insorgenza della sindrome ($p<0.001$)	La bassa qualità, non della metanalisi in sé, ma degli studi che analizza va considerato nel giudicare i risultati
Best 2016 [11]	RS e MA Studi inclusi: n=28; disegno: studi prospettici	2++	Pazienti con stenosi carotidea N=10.704	Doppler transcranico positivo per microemboli nella valutazione preoperatoria	Doppler transcranico negativo per microemboli nella valutazione preoperatoria	Stroke, TIA	La possibilità di sviluppare sintomi cerebrali era del 7.1% (95% CI 5-10.1) nei pazienti con transcranico positivo e del 1.2% (95% CI 0.6-2.5) in quelli con transcranico negativo	
Serra 2018 [12]	RS e MA Studi inclusi: n=22 nella RS e 0 nella MA; disegno: review, RCT, osservazionali	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N= Non descritto	Endoarterectomia entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Endoarterectomia oltre 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Stroke, Morte	pur non essendo disponibili dati incontrovertibili, gli elementi noti sono tali da consigliare di trattare queste lesioni tra i 2 e i 7 giorni dalla comparsa dei sintomi	
Zielinska-Turek 2018 [13]	RS Studi inclusi: n=13; disegno: osservazionali, esclusi studi su minori, su	2+	Pazienti con stenosi carotidea N=1.097	Livello alto di metalloproteinasi sieriche nella valutazione preoperatoria	Livello basso di metalloproteinasi sieriche nella valutazione preoperatoria	Sintomi cerebrovascolari	Il livelli sierici di MMP9 sono risultati significativamente più alti nei pazienti che hanno sviluppato sintomi	

	animali e studi ex-vivo						correlabili alla lesione carotidea	
Xin 2019 [14]	MA Studi inclusi: n=4; disegno: studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e occlusione carotide controlaterale (CCO) N=6.252	Endoarterectomia	Angioplastica	Rischio di stroke, TIA, IMA e morte a 30 giorni	Endoarterectomia più efficace nel ridurre il rischio di morte a 30 giorni, OR 0.476, 95% CI 0.306–0.740, P=0.001; no differenze in termini di stroke (risk difference 0.002, 95% CI –0.007-0.011; P=0.63), IMA (RD 0.003, 95%CI –0.002-0.008; P=0.301) e TIA (RD 1.059, 95%CI (–0.188-5.964; P=0.948).	
Schmid 2017 [15]	Studio di coorte	2++	Tutte le procedure di endoarterectomia carotidea effettuate tra il 2009 e il 2014 (N=142.074)	endoarterectomia carotidea	non applicabile	stroke o morte	1.8% delle donne e 1.9% degli uomini Età avanzata: RR per 10-year increase: 1.19; IC 95%, 1.14–1.24). Sesso: RR 1.01; IC 95%, 0.93–1.10)	
Kragsterman 2018 [16]	Studio di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=6.814	Endoarterectomia entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Endoarterectomia oltre 7 giorni dall'esordio dei sintomi	Stroke	i pazienti operati precocemente presentavano un tasso di recurrent stroke significativamente più basso (21% vs 31%, p<0.01)	
Essat 2018 [17]	RS di studi osservazionali	2+	Pazienti con stenosi carotidea sottoposti a rivascolarizzazione	Endoarterectomia, stenting	Non applicabile	Patient-reported outcome measures (PROMs) utilizzati per valutare la	Nel complesso, la valutazione psicometrica di tutti i PROM inclusi è	

						qualità di vita nei pazienti con CAS sottoposti a rivascolarizzazione.	stata valutata come scarsa all'interno della popolazione con stenosi carotidea sottoposta a rivascolarizzazione.	

Nota: Per lo studio Texakalidis 2018 (World Neurosurg. 2018;116:444–450.e1) si rimanda alla tabella del Capitolo 9, mentre per lo studio Hajibandeh 2018 (Anaesthesia. 2018;73(10):1280–1289) si rimanda alla tabella del Capitolo 6 – PICO 1.

Riferimenti bibliografici

1. Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. A Systematic Literature Review of Patients With Carotid Web and Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(12):2872–2876.
2. Volkers EJ, Greving JP, Hendrikse J, et al. Body mass index and outcome after revascularization for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 2017;88(21):2052–2060.
3. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081. Published 2017 Jun 7.
4. Cheng W, Lu H, Hu Y. Influence of Contralateral Carotid Occlusion on Outcomes After Carotid Endarterectomy: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(10):2587–2595.
5. de Vries EE, Baldew VGM, den Ruijter HM, et al. Meta-analysis of the costs of carotid artery stenting and carotid endarterectomy. Br J Surg. 2017;104(10):1284–1292.
6. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, 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 Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017;48(6):1580–1587.
7. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, et al. Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovasc Surg. 2019;57(2):199–211.
8. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56(5):622–631.
9. Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al; NEON study group. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion. Br J Surg. 2019;106(6):665–671.
10. Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al. Intracerebral hemorrhage as a manifestation of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization: systematic review and meta-analysis. ActaNeurochir (Wien). 2017;159(11):2089–2097.
11. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J VascEndovascSurg. 2016;52(5):565–580.
12. Serra R, Barbetta A, Fugetto F, Licastro N, Aprea G, Petrella G, et al. Emergent treatment of carotid stenosis: an evidence-based systematic review. Minerva Chir 2018;73:505-11.
13. Zielinska-Turek J, Dorobek M, Turek G, Barcikowska-Kotowicz M. MMP-9 and/or TIMP as predictors of ischaemic stroke in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic stenosis of carotid artery treated by stenting or endarterectomy - A review. NeurolNeurochir Pol. 2018;52(5):555-561.
14. Xin WQ, Zhao Y, Ma TZ, et al. Comparison of postoperative results between carotid endarterectomy and carotid artery stenting for patients with contralateral carotid artery occlusion: A meta-analysis. Vascular. 2019;27(6):595–603.
15. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al. Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004764. Published 2017 Mar 13.
16. Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, et al. Editor's Choice - Effect of More Expedited Carotid Intervention on Recurrent Ischaemic Event Rate: A National Audit. Eur J VascEndovasc Surg. 2018;56(4):467–474.

Capitolo 2 – PICO 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Rerkasem 2020[1]	RS Studi inclusi: N=3 RCT	1++	Pazienti con TIA o minor stroke secondari a stenosi carotidea entro 6 mesi da evento (N=6.343)	EAC associata alla terapia medica ottimale	Terapia medica ottimale	• Ictus e morte procedurale • Ictus ipsilaterale	• < 2 settimane HR 1.00 • 2-4 settimane HR 1.22 (0.78-1.90) • 4-12 settimane HR 1.14 (0.77-1.68) • > 12 settimane HR 1.28 (0.84-1.95	• Aumento rischio in pazienti con lesione ischemica ampia o sintomi instabili • Maggiore beneficio se EAC <2 settimane in pazienti neurologicamente stabili
Savardekar 2019[2]	RS Studi inclusi: N=24 Retrospettivi N=16 Prospettici N=6 Metanalisi N=1 RCT	1++	Pazienti con TIA, c-TIA, ictus, SIE o amaurosi fugace	EAC entro 48 ore	EAC oltre 48 ore	• Ictus e morte a 30 giorni (N=11) • Ictus/infarto miocardico acuto/ morte a 30 giorni (N= 5) • TIA/ictus/morte a 30 giorni (N=1) • Ictus/morte/mRS a 30 giorni (N=1) • Ictus/morte/variazione NIHSS a 30 giorni (N=2) • ictus/infarto miocardico acuto/TIA/morte a 30 giorni (N=1) • Morte/ictus intraospedaliero (N=2)	• N=15 studi con percentuali di outcome a favore di EAC <48 ore (2-10%) • N=9 studi con percentuali di outcome sfavorevoli a EAC <48 ore (7.1-20%)	• Outcome migliore se evento indice è TIA ed intervento entro 48 ore • Timing ottimale per ictus è 7 giorni ma necessaria un’accurata selezione dei pazienti da avviare alla chirurgia precoce

						• Ictus/infarto miocardico/TIA/ emorragia cerebrale/ restenosi/ complicanze ferita/paralisi nervi cranici (N=1)		
Milgrom 2018[3]	RS Studi inclusi: N=12 studi di coorte N=1 RCT	1++	Pazienti con ictus o TIA sottoposti a trattamento di rivascolarizzazione carotidea N=5385 (EAC) N=366 (STC)	EAC o STC entro 48 ore da evento	EAC o STC dopo oltre 48 ore da evento	• Ictus ipsilaterale e morte (primario) • TIA e infarto miocardico acuti (secondari) entro 30 giorni	• Ictus ipsilaterale OR 2.19 (IC 95%, 1.46-3.26) • Morte OR 1.55, (IC 95%, 0.81-2.96) • TIA OR 1.33, (IC 95%, 0.55-3.19) • Infarto miocardico acuto OR 1.33, (IC 95%, 0.41-4.33)	• Maggior rischio recidiva se EAC <48 ore • Analisi per sottogruppi non significativa per STC a causa della scarsa numerosità del campione
Rantner 2017[4]	RS Studi inclusi: N= 4 RCT	1++	Pazienti sottoposti a EAC (N=2045 EAC) oppure a STC (N=2093) per stenosi carotidea sintomatica ≥50%	EAC o STC entro 7 giorni da evento	EAC o STC dopo oltre 7 giorni da evento	• Ictus o morte a 30 giorni	• EAC adjusted risk ratio 6.7 (IC 95%, 2.1-21.9) • STC adjusted risk ratio 2.0 (IC 95%, 1.5-2.7)	• EAC più sicura rispetto a STC nel timing studiato • Dato ancora più significativo se si considerano solo gli ictus fatali o disabilitanti
De Rango 2015[5]	RS Studi inclusi: N=14 studi di coorte (EAC) N= 5 studi di coorte (STC)	2++	Pazienti con TIA o ictus sottoposti ad EAC (N=1036) oppure a STC (N=187)	EAC o STC entro 48 ore da evento	EAC o STC dopo oltre 48 ore da evento	• Ictus e morte entro 30 giorni	• **EAC** *RR ictus* 5.3% (IC 95%, 2.8–8.4) *RR Ictus e morte* 5.7% (IC 95%, 3.7–8.2) • **STC** *RR ictus* 2.1% (IC 95%, 1.2–3.2)	• Se TIA evento indice **EAC** *RR ictus* 2.7% *RR ictus/morte* 2.8% **STC** *RR ictus* 2.1% *RR ictus/morte* 3.4%

							RR Ictus e morte 5.4% (IC 95%, 2.7–9.1)	• Se ictus evento indice **EAC** *RR ictus* 8.0% *RR ictus/morte* 8.4% **STC** *RR ictus* 7.9% *RR ictus/morte* 7.9%
Rantner 2013[6]	RS Studi inclusi: N=3 RCT	1++	Pazienti con TIA o ictus sottoposti a STC (N=1434) oppure ad EAC (N=1405)	STC entro 7 giorni da evento	EAC entro 7 giorni da evento	• Ictus o morte • Ictus disabilitante o morte • Qualsiasi ictus entro 30 giorni	• RR ictus o more 3.79 (IC 95%, 1.1-13.1) • RR ictus disabilitante o morte 6.4 (IC 95%, 0.8-51.0) • RR qualsiasi ictus 3.79 (IC 95%, 1.1-13.1)	• Risultati non variano se corretti per età, evento indice o sesso • RR più bassi se trattamenti eseguiti tra 8 e 14 giorni oppure oltre i 14 giorni
Pini 2020[7]	RS Studi inclusi: N=16 studi di coorte	2++	Pazienti con ictus sottoposti a EAC per stenosi carotidea ≥50%	EAC entro 48 ore	EAC entro 14 giorni	• Ictus • Ictus o morte entro 30 giorni	• **EAC < 48 ore** Ictus 7.4% (IC 95%, 3.7-11.2) Ictus o morte 7.9% (IC 95%, 4.0-11.8) • **EAC < 14 giorni** Ictus 4.5% (IC 95%, 2.8-6.3) Ictus o morte 5.4% (IC 95%, 3.4-7.4)	• Infarto nei territori di confine incrementa il rischio (OR: 6.0; IC 95%, 1.1-32.0): dato su 2 studi (N=180) • Ampia lesione ischemica e deterioramento clinico conferiscono maggior rischio
Bazan 2015[8]	COORTE	2+	Pazienti con TIA o ictus sottoposti ad EAC (N=135) o STC (N=30) entro 15 giorni	EAC o STC dopo trombolisi endovenosa (N=31)	EAC o STC non preceduta da trombolisi endovenosa (N=134)	• Ictus, infarto miocardico e morte • Complicanze emorragiche a 30 giorni	• Ictus, infarto miocardico e morte a 30 giorni 4.5%	• Timing medio 2.6 giorni da evento • Trombolisi endovena non conferisce rischi maggiori

Capoccia 2011[9]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC entro 12 giorni (N=62)	EAC entro 6 ore da evento	EAC eseguita oltre 6 ore da evento	• Morte per cause neurologiche • Miglioramento o peggioramento NIHSS • Recidiva ischemica o complicanza emorragica cerebrale a 30 giorni	• Nessuna morte, peggioramento neurologico o recidiva ischemica	• Pazienti con NIHSS ≥8 erano quelli con miglioramento clinico più evidente • Presenti rigidi criteri di esclusione
Fereydooni 2019[10]	RS Studi inclusi: N=19 studi di coorte	2++	Pazienti con crescendo TIA (N=531)	EAC entro 24 ore	EAC oltre 24 ore	• Ictus e morte a 30 giorni	• cOR EAC entro 24 ore versus EAC oltre 24 ore 0.95 (IC 95%, 0.4-2.2)	• Collaborazione con neurologo vascolare fondamentale • Caratterizzazione precoce della placca (US) e di eventuali lesioni ischemiche cerebrali (RM)
Marnane 2011[11]	COORTE	2++	Pazienti con ictus ischemico (N=314)	Pazienti con stenosi carotidea	Pazienti senza stenosi carotidea	• Recidiva di ictus entro 72 ore, 7 e 14 giorni da evento indice	• adjusted HR a 72 ore 36.1 (IC 95%, 1.6–837.5) • HR a 7 giorni 9.1 (IC 95%, 1.1–79.2) • HR a 14 giorni 4.6 (IC 95%, 0.9–22.8)	• Ricorrenza ictus più elevata nelle prime 72 ore per cui una precoce rivascolarizzazione carotidea è utile nei pazienti ad alto rischio di recidiva
Tsantilas 2015[12]	RS Studi inclusi: N=10 studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica (N=2634)	Non applicabile	Non applicabile	• Recidiva di ictus dopo l'evento indice	• Recidiva a 2-3 giorni 6.4% (1.5-23.8) • Recidiva a 7 giorni 19.5% (12.7-28.7) • Recidiva a 14 giorni 26.1% (20.6-32.5)	I pazienti con stenosi carotidea sintomatica sono quindi ad altissimo rischio di ictus definitivo

Batchelder 2019[13]	RS Studi inclusi: N=10 RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica (N=2839)	EAC	STC	• Ictus e morte a 30 giorni	• STC rispetto a EAC entro 7 giorni OR 3.4 (IC 95%, 1.01-13.1) • STC rispetto a EAC tra 8-14 giorni OR 2.42 (IC 95%, 1.0-5.7)	• Restenosi più frequente in STC (10%) ma non associata ad ictus ipsilaterale contrariamente a restenosi dopo EAC (OR 3.87 IC 95%, 1.96-7.67) • Nuove lesioni ischemiche più frequenti in STC (52% vs 17%) ed associate a sintomatologia (23% vs 9%))

LEGENDA: **RS** *revisione sistematica;* **EAC** *endoarterectomia carotidea;* **mRS** *scala modificata di Rankin;* **NIHSS** *scala per lo stroke del National Institute of Health;* **STC** *stenting carotideo;* **c-TIA** *crescendo TIA;* **SIE** *stroke-in-evolution*

Riferimenti bibliografici

1. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. "Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis". Cochrane Database Syst Rev. 2020;9:CD001081.
2. 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-E225.
3. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. "Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease". Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56:622-631.
4. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, Hendrikse J, Halliday A, Gregson J, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Mas JL, Brott TG, Fraedrich G; Carotid Stenosis Trialists' Collaboration. "Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials". Stroke. 2017;48:1580-1587.
5. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. "Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks". Stroke. 2015;46:3423-36.
6. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. "The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms". J Vasc Surg. 2013;57:619-626.
7. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Dieng M, Fronterrè S, Gallitto E, Mascoli C, Stella A, Gargiulo M. "Is size of infarct or clinical picture that should delay urgent carotid endarterectomy? A meta-analysis". J Cardiovasc Surg (Torino) 2020;61:143-148.
8. Bazan HA, Zea N, Jennings B, Smith TA, Vidal G, Sternbergh WC 3rd. "Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke". J Vasc Surg. 2015;62:1529-38.

9. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. "Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events". J Vasc Surg. 2011;53:622-7.
10. Fereydooni A, Gorecka J, Xu J, Schindler J, Dardik A. "Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting for Patients With Crescendo Transient Ischemic Attacks: A Systematic Review". JAMA Surg. 2019;154:1055-1063.
11. Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, Dolan E, Duggan J, Williams D, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. "Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy". Neurology. 2011;77:738-43.
12. Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, Zimmermann A, Eckstein HH. "Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review". J Cardiovasc Surg (Torino). 2015;56:845-52.
13. Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. "Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomized Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy". Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58:479-493.

Capitolo 2 – PICO 2								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore /i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Azzini 2016[1]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad IVT N=34	EAC dopo IVT	IVT	• mRS 30 giorni • mRS 3 mesi • morte • complicanze emorragiche	mRS≤2 a 3 mesi 66.6%	N=22 sottoposti ad EAC entro 48 ore
Bazan 2015[2]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad EAC o STC N=165	EAC o STC dopo IVT	EAC o STC	• Ictus, infarto miocardico e morte a 30 giorni • Complicanze emorragiche	• Ictus, infarto miocardico e morte a 30 giorni 9.7% vs 4.5% (no IVT)	• Trattamento sicuro dopo trombolisi in pazienti con NIHSS<10 • N=17 trattati entro 72 ore • N=6 sottoposti a STC
Fortin 2020[3]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad EAC N=169	EAC dopo IVT	EAC	• Ictus e morte a 30 giorni • Ematoma cervicale ed emorragia intracranica	• Ictus e morte a 30 giorni 11.1% vs 6.3% (no IVT) • Ematoma cervicale 3.7% vs 2.1% • Emorragia intracranica 3.7% vs 2.1%	• N=16 sottoposti ad EAC entro 14 giorni • Ictus gestiti da “vascular center” hanno meno ritardo nel trattamento
Ijäs 2018[4]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC N=128	EAC dopo IVT	EAC	• Ictus, infarto miocardico, complicanze emorragiche e sindrome da iperperfusione a 30 giorni • mRS e mortalità a 3 mesi	• Fumo associato ad ictus procedurale (OR, 21.82; IC 95%, 1.08–439.58) • Tendenza alla sindrome da iperperfusione in operati entro	• N=27 sottoposti ad EAC entro 48 ore • N=87 sottoposti ad EAC entro 14 giorni • 5.5% ricorrenza ictus in attesa di EAC

							48 ore (20% vs 6.5%)	• Outcome non differiscono
Koraen-Smith 2014[5]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC o STC dopo IVT N=79	EAC o STC dopo IVT	EAC o STC (mediana da evento 9 giorni)	• Ictus e morte a 30 giorni • Complicanze emorragiche locali ed intracraniche	• Ictus e morte a 30 giorni 3.8% vs 2.5% (no IVT) • Reintervento per sanguinamento in sede di operazione 3.8% vs 3.3%	• N=6 sottoposti a STC • N=3 sottoposti ad EAC entro 48 ore • N=50 sottoposti ad EAC entro 14 giorni • Nessuna emorragia cerebrale o lesione dei nervi cranici
Gunka 2017[6]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC N=93	EAC entro 14 giorni dopo IVT	EAC	• Ictus e morte a 30 giorni • Complicanze emorragiche locali ed intracraniche	• Ictus e morte a 30 giorni 7.7% vs 5.0% (no IVT)	• Nessuna complicanza emorragica • mRS≤2 a 3 mesi 84.6% • N=6 trattati entro 24 ore, di cui 4 occlusioni
Vellimana 2014[7]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC N=142	EAC dopo IVT (mediana 3 giorni)	EAC (mediana 18 giorni)	• Emorragia cerebrale sintomatica	• IVT fattore rischio indipendente OR 26.8 (IC 95%, 1.22-1437.2)	• Timing e media della pressione arteriosa media nelle prime 48 ore non correlano con rischio
Leseche 2012[8]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad EAC N=27	EAC entro 14 giorni da IVT	EAC	• Ictus, infarto miocardico e morte a 30 e 90 giorni • mRS a 90 giorni	• Nessun evento ad eccezione di 1 infarto miocardico non-fatale • mRS≤2 a 3 mesi 100%	• Mediana intervento 6 giorni
Yong 2013[9]	REVISIONE SISTEMATICA (RS)	2+	Pazienti sottoposti ad EAC dopo IVT/IAT N=77	EAC dopo IVT/IAT	Non applicabile	• Emorragia intracranica a 30 giorni	• Emorragia intracranica 3% • Morbidità 4% • Mortalità 0%	• 3 studi includono IAT

	Studi inclusi N=10 studi osservazionali					• Morbidità a 30 giorni • Mortalità a 30 giorni		• Mediana timing CEA da IVT tra 5.5 e 14 giorni • Morbidità data da complicanze locali e non da recidiva
McPherson 2001[10]	CASE REPORT	3	Pazienti sottoposti ad EAC dopo IVT N=2	EAC entro 24 ore da IVT	Non applicabile	• Complicanze perioperatorie • Complicanze a lungo termine	• Nessuna complicanza peri e post-operatoria • Buon outcome a lungo termine in entrambi i pazienti	
Sallustio 2012[11]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad IVT N=6	STC entro 24 ore da IVT	IVT	• Recidiva ictus a 3, 6, 12 mesi • Pervietà stent a 3 e 12 mesi • NIHSS e mRS a 12 mesi	• Nessuna complicanza emorragica • 1 recidiva di ictus a 4 mesi per riscontro FA • 100% pervietà stent	
Son 2014[12]	COORTE	2-	Pazienti con ictus e stenosi carotidea N=22	STC e trombolisi/tromboaspirazione intracranica	non applicabile	• NIHSS alla dimissione • mRS a 3 mesi • complicanze post operatorie	• Nessuna ricorrenza né reocclusione • Nessuna emorragia cerebrale • mRS≤2 a 3 mesi 80%	
Beneš 2014[13]	CASE-REPORT	3	Pazienti con occlusione carotidea extracranica dopo IVT N=2	EAC entro 6 ore	Non applicabile	• NIHSS e mRS alla dimissione	• Reocclusione con mRS 4 alla dimissione in 1 paziente	
Deiana 2020[14]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti a IVT N=11	EAC entro 14 giorni da IVT	Non applicabile	• Ictus/TIA a 30 gg • Mortalità a 30 gg • Emorragia intracranica a 30 gg • mRS a 90 giorni	• N=3 emorragie cerebrali • N=1 recidiva ictus • mRS≤2 a 3 mesi in 82%	• N=4 sottoposti ad EAC entro 72 ore

Rathenborg 2013[15]	COORTE	2-	Pazienti sottoposti ad IVT N=22	EAC dopo IVT (mediana 11 giorni)	Non applicabile	• Complicanze peri e post operatorie	• Ictus e morte a 30 giorni in EAC 2.4% (IC 95%, 0.9-4.7%)	• mRS≤2 a 3 mesi 86% • Complicanze emorragiche in sede intervento 9%
Barroso 2013[16]	CASE REPORT	3	Pazienti sottoposti ad IVT N=4	EAC entro 14 giorni da IVT	Non applicabile	• Complicanze post operatorie • Restenosi post operatorie mRS	• Nessuna complicanza • Nessuna restenosi • 1 caso mRS 100%	
Vellimana 2018[17]	COORTE	2+	Pazientisottoposti a EAC / STC N= 310.257	EAC o STC dopo IVT	• EAC o STC soltanto	• Emorragia intracranica (ICH) periop • Ictus periop (PPS) • Morte intraospedaliera • Outcome	ANALISI MULTIVARIATA (IVT vs no-IVT) • ICH OR 11.1 • PPS OR 7.5 • MORTE OR 11.2 • Outcome scarso OR 5.6	• Considerando separatamente le procedure di rivascolarizzazione i risultati di EAC sono migliori di STC • Timing ottimale 6 giorni da IVT
Rathenborg 2014[18]	COORTE	2+	Pazienti sottoposti ad EAC N=202	EAC dopo IVT (mediana 12 giorni)	EAC	• Ictus e morte a 30 giorni	• IVT + EAC 3.5% (IC 95%, 1.69-6.99) 3.4% entro 14 giorni (IC 95%, 1.33-8.39) 5.1% entro 7 giorni (IC 95%, 1.74-13.91) • EAC 4.1% (IC 95%, 3.46-4.39) • OR 0.84 (IC 95%, 0.39-1.81)	• N=117 EAC entro 14 giorni da IVT
Brinster 2020[19]	RS Studi inclusi N=21 studi osservazionali	2+	Pazienti sottoposti ad EAC N= 1.165	EAC entro 14 giorni dopo IVT (mediana 7 giorni)	EAC entro 14 giorni da evento ischemico cerebrale	• Ictus e morte a 30 giorni • Complicanza emorragica intracranica	• Ictus e morte 4.1% in entrambi • Emorragia intracranica	• Non riportati IC • Dati sovrapponibili a EAC non preceduta da IVT

							2.6% in entrambi	
De Rango 2015[20]	RS Studi inclusi N=10 studi osservazionali	2+	Pazienti sottoposti ad EAC (N= 320) o STC (N= 18)	EAC o STC dopo IVT	EAC o STC entro 15 giorni	• Ictus e morte periprocedurale	• Rischio di ictus periprocedurale EAC entro 15 giorni <3.5% • Rischio di ictus periprocedurale STC entro 15 giorni 4.8% • Rischio di ictus periprocedurale e morte EAC/STC dopo IVT 3.9% (IC 95%, 1.9-6.5)	
Mandavia 2014[21]	RS Studi inclusi N=9 studi osservazionali	2++	Pazienti con ictus acuto sottoposti a IVA/IVT N=118	EAC (N= 114) o angioplastica (N= 4) dopo IVT/IAT	Non applicabile	• Ictus e morte a 30 giorni	• Ictus o morte dopo EAC 4.93% (IC 95%, 1.83-9.44)	• 2 studi includono IAT • Timing procedure entro 14 giorni da IVT
Weis-Müller 2008[22]	COORTE	2-	Pazienti con trombosi acuta della carotide interna N=35	EAC entro 72 ore per occlusione carotidea extracranica	Non applicabile	• Ricanalizzazione • Recidiva ictus • Emorragia cerebrale • mRS e morte a follow-up 34 mesi	• N=17 migliorati • N=2 morti • N=2 peggiorato per complicanza emorragica cerebrale • N=30 rivascolarizzati • N=2 ictus peggiorato	• 74% selezione con RM anche perfusionale • Non dati su sottogruppo IVT vs no-IVT
Crozier 2011[23]	COORTE	2-	Pazienti con ictus N=10	EAC dopo IVT (mediana 8 giorni)	Non applicabile	Ictus, morte, complicanze operat.	• Nessuna recidiva di ictus • Nessun decesso • 2 complicanze in sede di sutura	

							• 1 stato confusionale in post-operatorio	
Paty 2014[24]	COORTE	2-	Pazienti con ictus N=11	EAC dopo IVT	Non applicabile	Ictus, morte, peggioramento clinico	• Nessuna recidiva o peggioramento clinico dopo EAC	• Utile protocollo diagnostico e chirurgico in collaborazione con la Stroke Unit
Ahmed 2017[25]	COORTE	2-	Pazienti con ictus N=25	EAC dopo IVT	Non applicabile	• Ictus, morte, complicanze a 30 giorni	• Mortalità 4% • Recidiva 4% • Complicanze cardiache 8% • Complicanze in sede di ferita 8%	• N=16 EAC entro 14 giorni da IVT

LEGENDA: **IVT** *trombolisi endovenosa;* **EAC** *endoarterectomia carotidea;* **mRS** *scala modificata di Rankin;* **NIHSS** *scala per lo stroke del National Institute of Health;* **STC** *stenting carotideo;* **IAT** *trombolisi intrarteriosa*

Riferimenti bibliografici

1. C Azzini, M Gentile, A De Vito, L Traina, E Sette, E Fainardi, F Mascoli, I Casetta. "Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis". Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;51:482-486.
2. H A Bazan, N Zea, B Jennings, T A Smith, G Vidal, W C Sternbergh 3rd "Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke". J Vasc Surg 2015;62:1529-38.
3. W Fortin, M Chaput, S Elkouri, N Beaudoin, J F Blair. "Carotid endarterectomy after systemic thrombolysis in a stroke population". J Vasc Surg 2020;71:1254-1259.
4. P Iljäs, E Aro, H Eriksson, P Vikatmaa, L Soinne, M Venermo. "Prior Intravenous Stroke Thrombolysis Does Not Increase Complications of Carotid Endarterectomy". Stroke 2018;49:1843-1849.
5. L Koraen-Smith, T Troëng, M Björck, B Kragsterman, C-M Wahlgren, Swedish Vascular Registry and the Riks-Stroke Collaboration. "Urgent Carotid Surgery and Stenting May Be Safe After Systemic Thrombolysis for Stroke". Stroke 2014;45:776-780.
6. Gunka I, Krajickova D, Lesko M, Renc O, Raupach J, Jiska S, Lojik M, Chovanec V, Maly R. "Safety of Early Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke". Ann Vasc Surg 2017;44:353-360.
7. A K Vellimana, C K Yarbrough, S Blackburn, R G Strom, T K Pilgram, J-M Lee, R L Grubb Jr, K M Rich, M R Chicoine, R G Dacey Jr, C P Derdeyn, G J Zipfel. "Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy is an independent risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy". Neurosurgery 2014;74:254-61.
8. G Leseche, J-M Alsac, R Houbbalah, Y Castier, F Fady, M Mazighi, P Amarenco. "Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients". J VascSurg 2012;55:701-7.

9. Y P Yong, J Saunders, S Abisi, N Sprigg, K Varadhan, S MacSweeney, N Altaf. "Safety of carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischemic stroke". J Vasc Surg 2013;58:1671-7.
10. C M McPherson, D Woo, P L Cohen, A M Pancioli, B M Kissela, J A Carrozzella, T A Tomsick, M Zuccarello. "Early Carotid Endarterectomy for Critical Carotid Artery Stenosis After Thrombolysis Therapy in Acute Ischemic Stroke in the Middle Cerebral Artery". Stroke 2001;32:2075-2080.
11. F Sallustio, G Koch, A Rocco, C Rossi, E Pampana, R Gandini, A Meschini, M Diomedi, P Stanzione, S Di Legge. "Safety of Early Carotid Artery Stenting after Systemic Thrombolysis: A Single Center Experience". Stroke Res Treat 2012:391538.
12. S Son, D S Choi, M K Oh, S-K Kim, H Kang, K-J Park, N-C Choi, O-Y Kwon, B H Lim. "Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience". J NeuroInterv Surg 2014;7:238-244.
13. V Beneš 3rd, P Buchvald, S Klimošová, Z Eichlová, P Suchomel. "Acute extracranial occlusion of the internal carotid artery: emergent surgery remains a viable option". Acta Neurochir 2014;156:901-8.
14. G Deiana, A Baule, P Dalla Caneva, G Genadiev Georgiev, JS Cabrera Morales, A Manca, S Camparini. "Can Carotid Endarterectomy be Performed Safely within 14 days after Intravenous Thrombolysis for Acute Stroke?" Ann Vasc Surg 2020;66:385-389.
15. L K Rathenborg, L P Jensen, N Baekgaard, T V Schroeder. "Carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemic attack: is it safe?" Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;45:573-7.
16. B Barroso, B Laurens, S Demasles, M Faik, G Ledoyer. "Early carotid artery endarterectomy after intravenous thrombolysis therapy". Int J Stroke 2013;8:E28.
17. A K Vellimana, C W Washington, C K Yarbrough, T K Pilgram, B L Hoh, C P Derdeyn, G J Zipfe. "Thrombolysis is an Independent Risk Factor for Poor Outcome After Carotid Revascularization". Neurosurgery 2018;83:922-930.
18. L K Rathenborg, M Venermo, T Troëng, L P Jensen, P Vikatmaa, C Wahlgren, P Ijäs, M Björck, B Kragsterman "Editor's choice - Safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: a case-controlled multicentre registry study". Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:620-5.
19. C J Brinster W C Sternbergh 3rd. "Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis". J Cardiovasc Surg (Torino) 2020;61:149-158.
20. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. "Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks". Stroke 2015;46:3423-36.
21. R. Mandavia, M I Qureshi, B Dharmarajah, K Head, A H Davies. "Safety of Carotid Intervention Following Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke". Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:505-512.
22. B T Weis-Müller, R Huber, A Spivak-Dats, B Turowski, M Siebler, W Sandmann. “Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: Reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging”. J Vasc Surg 2008;47:752-9.
23. J E M Crozier, J Reid, G H Welch, K W Muir, W P Stuart. "Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke". British Journal of Surgery 2011;98:235-238.
24. P S K Paty, G L Bernardini, M Mehta, P J Feustel, K Desai, S P Roddy, R C Darling III. "Standardized protocols enable stroke recognition and early treatment of carotid stenosis". J Vasc Surg 2014;60:85-91.
25. N Ahmed, D Kelleher, M Madan, S Sochart, and G A Antoniou. "Carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischaemic stroke". Vasa 2017;46:116-120.

Capitolo 3 – PICO 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/ i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Barkat 2018 [1]	Revisione sistematica e meta-analisi anche con metodologia network (RCT inclusi: 11)	1-	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica (N= 8954)	Endoarterectomia e stenting carotideo	Terapia medica ottimale	Ictus omolaterale e morte a 30 giorni e al follow-up	Endoarterectomia vs terapia medica ottimale sul lungo termine: • mortalià: OR 0.7 (IC 95% 0.43 – 1.12) • ictus omolaterale OR 0.59 (IC 95% 0.5 – 0.71)	Vista la PICO è stata considerata solo la parte dell'endoarterectomia e non lo stenting, argomento trattato da un altro gruppo, ciò vale anche per i successivi studi
Bissacco 2019 [2]	Revisione sistematica Studi inclusi: n=5 osservazionali;	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica	Endoarterectomia	Terapia medica ottimale	Score di rischio che predicono aspettativa di vita candidati a CEA		Sono descritti vari strumenti per identificare i pazienti che possono maggiormente beneficiare di endoartectomia. Lavoro importante per aggiornare l'esistente raccomandazione e per fornire indicazioni alla personalizzazione del trattamento del paziente.
Galyfos 2018 [3]	Revisione sistematica e meta-analisi (RCT inclusi: 10)	1-	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica (N= 8771)	Endoarterectomia e stenting carotideo	Terapia medica ottimale	entro 30 giorni: tutti gli ictus, morte, infarto del miocardio sul lungo	Endoarterecomia vs terapia medica ottimale entro 30 giorni: • tutti gli ictus OR 3.43 (IC 95% 1.81 – 6.51), • morte OR 4.75(IC	

						termine: ictus omolaterale, morte dovuta a ictus	95% 1.55 – 14.58), • infarto del miocardio OR 9.18 (IC 95% 1.67 – 50.52) sul lungo termine: • ictus omolaterale OR 0.46 (IC 95% 0.36 – 0.6), • morte dovuta a ictus OR 0.57 (IC 95% 0.22 – 1.46)	
Pini 2017 [4]	Revisione sistematica Studi inclusi: n=9 osservazionali prospettici, n=1 restrospettivo, n=1 RCT	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica (N= 2185)	Endoarterectomia e terapia medica ottimale	Non applicabile	Incidenza al follow-up di attacchi ischemici transitori (TIA) e ictus omo-laterali/anno e ictus omo-laterali /anno	TIA e ictus: 3.4%/anno, ictus 1.6%/anno	Studio utile per valutare quale sia l'incidenza cumulativa degli eventi cerebrovascolari e necessario per capire il contesto in cui applicano le procedure. Fornisce, inoltre, indicazioni sull'aderenza alla terapia medica e le possibile fonti di errore (bias) dei vari RCT.
Volkers 2018 [5]	Revisione sistematica (37 studi che sviluppano modelli pedittivi, di cui 36 osservazionali e un RCT)	2+	Pazienti sottoposti ad intervento di stenosi carotidea	Endoarterectomia e stenting	Non applicabile	Rischio di di complicazioni peri-procedurali e post-procedurali		In questo articolo vengono riportati modelli predittivi che forniscono indicazioni importanti per la medicina personalizzata e vengono descritti nei dettagli le limitazioni di tipo

								metodologico e di validità esterna degli studi disponibili.
Howard 2021 [6]	Studio prospettico e revisione sistematica con meta-analisi (56 studi inclusi, di cui 51 osservazionali e 5 RCTs; di quest'ultimi è stato considerato solo il gruppo di intervento)	2++	Pazienti con stenosi corotidea asintomatica stratificati in vari gradi di stenosi (n=2354 del prospettico, n=13717 della revisione sistematica – 8419 inclusi nell'analisi)	Migliore terapia medica	Non applicabile	Ictus ischemico omolaterale	Rischio di ictus omolaterale: • stenosi 70-99% vs 60-69% OR 2.1 (IC 95% 1.7 – 2.5) • stenosi 80-99% vs 50-79% OR2.5 (IC 95% 1.8-3.5)	È uno studio che ha modificato un precedente assunto derivato dall'analisi di RCT, riscontrando che il rischio di ictus nel paziente con stenosi carotidea asintomatica è correlato in maniera pressoché lineare con il grado di stenosi. Questo suggerisce che probabilmente i pazienti con stenosi severe si giovano maggiormente della rivascolarizzazione mentre i pazienti con stenosi moderata hanno un rischio di eventi cerebrovascolari omo-laterali basso e probabilmente non si giovano di intervento chirurgico.
Reiff 2019 [7]	Studio clinico randomizzato e controllato	1-	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica (N= 3550 pianificati, 513 randomizzati)	Endoarterectomia e stenting Terapia medica ottimale	Terapia medica ottimale	Rischio cumulativo di ogni tipo di ictus o morte a 30 giorni e il rischio di ictus	Dati ad un anno Ictus omolaterale (CEA 2%; 0.5-5.0, BMT 0.9%; 0-4.8 p=0.467), ogni tipo di ictus (CEA 3.9%; 1.7-7.6, BMT 0.9%; 0-4.8 p=0.256). Ogni morte	Studio chiuso precocemente per scarso arruolamento

						omolaterale a 1 anno	(CEA 2.5%; 0.8-5.7, BMT 3.5%; 1-8.8 p=0.304	
Keyhani 2020 [8]	Studio di coorte	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica (N= 5221)	Endoarterectomia	Terapia medica ottimale	Ictus fatali e non fatali a 5 anni e morte	Ictus fatali e non fatali a 5 anni RD -2.3% (IC 95% -4%, -0.3%), se incluso il rischio di morte RD -0.8% (IC 95% -2.1%, 0.5 %)	Anche se è uno studio non randomizzato ed include pressoché soltanto uomini, ha una certa importanza perché considera la migliore terapia medica attuale ed è stato ben condotto.

Riferimenti bibliografici

1. Barkat M, Roy I, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Systematic review and network meta-analysis of treatment strategies for asymptomatic carotid disease. Sci Rep. 2018 Mar 13;8(1):4458. doi: 10.1038/s41598-018-22356-z.
2. Bissacco D, Barbetta I, Carmo M. Risk Scoring Systems to Predict Long-Term Mortality After Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients: A Systematic ReviewVasc Endovascular Surg2020 Apr;54(3):247-253.doi: 10.1177/1538574419895378.
3. Galyfos G, Sachsamanis G, Anastasiadou C, Sachmpazidis I, Kikiras K, Kastrisios G, Giannakakis S, Papapetrou A, Papacharalampous G, Maltezos C. Carotid Endarterectomy versus Carotid Stenting or Best Medical Treatment in Asymptomatic Patients with Significant Carotid Stenosis: A meta-analysis. Cardiovasc Revasc Med. 2019 May;20(5):413-423. doi: 10.1016/j.carrev.2018.07.003.
4. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Cacioppa LM, Gallitto E, Gargiulo M, Stella A. The fate of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy. Brain Inj. 2017;31(13-14):1711-1717. doi: 10.1080/02699052.2017.1346285
5. Volkers EJ, Algra A, Kappelle LJ, Greving JP. Prediction models for clinical outcome after a carotid revascularisation procedure: A systematic review. Eur Stroke J. 2018 Mar;3(1):57-65. Doi: 10.1177/2396987317739122.
6. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol. 2021 Mar;20(3):193-202. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30484-1.
7. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, Böckler D, Böhm M, Brückmann H, Debus ES, Fiehler J, Lang W, Mathias K, Ringelstein EB, Schmidli J, Stingele R, Zahn R, Zeller T, Hetzel A, Bodechtel U, Binder A, Glahn J, Hacke W, Ringleb PA. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. Int J Stroke. 2019 Mar 15;15(6):1747493019833017. doi: 10.1177/1747493019833017.
8. Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ, Austin PC, Madden E, Hebert PL, Halm EA, Naseri A, Johanning JM, Mowery D, Chapman WW, Bravata DM. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. JAMA Neurol. 2020 Sep 1;77(9):1110-1121. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1427.

Capitolo 4 – PICO 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Squizzato 2020[1]	Studio di coorte retrospettivo	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica candidati a endoarterectomia carotidea (EAC)	Valutazione cardiologica preoperatoria sistematica (gruppo B)	Valutazione cardiologica preoperatoria solo in casi selezionati (gruppo A)	Intraospedalieri: morte per tutte le cause, infarto miocardico acuto (IMA), qualsiasi complicanza cardiaca post-procedurale (IMA, scompenso cardiaco acuto, aritmie), complicanze neurologiche. A 5 anni: morte per cause cardiache o cerebrovascolari; morte per tutte le cause.	Nel gruppo B riduzione statisticamente significativa delle complicanze cardiache complessive intraospedaliere (OR 0.28; IC95% 0.12-0.59; p=0.01) e dell'IMA post-procedurale intraospedaliero (OR 0.61; IC95%, 0.33-0.94; p =0.04). A 5 anni, significativa riduzione della morte per cause cardiache o cerebrovascolari nel gruppo intervento (gr. A 8% vsgr. B 4.2%; p=0.04), sebbene non vi fossero differenze significative nella morte per tutte le cause (gr. A 17.6% vs gr. B 15.8%; p=0.72).	
Illuminati 2010 [2]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica o sintomatica, candidati a EAC e senza evidenza di coronaropatia (N= 426 pazienti)	Valutazione cardiologica preoperatoria e coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo A)	Valutazione cardiologica preoperatoria senza coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo B)	Outcome primario combinato: ischemia miocardica post-EAC o complicanze secondarie alla	Outcome primario significativamente più frequente nel gruppo B (0% vs 4.28%; p=0.01). Riduzione significativa degli *odds* di eventi ischemici cardiaci post-	Possibile sovrastima del "treatment effect". Necessaria conferma del dato

						coronarografia e/o alla PTCA. Outcomes secondari: morte per tutte le cause, ictus, paralisi nervi cranici, ematoma cervicale con evacuazione chirurgica.	EAC (OR 0.22; IC95% 0.06-0.81; p=0.02). Morte per tutte le cause post-EAC: (gr. A 0% vs gr. B 0.9%; p=0.24). A 30 giorni, differenze non statisticamente significative nell' incidenza di morte e ictus (gr. A 0.5% vs gr. B 1.8%; p=0.36).	mediante RCT con maggiori numerosità campionarie.
Illuminati 2015[3]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica o sintomatica, candidati a EAC e senza evidenza di coronaropatia (N= 426 pazienti)	Valutazione cardiologica preoperatoria e coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo A)	Valutazione cardiologica preoperatoria senza coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo B)	Outcome priamrio: incidenza di IMA a 3.5 anni di follow-up. Outcome secondario: morte per tutte le cause, ictus, complicanze secondarie alla coronarografia e/o alla PTCA.	Significativa riduzione del rischio di IMA nel gruppo A (HR 0.078; IC95% 0.024-0.256; p<0.001). Assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di morte o ictus a 30 giorni (0.5% vs 1.8%; p=0.36). A 6 anni, sopravvivenza significativamente superiore nel gruppo A (log-rank χ^2: 6.35, p = 0.01). Morte per IMA più frequente nel gruppo B (p=0.01). Non complicanze secondarie a coronarografia/PTCA	Possibile sovrastima del "treatment effect". Necessaria conferma del dato mediante RCT con maggiori numerosità campionarie.
Lee 1999[4]	Studio di coorte	2+	Pazienti di età≥50 anni candidate a interventi chirurgici non cardiac non emergenti, inclusa EAC	Stima dell'accuratezza predittiva del *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) rispetto a IMA, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare/AC,	NA	Outcome primario combinato: IMA, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare/AC, BAV	AUC (SE) relativo all'outcome, nella coorte di derivazione: 0.759 (0.032) AUC (SE) relativo all'outcome, nella coorte di validazione: 0.806 (0.034)	Superiorità di RCRI rispetto a indici precedenti,anche nel *setting* chirurgico vascolare.

			(Coorte di derivazione N= 2893 pazienti) (Coorte di validazione N= 1422 pazienti)	blocco atrioventricolare completo (BAV)			AUC (SE) relativo all'outcome nel *setting* chirurgico vascolare: 0.774 (0.032)	Performance non ottimale segnatamente nella chirurgia dell'aorta addominale
Gupta 2011 [5]	Studio di coorte retrospettivo	2+	Pazienti candidati a diverse tipologie di chirurgia prevalentemente non-cardiaca, inclusa EAC (cardiochirurgia= 0.3%). (Coorte di derivazione N=211,410 pazienti) (Coorte di validazione N= 257,385 pazienti)	Stima dell'accuratezza predittiva dell'indice NSQIP-MICA rispetto agli eventi IMA e arresto cardiaco (AC) intra- e postoperatori	NA	Outcome primario: IMA intra- e postoperatorio o AC a 30 giorni dalla chirurgia	C-*index* relativo agli eventi IMA o AC – coorte di derivazione (1371 - 0.65%): 0.88 C-*index* relativo agli eventi IMA o AC – coorte di validazione (1401 - 0.54%): 0.87 C-*index* relativo agli eventi IMA o AC specifico per il *setting* chirurgico vascolare (n=26,183 pazienti): 0.75	Nella coorte di validazione, il RCRI mostrava discreta capacità predittiva (C-*index* 0.75) che tuttavia si riduceva drasticamente nel *setting* specifico chirurgico vascolare (C-*index* 0.59)
Bilimoria 2013 [6]	Studio di coorte retrospettivo	2+	Pazienti candidati a diverse tipologie di chirurgia sia cardiaca che non-cardiaca, inclusa EAC (N=1,414,006)	Stima dell'accuratezza predittiva dell'indice NSQIP-ACS rispetto alla morte e agli eventi cardiaci post-operatori	NA	Morte per tutte le cause e morbilità (infezione o deiescenza ferita chirurgica, polmonite, intubazione orotracheale non programmata, ventilazione artificiale> 48 h, embolia polmonare, insufficienza renale progressiva, insufficienza renale acuta,	C-*index* relativo all'evento morte (18,909 - 1.3%): 0.94. C-*index* relativo agli eventi cardiaci (10,676 - 0.8%): 0.89	

						infezione vie urinarie, eventi cerebrovascolari, AC, IMA, trombosi venosa profonda, sepsi.		
Ford 2010 [7]	Metanalisi di 24 studi (23 studi di coorte e 1 RCT)	2++	Pazienti candidati a diverse tipologie di chirurgia non cardiaca, inclusa EAC (N= 792,740)	Stima dell' accuratezza predittiva del RCRI rispetto alla morte per tutte le cause e alle complicanze cardiache maggiori nel post-operatorio di interventi chirurgici non cardiaci (inclusi interventi chirurgici vascolari)	NA	Morte per tutte le cause o complicanze cardiache maggiori (morte cardiaca, IMA, ACiaco non fatale) intraospedalieri o a 30 giorni dalla procedura indice	Accuratezza predittiva del RCRI rispetto alle complicanze cardiache maggiori: <u>-setting chirurgico non-cardiaco (in generale)</u>:18 studi/124,032 pazienti, AUC mediana 0.69 [IQR 0.62-0.75], I^2=82%. <u>-setting chirurgico misto non vascolare:</u> 10 studi/9743 pazienti, Pooled AUC 0.75 (IC95% 0.72–0.79), I^2=48% <u>-setting chirurgico vascolare:</u> 7 studi (5696 pazienti) Pooled AUC 0.64 (IC95% 0.61-0.68), I^2=29%.	Tipo di chirurgia è l'unica variabile che spiega l'eterogeneità della metaregressione. Accuratezza predittiva moderata del RCRI che tuttavia tende a ridursi nel *setting* chirurgico vascolare (AUC 0.75 → 0.64)
Moses 2018 [8]	Studio di coorte retrospettivo	2++	Pazienti candidati a diverse tipologie di chirurgia vascolare, inclusa EAC (N=856)	Stima dell'accuratezza predittiva degli indici RCRI, NSQIP-MICA e del Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSGNE-CRI)	NA	Outcomes: eventi cardiaci avversi (a IMA, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare/AC, BAV)	RCRI (outcomes osservati [Ob] 8% vs attesi [Exp] 3.6%; p≤ 0.0001); NSQIP-MICA (outcome Ob 3.8% vs Exp 2.4%; p= 0.0055); VSGNE-CRI (outcomes Ob 2.6% vs Exp 2.2%; p=0.345).	Se la performance globale del VSGE-CRI appariva superiore a RCRI e NSQIP, nel *setting* specifico

				rispetto a IMA, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare/AC, BAV			*Setting* EAC: RCRI (outcomes Ob 4.3% vs Exp 3%; p=0.173); NSQIP-MICA (outcomes Ob 2% vs Exp 1.5%; p=0.451); VSGNE-CRI (outcomes Ob 1.7% vs Exp 1.1%; p=0.24)	dell'EAC, i 3 indici presentavano capacità predittiva sovrapponibile e discreta.

Riferimenti bibliografici

1. Squizzato F, Antonello M, Taglialavoro J, et al. Clinical Impact of Routine Cardiology Consultation Prior to Elective Carotid Endarterectomy in Neurologically Asymptomatic Patients. *Eur J VascEndovascSurg* 2020; 59: 536–544.
2. Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J VascEndovascSurg* 2010; 39: 139–145.
3. Illuminati G, Schneider F, Greco C, 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 VascEndovascSurg* 2015; 49: 366–374.
4. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043–1049.
5. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381–387.
6. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 833-842.e1–3.
7. Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010; 152: 26–35.
8. Moses DA, Johnston LE, Tracci MC, et al. Estimating risk of adverse cardiac event after vascular surgery using currently available online calculators. *J VascSurg* 2018; 67: 272–278.

Capitolo 4 – PICO 2								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/ i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Kwon 2017 [1]	Studio osservazionale retrospettivo basato su un registro	2+	Pazienti candidati a endoarterectomia carotidea (EAC) con anamnesi negativa per coronaropatia (CAD) (N=702 pazienti)	Stratificazione della popolazione in 3 sottogruppi, mediante scintigrafia miocardica di perfusione (SPECT) pre-EAC: - Pazienti con SPECT normale, indirizzati a EAC (N= 621) - Pazienti con difetti di perfusione miocardica lievi o fissi, gestiti con sola terapia medica pre-EAC (N= 45) - Pazienti con difetti di perfusione moderato-severi, successiva conferma di CAD critica con TC coronarica/coronarografia, quindi rivascolarizzazione miocardica pre-EAC (N=36)	Non applicabile (NA)	Outcome co-primario n.1 (OCP1): composito di qualsiasi ictus, infarto miocardico (IMA), morte periprocedurale Outcome co-primario n.2 (OCP2): morte per tutte le cause a 4 anni di follow-up	Incidenza danno miocardico post-EAC significativamente maggiore nei pazienti con CAD subclinica rispetto ai pazienti senza CAD (13.6% vs 0.5%, $p < 0.01$). All'analisi multivariata la CAD subclinica era l'unico predittore indipendente di danno miocardico post-EAC (aOR 29.25; IC95% 7.81−109.54; $p <0.01$). Tuttavia, l'incidenza degli outcomes co-primari non era significativamente differente nei pazienti con e senza CAD subclinica -OCP1 (2.5% vs 1.8%, $p = 0.65$); -OCP2 (13.6% vs 12.4%, $p = 0.76$). Anche l'analisi di Kaplan-Meier mostrava tassi di sopravvivenza globale simili nei due gruppi ($p = 0.75$).	Elevata prevalenza di CAD subclinica (11.5%) nei candidati a EAC. Gli autori concludevano che la stratificazione del rischio cardiovascolare mediante SPECT cardiaca nei candidati a EAC, seguita da terapia medica coronaroattiva (pazienti con difetti di perfusione fissi/lievi) o dalla rivascolarizzazione miocardica selettiva (pazienti con difetti di perfusione moderato-severi e coronaropatia

								critica confermata alla TC o coronarografi a) garantiva ai pazienti con CAD subclinica una prognosi (morbilità e mortalità periprocedura le e a lungo termine) simile a quella dei pazienti senza CAD
Corneli 2018 [2]	Studio osservazionale retrospettivo	2-	Pazienti candidati a procedure vascolari di rivascolarizzazione periferica, incluso il distretto carotideo (16%) (N=200 pazienti)	Stratificazione del rischio cardiovascolare, prima della procedura di rivascolarizzazione vascolare, mediante SPECT e identificazione di due sottogruppi: - Pazienti con ischemia miocardica (N=26) gestiti conservativamente o sottoposti a coronarografia (42%) in funzione dell'estensione dei difetti di perfusione - Pazienti senza ischemia (N=174)	NA	Incidenza di IMA o morte cardiaca rispettivamente nel periodo periprocedurale e a 2 anni dalla rivascolarizzazi one periferica.	A 24 mesi di follow-up non documentati eventi cardiovascolari. Prevalenza di ischemia miocardica significativamente maggiore nei candidati a rivascolarizzazione degli arti inferiori rispetto ai candidati a rivascolarizzazione carotidea o a riparazione aneurisma aorta addominale (p= 0.0451). Entità dell'ischemia miocardica significativamente superiore nei soggetti sottoposti a coronarografia rispetto a quelli gestiti conservativamente (p=0.001). Evidenza di un trend verso un più estensivo ricorso alla coronarografia nei pazienti con difetti di perfusione nel territorio	Ulteriore conferma dell'elevata prevalenza (13% circa) di ischemia miocardica nei candidati a rivascolarizza zione carotidea. Non possibili misure di effetto in assenza di eventi documentati.

							della coronaria discendente anteriore (45 vs. 13%, P =0.09)	
Wijeysundera 2018 [3]	Studio di coorte prospettico	2+	Pazienti di età ≥ 40 anni candidati a chirurgia maggiore non cardiaca, con scarsa rappresentazione del *setting* chirurgico vascolare (2% dei casi)(N=1401 pazienti)	Valutazione del potere predittivo aggiuntivo della capacità funzionale preprocedurale (determinata mediante test da sforzo cardiopolmonare [CPET]; stima soggettiva; calcolo del Duke Activity Status Index [DASI]) e dei valori di NT pro-BNP, rispetto a un modello contenente età, sesso e punteggio RCRI (o tipologia di intervento chirurgico secondo la classificazione del RCRI)	NA	Outcome primario composito: morte o IMA entro 30 giorni dalla chirurgia non cardiaca. Outcome secondario: morte a un anno di follow-up	Assenza di associazione significativa tra stima soggettiva della capacità funzionale e outcome (sensibilità 19.2% [IC95% 14.2-25]; specificità 94.7% [93.2-95.9]). VO2 di picco presentava una moderata correlazione positiva con il punteggio del DASI (Spearman ρ 0·43, p<0·0001) e una debole correlazione negativa con i livelli di NT pro-BNP (Spearman ρ –0.21, p<0·0001) Solo il punteggio del DASI era predittore indipendente dell'outcome primario composito di morte o IMA a 30 giorni (aOR0.96, IC 95%0.83-0.99; p=0.03). La sua aggiunta a un modello contenente il RCRI aumentava l'AUC da 0.59 a 0.67, ma non vi era un significativo miglioramento nell'accuratezza predittiva (NRI 0.28 (p=0.14)). L'unico predittore indipendente di morte a un anno di follow-up erano i valori di NT pro-BNP (aOR 2.91; IC 95% 1.54–5.49; p=0.001). Infine i valori di VO2 di picco erano predittori indipendenti delle complicanze intra-ospedaliere moderato-severe	

							(aOR 0.86, IC95% 0.78–0.97; p=0·007), con un significativo miglioramento predittivo rispetto al modello basale contenente età, sesso e tipologia di chirurgia come variabili indipendenti (AUC da 0.72 a 0.74, NRI 0.21 [p=0·008]).	
Carliner 1985 [4]	Studio osservazionale prospettico	2-	Pazienti di età > 40 anni candidati a interventi chirurgici maggiori elettivi toracici, addominali o vascolari, in anestesia generale (N=198 pazienti)	Test da sforzo cardiovascolare preoperatorio	NA	Outcome primario: morte o infarto miocardico Outcome secondari: reperti suggestivi ma non diagnostici di ischemia o danno miocardico perioperatorio	I pazienti con test da sforzo preoperatorio anormale (positivo o dubbio) presentarono un'incidenza dell'outcome primario maggiore rispetto a quelli con test negativo (27% vs 14%), anche se in assenza di significatività statistica. Incidenza degli outcomes significativamente maggiore nei pazienti con ECG basale anormale rispetto a quelli con ECG normale (23% vs 7%, p <0.002)	
Young 2012 [5]	Revisione sistematica Studi inclusi: n=6 Disegno: case series	2-	Pazienti candidati a riparazione di aneurisma dell'aorta addominale (AAA) o intervento di bypass arterioso degli arti inferiori (LEAB) (n=396)	Impiego del test da sforzo cardiopolmonare (CPET) per la stratificazione del rischio preoperatorio, valutando l'associazione di soglia anaerobica (AT) e VO2 picco con l'outcome	NA	Outcomes primari: morbilità e mortalità perioperatoria e a medio termine; durata del ricovero; necessità di cure intensive dopo l'intervento.	Le evidenze a supporto dell'impiego routinario pre-operatorio del CPET sono insufficienti, di scarsa qualità e limitate al *setting* della riparazione dell'aneurisma dell'aorta addominale.	Revisione sistematica della letteratura (non possibile metanalisi dei dati)
Kalesan 2019 [6]	Revisione sistematica (RS) e Metanalisi (MA)	1-	Pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca (n= 297.534)	Esecuzione preprocedurale di stress test sia ergometrici che farmacologici	Non esecuzione di stress test (valutato solo in 6 studi)	Outcome primario: morte a 30 giorni	- Assenza di differenze significative tra i due gruppi rispetto all'outcome primario (6 studi – N=3219 pazienti): RR = 0.79 (IC	Scarsa qualità degli studi disponibili per la stima della mortalità

	Studi inclusi: - n=79 nella RS (4 RCT e 75 studi di coorte); - n=40 nella MA.)						95% 0.35–1.80) con debole evidenza di elevata eterogeneità ($I^{2=}$53.8%, p=0.090). - Tasso di mortalità a 30 giorni in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca che avevano eseguito lo stress test, (40 studi): Effect Size 1.98%, IC95% 1.25–2.85. Forte evidenza di elevata eterogeneità (I^2=77.4%, P<0.0001)	complessiva a 30 giorni.
Rokey 1984 [7]	Studio osservazionale prospettico	2-	Pazienti ricoverati per attacchi ischemici transitori (TIA) o ictus cerebri minor (N=50 pazienti) stratificati in due sottogruppi: - pazienti con reperti clinici/ECG sospetti per CAD (gr. 1 – N= 16 pazienti) - pazienti senza reperti clinici/ECG sospetti per CAD (gr. 2 – N=34 pazienti)	Valutazione cardiologica e successiva esecuzione di scintigrafia miocardica di perfusione con tallio-201 durante stress fisico e a riposo e ventricolografia con radionuclidi a riposo e durante sforzo con successiva coronarografia nei pazienti con *imaging* nucleare anormale	NA	Riscontro di CAD	In 15/16 pazienti con sospetta CAD alla visita/ECG (gr.1) venne confermata la presenza di CAD. 14/34 pazienti senza reperti sospetti per CAD (gr.2) presentarono anomalie all'imaging cardiaco nucleare. Nel 91% dei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco sulla base dell'imaging nucleare venne riscontrata CAD significativa o una cardiomiopatia. Il riscontro di cardiopatia modificò la gestione clinica in 13 pazienti. La prevalenza di CAD significativa fu del 58% (29/50 pazienti), di gran lunga superiore a quella descritta in pazienti di età simile presso lo stesso istituto (7%).	Nei pazienti ricoverati per eventi cerebrovascolari (es. TIA e ictus cerebri minor) la CAD può essere diagnosticata facilmente e in sicurezza mediante test non invasivi.
Di Pasquale 1986 [8]	Studio osservazionale prospettico	2-	Pazienti ricoverati per TIA o ictus cerebri minor, senza sintomi o segni	Test cardiovascolare da sforzo nei pazienti con TIA/ictus	Test cardiovascolare da sforzo nei soggetti sani	Riscontro di CAD asintomatica	Test ergometrico positivo in 21/75 pazienti (28%) con test significativo nel gruppo TIA/ictus rispetto a	

	con gruppo di controllo		ECG di CAD(N=83 pazienti); gruppo di controllo costituito da 83 soggetti sani di pari età e sesso	seguito, in caso di positività, da SPECT cardiaca con Tallio-201durante esercizio	del gruppo controllo, eseguito nell'ambito di un normale check-up o per motivi assicurativi		5/78 pazienti (6.4%) con test significativo nel gruppo controllo. Nel 90.4% dei pazienti con test ergometrico positivo nel gruppo TIA/ictus venne confermata la presenza di ischemia miocardica inducibile alla SPECT cardiaca da sforzo. Prevalenza di ischemia miocardica inducibile significativamente maggiore nei pazienti con stenosi/occlusioni all'arteriografia cerebrale rispetto ai pazienti con arteriografia cerebrale normale (76.2% vs 10.5%).	
Chimowitz 1997 [9]	Studio osservazionale	2-	Pazienti di età ≥ 40 anni, ricoverati per TIA o ictus ischemico non invalidante secondari a diverse eziologie (vasculopatia dei grossi vasi/ictus aterotrombotico; cardioembolismo; vasculopatia aretrie pentranti cerebrali; criptogenetico)con anamnesi negativa per CAD (N=69 pazienti)	ECG a 12 derivazioni a riposo e stress test cardiovascolare (SPECT cardiaca da sforzo o con stress farmacologico oppure test da sforzo cardiovascolare)	NA	Riscontro di ischemia miocardica inducibile/CAD	Prevalenza di ischemia miocardica inducibile significativamente maggiore nei pazienti con ictus aterotrombotico rispetto ai pazienti con ictus secondario ad altre eziologie (50% vs 23%, p=0.04). Prevalenza significativamente maggiore di ampi o multipli difetti di perfusione miocardica nel gruppo con ictus aterotrombotico rispetto al gruppo dei pazienti con altre eziologie di ictus (30% vs 5%, p=0.007). In 7/7 pazienti con ictus aterotrombotico sottoposti a coronarografia venne confermata la presenza di CAD severa. Nel singolo paziente con ictus	

							criptogenetico sottoposto a coronarografia si riscontrarono coronarie normali. All'analisi multivariate, il fumo di sigaretta e l'eziologia aterotrombotica dell'ictus risultarono essere gli unici due predittori indipendenti di presenza di ischemia miocardica inducibile allo stress test (rispettivamente, aOR 6.5, IC 95% 1.3-32.1 e aOR 2.9, IC 95% 1.0-8.7)	
Koutelou 1995 [10]	Studio osservazionale	2-	Pazienti candidati a interventi chirurgici vascolari, inclusa EAC (N=106 pazienti)	Esecuzione preoperatoria di SPECT cardiaca con stress farmacologico (adenosina), a seguito della valutazione/indicazione cardiologica	NA	Incidenza di eventi cardiaci postoperatori, intraospedalieri (edema polmonare acuto, angina instabile, IMA, tachicardia ventricolare sostenuta/fibrillazione ventricolare, shock cardiogeno, morte cardiaca).	57/106 pazienti (54%) avevano difetti di perfusione miocardica alla SPECT, che nell'82% dei casi erano reversibili. Si verificarono 5 eventi cardiaci (3 decessi, 1angina instabile e 1 edema polmonare acuto), esclusivamente nei pazienti con evidenza di difetti di perfusione miocardica (valore predittivo negativo 100%), tuttavia con un valore predittivo positivo (VPP) molto basso (VPP 11%) Previo aggiustamento dei livelli di significatività mediante correzione di Bonferroni (adjusted α-level<0.01) si evidenziava solo un trend verso una maggiore estensione dei difetti di perfusione complessivi nei pazienti con eventi, rispetto a quelli senza eventi (23±24% vs 8.9±13%,	Il basso numero di eventi registrati incideva negativamente sulla precisione delle misure di effetto.

							p = 0.034). Invece, quando veniva considerata la frazione dei difetti di perfusione reversibili, questa restava significativamente maggiore nei pazienti con eventi (20%±16% vs 5.6%±8.9%, p = 0.009)	
Landesberg 1998 [11]	Studio osservazionale	2++	Pazienti candidati a EAC (N=255 pazienti)	SPECT cardiaca preoperatoria (226/255 pazienti) e successiva stratificazione in 4 sottogruppi: - gr. 1: 117 pazienti con SPECT normale o con lievi difetti di perfusione - gr. 2: 41 pazienti con difetti di perfusione fissi e/o reversibili non rivascolarizzati - gr. 3: 42 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica sulla base della scintigrafia miocardica - gr. 4: 26 pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione miocardica in passato	NA	Outcomes periprocedurali: morte, IMA e ictus. Outcomes nel lungo termine: morte per tutte le cause, morte per cause cardiache, neurologiche o altro, eventi cardiovascolari (ricoveri per IMA, scompenso cardiaco congestizio, angina instabile, necessità di rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica), ictus	Outcomes periprocedurali (su un totale di 288 procedure eseguite su 255 pazienti): 0 decessi, 6 IMA (2.1%) e 8 ictus (2.8%) Outcomes al follow-up medio di 40.6±23.5 mesi: All'analisi multivariata, i predittori indipendenti di morte cardiaca risultarono essere il diabete mellito (HR 3.02, IC 95% 1.44–6.36, p=0.0035), la presenza di onde T invertite all'ECG (HR 3.43, IC 95% 1.27–9.20, p= 0.014) e l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (HR 2.69, IC 95% 1.14–6.35, p=0.023). Inoltre i pazienti del gruppo 2 avevano un rischio di morte cardiaca quasi 3 volte maggiore rispetto a quello dei pazienti del gruppo 1 (HR 2.79, IC 95% 1.05–7.37, p=0.038). Le curve di sopravvivenza in funzione dell'evento morte per tutte le cause e morte cardiaca mostravano una sopravvivenza significativamente inferiore per i pazienti del gruppo 2	

							sia rispetto ai pazienti del gruppo 1 (p=0.009 e p=0.002, rispettivamente) che rispetto ai pazienti del gruppo 3 (p=0.02 e p=0.06, rispettivamente).	
Etchells 2002 [12]	Revisione sistematica e metanalisi Studi inclusi: n=16 nella RS; n=9 nella MA. Disegno: studi osservazionali	2-	Pazienti candidati a chirurgia vascolare non cardiaca, inclusa EAC (n=1.179)	Valutazione cardiologica ed esecuzione preoperatoria della SPECT cardiaca con dipiridamolo in presenza di reperti sospetti per aumentato rischio cardiovascolare	NA	Morte cardiaca e IMA non fatale	*Pooled* AUC dei 9 studi: 0.78 (IC 95% 0.65 - 0.89), che aumentava a 0.82 (0.69 - 0.92), se venivano rimossi dall'analisi due studi con scarsa capacità predittiva (rispettivamente AUC 0.46 e 0.47). Nei pazienti con SPECT cardiaca normale si documentava una riduzione statisticamente significativa della probabilità di complicanze cardiache perioperatorie (LR 0.42; IC95%, 0.20-0.88) In presenza di difetti di perfusione fissi la riduzione della probabilità di complicanze non era statisticamente significativa (LR 0.51; IC 95%, 0.24-1.1). La presenza di difetti di perfusione reversibili con estensione <20% della massa del ventricolo sinistro non si associava ad un aumento significativo della probabilità di eventi (LR 1.3; IC 95% 0.88 -1.9). Per contro, i difetti di perfusione coinvolgenti aree ≥20% della massa del ventricolo sinistro si associavano a un aumento progressivo e	

							statisticamente significativo della probabilità di eventi, all'aumentare dell'area ischemica documentata: - area ischemica reversibile 20-29% (LR 1.6; IC95% 1.0-2.6); - area ischemica reversibile 30-39% (LR 2.9; IC95% 1.6 - 5.1); area ischemica reversibile 40-49% (LR 2.9; IC95% 1.4 - 6.2); area ischemica ≥50% (LR 11; IC95% 5.8 - 20)	
Shaw 1996 [13]	Revisione sistematica e metanalisi Studi inclusi: N=15 studi osservazionali	2+	Pazienti candidati ad interventi di chirurgia vascolare sottoposti a valutazione cardiologica con scintigrafia con dipiridamolo (N=1994) o ecostress con dobutamina (N=445)	Scintigrafia con dipiridamolo	Ecostress con dobutamina	Mortalità/infarto miocardico perioperatori	Gli odds ratio cumulativi erano maggiori per l'ecocardiografia con dobutamina (da 11 a 27) che per dipiridamolo-tallio-201 (da 3.7 a 4.0); gli intervalli di confidenza del 95% erano più ampi con l'ecocardiografia a causa di campioni di dimensioni inferiori.	L'accuratezza diagnostica varia significativamente con la prevalenza della patologia coronarica.
Eichelberger 1993 [14]	Studio prospettico	2-	Pazienti candidati a chirurgia non cardiaca (N=75)	Valutazione cardiologica preoperatoria con ecostress con dobutamina	-	Angina instabile / infarto miocardico / morte	Sensibilità (100%) e specificità (69%) del test	
Dávila-Román 1993 [15]	Studio prospettico	2-	Pazienti candidati a chirurgia non cardiaca (N=98)	Valutazione cardiologica preoperatoria con ecostress con dobutamina	-	Eventi cardiaci avversi perioperatori	I risultati positivi e negativi dello studio sulla dobutamina erano predittori significativi della presenza o assenza di eventi perioperatori (20% vs 0%; p=0.003).	Rischio di eventi cardiaci avversi nei pazienti con ecostress positivo (gruppo 1) e con risposta

								normale (gruppo 2)
Van Damme 1997 [16]	Studio prospettico	2+	Pazienti candidati a chirurgia vascolare elettiva (N=156)	Valutazione cardiologica preoperatoria con ecostress o tomoscintigrafia miocardica con dobutamina	Valutazione cardiologica preoperatoria clinica	Eventi cardiaci avversi perioperatori, necessità di rivascolarizzazione miocardica	L'analisi univariata ha mostrato l'ecocardiografia da stress con dobutamina positiva (RR 3.7) e la tomoscintigrafia con dobutamina positiva (RR 7.4) come predittori significativi di eventi cardiaci postoperatori. Nei pazienti senza marker clinici di malattia coronarica (n = 66), i test cardiaci non invasivi non hanno predetto complicanze cardiache (n = 2; un'ischemia miocardica prolungata; un infarto). Nel sottogruppo di 76 pazienti con evidenza clinica o elettrocardiografica definita di cardiopatia ischemica, lo stress test con dobutamina ha fornito informazioni aggiuntive e una stratificazione del rischio ottimizzata: cinque dei sei pazienti che hanno subìto una complicazione cardiaca hanno avuto uno stress test patologico con dobutamina. Inoltre, uno stress test con dobutamina negativo era caratterizzato da un alto valore predittivo negativo (0.96 per l'ecocardiografia; 0.97 per la tomoscintigrafia). Lo studio ha inoltre dimostrato che la risposta cardiaca (ischemica contro non ischemica) allo stress	

							test con dobutamina è stata classificata concordemente mediante tecniche ecocardiografiche e tomoscintigrafiche nel 96% dei casi.	
Galyfos 2015 [17]	Studio prospettico	2-	Pazienti candidati a CEA (N=162) e sottoposti a Valutazione cardiologica preoperatoria con ecostress con dobutamina	Stratificazione in alto, medio e basso rischio cardiologico.	-	Infarto miocardico perioperatorio	Non sono stati osservati decessi, ictus o eventi coronarici sintomatici durante il primo periodo postoperatorio. C'erano 112 pazienti a basso rischio cardiaco, 42 pazienti a medio rischio e 8 pazienti ad alto rischio, secondo i risultati dell'ecocardiografia da stress. L'ecocardiografia da stress preoperatoria non sembra riconoscere in modo indipendente i pazienti ad alto rischio di danno cardiaco asintomatico dopo CEA.	
Jin G-Y 2009 [18]	Studio prospettico	2-	Pazienti con infarto cerebrale da aterosclerosi dei grossi vasi N=34	TC coronarica dual source	-	Stenosi coronarica significativa (>50%)	Dei 34 pazienti con ictus ischemico, 18 (52.9%) avevano arterie coronarie normali, 5 (14.7%) avevano CAS insignificante e 11 (32.4%) avevano un CAS significativo. I punteggi Agatston erano più di 400 nel 54.5% dei pazienti con un CAS significativo, ma meno di 40 nell'86.9% dei pazienti senza di esso (p per trend=0.001). Per l'età, il punto di cut-off ottimale per una diagnosi di CAS era 63 anni, con una sensibilità del 90.9%, una specificità del 69.6%, un valore predittivo	

							positivo del 58.8% e un valore predittivo negativo del 94.1%, rispettivamente. Per il punteggio Agatston, il cut-off ottimale era 40, che aveva sens. 81.8%, spec. 91.3%, PPV 81.8% e NPV 91.3%.	
Hoshino M 2018 [19]	Studio prospettico	2-	Pazienti sottoposti a ECD carotideo e TC coronarica N=164	Pazienti sottoposti a CEA/CAS	Pazienti non candidati ad intervento	Stenosi coronarica significativa (>70%), malattia trivasale, presenza di placca ad alto rischio	Tra i due gruppi, vi erano differenze significative nella presenza di stenosi significativa (55.7% vs 39.4%, P = 0.038), malattia dei tre vasi (TVD)/tronco principale sinistro (LMT) (SS in ciascuno dei tre vasi epicardici e/o LMT) (24.3% vs. 7.5%, P = 0.0025) e placca ad alto rischio (HRP: rimodellamento positivo e/o bassa attenuazione) (55.7% vs. 24.5%, P＜0.0001). CAS/CEA è stato associato indipendentemente a TVD/LMT (OR=2.30, 95%CI: 1.14 –8.59, P =0.026) e HRP (OR=3.17, 95%CI: 1.57 –6.54, P =0.0012) nella regressione logistica multivariata analisi. Allo stesso modo, la placca vulnerabile (78.6% vs. 2.1%, P＜0.0001) e la stenosi severa dell'arteria carotide (98.6% vs. 0%, P＜0.0001) sono state osservate più spesso nei CAS/CEA che nei non-CAS/ gruppo CEA.	

Nakajima H 2019 [20]	Studio retrospettivo di coorte	2-	Pazienti senza anamnesi di coronaropatia candidati a CEA N=69	TC coronarica	-	Presenza di stenosi coronarica significativa	La prevalenza di CAD subclinica è stata del 17.4% (12 su 69 pazienti). Tra le caratteristiche dei pazienti valutate, solo i livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) erano significativamente differenti tra i pazienti con e quelli senza CAD subclinica (45.8±10.1 vs 59.7±16.7 mg/dL, P=0.0072). Un'analisi multivariata ha rivelato che bassi livelli di HDL-C erano fattori di rischio indipendenti per CAD subclinica dopo aggiustamento per possibili fattori confondenti (odds ratio aggiustato: 0.91, intervallo di confidenza al 95%: 0.84-0.98, P=0.0099).	
Hwang JW 2015 [21]	Studio prospettico	2+	Pazienti candidati a chirurgia non cardiaca N=844	TC coronarica (CTA)	Revised cardiac risk index (RCRI)	Eventi cardiaci avversi perioperatori maggiori (PMCE)	Il rischio di PMCE era del 14.0% nei pazienti con risultati CTA significativi, mentre il 2.2% dei pazienti senza risultati CTA significativi indipendentemente dal punteggio dell'indice di rischio cardiaco rivisto. Le prestazioni predittive dell'indice di rischio cardiaco rivisto potrebbero essere migliorate significativamente dopo l'aggiunta di risultati significativi della CTA coronarica (statistica c = 0.631 rispetto a 0.757; miglioramento netto della	

							riclassificazione = 0.923; miglioramento della discriminazione integrata = 0.051). Sulla base dell'indice di rischio cardiaco rivisto e della CTA coronarica, il rischio di PMCE potrebbe essere stimato con sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo rispettivamente del 76%, 73%, 8% e 99%.	
Kim JH 2015 [22]	Studio prospettico	2+	Pazienti candidati a CEA N=153	CT coronarica positiva per coronaropatia severa	Alto rischio perioperatorio secondo i criteri SAPPHIRE	Stroke/morte IMA perioperatori	Un esito vascolare avverso si è verificato in 8 dei 153 CEA, con 6 ictus, 2 IMA e 3 decessi. L'esito vascolare differiva significativamente tra i gruppi con stenosi coronarica da lieve a moderata e grave (p=0.024), ma non tra i gruppi ad alto rischio operatorio e con rischio standard (stratificato in base al rischio operatorio come definito nello studio SAPPHIRE). L'analisi multivariata aggiustata per potenti predittori ha rivelato che una grave stenosi coronarica (odds ratio, 6.87; intervallo di confidenza al 95%, 1.20-39.22) era un predittore significativo dell'esito vascolare precoce.	
Sheth T 2015 [23]	Studio prospettico	2-	Pazienti candidati a chirurgia non cardiaca N=955	CT coronarica	indice di rischio cardiaco rivisto (RCRI)	Outcome primario: mortalità e infarto miocardico perioperatori	L'outcome primario si è verificato in 74 pazienti (8%). Il modello che includeva sia i punteggi dell'indice di rischio cardiaco rivisto che i risultati	

							della tomografia computerizzata coronarica ha mostrato che l'angio tomografia computerizzata coronarica ha fornito informazioni prognostiche indipendenti (P = 0.014; indice C = 0.66). Gli hazard ratio aggiustati erano 1.51 (intervallo di confidenza 95% 0.45-5.10) per la malattia non ostruttiva; 2.05 (da 0.62 a 6.74) per la malattia ostruttiva; e 3.76 (da 1.12 a 12.62) per una malattia ostruttiva estesa.	

Riferimenti bibliografici

1. Kwon H, Moon DH, Han Y, et al. Impact of subclinical coronary artery disease on the clinical outcomes of carotid endarterectomy. J Neurosurg 2017; 126: 1560–1565.
2. Corneli M, Masoli O, Perea G, et al. Actual impact of screening for myocardial ischemia with single-photon emission tomography among patients undergoing peripheral vascular interventions. Nucl Med Commun 2018; 39: 853–858.
3. Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet 2018; 391: 2631–2640.
4. Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD, et al. Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. Am J Cardiol 1985; 56: 51–58.
5. Young EL, Karthikesalingam A, Huddart S, et al. A systematic review of the role of cardiopulmonary exercise testing in vascular surgery. Eur J VascEndovascSurg 2012; 44: 64–71.
6. Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019; 14: e0219145.
7. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. AnnNeurol 1984; 16: 50–53.
8. Di Pasquale G, Andreoli A, Pinelli G, et al. Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: a prospective study of 83 patients. Stroke 1986; 17: 1098–1101.
9. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. Stroke 1997; 28: 941–945.
10. Koutelou MG, Asimacopoulos PJ, Mahmarian JJ, et al. Preoperative risk stratification by adenosine thallium 201 single-photon emission computed tomography in patients undergoing vascular surgery. J NuclCardiol 1995; 2: 389–394.
11. Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after carotid endarterectomy. Stroke 1998; 29: 2541–2548.
12. Etchells E, Meade M, Tomlinson G, et al. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a meta-analysis. J VascSurg 2002; 36: 534–540.

13. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. J Am CollCardiol 1996; 27: 787–798.
14. Eichelberger JP, Schwarz KQ, Black ER, et al. Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery. Am J Cardiol 1993; 72: 602–607.
15. Dávila-Román VG, Waggoner AD, Sicard GA, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. J Am CollCardiol 1993; 21: 957–963.
16. Van Damme H, Piérard L, Gillain D, et al. Cardiac risk assessment before vascular surgery: a prospective study comparing clinical evaluation, dobutamine stress echocardiography, and dobutamine Tc-99m sestamibitomoscintigraphy. CardiovascSurg 1997; 5: 54–64.
17. Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, et al. Predictive role of stress echocardiography before carotid endarterectomy in patients with coronary artery disease. Echocardiography 2015; 32: 1087–1093.
18. Jin G-Y, Jeong S-K, Lee S-R, et al. Screening strategies for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with cerebral infarction using dual-source spiral CT. J Neurol Sci 2009; 284: 129–134.
19. Hoshino M, Kawai H, Sarai M, et al. Noninvasive Assessment of Stenotic Severity and Plaque Characteristics by Coronary CT Angiography in Patients Scheduled for Carotid Artery Revascularization. J AtherosclerThromb 2018; 25: 1022–1031.
20. Nakajima H, Momose T, Misawa T. Prevalence and risk factors of subclinical coronary artery disease in patients undergoing carotid endarterectomy: a retrospective cohort study. IntAngiol 2019; 38: 312–319.
21. Hwang JW, Kim EK, Yang JH, Chang SA, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Gwon HC, Lee SH, Kim SM, Choe YH, Oh JK, Choi JH. Assessment of perioperative cardiac risk of patients undergoing noncardiac surgery using coronary computed tomographic angiography. CircCardiovasc Imaging. 2015 Mar;8(3):e002582.
22. Kim JH, Heo SH, Nam HJ, et al. Preoperative Coronary Stenosis Is a Determinant of Early Vascular Outcome after Carotid Endarterectomy. J ClinNeurol 2015; 11: 364–371.
23. Sheth T, Chan M, Butler C, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. BMJ 2015; 350: h1907.

Capitolo 4 – PICO 3								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
McFalls 2004 [1]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti candidati a interventi chirurgici vascolari elettivi riparazione chirurgica (per aneurisma dell'aorta addominale arteriopatia obliterante arti inferiori) e con evidenza angiografica di stenosi ≥70% in uno o più dei vasi coronarici epicardici, suscettibili di rivascolarizzazione, (N= 510 pazienti)	Rivascolarizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) profilattica preprocedurale (gruppo I, N= 258)	Non rivascolarizzazione miocardica profilattica preprocedurale (gruppo C, N= 252)	Outcome primario: morte per tutte le cause. Outcomes secondari: infarto miocardico acuto (IMA), ictus, perdita dell'arto e necessità di emodialisi.	A 2.7 anni di follow-up, non differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di morte (22% vs 23%; RR 0.98; IC95% 0.70 to 1.37; P=0.92). A 30 giorni dalla chirurgia vascolare, non differenze significative in termini di incidenza di IMA (gr. I 12% vs gr. C 15%; P=0.37). Significativo ritardo nell'esecuzione della chirurgia vascolare nel gruppo I (54 [IQR 28-80] vs 18 [IQR 7-42] giorni dalla randomizzazione; p<0.001).	Malattia del Tronco Comune della coronaria sinistra ≥50% era criterio di esclusione dal trial.
Monaco 2009 [2]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti candidati a interventi chirurgici vascolari elettivi (per arteriopatia ostruttiva aortoiliaca o aneurisma dell'aorta addominale), in attesa di arteriografia periferica/aortografia, con elevato	Coronarografia sistematica senza previa esecuzione di test strumentali non invasivi di coronaropatia (gruppo B)	Coronarografia solo in caso di positività del test strumentale non invasivo per la diagnosi di coronaropatia (gruppo A)	Outcome primario: incidenza di MACEs al follow-up. Outcome secondario: incidenza di MACEs a 30 giorni dalla chirurgia vascolare.	A 4 anni significativo incremento dei MACEs nel gr. A (RR 1.59; IC95% 1.4-6.8; p=0.04). A 58±17 mesi di follow-up (analisi Kaplan-Meier) significativa differenza tra i due gruppi sia in termini di morte/eventi cardiovascolari (p=0.003) che di mortalità (p=0.01).	

			rischio di eventi cardiovascolari periprocedurali (N=208 pazienti)				A 30 giorni non significative differenze tra i due gruppi in termini di MACEs (gr. A 4.8% vs gr. B 2.8%; p= 0.7).	
Illuminati 2010 [3]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica o sintomatica, candidati a endoarterectomia e senza evidenza di coronaropatia (N= 426 pazienti)	Valutazione cardiologica preoperatoria e coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo A)	Valutazione cardiologica preoperatoria senza coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo B)	Outcome primario combinato: ischemia miocardica post-EAC o complicanze secondarie alla coronarografia e/o alla PTCA. Outcomes secondari: morte per tutte le cause, ictus, paralisi nervi cranici, ematoma cervicale con evacuazione chirurgica.	Outcome primario significativamente più frequente nel gruppo B (0% vs 4.28%; p=0.01). Riduzione significativa degli *odds* di eventi ischemici cardiaci post-EAC (OR 0.22; IC95% 0.06-0.81; p=0.02). Morte per tutte le cause post-EAC: (gr. A 0% vs gr. B 0.9%; p=0.24). A 30 giorni, differenze non statisticamente significative nell' incidenza di morte e ictus (gr. A 0.5% vs gr. B 1.8%; p=0.36).	Possibile sovrastima del "treatment effect". Necessaria conferma del dato mediante RCT con maggiori numerosità campionarie.
Illuminati 2015[4]	Studio randomizzato controllato	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica o sintomatica, candidati a endoarterectomia e senza evidenza di coronaropatia (N= 426 pazienti)	Valutazione cardiologica preoperatoria e coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo A)	Valutazione cardiologica preoperatoria senza coronarografia preprocedurale sistematica (gruppo B)	Outcome primario: incidenza di IMA a 3.5 anni di follow-up. Outcome secondario: morte per tutte le cause, ictus, complicanze secondarie alla coronarografia e/o alla PTCA.	Significativa riduzione del rischio di IMA nel gruppo A (HR 0.078; IC95% 0.024-0.256; p < .001). Assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di morte o ictus a 30 giorni (0.5% vs 1.8%; p=0.36). A 6 anni, sopravvivenza significativamente superiore nel gruppo A (log-rank χ^2: 6.35, p = 0.01). Morte per IMA	Possibile sovrastima del "treatment effect". Necessaria conferma del dato mediante RCT con maggiori numerosità campionarie.

							più frequente nel gruppo B (p=0.01). Non complicanze secondarie a coronarografia/PTCA	

Riferimenti bibliografici

1. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2795–2804.
2. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 989–996
3. Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J VascEndovascSurg* 2010; 39: 139–145.
4. Illuminati G, Schneider F, Greco C, 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 VascEndovascSurg* 2015; 49: 366–374.

Capitolo 4 – PICO 4								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Chan 2019 [1]	Metanalisi di 11 studi di coorte (10 retrospettivi e 1 prospettico)	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica candidati a endoarterectomia (EAC) e concomitante coronaropatia con indicazione a bypass aorto-coronarico (N=68,136 pazienti)	Rivascolarizzazione "staged" dei distretti carotideo e coronarico (EAC seguita da bypass aorto-coronarico [BPAC]) (N=29,522)	Rivascolarizzazione simultanea dei distretti carotideo e coronarico (intervento combinato di EAC + BPAC) (N=38,614)	Outcome primario: ictus postoperatorio Outcomes secondari: infarto miocardico acuto (IMA) e morte a 30 giorni	Nel gruppo rivascolarizzazione "staged", riduzione statisticamente significativo degli *odds* di ictus postoperatorio (3.64% vs 2.83%; OR 0.72; IC95% 0.62 - 0.89; P < 0.0001), mortalità operatoria (4.32% vs 3.58%; OR 0.90; IC95% 0.83 - 0.98; P = 0.02) e morte a 30 giorni (4.40% vs 3.58%; OR 0.86; IC95% 0.78 - 0.96; P = 0.006). Durata ricovero significativamente minore nel gruppo rivascolarizzazione simultanea (11.9 vs 12.6 giorni; weighted mean difference 3.14 [0.77 - 5.51]; P =0.009).	Assenza di differenze significative relativamente a: morte a un anno (P = .33), IMA (P = 0.08) e deficit neurologici transitori (P = 0.06). Necessari RCT per valutare la superiorità dell'una o dell'altra strategia.
Tzoumas 2020 [2]	Metanalisi di 11 studi osservazionali	2+	Pazienti con stenosi carotidea candidati a EAC e concomitante coronaropatia con indicazione a bypass aorto-coronarico (N= 44,895 pazienti)	Rivascolarizzazione "staged" dei distretti carotideo e coronarico (EAC seguita da BPAC) (N=23,185)	Rivascolarizzazione simultanea dei distretti carotideo e coronarico (intervento combinato di EAC + BPAC) (N= 21,710)	Outcome primario: morte a 30 giorni dalla chirurgia. Outcomes secondari: IMA, attacchi ischemici transitori (TIA), sanguinamenti postoperatori e complicanze	Nel gruppo rivascolarizzazione simultanea, significativo incremento degli *odds* di ictus (OR 1.51, IC95% 1.34 - 1.71, I^2 = 0%) e morte (OR 1.33, IC95% 1.01 - 1.75, I^2 = 47.8%). Nello stesso gruppo, signigicativa riduzione degli *odds* di IMA (OR	Necessari RCT e/o studi di coorte prospettici per validare i risultati di tale metanalisi.

						polmonari a 30 giorni dalla chirurgia	0.15, IC95% 0.04-0.61, I^2=0%). Assenza di differenze significative tra i due gruppi in termini di TIA (OR 1.27, IC95 1.00-1.61, I^2 = 0%) (Fig. 5), complicanze polmonari (OR 1.52; IC95% 0.24-9.60, I^2 = 0%) e di sanguinamenti nel postoperatorio (OR 0.82; IC95% 0.22 - 3.05, I^2 = 0%)	

Riferimenti bibliografici

1. Chan JSK, Shafi AMA, Grafton-Clarke C, et al. Concomitant severe carotid and coronary artery diseases: a separate management or concomitant approach. J Card Surg 2019; 34: 803–813.
2. Tzoumas A, Giannopoulos S, Texakalidis P, et al. Synchronous versus Staged Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Graft for Patients with Concomitant Severe Coronary and Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Vasc Surg 2020; 63: 427-438.e1.

Capitolo 5 – PICO 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenz**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Wardlaw 2006 [1]	Revisione sistematica (RS) e metanalisi (MA) Studi inclusi: n=41; disegno: studi di accuratezza diagnostica	2++	Pazienti stenosi carotidea, N=2404	EcocolorDoppler dei tronchio sovraortici (ECOTSA) Risonanza magnetica con studio angiografico senza mezzo di contrasto (angio-RM senza mdc) Tomografia computerizzata con studio angiografico (angio-TC) Risonanza magnetica con studio angiografico con mezzo di contrasto (angio-RM con mdc)	Angiografia	Sensibilità Specificità	*Sensibilità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.89 (0.85 to 0.92) Angio-TC 0.77 (0.68 to 0.84) Angio-RM senza mdc 0.88 (0.82 to 0.92) Angio-RM con mdc 0.94 (0.88 to 0.97) *Specificità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.84 (0.77 to 0.89) Angio-TC 0.95 (0.91 to 0.97) Angio-RM senza mdc 0.84 (0.76 to 0.90) Angio-RM con mdc 0.93 (0.89 to 0.96)	Ottimo lavoro di metanalisi con esclusioni di studi con n<20
Kamtchum-Tatuene 2020[2]	Revisione sistematica (RS) e metanalisi (MA) Studi inclusi: n=64; disegno: studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=20751	Pz con stenosi ad alto rischio	Pz con stenosi a basso rischio rischio	Stroke ipsilaterale	OR 3.0 (95% CI, 2.1-4.3; $I^2 = 48.8\%$)	Eterogeneità degli studi presi in esame
Essat 1995 [3]	Studio randomizzato-controllato (RCT)	1++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica, N=1662	Endoarterectomia + terapia medica	Terapia medica	Stroke ischemico ipsilaterale Qualsiasi stroke ischemico	Stroke ipsilaterale RD 0.57 (0.39 - 0.70) p<.001	Studio piuttosto datato prima della maggior diffusione di

							Tutti gli eventi ischemici cerebrali RD 0.29 (-0.05 - 0.52) p.09	statine e farmaci antipertensivi
De Rango 2015 [4]	RS e MS Studi inclusi: n=47; disegno: caso/controllo e di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=81684	Endoarterectomia precoce (<15gg)	Non Applicabile	Rischio assoluto di stroke ischemico periprocedurale (entro 30 gg)	*Gruppo 0-15gg* RA 3.36 (2.57–4.25) *Gruppo 0-7gg* RA 3.25 (2.12–4.61) *Gruppo 0-2gg* RA 5.26 (2.80–8.43)	Nessuno studio RCT, solo rischio assoluto
Jahromi 2005 [5]	RS e MA Studi inclusi: n=47; disegno: studi di accuratezza diagnostica	2++	Pazienti con stenosi carotidea N=3856	ECOTSA	Angiografia	Sensibilità e specificità	*Velocità di picco sistolica>130 cm/s per stenosi >50%* Sensibilità 98% (97% - 100%) Specificità 88% (76% -100%) *Velocità di picco sistolica>200 cm/s per stenosi >70%* Sensibilità 90% (84% - 94%) Specificità 94% (88% - 97%)	Differenza interlaboratorio ed interoperatori della metodica ecoTSA
Finn 2017 [6]	RS e MA Studi inclusi: n=11; disegno caso controllo	2+	Studio di prevalenza di infarti cerebrali silenti in pazienti con e senza stenosi carotidea N=12.347	Pazienti con stenosi carotidea	Pazienti senza stenosi carotidea	Infarti cerebrali silenti	OR 2.78 (2.19 - 3.52, p<0.0001)	Metodica di neuroimmagine scelta -> RM Presenza di bias di pubblicazione
Brinjikji 2015 [7]	RS e MA Studi inclusi: n=23; disegno: caso controllo	2++	Pz con stenosi carotidea e studio delle caratteristiche di placca (N=6706)	Pz con stenosi carotidea con le seguenti caratteristiche di placca: (neovascolarizzazione della placca, placca complessa, ulcerazione di placca, placca anaecogena	Pz con stenosi carotidea e senza le precedenti caratteristiche di placca	Ictus ischemico	Neovascolarizzazione della placca OR 19.68 (3.14–123.16 p<0.05) Placca complessa OR 5.12 (3.42–7.67 p<0.05) Ulcerazione di placca OR = 3.58 (1.66–7.71 p<0.05)	Caratteristiche di placca sono rilevanti al di là del grado di stenosi

							Placca anaecogena OR 3.99 (3.06–5.19 p<0.05)	
Wardlaw 2006 [8]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=41; disegno: studi di accuratezza diagnostica	2++	Pazienti stenosi carotidea, N=2541	ECOTSA Angio-RM con mdc Angio-RM senza mdc Angio-TC	Angiografia	Sensibilità Specificità	*Sensibilità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.89 (0.85 to 0.92) Angio-TC 0.77 (0.68 to 0.84) Angio-RM senza mdc 0.88 (0.82 to 0.92) Angio-RM con mdc 0.94 (0.88 to 0.97) *Specificità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.84 (0.77 to 0.89) Angio-TC 0.95 (0.91 to 0.97) Angio-RM senza mdc 0.84 (0.76 to 0.97) Angio-RM con mdc 0.93 (0.89 to 0.96)	Alcuni dubbi dovuti all'eterogeneità degli studi
Naylor 2011 [9]	RS e MA Studi inclusi: n=13; disegno: studio di storia naturale	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatici candidati a chirurgia cardiaca N=931	Chirurgia cardiaca in pz con stenosi carotidea asintomatica senza esecuzione endoarterectomia profilattica	NA	Rischio di ictus peri-operatorio	RA 3.8% (2%-4.8%)	Nessuno studio RCT, solo rischio assoluto
Volpi 2020 [10]	RS Studi inclusi: n=15; disegno: studi retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatici candidati a chirurgia cardiaca	Utilità dell'ECOTSA	NA	Rischio di ictus peri-operatorio	NA	Solo revisione sistematica, il rischio di ictus perioperatorio sembrerebbe essere limitato ai pazienti affetti da stenosi carotidea severa pertanto l'ecoTSA di

								routine preoperatorio non sembrebbe avere un'accettabile costo-efficacia
Chappell 2009 [11]	RS e MA Studi inclusi: n=9; disegno: studi di accuratezza diagnostica e dataset non pubblicati	2++	Pazienti con stenosi carotidea, N=1074	ECOTSA angio-RM senza mdc angio-TAC angio-RM con mdc	Angiografia	Sensibilità Specificità	*Sensibilità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.82 (0.78 to 0.84) Angio-TC 0.68 (0.51 to 0.81) Angio-RM senza mdc 0.76 (0.57 to 0.89) Angio-RM con mdc 0.86 (0.76 to 0.97) *Specificità (Gruppo stenosi 70-99%)* ECOTSA 0.76 (0.72 to 0.78) Angio-TC 0.77 (0.67 to 0.85) Angio-RM senza mdc 0.86 (0.79 to 0.91) Angio-RM con mdc 0.91 (0.87 to 0.96)	Utilizzo anche di dati non provenienti da studi pubblicati
Rudolph 2020 [12]	RS Studi inclusi: n=2; disegno: caso/controllo	2+	Pz con stenosi carotidea asintomatica N=145	Presenza di infarto cerebrale silente alla RM	Assenza di infarto cerebrale silente alla RM	Rischio di stroke	Stroke OR 4.6 (95% CI: 3.0–7.2; $p < 0.0001$)	
Baradaran 2017 [13]	RS e MA Studi inclusi: n=16; disegno: studi di coorte e caso/controllo	2++	Pz con stenosi carotidea N= 2624	Presenza di caratteristiche di placca: (placca soft, placca calficia, placca ulcerata) e con aumentato spessore di parete	Assenza di caratteristiche di placca	Rischio di ictus ischemico o TIA omolaterale	Placca soft OR 2.92 (1.41-6.04 p=0.004) Placca ulcerata OR 2.2 (1.43-3.4 p<0.001) Aumentato spessore di parete OR 6.19 (2.47-15.55 p<0.001) Placca calcifica OR 0.536 (0.384 – 0.749 p<0.001)	Moderata eterogeneità degli studi, bias di pubblicazione per gli studi sulle placche ulcerate

Gupta 2013 [14]	RS e MA Studi inclusi: n=7; disegno: caso/controllo e di coorte	2++	Pz con stenosi carotidea valutata tramite RM N=779	Presenza di caratteristiche di placca: (emorragia intraplacca, core necrotico lipidico, rottura della capsula fibrotica)	Assenza di caratteristiche di placca	Rischio di ictus ischemico o TIA omolaterale	Emorragia intraplacca HR 4.59 (2.91-7.24 p<0.01) Core necrotico lipidico HR 3.00 (1.51-5.95 p 0.002) Rottura della capsula fibrotica HR 5.93 (2.65-13.20 p<0.01)	Molti studi *unblinded* Pz con un ampio range di stenosi
Best 2016 [15]	RS e MA Studi inclusi: n=19; disegno: studi di coorte	2++	Pz con stenosi carotidea N=5570	Presenza di segnali microembolici al doppler trascranico (TCD)	Assenza di segnali microembolici al doppler trascranico (TCD	Sensibilità Specificità	Sensibilità 78.86 (44.75-94.5) Specificità 47.43 (35.69 – 59.46)	Assenza di RCT Bassa specificità Ruolo confondente degli antiaggreganti
Keyhani 2020 [16]	Studio caso/controllo RCT-like	2++	Pz con stenosi carotidea asintomatica N=5221	Endoarterectomia carotidea	Terapia medica	Rischio di ictus ischemici fatali e non fatali	RD –2.1% (-4.4% - 0.2% NNT 47)	Robusto design dello studio
Wardlaw 2004 [17]	Studio costo-efficacia	2++	Simulato su una coorte di 3000 pz	Eseguire TAC encefalo immediatamente	Eseguire TAC encefalo entro 48h dall'ingresso	QALY Costo	*Eseguire TC encefalo immediatamente* QALY 1,982.5 Costo 9,993,676 £ *Eseguire TC encefalo entro 48h dall'ingresso* QALY 1,982.3 Costo 10,279,728 £	Piuttosto datato
Kakkos 2009 [18]	Studio di coorte	2++	Pz con stenosi carotidea asintomatica >50% N=821	Infarti di natura embolica alla TAC encefalo	Non infarti di natura embolica alla TAC encefalo	Stroke ipsilaterale	Nel sottogruppo di pz con stenosi 60-99% HR 3.0 (1.46-6.29 p=0.002)	Dati solo su TAC
Willinsky 2003 [19]	Studio di coorte	2++	Pz con stenosi carotidea N=2899	Angiografia cerebrale	NA	Complicanze neurologiche	Complicanze gravi 0.5% Complicanze non gravi 0.9%	Piuttosto datato
Markus 2010 [20]	Studio di coorte	2++	Pz con stenosi carotidea asintomatica ≥70%	Segnali embolici al TCD	Non segnali embolici al TCD	Ictus ischemico ipsilaterale	HR 5·57 (1·61–19·32; p=0.007)	Rischio maggiore nei primi 6 mesi

			N=482					dalle detezione dei segnali microembolici
Truijman 2014 [21]	Studio di coorte	2-	Pz con stenosi carotidea sintomatica (recente TIA o minor stroke) N=113	Alla RM placca con e senza emorragia intraplacca e cappuccio fibroso sottile/rotto.	Alla RM placca solo con cappuccio fibroso sottile/rotto	Numero di segnali embolici alla TCD	La presenza di emorragia intraplacca e cappuccio fibroso sottile/rotto alla RMN non si associano al numero di segnali embolici.	Il monitoraggio TCD effettuato con lunga latenza dall'evento
Johansson 2016 [22]	Case series	3	Paz con stenosi carotidea sintomatica >50% in attesa di rivascolarizzazione N=377	NA	NA	Rischio di ictus ischemico o di occlusione retinica ipsilaterale	Rischio 2.7% (1 giorno), 5.3% (3 giorni), 11.5% (14 giorni), 18.8% (90 giorni). Associata all'età HR 1.5 a 10 anni, p = 0.02	Alto rischio di eventi ischemici omolaterali ricorrenti entro 14 giorni
Columbo 2020 [23]	Studio di coorte, multicentrico	2-	Popolazione generale ≥65 anni n=4791 Pz sottoposti a Endoarterectomia per stenosi asintomatica n=28483	ECOTSA per la quantificazione del grado di stenosi carotidea	NA	Velocita' mediane di picco sistolico per grado di stenosi	Velocità picco sistolico per stenosi ≥50%: mediana, 125; per stenosi ≥ 70%: mediana, 230	Alta variabilità di valutazione tra centri per diverso grado di definizione della severità e quindi diverso tipo di sorveglianza del paziente
Moreau 2013 [24]	Studio di coorte n=347	2+	Pz ≥ 18 anni, con minor stroke (NIHSS <4) n= 147 o TIA ad alto rischio n=168, valutati <24 ore dall'esordio	Tomografia computerizzata cerebrale	Risonanza magnetica cerebrale	Sensibilita' e specificita' diagnostica relativa	TC: sensibilità 20% e specificità 98% rispetto alla RMN nell'identificare le lesioni ischemiche; 49% valore predittivo negativo	La RMN è superiore alla TC nell'identificare le lesioni ischemiche in caso di TIA o ictus lieve
Capoccia 2012 [25]	Case series	3	Pz con stenosi carotidea ≥ 50% e sintomi neurologici instabili.	Endoarterectomia <24 ore dall'esordio	NA	Mortalità a 30 giorni, mortalità neurologica, variazione dell'NIHSS, ricorrenza ictus	Solo una trasformazione emorragica	Campione limitato.

			N=48 (26 ictus in evoluzione, 22 crescendo TIA)					
Visser 2000 [26]	Case series	3	Pz con stenosi carotidea ≥70% in attesa di endoarterectomia N=178	Caratteristiche del TCD preoperatorio	NA	Predittivita' dell'indicazione/non indicazione allo shunt intraoperatorio	Caratteristiche del TCD preoperatorio hanno chiaramente predetto la non indicazione allo shunt nel 33% dei pz.	Valutazione con TCD (capacità attivazione flusso collaterale attraverso ACoA) permette di predire chi dei pazienti non necessita di shunt.
Keunen 2001 [27]	Case series	3	Pz sottoposti a rivascolarizzazione carotidea N=55	TCD preoperatorio	TCD post operatorio	Predittivita' della sindrome da iperperfusione nel post operatorio in base a reattivita' cerebrovascolare, velocita' di flusso e Indice di Pulsatilita' al TCD preop. NB: Iperperfusione = aumento >100% della velocità di flusso in cerebrale media dopo rivascolarizzazione.	Al TCD preop. la reattività cerebrovascolare non predice, mentre predicono la velocità di flusso e l'Indice di Pulsatilità ridotti.	Rischio di ictus in presenza di iperferfusione 10 volte maggiore
Barlinn 2016 [28]	Studio coorte	2+	Pz consecutivi con ischemia acuta N=303	ECOTSA (Criteri DEGUM)	Angio TAC TSA	Accuratezza dell'ECOTSA (criteri DEGUM) nella diagnosi del grado di stenosi carotidea	Buona accuratezza e correlazione positiva tra ECOTSA e TAC dei TSA ($rs = 0.783$, $p < 0.001$) ma ampia differenza (95% limiti di agreement −29.26 a 22.84) tra le due metodiche	Monocentrico e retrospettico anche se include Pz consecutivi
Arous 2019 [29]	Studio coorte	2+	Pz con stenosi carotidea ≥70% e	ECOTSA (Criteri SRU)	Angio TAC TSA	Validazione dei criteri SRU	Potere predittivo stenosi:	Scarsa capacità predittiva per

			Pz con stenosi carotidea >80% N=3.478 arterie			all'ECOTSA mediante Curva ROC	≥70% PSV ≥230 cm/s; AUC 0,59 >80% PSV ≥450 cm/s o EDV ≥120 cm/s AUC 0,66.	stenosi ≥70%, buona per stenosi >80%
LeFevre 2014 [30]	Consensus	4	Popolazione adulta.	Accuratezza dei test di screening, strumenti di stratificazione del rischio cerebrovascolare, benefici dei trattamenti della stenosi carotidea asintomatica	NA	Raccomandazioni su screening della stenosi carotidea asintomatica nella popolazione adulta.	Lo statement sconsiglia lo screening della stenosi carotidea asintomatica nella popolazione adulta.	
Demchuk 2016 [31]	Statement	4	Pz con ictus acuto	TAC, Angio TAC RM, Angio RM TCD/TCCD	NA	Confronto delle tre metodiche nel percorso diagnostico terapeutico del Paziente con ictus acuto	L'Angio TC ha molti vantaggi rispetto ad altre metodiche	
von Reutern 2012 [32]	Statement	4	Pz sottoposti ad esame ECOTSA	Approccio ultrasonografico multiparametrico morfologico ed emodinamico all'ECOTSA	NA	Valore aggiunto dell'approccio ultrasonografico multiparametrico morfologico ed emodinamico	L'approccio multiparametrico aumenta l'affidabilità e lo standard di refertazione per la valutazione della patologia carotidea arteriosclerotica.	Riassume l'esperienza internazionale
Grant 2003 [33]	Consensus	4	Pz sottoposti ad esame ECOTSA	ECOTSA: criteri velocimetrici	NA	Definizione dei criteri velocimetrici per identificare: no placca, <50%, 50-69%, ≥70% a preocclusiva, preocclusiva, occlusione	Vengono definiti i criteri velocimetrici per identificare: no placca, <50%, 50-69%, ≥70% a preocclusiva, preocclusiva, occlusione	

Legenda: ECOTSA = Ecolordoppler Tronchi Sovraortici; TCD = TransCranialDoppler=DopplerTransCranico; TAC=Tomografia Assiale Computerizzata; RM=Risonanza Magnetica; PSV= Picco di Velocita' Sistolica; AUC= Area Under Curve alla Curva ROC; NA = non applicabile.

Riferimenti bibliografici

1 Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technology Assessment 2006. Vol 10: 30.
2. Kamtchum-Tatuene J, Noubiap JJ, Wilman AH et al. Prevalence of High-Risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. JAMA Neurol 2020 Vol 77(12): 1–12.
3. Michael D. Walker, MD; John R. Marler, MD; Murray Goldstein, DO; et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8. PMID: 7723155.
4. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S et al. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. Stroke 2015; Vol 46(12): 3423-36
5. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. 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. Vol 41(6): 962-72
6. Finn C, Giambrone AE, Gialdini G et al. The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; Vol 26(7):1594-1601.
7. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):165-74.
8. 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 Vol 367(9521): 1503-12.10.
9. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011 Vol 41(5): 607-24
10. Volpi S, Ali JM. Is carotid screening redundant for patients undergoing coronary artery bypass grafting? J Card Surg 2020 Vol 35(9): 2297-2306
11. Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests--individual patient data meta-analysis. Radiology 2009 Vol 251(2): 493-502.
12. Rudolph C, Eldrup N. Asymptomatic carotid stenosis and concomitant silent brain infarctions. Vascular 2020; Vol 28(1):7-15.
13. Baradaran H, Al-Dasuqi K, Knight-Greenfield A, Giambrone A, Delgado D, Ebani EJ, Kamel H, Gupta A. Association between Carotid Plaque Features on CTA and Cerebrovascular Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Dec;38(12):2321-232614.
14. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013 Nov;44(11):3071-7.
15. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Nov;52(5):565-580
16. Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ et al. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. JAMA Neurol 2020. Vol 77(9): 1110-1121
17. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. Stroke 2004; Vol 35(11):2477-2483.
18. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. J Vasc Surg 2009; Vol 49(4):902-909.
19. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003 May;227(2):522-8.

20. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2010 Jul;9(7):663-71
21. Truijman MT, de Rotte AA, Aaslid R, van Dijk AC, Steinbuch J, Liem MI, Schreuder FH, van der Steen AF, Daemen MJ, van Oostenbrugge RJ, Wildberger JE, Nederkoorn PJ, Hendrikse J, van der Lugt A, Kooi ME, Mess WH; Plaque at RISK Study. Intraplaque hemorrhage, fibrous cap status, and microembolic signals in symptomatic patients with mild to moderate carotid artery stenosis: the Plaque at RISK study. Stroke. 2014 Nov;45(11):3423-6.
22. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. Neurology. 2016 Feb 9;86(6):498-504.
23. Columbo JA, Zwolak RM, Arous EJ, Goodney PP, Lilly MP, Welch HG. Variation in Ultrasound Diagnostic Thresholds for Carotid Stenosis in the United States. Circulation. 2020 Mar 24;141(12):946-9531
24. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts SB. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. Cerebrovasc Dis Extra. 2013;3(1):130-136.
25. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Biello A, Montelione N, Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. J Vasc Surg. 2012 Jun;55(6):1611-7.
26. Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, Eikelboom BC. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000 Mar;19(3):226-32
27. Keunen R, Nijmeijer HW, Tavy D, Stam K, Edelenbosch R, Muskens E, Bruijninckx C, Sier H. An observational study of pre-operative transcranial Doppler examinations to predict cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomies. Neurol Res. 2001 Sep;23(6):593-8
28. Barlinn K, Floegel T, Kitzler HH, Kepplinger J, Siepmann T, Pallesen LP, Bodechtel U, Reichmann H, Alexandrov AV, Puetz V. Multi-parametric ultrasound criteria for internal carotid artery disease-comparison with CT angiography. Neuroradiology. 2016 Sep;58(9):845-51
29. Arous EJ, Judelson DR, Malka KT, Wyman AS, Simons JP, Aiello FA, Arous EJ, Schanzer A. Carotid Duplex Velocity Criteria Recommended by the Society of Radiologists in Ultrasound and Endorsed by the Intersocietal Accreditation Commission Lack Predictive Ability for Identifying High-Grade Carotid Artery Stenosis. Ann Vasc Surg. 2019 Nov;61:227-232
30. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):356-62. doi: 10.7326/M14-1333.
31. Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Comparing Vessel Imaging: Noncontrast Computed Tomography/Computed Tomographic Angiography Should Be the New Minimum Standard in Acute Disabling Stroke. Stroke. 2016 Jan;47(1):273-81
32. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong LK, Yasaka M; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012 Mar;43(3):916-21
33. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E; Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. Ultrasound Q. 2003 Dec;19(4):190-8.

Capitolo 6 – PICO 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Vaniyapong, 2013 [1]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=14; disegno: RCT	1++	Pazienti sottoposti a Endoarterectomia carotidea (EAC), N= 4.596	anestesia locoregionale	anestesia generale	Ictus o morte, altre complicanze.	Ictus e morte (3.6% vs 4.2%; OR 0.85; 95% IC [0.63 – 1.16]; p=0.31). Infarto miocardico (0.6% vs 0.4%; OR 1.53; 95% IC [0.67 – 3.47]; p=0.31)	3.526 pazienti provenienti da un singolo RCT.
Rerkasem, 2004 [2]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=48; disegno: 7 RCT, 41 NRT	1-	Pazienti sottoposti a EAC N=554 (RCT) + 25.622 (NRT)	anestesia locoregionale	anestesia generale	Ictus o morte, altre complicanze.	RCT: Ictus e morte (OR 0.63; 95% IC [0.25 – 1.62]; p=0.3). Infarto miocardico (OR 0.77; 95% IC [0.21 – 2.88]; p=0.7). Emorragia locale (OR 0.31, 95% IC [0.12 - 0.79]; p=0.01). NRT: Ictus e morte (OR 0.61; 95% IC [0.48 – 0.67]; p<0.001). Infarto miocardico (OR	Il numero di pazienti inclusi dagli RCT è troppo piccolo per poter trarre conclusioni.

							0.55, 95% IC [0.39 – 0.79]; p=0.001). Emorragia locale (OR 0.74, 95% IC [0.51 – 1.07]; p=0.1)	
Harky, 2020 [3]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=31; disegno: 6 RCT, 25 NRT	1+	Pazienti sottoposti a EAC N=152.376	anestesia locoregionale	anestesia generale	Ictus, mortalità intraospedaliera., complicanze cardiache.	Ictus (OR 0.76; 95% IC [0.62-0.92]; p = 0.006), complicanze cardiache (OR 0.59; 95% IC [0.47-0.73]; p < 0.00001), mortalità (OR 0.72; 95% IC [0.59-0.90]; p = 0.003)	3.526 pazienti provenienti da un singolo RCT. L'analisi dei soli RCT non ha dimostrato differenze significative tra le due strategie di anestesia.
Hajibandeh, 2018 [4]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=33; disegno: 12 RCT, 21 NRT	1+	Pazienti sottoposti a EAC N=58.212	anestesia locoregionale	anestesia generale	Ictus, TIA, infarto miocardico, mortalità.	Ictus (OR 0.66; 95% IC [0.55–0.80]; p < 0.0001), TIA (OR 0.52; 95% IC [0.38–0.70]; p < 0.0001), infarto miocardico (OR 0.55; 95% IC [0.41–0.75]; p = 0.0002), mortalità (OR 0.72; 95% IC [0.56–0.94]; p = 0.01	3.526 pazienti provenienti da un singolo RCT. L'analisi dei soli RCT non ha dimostrato differenze significative tra le due strategie di anestesia.
GALA, 2008 [5]	RCT	1++	Pazienti sottoposti a EAC N=3.526	anestesia locoregionale	anestesia generale	Ictus, infarto miocardico, mortalità.	Ictus (3.7% vs 4%; p=NS) Infarto miocardico (0.5% vs 0.2%; P=NS) Mortalità (1.1% vs 1.5%; P=NS)	Nonostante l'alto numero di pazienti arruolati lo studio non ha sufficiente potere statistico per giudicare sulle lievi differenze di outcome.

Luchetti, 2008 [6]	RCT	1-	Pazienti sottoposti a EAC N=21	anestesia locoregionale	anestesia generale + anestesia locoregionale	Stabilità emodinamica. Complicanze perioperatorie.	Pressione arteriosa media più alta ($p<0.001$).	Piccolo studio pilota. Largamente sottodimensionato per stabilire differenze di outcome sulle complicanze.
Takolander, 1990 [3]	RCT	1-	Pazienti sottoposti a EAC, N=75	anestesia locoregionale	anestesia generale+anestesia locale/anestesia generale	Catecolamine plasmatiche/variabili Emodinamiche. Registrate anche complicanze maggiori.	Catecolamine plasmatiche più alte correlate a maggiore risposta emodinamica con anestesia locoregionale.	Largamente sottodimensionato per stabilire differenze di outcome sulle complicanze.
Szabò, 2020 [8]	RCT	1-	Pazienti sottoposti a EAC, N=47	anestesia locoregionale, con sedazione cosciente	anestesia locoregionale, senza sedazione cosciente	Livelli di cortisolo plasmatico.	La concentrazione plasmatica di cortisolo significativamente minore a diversi tempi nel gruppo con sedazione cosciente ($p<0.001$)	I minori livelli di cortisolo plasmatico fanno presupporre l'attenuazione dello stress chirurgico associando la sedazione cosciente all'anestesia regionale
Marinò, 2018 [9]	Studio osservazionale retrospettivo	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N=331	anestesia generale con monitoraggio con potenziali somatosensoriali e motori	anestesia generale a paziente collaborante	Frequenza di fallimenti della tecnica	L'anestesia generale con monitoraggio comporta minore rischio di fallimento (0.004% vs 0.039%; $p=0.035$)	Lo studio non analizza le complicanze postoperatorie
Bevilacqua, 2009 [10]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N=181	anestesia generale a paziente collaborante	Non applicabile	outcome neurologico e cardiologico, valutazione del grado di soddisfazione di chirurgo e paziente	Elevato grado di soddisfazione per pazienti (98.88%) e chirurghi (100%).	Ictus=0 Infarto miocardico non fatale=2 (1.1%). Incidenza di complicanze in linea con quelle riportate in letteratura con i due tipi

								convenzionali di anestesia.
Mracek, 2019 [11]	Studio osservazionale prospettico	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N=205	anestesia locoregionale	anestesia generale	Grado di soddisfazione del paziente	Pazienti soddisfatti del tipo di anestesia nel 65.2% vs 93.1% (p < 0.0001).	
Coppi, 2005 [12]	Studio osservazionale prospettico+case series comparata su controllo storico	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N=60+533 (593)	anestesia generale a paziente collaborante	anestesia locoregionale	Sicurezza e riproducibilità. Complicanze postoperatorie.	Ictus maggiore: 0.4% vs 0.6% (p=0.65). Ictus minore: 0.6% vs 0.4% (p=0.65).	Tecnica riproducibile. Non differenze significative nelle complicanze maggiori.
Baldinelli, 2010 [13]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N=108	anestesia generale a paziente collaborante	Non applicabile	outcome neurologico e cardiologico, valutazione del grado di soddisfazione del paziente	Bassa incidenza di complicanze. Alto grado di soddisfazione (100% ripeterebbero il tipo di anestesia per un successivo intervento).	Limitato numero di pazienti con solo 1 complicanza maggiore registrata (angina pectoris).
Marcucci, 2011 [14]	Studio osservazionale prospettico. Disegno: case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N=625	anestesia generale a paziente collaborante	Non applicabile	outcome neurologico e cardiologico, valutazione del grado di soddisfazione del paziente	Mortalità 0.32%. Ictus maggiore 0.16%. Ictus minore 0.32%. Alto grado di soddisfazione (94.6%).	Gruppo cospicuo di malati con bassa incidenza di complicanze maggiori.
Capitolo 6 – PICO 2								
Chongruksut, 2014 [15]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=6; disegno: 4 RCT, 2 NRT	1-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 1.270	1) monitoraggio EEG + stump pressure 2) Utilizzo dell'algoritmo con cerebral oximetry with near-infrared	1) monitoraggio stump pressure sola; 2) non utilizzo dell'algoritmo NIRS	Ictus, morte, altre complicanze.	1) differenze non significative 2) differenze non significative	Rispetto al quesito sul monitoraggio prende in considerazione solo 2 studi ad alto rischio di BIAS con informazioni frammentarie e limitate.

				spectroscopy (NIRS)				
Guay, 2013 [16]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=29; disegno: non dichiarato	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 4.664	monitoraggio cerebrale strumentale	monitoraggio clinico in anestesia locoregionale	Sensibilità/ specificità per rilevare l'ischemia cerebrale	Max sensibilità per potenziali evocati (0.84; 95% IC 0.66-0.95), massima specificità per EEG (0.96; 95% IC 0.94-0.97)	Una combinazione di stump pressure con Doppler transcranico o EEG sembra dare migliori risultati.
Chang, 2020 [17]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=35; disegno: studi di coorte prospettici o retrospettivi	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 10.672	monitoraggio EEG intraoperatorio	NA	Sensibilità/ specificità nella diagnosi di ictus intraoperatorio	Sensibilità 46%; 95% IC 38-54%. Specificità 86%; 95% IC 83-88%.	Bassa sensibilità del monitoraggio EEG
Nwachuku, 2015 [18]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=15; disegno: studi di coorte prospettici o retrospettivi	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 4.557	monitoraggio con potenziali evocati somatosensoriali	NA	Sensibilità/ specificità nella diagnosi di ictus intraoperatorio	Sensibilità 58%; 95% IC 49–68% Specificità 91%; 95% IC 86–94%.	Bassa sensibilità del monitoraggio con potenziali evocati somatosensoriali.
Udesh, 2017 [19]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=25; disegno: studi di coorte prospettici o retrospettivi	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 4.705	monitoraggio con doppler transcranico	NA	Sensibilità/ specificità nella diagnosi di ictus intraoperatorio	Sensibilità 56.1%; 95% IC 46.8-65% Specificità 72.7%; 95% IC 61.2-81.8%.	Bassa sensibilità del monitoraggio con Doppler transcranico.
Thirumala, 2016 [20]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=30; disegno: studi di coorte prospettici o retrospettivi	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 8.765	monitoraggio con EEG	NA	Sensibilità/ specificità nella diagnosi di ictus intraoperatorio	Sensibilità 52%; 95% IC 43-61% Specificità 84%; 95% IC 81-86%.	Bassa sensibilità del monitoraggio EEG

Malcharek, 2013 [21]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: studio di coorte multicentrico	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 600	monitoraggio con potenziali evocati somatosensoriali	monitoraggio con potenziali evocati motori	Falsi negativi dei potenziali evocati somatosensoriali identificati dai potenziali evocati motori	I potenziali evocati motori hanno identificato 1.5% di falsi negativi dei potenziali evocati somatosensoriali	L'associazione delle due tecniche riduce l'incidenza di falsi negativi delle tecniche usate singolarmente.
Thirumala, 2016 [22]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: studio di coorte	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 1.165	monitoraggio con potenziali evocati somatosensoriali (PESS)	monitoraggio con EEG	Sensibilità/ specificità nella diagnosi di ictus intraoperatorio con singoli metodi e globale.	EEG: Sensibilità 28.57%; 95% IC 13.26-48.61% Specificità 90.33%; 95% IC 88.46-91.98%. PESS: Sensibilità 42.87%; 95% IC 24.48-62.81% Specificità 86.37%; 95% IC 84.23-88.31% EEG+PESS: Sensibilità 50%; 95% IC 30.66-69.34% Specificità 81.97%; 95% IC 79.61-84.16%	L'associazione delle due tecniche riduce l'incidenza di falsi negativi delle tecniche usate singolarmente. La sensibilità resta comunque bassa.
Capitolo 6 – PICO 3								
Newhall, 2016 [23]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=12; disegno: 10 studi di coorte prospettici o retrospettivi. 1 RCT.	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 10.621	neutralizzazione dell'eparina con protamina	mancata neutralizzazione	Ictus, infarto miocardico, morte, complicanze emorragiche.	Ictus: RR 0.84; 95% IC 0.55-1.29; p=0.43 Infarto miocardico: RR 0.89; 95% IC 0.53-1.51; p=0.67 Mortalità: RR 0.90; 95% IC 0.62-1.29; p=0.56	Dati relativi a studi osservazionali non tengono in considerazione né dosaggio dell'anticoagulazione con eparina e reversal con protamina, né la terapia

	1 analisi secondaria di RCT						Complicanze emorragiche: RR 0.57; 95%IC 0.39-0.84; p=0.004	antiaggregante in corso.
Kakisis, 2016 [24]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=7; disegno: 5 studi di coorte prospettici o retrospettivi. 1 RCT. 1 analisi secondaria di RCT	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 9.887	neutralizzazione dell'eparina con protamina	mancata neutralizzazione	Ictus, ematoma della ferita, ematoma che richiede reintervento.	Ictus: RR 0.71; 95% IC 0.49-1.03; p=0.07 Ematoma della ferita: RR 0.36; 95% IC [0.21-0.63]; p<0.001 Ematoma che richiede reintervento: RR 0.42; 95% IC 0.22-0.80; p=0.008	Dati relativi a studi osservazionali non tengono in considerazione né dosaggio dell'anticoagulazione con eparina e reversal con protamina, né la terapia antiaggregante in corso.
Fearn, 1997 [25]	RCT	1-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 63	neutralizzazione dell'eparina con protamina	mancata neutralizzazione	Volume del drenaggio di ferita, variazione percentuale del tessuto del collo misurato con ultrasuoni.	Volume drenaggio: mediana 35 ml (IQR 25-46) vs. 68.5 ml (IQR 41-128); p<0.001. Profondità ematoma: 72% vs 73%; p=0.77	Unico RCT sull'argomento. 2 pazienti nel gruppo non neutralizzazione hanno richiesto reintervento. 3 pazienti nel gruppo protamina hanno presentato trombosi della carotide. Lo studio è stato interrotto per questo.
Capitolo 6 – PICO 4								
Demirel, 2017 [26]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=6; disegno: studi di coorte prospettici o retrospettivi.	2++	Pazienti sottoposti a EAC, N= 1275	Endoarterectomia per eversione	Endoarterectomia convenzionale con o senza patch	Necessità di uso di vasodilatatori per ipertensione post operatoria.	Ipertensione più frequente per Endoarterectomia per eversione: OR 2.75; 95% IC 1.82–4.16; p <0.001	Individua nel tipo di chirurgia uno dei fattori prevedibili di ipertensione postoperatoria.

Bouri, 2011 [27]	RS. Studi inclusi: n=36; disegno: studi di coorte prospettici (16) o retrospettivi (20).	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 34.833	controllo dell'ipertensione arteriosa sistemica post operatoria	nessun controllo dell'ipertensione arteriosa sistemica post operat	Incidenza di sindrome da iperperfusione cerebrale.	Incidenza maggiore nei pazienti con ipertensione postoperatoria: OR 19; 95% IC 9–41; p <0.001	Questo studio rafforza l'idea che il controllo pressorio possa limitare l'insorgenza della sindrome da iperperfusione cerebrale.
Kotsis, 2020 [28]	Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N= 57	eversione con tecnica convenzionale	eversione con tecnica modificata	Incidenza di ipertensione postoperatoria	Pressione arteriosa sistolica più alta nel gruppo trattato con tecnica convenzionale: 172.67 ± 24.59 mmHg vs. 160.86 ± 12.83 mmHg (p=0.023)	Una tecnica chirurgica modificata per eversione che rispetta il sistema barorecettoriale limita l'ipertensione postoperatoria rispetto alla tecnica convenzionale.
Ben Ahmed, 2015 [29]	Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N= 560	Endoarterectomia carotidea per eversione	Endoarterectomia convenzionale con patch	Incidenza di ipertensione postoperatoria	Incidenza di ipertensione postoperatoria: 75.9% vs. 69.5%; p=0.06.	Conferma del ruolo giocato dalla tecnica per eversione nella genesi dell'ipertensione postoperatoria.
Newman, 2017 [30]	Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N= 108	controllo della pressione arteriosa sistemica pre induzione	Non applicabile	correlazione con ipertensione arteriosa sistemica post operatoria richiedente trattamento	I pazienti che hanno richiesto un trattamento per ipertensione post operatoria avevano una pressione arteriosa pre induzione significativamente piu' alta : 144 ± 11 mmHg vs. 135 ± 13 mmHg; p <0.001	Ipertensione postoperatoria maggiormente associata ad ipertensione preoperatoria poco controllata
Newman, 2017 [31]	Case series	3	Pazienti sottoposti a EAC, N= 106	controllo della pressione arteriosa	Non applicabile	correlazione con ipertensione arteriosa sistemica	I pazienti che hanno richiesto un trattamento per	Ipertensione postoperatoria maggiormente

				sistemica pre induzione		post operatoria richiedente trattamento	ipertensione post operatoria avevano una pressione arteriosa pre induzione significativamente piu' alta (174 ± 21 mmHg vs. 153 ± 21 mmHg; p <0.001)	associata ad ipertensione preoperatoria poco controllata
Lee, 2020 [32]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: studio di coorte	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 221	Esame degli Indici anamnestici preoperatori	Non applicabile	Correlazione con ipertensione post operatoria	Indici correlati: Razza non caucasica (OR 2.72; 95% IC 1.26-5.86; P = 0.01) e storia di infarto miocardico (OR 2.98; 95% IC 1.33-6.67; p=0.028)	
Wang, 2017 [33]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: studio di coorte su database multicentrico	2+	Pazienti sottoposti a EAC, N= 51.001	Esame dei Parametri intra e post operatori	Non applicabile	Correlazione con sindrome da iperperfusione cerebrale.	Parametri correlati con sindrome da iperperfusione cerebrale: ipertensione postoperatoria (OR 4.09; 95% IC, 2.65-6.32; P<0.001), ipotensione postoperatoria (OR 3.21; 95% IC 1.97-5.24; P<0.001), aritmie (OR 3.23; 95% CI 1.64-6.38; P=0.001), infarto miocardico	

							postoperatorio (OR 2.84; 95% IC 1.21-6.67; P=0.017)	
Naylor, 2017 [34]	Revisione narrativa della letteratura	4	Pazienti sottoposti a EAC, N=NR	Esame dei fattori di rischio cardiovascolari	NA	Correlazione con mortalità e morbidità postoperatoria	Ipertensione arteriosa preoperatoria e post operatoria correla più spesso con complicanze postoperatorie.	Gli autori descrivono un protocollo di trattamento dell'ipertensione arteriosa pre e postoperaroria
Naylor, 2013 [35]	Studio osservazionale retrospettivo. Disegno: studio di coorte	2-	Pazienti sottoposti a EAC, N= 1.933	Varie strategie implementate a step temporali per migliorare outcome postoperatorio	NA	Riduzione del rischio di ictus, morte nel post operatorio	Il trattamento dell' ipertensione arteriosa postoperatoria riduce il rischio di ictus e morte post operatoria	Dallo studio non si riesce ad evincere quanto le varie strategie abbiano pesato sul miglioramento dei risultati e quanto questo non sia dovuto invece solo al miglioramento delle performance dovute all'esperienza ed al miglioramento delle tecniche

Riferimenti bibliografici

1. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;(12):CD000126.
2. Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000126. doi: 10.1002/14651858.CD000126.pub2.
3. Harky, Amer, Jeffrey Shi Kai Chan, Thompson Ka Ming Kot, Dilan Sanli, Rashad Rahimli, Zlatka Belamaric, Marcus Ng, et al. «General Anesthesia Versus Local Anesthesia in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis.» J Cardiothorac Vasc Anesth 2020 34;1: 219–234.
4. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Meta-analysis and trial sequential analysis of local vs. general anaesthesia for carotid endarterectomy. Anaesthesia. 2018;73:1280-1289.
5. GALA Trial Collaborative Group, 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
6. Luchetti M, Canella M, Zoppi M, Massei R. Comparison of regional anesthesia versus combined regional and general anesthesia for elective carotid endarterectomy: a small exploratory study. Reg Anesth Pain Med. 2008;334:340-5.

7. Takolander R, Bergqvist D, Hulthen UL, et al. Carotid artery surgery. Local versus general anaesthesia as related to sympathetic activity and cardiovascular effects. Eur J Vasc Surg 1990;4:265–270.
8. Szabó P, Mayer M, Horváth-Szalai Z, et al. Awake Sedation With Propofol Attenuates Intraoperative Stress of Carotid Endarterectomy in Regional Anesthesia. Ann Vasc Surg. 2020;63:311-318.
9. Marinò V, Aloj F, Vargas M, et al. Intraoperative Neurological Monitoring With Evoked Potentials During Carotid Endarterectomy Versus Cooperative Patients Under General Anesthesia Technique: A Retrospective Study. J Neurosurg Anesthesiol. 2018;303:258-264.
10. Bevilacqua S, Romagnoli S, Ciappi F, Lazzeri C, Gelsomino S, Pratesi C, Gensini GF. «Anesthesia for Carotid Endarterectomy: The Third Option. Patient Cooperation during General Anesthesia.» Anesthesia and Analgesia 2009;108:1929–36.
11. Mracek J, Kletecka J, Holeckova I, et al. Patient Satisfaction with General versus Local Anesthesia during Carotid Endarterectomy. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2019;80:341-344.
12. Coppi G, Moratto R, Ragazzi G, et al. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. J Cardiovasc Surg. 2005;464:431-6.
13. Baldinelli F, Pedrazzoli R, Ebner H, Auricchio F. Asleep-awake-asleep technique during carotid endarterectomy: a case series. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:550-4.
14. Marcucci G, Siani A, Accrocca F, et al. Preserved consciousness in general anesthesia during carotid endarterectomy: a six-year experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:601-5.
15. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 23;2014(6):CD000190.
16. Guay J, Kopp S. Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2013;60:266-79.
17. Chang R, Reddy RP, Sudadi S, et al. Diagnostic accuracy of various EEG changes during carotid endarterectomy to detect 30-day perioperative stroke: A systematic review. ClinNeurophysiol. 2020;131:1508-1516.
18. Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2015;72:73- 80.
19. Udesh R, Natarajan P, Thiagarajan K, et al. Transcranial Doppler Monitoring in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Ultrasound Med. 2017;36:621-630.
20. Thirumala PD, Thiagarajan K, Gedela S, Crammond DJ, Balzer JR. Diagnostic accuracy of EEG changes during carotid endarterectomy in predicting perioperative strokes. J ClinNeurosci. 2016;25:1-9.
21. Malcharek MJ, Ulkatan S, Marinò V, et al. Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. ClinNeurophysiol. 2013;124:1025-30.
22. Thirumala PD, Natarajan P, Thiagarajan K, et al. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. Neurol Res. 2016;38:698-705.
23. Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, et al. Use of protamine for anticoagulation during carotid endarterectomy: a meta-analysis. JAMA Surg. 2016;151:247-55. doi:10.1001/jamasurg.2015.3592.
24. Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, et al Protamine reduces bleeding complications without increasing the risk of stroke after carotid endarterectomy: a metaanalysis. Eur J VascEndovascSurg 2016;52:296e307.
25. Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, et al. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial. Eur J VascEndovasc Surg. 1997;13:394-397.
26. Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, et al. Systematic review and metanalysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. J VascSurg 2017;65:868e82.
27. Bouri S, ThaparA, Shalhoub J, et al. Hypertension and the post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome. Eur J VascEndovasc Surg. 2011;41:229-37.

28. Kotsis T, Christoforou P, Nastos K. Carotid Body Baroreceptor Preservation and Control of Arterial Pressure in Eversion Carotid Endarterectomy. Int J Angiol. 2020;29:33-383 .
29. Ben Ahmed S, Daniel G, Benezit M, et al. Does the technique of carotid endarterectomy determine postoperative hypertension? Ann Vasc Surg. 2015;29:1272-80.
30. Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, et al. Postcarotid endarterectomy hypertension. Part 1: association with preoperative clinical, imaging, and physio- logical parameters. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017;3;53.
31. Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, et al. Postcarotid endarterectomy hypertension. Part 2: association with perioperative clinical, anesthetic, and transcranial Doppler derived parameters. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017;54:564e72.
32. Lee S, Conway AM, Nguyen Tranh N, et al. Risk Factors for Postoperative Hypotension and Hypertension following Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;69:182-189.
33. Wang GJ, Beck AW, DeMartino RR, et al. Insight into the cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy from the national Vascular Quality Initiative. J VascSurg 2017;65. 381e389.e.
34. Naylor AR. Medical treatment strategies to reduce perioperative morbidity and mortality after carotid surgery. Semin Vasc Surg. 2017;30:17-24.
35. Naylor AR, Sayers RD, McCarthy MJ, et al. Closing the loop: a 21-year audit of strategies for preventing stroke and death following carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46:161-70.

Capitolo 7 – PICO 1								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Paraskevas 2018 [1]	Revisione sistematica (RS). Studi inclusi: n=25; disegno : RCTs	1++	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=49.500	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, ictus, infarto del miocardio, ematomi laterocervicali, restenosi >50%	Riduzione a 30 giorni della mortalità (OR 0.46; p < 0.0001) e di complicanze come ictus (OR 0.58; p < 0.0001), infarto del miocardio (OR 0.50; p < 0.0001) o ematomi laterocervicali. Si è osservato inoltre come l'e-EAC fosse associata a un minor tasso di restenosi >50% anche nel lungo termine (a 1 anno) (OR 0.40; p <0.001). I risultati non si modificavano sia considerando solo i dati dei trial clinici randomizzati, sia considerando i dati dei singoli studi osservazionali, sia combinando i dati di entrambi.	Da questa metanalisi è inoltre risultato come non vi siano differenze tra le metodiche di eversione e la sutura effettuata con patch (p-EAC), eccetto che per l'insorgenza di ematoma laterocervicale, che si presentava in un minor numero di casi nei pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC
Dakour-Aridi 2019 [2]	Studio di coorte	2++	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=95.726	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, ictus, sanguinamento	confrontando e-EAC e p-EAC no differenze perioperatorie nel breve termine e ad 1 anno per outcomes di stroke/morte (a 30 giorni OR 1.27, 95% CI 0.99 - 1.64, P = 0.06; a 1 anno HR 0.94, 95% CI 0.76 - 1.17, P =	

							0.59) e restenosi (a 1 anno HR 1.09, 95% CI 0.81 - 1.46, P = 0.56). In aggiunta si è visto che l'e-EAC era associata ad un più alto rischio di ritorno in sala operatoria per sanguinamento (OR 1.42, 95% CI 1.06 - 1.91, P = 0.02). L'uso del patch nell'e-EAC non modifica l'outcome della procedura, ma aumenta solo i tempi operatori (120.2 ± 50.6 vs. 116.2 ± 49.1 min in E-CEA senza patch, P < 0.001) anche se confrontato con p-EAC. Un possibile vantaggio nell'uso del patch con e-EAC potrebbe essere il minor rischio di sanguinamento postoperatorio: l'e-EAC senza patch è associato a un odds più alto del 42% di ritorno in sala operatoria per sanguinamento se comparato a p-EAC (1.4% vs. 0.9%; OR 1.42, 95% CI 1.06 - 1.91, P = 0.02). Anche in questa analisi si è dimostrato come l'e-EAC e p-EAC, se comparate con c-EAC, sono associate a una	

							riduzione del 28% e del 25% di morte/stroke a 30 giorni e a 1 anno rispettivamente (stroke/morte a 30 giorni: OR 0.72, 95% CI 0.54-0.95; stroke/morte a 1 anno: HR 0.75, 95% CI 0.58-0.97)	
Chen 2018 [3]	Studio di coorte	2++	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=95.726	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, ictus, sanguinamento, infezioni, restenosi, lesione ai nervi cranici	Non si sono osservate differenze in termini di lesioni nervose nel perioperatorio nel gruppo di pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC ($p<0.005$). Anche le altre complicanze perioperatorie come morte, stroke/TIA, infezioni e sanguinamenti complessivamente non presentavano differenze significative nel gruppo dei pazienti sottoposti a e-EAC piuttosto che p-EAC (3.11% vs. 2.89%, P=0.649). A lungo termine i risultati erano sovrapponibili anche per complicanze quali stroke (3.35% vs. 2.07%, P=0.446), eventi cardiaci (1.68% vs. 5.18%, P=0.066). In aggiunta, un dato interessante trovato analizzando le	Le lesioni ai nervi cranici includevano quelle a carico del nervo laringeo superiore, nervo laringeo ricorrente, nervo ipoglosso e glossofaringeo. Tutti i pazienti sintomatici per lesioni nervose sono andati incontro a completa regressione della sintomatologia mesi dopo la dimissione.

							complicanze a lungo termine, era che il 76.92% dei pazienti che sviluppavano uno stroke avevano già avuto un episodio in passato e che il 93.3% dei pazienti con complicanze cardiache avevano un'anamnesi positiva per malattia coronarica o ipertensione. Ne consegue che i pazienti con pregresso stroke, malattia coronarica o ipertensione potrebbero avere una probabilità maggiore di sviluppare queste complicanze e quindi richiederebbero una maggiore attenzione. La restenosi >50% nel follow-up a lungo termine è stata riscontrata nel 5.30% dei pazienti sottoposti a e-EAC e nel 5.33% dei pazienti sottoposti a p-EAC, in assenza di evidenti differenze statisticamente significative. La restenosi nel 76.47% avveniva di solito entro i due anni dall'intervento.	
Maguire 2020 [4]	Studio di coorte	2+	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=204	Endoarterectomia con patch (p-EAC)	Endoarterectomia con metodica di eversione (e-EAC)	Mortalità, ictus, ematomi laterocervicali, tempo operatorio,	Pur essendo sovrapponibili in termini di morbidità, mortalità, tasso di restenosi o reinterventi, differenza	Per gli ematomi laterocervicali possibile bias dovuto al differente

						necessità di shunt, restenosi	significativa per quanto riguarda il tempo operatorio (128.6 ± 2.3 per P-CEA vs 70.7 ± 12.2 min per e-EAC) e la necessità di posizionamento di shunt (19.3% per p-EAC vs 1.9% per e-EAC). Di contro, nel gruppo dei pazienti sottoposti a endoarterectomia con metodica di eversione, è stato riscontrato un maggior tasso di ematomi laterocervicali post-operatori (7.7% per e-EAC vs 1.7% per p-EAC)	approccio perioperatorio nell'uso della terapia antiaggregante tra i due gruppi
Edenfield 2018 [5]	Studio di coorte	2+	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=14.636	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, ictus, restenosi	Minor tasso di restenosi a lungo termine >70% nei pazienti sottoposti a p-EAC piuttosto che e-EAC (2.5% vs 6.4%; p < 0.01). In questa analisi risultava minore anche il tasso delle altre complicanze nei pazienti sottoposti a p-EAC se confrontata a e-EAC: TIA/stroke ipsilaterale (1.9% nel gruppo p-EAC vs 3.4% nel gruppo e-EAC; p<0.01); tasso di reintervento (0.4% vs 0.9%; p<0.01). Le complicanze analizzate erano comunque presenti in un maggior numero di casi nel gruppo di pazienti sottoposti ad	

							endoarterectomia con sutura diretta rispetto agli altri due gruppi.	
Léonore 2020 [6]	Studio di coorte	2+	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=342	Endoarterectomia con patch (p-EAC)	Confronto tra i diversi tipi di patch	Stroke, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi	I patches considerati sono stati quelli in pericardio bovino (Biological Pericardium Patches, BPP; Xenosure LeMaitre®) confrontati a quelli in Dacron (Prosthetic Patches, PP; Hemacarotid Maquet®, Hemacarotid Intervascular®) e in poliuretano (Prosthetic Patches, PP; Vascular patch Braun®). Nello studio analizzato al 49% dei pazienti è stato messo un BPP e al restante 51% un PP. Il tempo medio di follow-up è stato di 30 mesi. I tassi di stroke e di mortalità a 30 giorni erano rispettivamente del 3.22% e di 1.86% senza differenze significative tra i due gruppi per le variabili di interesse. Alla fine del follow-up il tasso di restenosi >50% era del 7.31% (6.45% gruppo BPP vs 8.22% gruppo PP, p= 0.55), il tasso di restenosi >70% era di 4.65% (5.16% gruppo BPP vs 4.11% gruppo PP, p=0.79), il tasso di infezione era di 1.17% (0.59% gruppo	

							BPP vs 1.75% gruppo PP, p=0.62).	
Husemann Menezes 2018 [7]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=355	Endoarterectomia con semieversione (s-EAC)	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, ictus, restenosi, tempo operatorio	Nel dettaglio, il tempo operatorio medio era di 129.9 min per c-EAC, 137.5 min per p-EAC e 109.7 min per s-EAC (p <0.0001). Il tempo medio di clampaggio per le stesse tecniche era rispettivamente di 23.5 min, 42 min e 17.1 min (p <0.0001). Il tasso di eventi ischemici transitori era del 2.25%, quello di accidenti cerebrovascolari del 2.54%, il tasso di mortalità di 1.97%, quello di ematoma laterocervicale del 5.63%, di lesione ai nervi cranici del 2.54%, di restenosi del 3.66%, in assenza di differenze statisticamente significative tra le tre diverse tecniche.	L'incisione limitata solo a livello del segmento bulbare della carotide interna garantisce una chiusura primaria della sutura con incidenza bassa di restenosi→grosso vantaggio per quei pazienti con un diametro carotideo molto piccolo. Questa tecnica dovrebbe pertanto essere maggiormente presa in considerazione dai centri ad alto volume in quanto, pur essendo una tecnica più semplice e rapida rispetto alla p-EAC o alla e-EAC, consente di mantenere buoni risultati non solo a breve, ma anche a lungo termine.
Huizing 2018 [8]	Studio di coorte	2-	Pazienti sintomatici con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=500 tra il 2006 e il 2016	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Endoarterectomia con patch (p-EAC)	morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, lesione ai nervi cranici ed ematomi nel	59 pazienti sono stati esclusi perché è stata eseguita l'endoarterectomia per eversione o perché erano asintomatici. La c-EAC è	

						breve termine (<30 giorni) e per restenosi >70% e di TIA/stroke nel lungo termine	stata eseguita in 349 pazienti e la p-EAC in 92 pazienti. Il tasso di restenosi a 6 settimane era del 6.0% nel gruppo p-EAC rispetto al 3,0% nel gruppo c-EAC (p 0.200). La restenosi a 1 anno era 31.6% contro 14.1%, rispettivamente (p 0.104). Nessuna differenza è stata trovata per ictus (3.4 vs 1.1%, p 0.319), morte (1.1 vs 0.0%, p = 0.584) o altre complicanze (1.1 vs 0.0%, p 0.584), rispettivamente.	
Illuminati 2017 [9]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=188 tra il 2005 e il 2015	Endoarterectomia con patch (p-EAC) in 109 casi (58%)	Endoarterectomia con eversione (e-EAC) in 79 casi (42%)	Endpoints primari: ematoma postoperatorio che ha richiesto emostasi chirurgica; lesione ai nervi cranici. Endpoints secondari: mortalità, stroke, infarto miocardico.	In questa serie non è stato osservato alcun ematoma cervicale che ha richiesto l'evacuazione chirurgica. È stato osservato un ematoma cervicale stabile (0.5%), che non ha richiesto emostasi chirurgica né prolungata permanenza in ospedale oltre il terzo giorno postoperatorio. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nelle perdite ematiche postoperatorie mediane, misurate nei drenaggi tra p-EAC con patch in PTFE o Dacron (115 vs. 100 mL, P = 0.08) e tra p-EAC ed e-	L'EAC in pazienti che ricevono DAPT dopo angioplastica coronarica mostra risultati simili a quelli ottenuti in pazienti che ricevono una singola terapia antiaggregante e offre il vantaggio aggiuntivo di eliminare il rischio di infarto miocardico postoperatorio.I pazienti arruolati erano in DAPT (aspirina 100 mg + clopidogrel 75 mg) poiché erano

							EAC (110 vs. 95 mL, P = 0.07). Tra i pazienti sottoposti a EAC in trattamento antiaggregante singolo, 2 pazienti (0.2%) hanno presentato un ematoma cervicale che ha richiesto l'evacuazione chirurgica (P = 0.56), 5 pazienti (0.45%) hanno presentato una lesione ai nervi cranici transitoria (P = 0.88), mentre la durata media del l'operazione è stata di 126 min (intervallo 95-150 min) (P = 0.07).	stati tutti sottoposti a PTCA+DES (angioplatica coronarica con impianto di stent medicato) per patologia coronarica
Deser 2019 [10]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=166. Tra il 2010 e il 2017	Endoarterectomia con eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Stroke, Modificazioni postoperatorie della pressione arteriosa e della funzione barocettoriale	Il tempo medio operativo e di clampaggio era più breve per e-EAC rispetto a c-EAC (72 ± 14.3 minuti vs 115 ± 17.4 minuti, p < 0.001), (22 ± 7.7 vs 34 ± 6.3, p < 0.001) rispettivamente. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi per l'insorgenza di ictus perioperatorio (p = 0.501). Non è stata osservata alcuna differenza significativa per la differenza di pressione sanguigna postoperatoria alla 6a e alla 24a ora dopo l'intervento chirurgico tra	

							e-EAC e c-EAC (p = 0.130).	
Avgerinos 2016 [11]	Studio di coorte	2+	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=1.737. Tra il 2000 e il 2010	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Mortalità, stroke, lesione ai nervi cranici, restenosi, ematomi	Il tasso di lesione nervosa è stato del 2.7%, il tasso di reintervento per ematoma è stata dell'1.5% e la durata della degenza ospedaliera è stata di 2.4 +/- 3.0 giorni, senza differenze significative tra i gruppi. Il tasso combinato di ictus e mortalità è stato del 2.5% complessivo e del 3.9% e 1.7% nella coorte sintomatica e asintomatica, rispettivamente. I tassi di ictus e mortalità erano simili tra i gruppi: c-EAC 11 (2.7%); p-EAC 19 (2.2%); EVC, 13 (2.9%). L'analisi multivariata ha mostrato una malattia sintomatica di base (odds ratio, 2.4; P 0.007) e insufficienza cardiaca (odds ratio, 3.1; P 0.003) come predittori di ictus e morte perioperatori, ma non il tipo di chiusura. L'analisi di regressione di Cox ha dimostrato, tra gli altri fattori di rischio, l'assenza di terapia con statine (RR 2.1; P 0.008) come predittore di ictus ipsilaterale e grave insufficienza renale	Tutti queste evidenze, come sottolineato dagli autori stessi, non controindicano l'uso del patch a favore della sutura diretta, ma servono semplicemente a dimostrare come l'uso del patch di routine sembra essere ingiustificato. Viene anche esplicitato come, idealmente, i pazienti andrebbero stratificati in base al diametro della carotide interna per stabilire in quali casi un uso selettivo del patch possa essere invece appropriato ed offrire così i suoi vantaggi.

							(velocità di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1.73 m2) (hazard ratio, 2.6; P 0.032) come unici predittori di restenosi >70%. Il tipo di chiusura non aveva alcun valore predittivo	
Demirel 2016 [12]	Revisione sistematica (RS). Studi inclusi: n=7; disegno: RCTs	1-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=1275	Endoarterectomia con patch (p-EAC) e con metodica di eversione (e-EAC)	Endoarterectomia con sutura diretta (c-EAC)	Variazioni pressorie arteriose nell'immediato periodo peri- e post-operatorio (da 1 a 6 giorni)	Ha dimostrato in maniera statisticamente significativa un maggior tasso di ipertensione post-operatoria in seguito a rivascolarizzazione chirurgica mediante metodica di eversione rispetto alla sutura diretta (pooled OR, 2.75; 95% CI, 1.82-4.16; I^2 = 49.9%), con una differenza pressoria tra le due metodiche di 12.92 mmHg (95% CI, 8.06-17.78; I^2 = 93.6%; P < 0.0001); viceversa, l'arteriotomia longitudinale con sutura diretta si è dimostrata essere maggiormente associata a ipotensione post-operatoria rispetto alla metodica di eversione (pooled OR, 11.37; 95% CI, 1.95-66.46; I^2 = 0%).	Le variazioni pressorie arteriose sono state osservate per un periodo massimo di 6 giorni, motivo per cui non è possibile indicare o controindicare una metodica di intervento piuttosto che l'altra in un particolare sottogruppo di pazienti (es. ipertesi) solo in relazione a queste modificazioni pressorie reversibili a breve termine.
Hosn 2017 [13]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=363.	Endoarterectomia con eversione (e-EAC) nel 30% dei pazienti	Endoarterectomia con patch (p-EAC) nel 70% dei pazienti	Variazioni della pressione arteriosa nel breve e lungo	Nessun deficit neurologico postoperatorio, compreso l'ictus, è stato osservato.	

			Tra il 2009 e il 2014			termine, ictus, lesione ai nervi cranici	L'analisi della pressione arteriosa non ha prodotto una differenza significativa tra quella preoperatoria, a 30 giorni e a 12 mesi (P 0.893). Non c'è stato alcun cambiamento significativo per il numero e dose giornaliera totale di farmaci per la pressione arteriosa prima dell'intervento, a 30 giorni o a 12 mesi	

Sigle: EAC = endoarterectomia carotidea (c=convenzionale con sutura diretta; e=metodica di eversione; s=semieversione; p=patch)

Riferimenti bibliografici

1. K.I. Paraskevas et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. May 2018. Journal of Vascular Surgery. 67(5):1632. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.03.400.
2. Hanaa Dakour-Aridi et al. Outcomes following Eversion versus Conventional Endarterectomy in the Vascular Quality Initiative Database. Papers presented to the Southern California Vascular Surgical Society e 2019 Annual Meeting.
3. Guan Z. Chen et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762.
4. Maguire et al A comparison of outcomes of eversion versus conventional carotid endarterectomy: one centre experience. Irish Journal of Medical Science (2020) 189:103–108.
5. Edenfield et al. Long-term impact of the Vascular Study Group of New England carotid patch quality 137 initiative. J Vasc Surg. 2019 Jun;69(6):1801-1806. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.078.
6. Léonore et al. Short- and long-term outcomes following biological pericardium patches versus prosthetic patches for carotid endarterectomy: A retrospective bicentric study. Annals of Vascular Surgery (2020), doi: https://doi.org/10.1016/ j.avsg.2020.04.010.
7. Husemann Menezes. Modified Eversion Carotid Endarterectomy: A 14-Year Experience in a Tertiary Teaching University Hospital in Brazil (South America). Ann Vasc Surg. 2018 Jul;50:231-241. doi: 10.1016/j.avsg.2017.12.009. Epub 2018 Mar 1.
8. Eline Huizing, Patch Angioplasty or Primary Closure Following Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Artery Stenosis Surg J 2018;4:e96–e101.
9. Illuminati et al. Dual Antiplatelet Therapy Does Not Increase the Risk of Bleeding After Carotid Endarterectomy: Results of a Prospective Study. February 01, 2017DOI:https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.09.012
10. Deser et al Does surgical technique influence the postoperative hemodynamic disturbances and neurological outcomes in carotid endarterectomy? Acta Chir Belg. 2019Apr;119(2):78-82. doi:10.1080/00015458.2018.1459364. Epub 2018 Apr 27.
11. Avgerinos et al. Primary closure after carotid endarterectomy is not inferior to other closure techniques. J Vasc Surg. 2016 Sep;64(3):678-683.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.415. Epub 2016 May 14.

12. Demirel et al. Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2017 Mar;65(3):868-882. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.087.
13. Hosn et al. Long-Term Effect of the Type of Carotid Endarterectomy on Blood Pressure. Ann Vasc Surg. 2017 Feb;39:204-208. doi: 10.1016/j.avsg.2016.05.129. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27554699. doi: 10.1016/j.avsg.2016.05.129

Capitolo 7 – PICO 2								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Chongruksut 2014 [1]	Revisione sistematica (RS). Studi inclusi: n=6 Disegno: RCTs	1-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=1.270	Endoarterectomia con utilizzo routinario dello shunt	Endoarterectomia con utilizzo selettivo dello shunt	eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke, emorragia, mortalità	Il rischio complessivo di morte nei partecipanti che hanno subito operazioni unilaterali o operazioni bilaterali utilizzando la stessa procedura è stato dell'1.5% (10/655). Tutti i decessi erano dovuti a ictus o malattia coronarica. C'era una tendenza a favore di un tasso di mortalità più basso nel gruppo shunt, ma questo non era significativo (odds ratio (OR) 0.45, 95% CI 0.13 - 1.59). I rischi di emorragia della ferita o rottura arteriosa (0.3%) e infezione della ferita (0.2%) erano troppo piccoli per rilevare in modo affidabile qualsiasi differenza tra i due gruppi di trattamento. Le paralisi nervose sono state registrate solo in uno studio (Gumerlock 1988) e non è stata trovata alcuna differenza significativa tra i due	

							gruppi (3.6% di rischio complessivo). Un solo studio randomizzato controllato ha confrontato i risultati dello shunt di routine rispetto allo shunt selettivo basato sulla stump pressure (AbuRahma 2010). Non ci sono state differenze significative nell'esito clinico tra lo shunt di routine e lo shunt selettivo. Il tasso di ictus perioperatorio è stato dello 0% per lo shunt di routine rispetto al 2% per lo shunt selettivo (un ictus maggiore e uno minore, entrambi correlati alla trombosi carotidea). Nessun partecipante è morto nel perioperatorio. I tassi combinati di TIA perioperatorio e ictus erano del 2% nello shunt di routine rispetto al 2.9% nello shunt selettivo. Questo studio ha concluso che non vi erano differenze significative tra lo shunt di routine e lo shunt selettivo.	
Aburahma 2010 [2]	RS Studi inclusi: studi di coorte	2++	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N= 16.078	Endoarterectomia con utilizzo routinario dello shunt, endoarterectomia	Confronto tra le diverse metodiche	eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke,	Risultati migliori osservati con l'uso di routine o selettivo rispetto al non utilizzo. Il tasso di ictus	

				con utilizzo selettivo dello shunt, non utilizzo routinario dello shunt, utilizzo selettivo dello shunt sulla base del monitoraggio con EEG, TCD, SP e SSEP		emorragia, mortalità	perioperatorio medio riportato per l'EAC con shunt di routine è stato dell'1.4% e per l'EAC con uso selettivo dello shunt è stato del 2%. I tassi medi di ictus perioperatorio sono stati: 1.1% con AL, 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.	
Bennett 2015 [3]	Studio di coorte	2+	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N= 3.153	Endoarterectomia con utilizzo dello shunt	Endoarterectomia senza utilizzo dello shunt	Eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke	Non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di ictus/TIA postoperatorio tra i due gruppi di questa coorte (3.4% nel gruppo senza shunt vs 3.7% nel gruppo con shunt; P = 0.64). L'analisi di un sottogruppo di pazienti con stenosi severa o occlusione dell'arteria carotide controlaterale analogamente ha dimostrato un aumento statisticamente non significativo dell'incidenza di ictus/TIA postoperatorio con l'uso di shunt intraoperatorio (4.9% nel gruppo senza shunt vs 9.8% nel gruppo shunt; P = 0.08).	

Calligaro 2005 [4]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea in anestesia loco-regionale, N= 474. Reclutati tra il 1995 e il 2004	Endoarterectomia con utilizzo selettivo dello shunt	Endoarterectomia senza utilizzo dello shunt	Eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke	Lo shunt è stato necessario a causa di cambiamenti neurologici nel 7.2% (34/474) di tutte l'EAC eseguite in anestesia loco-regionale: 0.9% (3/335) con SP > o = 50 mmHg di sistolica vs 1.0% (4/402) con SP > o = 40 mmHg di sistolica e 22% (31/139) con SP < 50 mmHg di sistolica vs 42% (30/72) con SP < 40 mmHg di sistolica. Se queste 474 EAC fossero state eseguite in anestesia generale, gli shunt sarebbero stati utilizzati nel 29% (139/474) dei pazienti per una sistolica SP < 50 mmHg vs 15% (72/474) per una sistolica SP < 40 mm Hg. Nei pazienti non shunt, il tasso di ictus/morte perioperatorio è stato dell'1.2% nei pazienti (4/332) con SP ≥ 50 mmHg vs 1,0% (4/398) con SP ≥ 40 mmHg. Tre dei quattro ictus si sono verificati > 24 ore dopo l'intervento e non erano correlati alla mancanza di shunt e all'ischemia. Non c'era alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti con SP ≥ 50	Utilizzando 40 mmHg di sistolica come soglia, la necessità di shunt (15%) e il tasso di falsi negativi (1.0%) per SP nella serie erano equivalenti ai risultati del monitoraggio EEG durante l'EAC riportati in letteratura. Tuttavia, i costi per le misurazioni SP sono notevolmente inferiori rispetto al monitoraggio EEG. Questi risultati suggeriscono che una SP ≥ 40 mmHg di sistolica può essere considerata un metodo altrettanto affidabile ma più conveniente per prevedere la necessità di shunt carotideo durante EAC in anestesia generale rispetto al monitoraggio EEG, ma sono necessarie ulteriori indagini

							mmHg sottoposti a EAC in anestesia loco-regionale (70%, 335/474) vs anestesia generale (67%, 96/142) durante questo periodo di tempo.	
Schiro 1981 [5]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N= 200	Endoarterectomia con utilizzo selettivo dello shunt	Endoarterectomia senza utilizzo dello shunt	Eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke, morte	In tutta la serie c'è stato un solo decesso nell'immediato periodo postoperatorio (0.5%). La causa di morte è stata infarto miocardico acuto in terza giornata postoperatoria. 14 pazienti tra l'ottavo e il 42esimo mese dopo l'intervento sono decedute. Le cause di morte includevano infarto miocardico acuto in nove casi, carcinoma del polmone in due e causa sconosciuta in tre. Due (1%) dei 200 pazienti a rischio hanno avuto incidenti cerebrovascolari nell'immediato postoperatorio e 3 pazienti (1.5%) hanno avuto un singolo episodio di attacco ischemico transitorio senza recidiva. Altre complicazioni includevano una deviazione temporanea della lingua in sei pazienti, ematoma in cinque e infezione della	

							ferita in un paziente. Tre pazienti hanno avuto attacchi ischemici transitori ricorrenti a 10,14 e 24 mesi. L'arteriografia successiva ha dimostrato restenosi in tutti e tre i pazienti. Questi tre pazienti sono rimasti asintomatici dopo l'angioplastica con patch.	
Chen 2018 [6]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N= 441	Endoarterectomia con metodica di eversione	Endoarterectomia con sutura con patch	Necessità di shunt e costi associati	I pazienti nel gruppo p-EAC avevano una percentuale significativamente maggiore di uso di shunt (86,6% vs. 16,1%, rispettivamente; P<0.0001) rispetto al gruppo e-EAC. Inoltre, il gruppo p-EAC ha avuto degenze ospedaliere postoperatorie più lunghe (7.23±0.25 giorni vs. 6.38±0.20 giorni, rispettivamente; P<0.009) e un costo di trattamento più elevato (24.110±1.058¥ vs 17.257±747.6 ¥; P<0.0001	
Xiaolei 2016 [7]	Studio di coorte	2-	Pazienti con indicazione a endoarterectomia carotidea, N=59	Endoarterectomia con utilizzo routinario dello shunt	Endoarterectomia con utilizzo selettivo dello shunt	Eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke	Nella serie di 59 pazienti considerati non si sono osservate differenze in termini di complicanze neurologiche peri e post-operatorie (p=0.003). Un uso selettivo dello shunt sembrerebbe più appropriato, con	

							indicazione soprattutto nei casi in cui vi sia una stenosi carotidea preocclusiva bilaterale o nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici al clampaggio carotideo	

Sigle: EAC = endoarterectomia carotidea (c=convenzionale con sutura diretta; e=metodica di eversione; s=semieversione; p=patch); EEG=elettroencefalogramma; TCD= doppler transcranico; SSEP=potenziali evocati somatosensoriali; SP= stump pressure

Riferimenti bibliografici

1. Chongruksut et al. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev 2014: CD000190.
2. Aburahma et al. Shunting during carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2011; 54: 1502-10.
3. Bennett et al.The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2015; 61: 96-102
4. Calligaro et al. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients. J Vasc Surg. 2005; 42: 684-689.
5. Schiro et al. Routine use of a shunt for carotid endarterectomy. doi.org/10.1016/0002-9610(81)90323-8.
6. Guan Z. Chen et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762
7. Xiaolei et al. Re-evaluation of brain protection of carotid shunt tube in carotid endarterectomy in extracranial carotid stenosis treatment. Journal of Luzhou Medical College, 2016; 39(03): 263–66

Capitolo 8 – PICO 1, 2, 3, 4								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Knappich 2017 [1]	Studio di coorte	2+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica o sintomatica N=13.086	Stenting carotideo con protezione cerebrale	Stenting carotideo senza protezione cerebrale	Stroke o morte, stroke maggiore o morte, stroke	L'analisi multivariata ha mostrato un'associazione indipendente tra l'uso di un dispositivo di protezione cerebrale e più bassi tassi di stroke o morte periprocedurale (adjusted RR: 0.65; 95% CI: 0.50 - 0.85), stroke maggiore o morte (adjusted RR: 0.60; 95% CI: 0.43 - 0.84), e stroke (adjusted RR: 0.57; 95% CI: 0.43 - 0.77)	
Texakalidis 2018 [2]	RS e MA Studi inclusi: n=5 Disegno: studi di coorte osservazionali retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea e occlusione della carotide controlaterale (CCO) N=6.346	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Morte, stroke, infarto del miocardio ed eventi avversi cerebrovascolari maggiori (MACEs) periprocedurali	Morte: OR, 0.46; 95% CI, 0.30–0.71; I^2= 0% Stroke: OR, 1.08; 95% CI, 0.72–1.61; I^2= 7.1% Infarto del miocardio: OR, 1.39; 95% CI, 0.73–2.63; I^2 = 0% Eventi avversi cerebrovascolari maggiori (MACEs): OR, 1.02; 95% CI, 0.43–2.19; I^2= 24%	
Rosenfield 2016 [3]	RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea severa asintomatica non ad elevato	Stenting carotideo con utilizzo di dispositivi di protezione embolica	Endoarterectomia carotidea	Morte, stroke o infarto miocardico periprocedurale, stroke ipsilaterale entro	Morte, stroke o infarto miocardico periprocedurale: event rate, 3.8% vs 3.4%; P=0.01 per non inferiorità Libertà da stroke ipsilaterale da 30 giorni a 5 anni dopo la	

			rischio chirurgico N=1.453			1 anno dalla procedura	procedura: 97.8% vs. 97.3%; P=0.51 Tasso di sopravvivenza cumulativa libera da stroke a 5 anni: 93.1% vs. 94.7 %; P=0.44	
Rots 2019 [4]	RS Studi inclusi: n=46 Disegno: 2 sottostudi di RCT; 29 studi di coorte prospettici e 15 retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica e sintomatica N=5.018	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Lesioni ischemiche cerebrali periprocedurali alla DWI	Prevalenza 18.1% (95% CI 14.0-22.7%) vs 40.5% (95% CI 35.4-45.7%)	
Müller 2017 [5]	RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=184	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Comparsa di >1 lesione ischemica cerebrale alla RM DWI nel post-operatorio	51% vs. 16% (OR, 6.0; 95% CI, 2.9-12.4; P<0.001) Pazienti con anatomia complessa dell'arco aortico (tipo 2 o 3) sottoposti a stenting carotideo: OR, 2.8; 95% CI, 1.1-7.1; P=0.027 Pazienti con tortuosità dell'arteria carotide interna (angolo≥60° versus <60°) sottoposti a stenting carotideo: OR, 4.1; 95% CI, 1.7-10.1; P=0.002	Non sono stati rilevati fattori predittori di comparsa di >1 lesione ischemica cerebrale alla RM DWI nel post-operatorio nei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea
de Waard 2019 [6]	Analisi post-hoc dello studio ICSS	1+	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=275	Stenting carotideo	Non applicabile	Relazione tra DAR (Delphi Anatomical Risk) score e rischio di qualsiasi stroke procedurale	Rischio di stroke nei pazienti ad alto rischio 9% vs. 4% in quelli a basso rischio (p = 0.49)	

Jung 2016 [7]	MA Studi inclusi: n=22 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica e sintomatica N=16.202	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke ipsilaterale postprocedurale, ristenosi/occlusione, stroke/morte/infarto miocardico procedurale, stroke ipsilaterale postprocedurale	Stroke ipsilaterale postprocedurale: - tutti i pazienti: RR 1.04,95% CI 0.81- 1.34 (I^2=0%, p=0.78) - sintomatici: RR 1.14, 95% CI 0.82- 1.57 (I^2=0%, p=0.52) - asintomatici: RR 0.76, 95% CI 0.44 - 1.31 (I^2=33%, p=0.23) Ristenosi/occlusione: - tutti i pazienti: RR 1.46, 95% CI 1.03 - 2.07 (I^2=53%, p=0.05) - sintomatici: RR 1.44, 95% CI 0.78 - 2.66 (I^2=70%, p=0.02) Stroke/morte/infarto miocardico procedurale e stroke ipsilaterale postprocedurale: - tutti i pazienti: RR 1.22, 95% CI 0.97 - 1.52 (I^2=35%, p=0.12) - sintomatici: (RR 1.35, 95% CI 1.04 - 1.77 (I^2=34%, p=0.16) - asintomatici: R 1.14, 95% CI 0.77 - 1.70 (I^2=0%, p=1.00)	
Li 2017 [8]	MA Studi inclusi: n=8 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica e sintomatica N=7.005	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Outcome periprocedurali: infarto miocardico periprocedurale, morte/stroke periprocedurale, minor stroke periprocedurale, morte	Outcome periprocedurali - Infarto miocardico: OR: 0.51; 95% CI 0.33 - 0.80; P = 0.003 - Morte/stroke: OR: 1.76; 95% CI 1.38 - 2.25; P < 0.0001 - Minor stroke: OR: 2.19; 95% CI 1.59 - 3.01; P < 0.0001	

						peri procedurale, major stroke periprocedurale Outcome postprocedurali: stroke, morte/stroke	- Morte: OR: 1.68; 95% CI 0.82 - 3.44; P = 0.16 - Major stroke: OR: 1.41; 95% CI 0.95 - 2.09; P = 0.09 Outcome postprocedurali - Stroke: OR 1.45; 95% CI 1.22 - 1.73; P < 0.0001 - Morte/stroke: OR 1.25; 95% CI 1.05 - 1.48; P = 0.01	
Moresoli 2017 [9]	RS e MA Studi inclusi: n=5 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=3.019	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Qualsiasi stroke periprocedurale, stroke periprocedurale non disabilitante, qualsiasi stroke periprocedurale/ morte	Qualsiasi stroke periprocedurale: RR, 1.84; 95% CI 0.99-3.40 Stroke periprocedurale non disabilitante: RR, 1.95; 95% CI 0.98-3.89 Qualsiasi stroke periprocedurale/morte: RR, 1.72; 95% CI 0.95-3.11	
Lokuge 2017 [10]	MA Studi inclusi: n=51 Disegno: studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica e sintomatica N=296.274	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke/morte in pazienti trattati prima del 2005 vs dal 2005 in poi	Sintomatici sottoposti a endoarterectomia carotidea: 5.11% vs 2.68%; P = 0.002 Asintomatici sottoposti a endoarterectomia carotidea: 3.17% vs 1.50%; P < 0.001 Non è stato osservato un cambiamento significativo nel tempo per quanto riguarda lo stenting carotideo (4.77% per i sintomatici e 2.59% per gli asintomatici).	
Sardar 2017 [11]	MA Studi inclusi: n=5 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica e sintomatica N=6.526	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Morte/ stroke/ infarto miocardico periprocedurale/ stroke ipsilaterale non	Morte/ stroke/ infarto miocardico periprocedurale/ stroke ipsilaterale non periprocedurale: OR: 1.22; 95% CI: 0.94 - 1.59	

						periprocedurale, qualsiasi stroke periprocedurale + stroke ipsilaterale non periprocedurale, infarto miocardico periprocedurale, paralisi dei nervi cranici, morte/stroke/infarto miocardico/paralisi dei nervi cranici periprocedurale	Qualsiasi stroke periprocedurale + stroke ipsilaterale non periprocedurale: OR: 1.50; 95% CI: 1.22 - 1.84 Infarto miocardico periprocedurale: OR: 0.45; 95% CI: 0.27 - 0.75 Paralisi dei nervi cranici: OR: 0.07; 95% CI: 0.04 - 0.14 Morte/stroke/infarto miocardico/paralisi dei nervi cranici periprocedurale: OR: 0.75; 95% CI: 0.60 - 0.93	
Texakalidis 2019 [12]	RS e MA Studi inclusi: n=9 Disegno: coorte retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e asintomatica ed età > 80 anni N=5.955	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Stroke periprocedurale, infarto miocardico, TIA, morte, danno ai nervi cranici	Stroke periprocedurale: 5.8% vs. 10.5 %, OR, 0.57; 95% CI, 0.30-1.08; I^2 = 26.1% Infarto miocardico: 1.1% vs 0.5%, OR, 1.67; 95% CI, 0.37-7.46; I^2 = 0% TIA: 0% vs. 4.2%, OR, 0.28; 95% CI, 0.03-2.52; I^2= 0% Morte: 1.5% vs. 0.9%, OR, 1.41; 95% CI, 0.43-4.58; I^2 = 0% Danno ai nervi cranici: 5.8% vs. 0%, OR, 4.74; 95% CI, 0.5-44.98; I^2=0%	
Poorthuis 2019 [13]	RS Studi inclusi di coorte	2-	Pazienti con stenosi carotidea	Endoarterectomia carotidea N=256.033 Stenting carotideo N=38.605	Operatori con specializzazioni diverse	Stroke/morte periprocedurale	Endoarterectomia carotidea: RR di stroke/morte periprocedurale ridotto per il chirurgo vascolare rispetto a neurochirurgo [RR 0.63 (95% CI, 0.46-0.86)] e chirurgo generale [RR 0.81 (95% CI, 0.66-0.99)].	

							RR di stroke/morte periprocedurale più elevato per neurochirurghi rispetto a chirurgo cardiotoracico [RR 1.22 (95% CI, 1.02-1.46)] Stenting carotideo: no differenze significative per operatori con specializzazioni diverse	
Meershoek 2019 [14]	RS e MA Studi inclusi n=11 studi di coorte	2+	pazienti con stenosi carotidea near occlusion n=703	endoarterectomia carotidea o stenting carotideo	BMT	Stroke / morte a 30gg e stroke / morte 1 anno	I dati suggeriscono che la sola BMT nella prevenzione dallo stroke sia a 30gg che a 1 anno non è superiore al trattamento conendoarterectomia o stenting nei pazienti con carotid near occlusion. BMT vs CEA, più alto tasso di stroke o morte per BMT (OR 5.63, 95% CI. 1·30 – 24.45; P =0·021). Nessuna differenza tra CAS e CEA (OR 0.62, 0·06 – 6.11; P=0.682) Nessuna differenza tra BMT e CAS (OR 9.08, 0.78 – 106.37; P=0.079).	
Muller 2020 [15]	RS Studi inclusi: n=22; Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e asintomatica N=9.753	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte periprocedurale	Sintomatici: OR 1.70, 95% CI 1.31 - 2.19; P < 0.0001, I^2 = 5%; 10 trials, 5396 partecipanti Asintomatici: OR 1.72, 95% CI 1.00 - 2.97; P = 0.05, I^2 = 0%; 7 trials, 3378 partecipanti	

Kakkos 2017 [16]	RS e MA Studi inclusi n= 9; Disegno: RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=3.709	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Stroke o morte a 30 giorni e a 1 anno Nel perioperatorio: qualsiasi stroke, stroke ipsilaterale, infarto miocardico e lesione nervi cranici	Stroke o morte a 30 giorni più elevato nel gruppo stenting (64/2176[2.94%]) comparato con endoarterectomia (27/1431 [1.89%]; OR, 1.57; 95% CI, 1.01-2.44; P=.044) (I^2=0%) Stroke perioperatorio più elevato nel gruppo stenting 63/2176 [2.90%]) comparato con endoarterectomia (26/1431[1.82%]; OR, 1.63; 95% CI, 1.04-2.54; P=.032) (I^2=0%) Nel postoperatorio lesione nervi cranici inferiore nello stenting (2/1794 [0.11%]) rispetto all'endoarterectomia (3/1061 [3.21%]; OR, 0.13; 95% CI, 0.07-0.26; P<.00001; I^2=0%) Stroke o morte a 30 giorni e a lungo termine più elevato nel gruppo stenting (9/2173 [3.64%]) comparato con endoarterectomia 5/1430 [2.45%]; OR, 1.51; 95% CI, 1.02-2.24; P=.04; I^2=0%)	
Poorthuis 2019 [17]	RS Studi inclusi: 87; Disegno: Studi Coorte	2+	Pazienti con stenosi carotidea	Endoarterectomia carotidea Stenting carotideo	Operatori con basso e alto volume Ospedali con basso ed alto volume	Stroke/morte periprocedurale	Endoarterectomia carotidea: OR di stroke/morte periprocedurale ridotto per operatori ad alto volume rispetto a quelli a basso volume [OR 0.50 (95% CI 0.28–0.87)]	

							OR di stroke/morte periprocedurale ridotto per centri ad alto volume rispetto a quelli a basso volume [OR 0.62 (95% CI 0.42–0.90)] Stenting carotideo: OR di stroke/morte periprocedurale ridotto per operatori ad alto volume rispetto a quelli a basso volume [OR 0.43 (95% CI 0.20–0.95)] OR di stroke/morte periprocedurale ridotto per centri ad alto volume rispetto a quelli a basso volume [OR 0.46 (95% CI 0.26–0.80)]	
Xin 2019 [18]	RS - MA Studi inclusi: n=27 Disegno : 15 RCT e 12 non RCT	1++	valutazione restenosi in pazienti sottoposti a stent o endoarterectomia carotidea N=20.479	restenosi nei pazienti sottoposti a endoarterectomia	restenosi nei pazienti sottoposti a stenting	Restenosi > del 70% a 6mesi - 1 anno - 1,5anni - 2 anni - 5 anni - 10 anni Restenosi > del 50% a 6mesi - 1 anno - 1,5anni - 2 anni - 5 anni - 10 anni	La CEA, per restonisi > al 70%, ha un tasso di restenosi minore rispetto al CAS a 6 mesi (odds ratio [OR], 0.495; 95% CI, 0.285-0.861; P=0.013) e 1 anno (OR, 0.626; 95% CI, 0.483-0.811; P < 0.001), non sono state trovate differenze significative a 1.5 anni (P=0.210), 2 anni (P=0.123), 4 anni (P=0.124), 5 anni (P=0.327), o 10 anni (P=0.839). La CEA, per restenosi > a 50%, ha un tasso di restenosi minore rispetto al CAS a 1anno (OR, 0.317; 95% CI,	

							0.228-0.441; P < 0.001) ma nessuna differenza significativa a 1,5 anni (P=0.301), 2 anni (P=0.686) e 5 anni (P=0.920).	
Hussain 2016 [19]	RS Studi inclusi: n=14 Disegno: Studi di coorte	2++	Pazienti diabetici e non diabetici sottoposti a rivascolarizzazione carotidea sia chirurgica che endovascolare N=16.264	Pazienti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione carotidea	Pazienti non diabetici sottoposti a rivascolarizzazione carotidea	Rischio di Stroke o morte perioperatorio - rischio composito di stroke/morte perioperatorio - rischio di morte a lungo termine	La rivascolarizzazione carotidea nei pazienti diabetici è associato ad alto rischio dei seguenti outcome: stroke perioperatorio (OR, 1.38; 95% CI, 1.02-1.88; P=0.04; I^2=13%), morte (OR, 1.94; 95%CI, 1.36-2.75; P=0.0002; I^2=0%), rischio composito di stroke/morte (OR, 1.80; 95% CI, 1.32-2.47; P=0.0002; I^2=26%), rischio di morte a lungo termine (OR, 1.57; 95% CI, 1.22-2.03; P=0.0005; I^2=0%)	
Cui 2018 [20]	RS - MA Studi inclusi: n=5 RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=3.091	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Rischio di Stroke / morte/ MI perioperatorio	Il rischio di stroke peri-procedurale è significativamente più basso nei pazienti sottoposti a CEA rispetto a quelli sottoposti a CAS (OR 0.53; 95% CI 0.29-0.96). Il rischio di morte, major stroke, stroke ipsilaterale e MI non è significativamente differente tra le due metodiche interventistiche (peri-procedural death: OR 1.49 [95% CI 0.26-8.68 periprocedural major stroke: OR 0.69 [95% CI 0.20-2.35]; peri-procedural ipsilateral stroke: OR 0.63 [95% CI 0.27-1.47]; peri-	

							procedurale MI: OR 1.75 [95% CI 0.84-3.65]).	
Yuan 2018 [21]	RS - MA Studi inclusi: n=5 Disegno: studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=4.414	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	-rischio di Stroke / morte/ MI perioperatorio	L'analisi combinata ha dimostrato che rispetto alla CEA, il CAS era associato a un ridotto rischio di infarto miocardico (RR = 0.49, 95% CI = 0.26-0.91, P = 0.023) con un rischio leggermente aumentato di ictus, sebbene non significativo (RR = 1.69, 95% CI = 0.97-2.92, P = 0.063). non è presente alcuna differenza nei tassi di mortalità tra i 2 gruppi (RR = 0.60, 95% CI = 0.17-2.18, P = 0.436).	
Giannopoulos 2018 [22]	RS - MA Studi inclusi: n=5 Disegno: studi di coorte	2++	Pazienti con stenosi carotidea causata da radioterapia dell zona testa-collo N= 143	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	-rischio di Stroke / morte/ MI perioperatorio	i tassi di ictus periprocedurale, infarto miocardico (IM) e morte erano simili tra i due approcci di rivascolarizzazione. Tuttavia, il rischio di lesioni dei nervi cranici era più alto nel gruppo CEA (OR: 7.09; 95% CI: 1.17-42.88; I^2 = 0%). la CEA era associata a tassi di mortalità più bassa dopo un follow-up medio di 50 mesi (OR: 0.29; 95% CI: 0.09-0.97; I^2 = 0%). Nessuna differenza è stata identificata neitassi di restenosi a lungo termine tra CEA e CAS.	
Brott 2016 [23]	RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea N=2.502	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke postprocedurale ipsilaterale in 10 anni di follow up	Gruppo stenting: 6.9% (95% CI, 4.4 - 9.7) Gruppo endoarterectomia: 5.6% (95% CI, 3.7 - 7.6)	

							Hazard ratio, 0.99; 95% CI, 0.64 - 1.52	
Reiff 2019 [24]	RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea asintomatica N=513	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea e miglior terapia medica	Qualsiasi stroke (ischemico o emorragico) o morte a 30 giorni e a 1 anno	Qualsiasi stroke a 1 anno: endoarterectomia 3.9%, stenting 4.1%, miglior terapia medica 0.9%; p=0.256 Mortalità a 1 anno: endoarterectomia 2.5%, stenting 1.0%, miglior terapia medica 3.5%; p=0.304	
Mannheim 2017 [25]	RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea severa asintomatica N=136	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Stroke, TIA, infarto miocardico, morte periprocedurali Mortalità, prevenzione stroke e TIA ipsilaterale e restenosi a lungo termine	Nessuna differenza statisticamente significativa periprocedurale o a distanza	
Moore 2019 [26]	Studio di coorte	2+	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e asintomatica N=1.181	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	rischio di Stroke postprocedurale ipsilaterale tra pazienti sintomatici e asintomatici	I pazienti che hanno subito un intervento carotideo con stenosi carotidea asintomatica hanno un rischio peri-procedurale più basso rispetto ai sintomatici. Pazienti che sono stati in precedenza sintomatici ma ora sono asintomatici da più di 6 mesi hanno lo stesso rischio peri-procedurale dei pazienti che sono sempre stati asintomatici in CREST	
Mayor 2019 [27]	Studio di coorte	2+	correlazione tra sesso ed eventi avversi dopo	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	rischio di Stroke morte e MI tra pazienti di diverso sesso	relazione tra sesso ed eventi avversi dopo intervento di rivascolarizzazione carotidea (CEA o CAS) durante	

			intervento di rivascolarizzazione carotidea N=1.242.688			sintomatici e asintomatici	l'ultimo decennio. negli asintomatici, rivascolarizzazione carotidea, sia CEA che CAS, non comportano un rischio maggiore di effetti avversi sia nelle donne che negli uomini. Donne sintomatiche hanno maggiori probabilità di ictus perioperatorio rispetto agli uomini sia dopo CEA che dopo CAS (CEA (odds ratio [OR] 0.81; 95% CI 0.72 - 0.91) and CAS (OR 0.72; 95% CI 0.57 - 0.90).) Nel complesso, le donne non hanno un rischio aumentato di eventi in base al tipo procedurale.(OR 0.95; 95% CI 0.79 - 1.14) and CAS (OR 0.70; 95% CI 0.43 - 1.13).	
Jones 2018 [28]	Studio di coorte	2+	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e asintomatica N=2502	pazienti trattati con stent o endoarterecotmia con eventi avversi	pazienti trattati con stent o endoarterecotmia senza eventi avversi	Rischio di mortalità a lungo termine	Nella popolazione dello studio CREST, i pazienti con eventi di ictus, infarto miocardico o anche solo innalzamento dei biomarker registrano un aumento della mortalità a 10 anni ICTUS: hazard ratio [HR]=1.74; 95% CI, 1.21–2.50; P<0.003) MI:(adjusted HR=3.61; 95%CI, 2.28–5.73; P<0.0001) >biomarkers:(adjusted HR=2.04; 95% CI, 1.09–3.84; P=0.03)	
Muller 2020 [29]	RS – MA	1++	Pazienti con stenosi	endoarterectomia carotidea	stenting caortideo	Stroke, morte o infarto del	pazienti con stenosi carotidea sintomatica hanno	

	Studi inclusi 22 RCT		carotidea sintomatica e asintomatica. Pazienti: N=9753			miocardio periprocedurale	un rischio maggiore di sviluppare eventi stroke, MI o morte con stent rispetto ad endoarterectomia OR 1.43, 95% CI 1.14 - 1.80; P = 0.002 Stent è associato a < rischio di MI OR 0.47, 95% CI 0.24 - 0.94; P = 0.03, danno ai nervi cranici OR 0.09, 95% CI 0.06 - 0.16; P <0.00001 ematoma laterocervicale OR 0.32, 95% CI 0.15 - 0.68; P = 0.003 In pazienti con stenosi carotidea asintomatica non ci sono differenze significative per eventi periprocedurali tra stent ed endoarterectomia OR 1.72, 95% CI 1.00 - 2.97; P = 0.05	
Paraskevas 2016 [30]	RS Studi inclusi: n=21 Disegno: studi di registro	2++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica e asintomatica N> 1.500.000	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte	Il rischio stroke/death rimane significativamente più alto dopo stenting che dopo endoarterectomia in pazienti sintomatici e asintomatici.	Non è stata eseguita un'analisi statistica formale. Sono stati confrontati i 21 registri riguardo agli outcome principali.
Batchelder 2019 [31]	RS Studi inclusi: n=20 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte periprocedurale	Asintomatici: OR 1.64, 95% CI 1.02-2.64 Sintomatici: OR 1.71, 95% CI 1.38-2.11	
Müller 2018 [32]	MA Studi inclusi: n=4	1++	Pazienti con stenosi carotidea	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke/morte immediato (il giorno stesso della procedura)	Stroke/morte immediato: 110 vs 42; 4.7% vs 1.9%; odds ratio, 2.6; 95% CI, 1.9-3.8	

	Disegno: RCT		sintomatica N=4.597			Stroke/morte perioperatorio (1-30 giornata postoperatoria)	Stroke/morte perioperatorio: 59 vs 46; 2.5% vs 2.0%; odds ratio, 1.3; 95% CI, 0.9-1.9; interaction P=0.006)	
Rantner 2017 [33]	MA Studi inclusi: n=4 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=4.138	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte periprocedurale in caso di trattamento precoce (entro 7 giorni dal sintomo)	RR 6.7; 95% CI 2.1 - 21.9 (aggiustato per età al momento del trattamento, sesso e tipo di evento)	
Featherstone 2016 [34]	RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=1.713	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke fatale o disabilitante a lungo termine	Stroke, morte o infarto miocardico periprocedurale entro 120 giorni dal trattamento: HR 1.69, 95% CI 1.16 - 2.45; p = 0.006 Stroke di qualsiasi severità:HR 1.712, 95% CI 1.280 - 2.300; p < 0.001	Stent a celle aperte vs. stent a celle chiuse (RR 1.92, 95% CI 1.11 - 3.33) Ristenosi severa/occlusione (HR 1.25, 95% CI 0.89 - 1.75; p = 0.20)
Brott 2019 [35]	MA Studi inclusi: n=4 Disegno: RCT	1++	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=4.775	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke postprocedurale	Gruppo endoarterectomia: tasso annuale di stroke ipsilaterale persona-anno 0.60% (95% CI 0.46–0.79) Gruppo stenting: tasso annuale di stroke ipsilaterale persona-anno 0.64% (0.49–0.83)	Tuttavia, la combinazione del rischio peri- e post-procedurale è a favore dell'endoarterectomia, con differenze a 1, 3, 5, 7, e 9 anni tra 2·8% (1.1–4.4) e 4.1% (2.0–6.3).
Jung 2017 [36]	MA Studi inclusi: n=22 Disegno: RCT	1-	Pazienti con stenosi carotidea	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Outcome a lungo termine: stroke postprocedurale ipsilaterale, ristenosi/occlusione post-	Stroke postprocedurale ipsilaterale: - Nei sintomatici: RR 1.14, 95% CI 0.82 - 1.57 (I^2=0%, p=0.52)	

						rivascolarizzazione,stroke/morte/infarto miocardico e stroke ipsilaterale	- Negli asintomatici: RR 0.76, 95% CI 0.44 - 1.31 (I^2=33%, p=0.23) Ristenosi/occlusione post-rivascolarizzazione: - nel gruppo asintomatici + sintomatici: RR 1.46, 95% CI 1.03 - 2.07 (I^2=53%, p=0.05) - nei sintomatici: RR 1.44, 95% CI 0.78 - 2.66 (I^2=70%, p=0.02) Stroke/morte/infarto miocardico: - nel gruppo asintomatici + sintomatici: RR 1.22, 95% CI 0.97 - 1.52 (I^2=35%, p=0.12 - negli asintomatici: RR 1.14, 95% CI 0.77 - 1.70 (I^2=0%, p=1.00), - nei sintomatici: RR 1.35, 95% CI 1.04 - 1.77 (I^2=34%, p=0.16)	
Volkers 2019 [37]	MA Studi inclusi: n=4 Disegno: RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=4.754	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte periprocedurale (pazienti stratificati per storia di cardiopatia ed età)	Pazienti con storia di cardiopatia: 8.3% versus 4.6%; HR, 1.96; 95% CI, 0.67-5.73 Pazienti senza storia di cardiopatia: 6.9% versus 3.6%; HR, 1.93; 95% CI, 1.40-2.65; P interaction=0.89) Pazienti con storia di cardiopatia e età ≥ 75 anni: HR, 2.78; 95% CI, 1.32-5.85	

							Pazienti con storia di cardiopatia e età 70-74 anni: HR, 1.09; 95% CI, 0.45-2.65 Pazienti con storia di cardiopatia e età < 70 anni: HR, 1.71; 95% CI, 0.79-3.71 Pazienti senza storia di cardiopatia e età ≥ 75 anni: HR, 2.64; 95% CI, 1.52-4.59 Pazienti senza storia di cardiopatia e età 70-74 anni: HR, 3.62; 95% CI, 1.80-7.29 Pazienti senza storia di cardiopatia e età < 70 anni: HR, 1.05; 95% CI, 0.63-1.73; 3-way Pinteraction=0.09	
Howard 2016 [38]	MA Studi inclusi: n=4 Disegno: RCT	1+	Pazienti con stenosi carotidea sintomatica N=4.754	Stenting carotideo	Endoarterectomia carotidea	Stroke o morte periprocedurale	Pazienti di età 65-69 anni: HR, 1.61; 95% CI 0.90-2.88 Pazienti di età 70-74 anni: HR, 2.09; 95% CI 1.32-3.32	
Texakalidis 2018 [39]	RS e MA Studi inclusi: n=5 Disegno: studi di coorte osservazionali retrospettivi	2++	Pazienti con stenosi carotidea e occlusione della carotide controlaterale (CCO) N=6.346	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Morte, stroke, infarto del miocardio ed eventi avversi cerebrovascolari maggiori (MACEs) periprocedurali	Morte: OR, 0.46; 95% CI, 0.30–0.71; I^2= 0% Stroke: OR, 1.08; 95% CI, 0.72–1.61; I^2= 7.1% Infarto del miocardio: OR, 1.39; 95% CI, 0.73–2.63; I^2= 0% Eventi avversi cerebrovascolari maggiori	

							(MACEs): OR, 1.02; 95% CI, 0.43–2.19; I^2= 24%	
Xue 2019 [40]	RS e MA Studi inclusi: n=26 Disegno: RCT e studi osservazionali	1+	Pazienti con Carotid Near Occlusion (CNO)	Endoarterectomia carotidea	Stenting carotideo	Stroke, morte e infarto miocardico perioperatori; Stroke, morte e infarto miocardico a lungo termine	Rischio perioperatorio: CEA: 4.82%, 95% CI: 3.07-7.55%; CAS: 5.39%, 95% CI: 3.69-7.88% Rischio a lungo termine: CEA: 4.47 per 100 p-ys, 95% CI: 3.35-5.97 per 100 p-ys; CAS: 4.71 per 100 p-ys, 95% CI: 2.37-9.37 per 100 p-ys	

Riferimenti bibliografici

1. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, et al. The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Jun 26;10(12):1257-1265.
2. Texakalidis P, Letsos A, Kokkinidis DG, et al. Proximal embolic protection versus distal filter protection versus combined protection in carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Revasc Med. 2018 Jul;19(5 Pt A):545-552.
3. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al; ACT I Investigators. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1011-20.
4. Rots ML, Meershoek AJA, Bonati LH, et al. Editor's Choice - Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Aug;58(2):163-174.
5. Muller MD, Ahlhelm FJ, von Hessling A et al. Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy., Stroke. 2017;48:1285-1292
6. de Waard DD, de Vries EE, Huibers AE, et al. A Clinical Validation Study of Anatomical Risk Scoring for Procedural Stroke in Patients Treated by Carotid Artery Stenting in the International Carotid Stenting Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Nov;58(5):664-670.
7. Jung JM, Choi JY, Kim HJ et al. Long term durability and outcomes of carotid stenting and carotid endarterectomy. J NeuroIntervent Surg 2016; 0:1-7.
8. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B et al. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017 Jul 14;12.
9. Moresoli P, Habib B, Reynier P et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017 Aug;48(8):2150-2157
10. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A, et al. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. Br J Surg. 2018 Jan;105(1):26-36.
11. Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2017 May 9;69(18):2266-2276.
12. Texakalidis P, Chaitidis N, Giannopoulos S et al. Carotid Revascularization in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Jun; 126:656-663.e1.

13. Poorthuis MHF, Brand EC, Halliday A, et al. High Operator and Hospital Volume Are Associated With a Decreased Risk of Death and Stroke After Carotid Revascularization: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019 Apr;269(4)
14. Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al. NEON study group. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion. Br J Surg. 2019 May;106(6):665-671.
15. Müller MD, Lyrer P, Brown MM et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 25;2.
16. Kakkos SK, Kakisis I, Tsolakis IA, et al. Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis. J Vasc Surg. 2017 Aug;66(2):607-617.
17. Poorthuis MHF, Brand EC, Halliday A, et al. High Operator and Hospital Volume Are Associated With a Decreased Risk of Death and Stroke After Carotid Revascularization: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019 Apr;269(4):631-641.
18. Xin WQ, Li MQ, Li K, et al. Systematic and Comprehensive Comparison of Incidence of Restenosis Between Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in Patients with Atherosclerotic Carotid Stenosis. World Neurosurg. 2019 May;125:74-86.
19. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ et al. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. J Vasc Surg. 2016 Apr;63(4):1099-107.e4.
20. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 May;55(5):614-624.
21. Yuan G, Zhou S, Wu W, et al. Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Treatment of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Int Heart J. 2018 May 30;59(3):550-558
22. Giannopoulos S, Texakalidis P, Jonnalagadda AK, et al. Revascularization of radiation-induced carotid artery stenosis with carotid endarterectomy vs. carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Revasc Med. 2018 Jul-Aug;19(5 Pt B):638-644.
23. Brott TG, Howard G, Roubin GS et al. CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1021-31.
24. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U 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. 2019 Mar 15;15(6)
25. Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. J Cardiovasc Surg (Torino). 2017 Dec;58(6):814-817.
26. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, et al. CREST Investigators. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2016 Apr;63(4):851-7
27. Mayor JM, Salemi JL, Dongarwar D; et al. Sex-Based Differences in Ten-Year Nationwide Outcomes of Carotid Revascularization. J Am Coll Surg. 2019 Jul;229(1):38-46.
28. Jones MR, Howard G, Roubin GS; et al. CREST Investigators. Periprocedural Stroke and Myocardial Infarction as Risks for Long-Term Mortality in CREST. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018 Nov;11(11):
29. Müller MD, Lyrer P, Brown MM; et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 25;2(2)
30. 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, 3e12
31. Batchelder AJ, Saratzis A, Naylor AR, Editor's Choice e Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy, Eur J Vasc Endovasc Surg (2019) 58, 479e493.
32. Muller MD, von Felten S, Algra A et al. Immediate and Delayed Procedural Stroke or Death in Stenting Versus Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis, Stroke. 2018;49:2715-2722.
33. Rantner B, Kollerits B, Roubin, GS 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 Randomized Controlled Trials., Stroke. 2017;48:1580-1587

34. Featherstone RL; Dobson J; Ederle J; et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis., HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT 2016 VOL. 20 NO. 20
35. Brott TG, Calvet D, Howard G et al. on behalf of the Carotid Stenosis Trialists' Collaboration, Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data, Lancet Neurol 2019; 18: 348–56.
36. Jung JM, Choi JY, Kim HJ et al. Long term durability and outcomes of carotid stenting and carotid endarterectomy., J NeuroIntervent Surg 2017;9:750–755.
37. Volkers EJ, Algra A, Kappelle LJ et al. Safety of Carotid Revascularization in Patients With a History of Coronary Heart Disease., Stroke. 2019;50:413-418
38. Howard G, Roubin GS, Jansen O 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
39. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG et al. Carotid Artery Endarterectomy Versus Carotid Artery Stenting for Patients with Contralateral Carotid Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis., World Neurosurg. (2018) 120:563-571.
40. Xue S, Tang X, Zhao G et al. A Systematic Review and Updated Metaanalysis for Carotid Near-Occlusion. 2019, Annals of vascular surgery

Capitolo 9 – PICO 1-6								
Autore, Anno	**Disegno di studio**	**Livello di evidenza**	**Popolazione (caratteristiche e N)**	**Intervento/i**	**Comparatore/i**	**Outcomes**	**Misura di effetto (IC 95%, p-value)**	**Commenti**
Spanos 2020 [1]	Revisione sistematica (RS). Studi inclusi: n=35; disegno: case series	2++	12.378 pazienti sottoposti a controllo di qualità post EAC	Controllo di qualità	Le diverse tecniche di imaging (quando disponibili)	Riscontro di difetti maggiori, reinterventi, stroke a 30 giorni	Difetti maggiori 9.7% Reinterventi tra i pazienti con difetti 75% Stroke a 30 giorni 1.4%	Non sono indicati IC e valori di p
Knappich 2020 [2]	Studio di coorte	2-	150 pazienti sottoposto ad endoarterectomia	Controllo di qualità con ECD	Controllo di qualità con angiografia	Riscontro di difetti maggiori	14.7% nel gruppo ECD, 6.7% nel gruppo AGF (p=0.04)	Manca una correlazione tra difetto ed evento clinico
Kumar 2017 [3]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=11; disegno: RCT	1++	7.165 pazienti sottoposti a EAC o a STC con riscontro al follow-up di restenosi >70%	EAC	STC	Restenosi dopo STC Restenosi dopo EAC Restenosi e stroke ipsilaterale	10.3% dopo STC (95% CI 6-16.4) 5.8% dopo EAC (95% CI 4.1-8.2) Stroke in restenosi dopo STC 0.8% (95% CI 0.2-3.2) Stroke in restenosi dopo EAC 9.2% (95% CI 4.7-17.8)	
Xin 2019 [4]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=27; disegno: 15 RCT, 12 studi di coorte	1-	20.479 pazienti sottoposti a EAC o STC	EAC	STC	Restenosi dopo STC o EAC a diversi intervalli di tempo	7.4% restenosi post STC 5.1% restenosi post EAC, RD -0.033, 95% CI -0.054 to -0.013; p=0.002	Non valutate le correlazioni cliniche tra restenosi ed eventi

Clavel 2019 [5]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=40; disegno: RCT, studi di coorte	1-	15.943 pazienti sottoposti a STC	STC	Nessuno	Restenosi	incidenza cumulativa di restenosi severa a 12 mesi: 5.2% (95% CI 3.3-8.2)	Non valutate le correlazioni cliniche tra restenosi ed eventi; non confronto con EAC
Texakalidis 2019 [6]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=18; disegno: RCT, studi di coorte	1+	17.106 pazienti sottoposti a EAC o a STC	EAC	STC	Fattori associati a restenosi post EAC o STC	Sesso femminile significativo post EAC (HR 2.08, 95% CI 1.44-3.01) ma non post STC HR 1.33, 95% CI 0.89-1.99) Fumo attivo Significativo post EAC (HR 1.79, 95% CI 1.22-2.62) ma non post STC (HR 1.52, 95% CI 0.78-2.98) Ipertensione mal controllata Significativa post STC (HR 3.51, 95% CI 1.71-7.19) ma non post EAC (HR 1.51, 95% CI 0.78-2.90)	Non valuta le correlazioni cliniche nè i risultati del trattamento della restenosi rispetto a bmt
Bonati 2018 [7]	RCT	1+	1.713 pazienti randomizzati a STC o EAC	EAC	STC	Rischio di restenosi Rischio di stroke	Rischio di restenosi >50%più frequente in STC (HR 1.4, 95% CI 1.2-1.7) Rischio di stroke maggiore nei pazienti con	

							restenosi post EAC (HR 5.7, 95% CI 1.8-18.3)	
Texakalidis 2018 [8]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=13; disegno: case series studi di coorte	2++	4.163 pazienti sottoposti a redo EAC o STC per restenosi carotidea post EAC	Redo EAC	STC	Stroke perioperatorio Restenosi secondaria	2.3% di stroke nel gruppo redo EAC, 1.7% nel gruppo STC (OR 1.28, 95% CI 0.8-2) Rischio di restenosi secondaria sia moderata che severa nel gruppo redo EAC che in quello STC (OR 2.1, 95% CI 1.1-4.1 per la restenosi moderata, OR 2.3, 95% CI 1.1-4.7 per la restenosi severa)	Deficit neurologici permanenti nel gruppo redo EAC 1.3%
Guo 2021 [9]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=11; disegno: case series, studi di coorte	2++	1.057 sottoposti a reSTC o EAC per restenosi post STC	Redo EAC	STC	Stroke e morte perioperatori	Risultati simili nei due gruppi Stroke OR 1.010 (95% CI 0.987-1.033) Morte = OR 1.031 (95% CI 0.999-1.063)	
Murphy 2019 [10]	Revisione completa della letteratura Studi inclusi: N 25 RCT	1+	24.039 pazienti con stenosi carotidea moderata (50-70%) o severa (70-100%) secondo criteri NASCET o ECST, sintomatica o asintomatica	Terapia antiaggregante	Placebo/terapia anticoagulante	Eventi ischemici neurologici: TIA/stroke ipsilaterale/qualsiasi stroke, IM, morte. MES post intervento detectati con TCD.	Riduzione con Aspirina (75mg) verso placebo da 9.6% a 1.7% di stroke nelle prime settimane dopo EAC (p= 0.01). Riduzione di stroke-TIA-IM a 30 giorni in paziente a basse	Etereogenicità degli studi inclusi (disegno del trial, criteri inclusione, outcomes, durata del follow up, assenza di valutazione sistematica dei Bias.

			sottoposti a EAC o STC.				dosi aspirina (80-325mg) rispetto alle alte dosi (650-1300 mg): 3.7% VS 8.2% (p= 0.02)	
Barkat 2017 [11]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n= 3 RCT; N° 9 studi osservazionali	1++	36.881 pazienti sottoposti a EAC e 150 sottoposti a STC	Mono terapia antiaggregante	Doppia terapia antiaggregante	Morte-stroke a 30 giorni TIA-emorragie maggiori, ematoma del collo e IM	Non differenze TIA/ stroke/ morte Differenza significativa per emorragie maggiori (RD, 0.00; IC 95%, 0.00; p= 0.003) e di ematoma del collo (RD, 0.04; 95% IC, 0.01-0.06; p= 0.01) nei pazienti in doppia antiaggregazione sottoposto a EAC. Maggior frequenza di IM nel gruppo a doppia antiaggregazione (RD, 0.00; 95% IC, 0.00-0.01; p=0.03). Nei pazienti sottopposti a STC no differenze in emorragie maggiori o ematomi del collo. Riduzione significativa dei TIA nel gruppo in doppia antiaggregazione (RD -0.13; 95%	Solo 3 RCT paragonano mono verso doppia antiaggregazione. No dati su allocazione di asintomatici/ sintomatici Differenti dosaggi di terapia antiaggregante Non informazioni su compliance alla terapia antiaggregante

							IC, -0.22 - 0.05;p=0.03).	
Peeter Weem 2016 [12]	Metanalisi (MA) Studi inclusi: N 9, di cui 2 RCT in pazienti sottoposti a STC	1++	147 pazienti con stenosi carotidea sottoposti a STC	Aspirina+clopidogrel Aspirina+ticlopidina	Aspirina	Restenosi e stent trombosi. Secondari outcome: MACE, sanguinamenti qualsiasi e maggiori, accidenti cerebrovascolarii-TIA, morte	0.22 RR per restenosi nel gruppo in doppia antiaggregazione (95% IC, 0.04-1.20)	Etereogenicità della definizione di endponits (emorragie; restenosi). Solo due RCT con piccolo numero di paienti arruolati. Farmaco utilizzato in uno studio non più in uso (ticlopidina).
Texakalidis 2018 [13]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=11; disegno: 1 RTC; 10 studi osservazionali di coorte	1+	4.088 pazienti sottoposti a STC	STC + statine	STC	qualsiasi tipo di Stroke a 30 giorni (primario) stroke (ischemico/emorragico), TIA. IM, e morte a 30 giorni dalla procedura (secondario)	Riduzione significativa di stroke (OR 0.39; 95% IC, 0.27-0.58, p < 0.01) e morte (OR 0.30; 95% IC 0.10 - 0.96; p< 0.042)	Deficit neurologici permanenti nel gruppo redo EAC 1.3%
Texakalidis 2018 [14]	metanalisi (MA). Studi inclusi: n= 6. Disegno: studi osservazionali ("real world")	2+	7.053 pazienti sottoposti a EAC	EAC + statine	EAC	Stroke a 30 giorni Morte e IM a 30 giorni	no differenze per stroke (1.4% vs 3%) statisticamente significativa (OR 0.40; 95% IC 0.15-1.06) nè per MI (OR 0.77, 95% IC 0.26-2.24). Significativa riduzione della mortalità in terapia con statine (OR 0.26; 95% IC 0.10-0.61).	

Ironside 2018 [15]	RS e metanalisi (MA). Studi inclusi: n=7; disegno: studi di coorte	2+	21.387 pazienti sottoposti a STC	EAC + statine	EAC	stroke post operatorio (primario) mortalità, complicanze cardiache, restenosi e sopravvivenza a lungo termine perioperatorie,	riduzione stroke (OR 0.57; 95% IC 0.34-0.95; p =0.03) e e aumentata sopravvivenza (HR 0.69; 95% IC 0.59-0.81; p< 0.001)	Non valutate le correlazioni cliniche tra restenosi ed eventi; non confronto con EAC
Quiao 2019 [16]	RCT	1+	160 pazienti sottoposti a EAC o a STC	STC + statine	STC	TIA, stroke, morte, MI altri eventi cardiaci. a 30 giorni	Il trattamento con statine ha ridotto significativamente il tasso di insorgenza di TIA (12.20% vs 26.92%, p=0.018), ictus ischemico (6.10% vs 16.67%, p=0.034) e altri complicanze (7.32% vs 19.23%, p=0.026). Le analisi di regressione mostrano che l'uso di statine esercita effetto protettivo per stroke (OR 0.038, 95% IC =0.003-0.543; p 0.016) e complicanze cardiache (OR 0.208,95% IC 0.063-0.694;p =0.11)	Non valuta le correlazioni cliniche nè i risultati del trattamento della restenosi rispetto a bmt
De Waard 2018 [17]	analisi retrospettiva	1-	3120 pazienti randomizzati a EAC + terapia	EAC + terapia medica ottimale	terapia medica ottimale	stroke e morte a 30 giorni da EAC.	Pressione diastolica valutata alla	

	(dati di ACST-1)		medica ottmale o a terapia medica ottimale				randomizzazione è risultato unico fattore di rischio rilevante all'analisi univariata (OR 1.34 per 10 mmHg, 95% IC 1.04-1.72; p =0. 02) alla multivariata (OR 1.34, 95% IC 1.05-1.72;p = 0.02)	

Riferimenti bibliografici

1. Spanos K, Nana P, Kouvelos G, Batzalexis K, Matsagkas MM, Giannoukas AD. Completion imaging techniques and their clinical role after carotid endarterectomy: Systematic review of the literature. Vascular 2020; 28: 794-807
2. Knappich C, Schmid S, Tsantilas P, Kallmayer M, Salvermoser M, Zimmermann A, Eckstein HH. Prospective Comparison of Duplex Ultrasound and Angiography for Intra-operative Completion Studies after Carotid Endarterectomy. Eur J VascEndovascSurg 2020; 59: 881-889
3. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J VascEndovascSurg 2017; 53: 766-775
4. Xin WQ, Li MQ, Li K, Li QF, Zhao Y, Wang WH, Gao YK, Wang HY, Yang XY. Systematic and Comprehensive Comparison of Incidence of Restenosis Between Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in Patients with Atherosclerotic Carotid Stenosis World Neurosurg 2019; 122: 1321-1331
5. Clavel P, Hebert S, Saleme S, Mounayer C, Rouchaud A, Marin B. Cumulative incidence of restenosis in the endovascular treatment of extracranial carotid artery stenosis: a meta-analysis. J NeurointervSurg 2019;11: 916-923
6. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg 2019; 125: 414-424
7. Bonati LH, Gregson J, Dobson J, McCabe DJH, Nederkoorn PJ, van der Worp HB, de Borst GJ, Richards T, Cleveland T, Müller MD, Wolff T, Engelter ST, Lyrer PA, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial.Lancet Neurol 201; 17: 587-596
8. Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Kokkinidis DG, Machinis T, Reavey-Cantwell J, Armstrong EJ, Jabbour P. Carotid Artery Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting for Restenosis After Carotid Artery Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2018; 115: 421-429
9. Guo Z, Liu C, Huang K, Yu N, Peng M, Starnes BW, Chow WB, Li Z, Zhang WW. Meta-analysis of redo stenting versus endarterectomy for in-stent stenosis after carotid artery stenting J VascSurg 2021, 73; 1282-89
10. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, Sillesen H, Kakkos S, Halliday A, de Borst GJ, Vega de Ceniga M, Hamilton G, McCabe DJH. Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovasc Surg. 2019 Feb;57(2):199-211.
11. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. Eur J VascEndovascSurg. 2017 Jan;53(1):53-67.

12. Peeters Weem SM, van Haelst ST, den Ruijter HM, Moll FL, de Borst GJ. Lack of Evidence for Dual Antiplatelet Therapy after Endovascular Arterial Procedures: A Metaanalysis Eur J VascEndovasc Surg. 2016 Aug;52(2):253-62.
13. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Jabbour P, Reavey-Cantwell J, RangelCastillaL.Texakalidis P, et al. Outcome of Carotid Artery Endarterectomy in Statin Users versus Statin-Naïve Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Aug;116:444-450.
14. Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Chitale RV, Jabbour P, Armstrong EJ, Schwartz GG, KokkinidisDG.Texakalidis P, et al. Preoperative Use of Statins in Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. J EndovascTher. 2018 Oct;25(5):624-631.
15. Ironside N, Brenner D, Heyer E, Chen CJ, Robison T, Christophe B, Connolly ES. Ironside N, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative and long-term outcomes in patients receiving statin therapy before carotid endarterectomy. Acta Neurochir (Wien). 2018 Sep;160(9):1761-1771.
16. Qiao L, Wang S, Jia Q, Bian J, Fan Y, Xu X.Qiao L, et al. Clinical efficacy and safety of statin treatment after carotid artery stenting. Artif Cells NanomedBiotechnol. 2019 Dec;47(1):3110-3115.
17. De Waard DD, de Borst GJ, Bulbunia A, Huibers A, Halliday A, on Behalf of the Asymptomatic Cartotid Surgery Trial-1 Collaborative Group. Diastolic Blood Pressure is a Risk Factor for Peri-procedural Stroke following Carotid Endoarterectomy in Asymptomatic Patients. Eur J VascSurg (2017) 53, 626-631

APPENDICE 4: Giudizi ponderati

Capitolo 1

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 1: Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico? Quesito PICO 2: Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica con lesione definibile come "carotid web" l'endoarterectomia rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico? Quesito PICO 3: Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia, qualora indicata, effettuata entro la prima settimana dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo rispetto all'endoarterectomia effettuata dopo la prima settimana migliora il decorso clinico? Quesito PICO 4: Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia, qualora indicata, effettuata entro i primi mesi dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo rispetto all'endoarterectomia non effettuata entro i primi mesi migliora il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Sono stati selezionati 19 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n.17 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n.2 Studi di Coorte	Livello di evidenza
Revisioni Sistematiche o Metanalisi (n. 17)	
Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. A Systematic Literature Review of Patients With Carotid Web and Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(12):2872–2876.	2+
Volkers EJ, Greving JP, Hendrikse J, et al. Body mass index and outcome after revascularization for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 2017;88(21):2052–2060.	1++
Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Jabbour P, Reavey-Cantwell J, Rangel-Castilla L. Outcome of Carotid Artery Endarterectomy in Statin Users versus Statin-Naïve Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018;116:444–450.e1.	1++
Essat M, Aber A, Phillips P, et al. Patient-Reported Outcome Measures in Carotid Artery Revascularization: Systematic Review and Psychometric Analysis. Ann Vasc Surg. 2018;50:275–283.	2+
Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081. Published 2017 Jun 7.	1++
Cheng W, Lu H, Hu Y. Influence of Contralateral Carotid Occlusion on Outcomes After Carotid Endarterectomy: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(10):2587–2595.	2++
de Vries EE, Baldew VGM, den Ruijter HM, et al. Meta-analysis of the costs of carotid artery stenting and carotid endarterectomy. Br J Surg. 2017;104(10):1284–1292.	1++
Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, 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 Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017;48(6):1580–1587.	1++
Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, 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(2):199–211.	1++
Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(5):622–631.	1++

Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al; NEON study group. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion. Br J Surg. 2019;106(6):665–671.	2+
Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of local vs. general anaesthesia for carotid endarterectomy. Anaesthesia. 2018;73(10):1280–1289.	1++
Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al. Intracerebral hemorrhage as a manifestation of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization: systematic review and meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(11):2089–2097.	2+
Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(5):565–580.	2++
Serra R, Barbetta A, Fugetto F, Licastro N, Aprea G, Petrella G, et al. Emergent treatment of carotid stenosis: an evidence-based systematic review. Minerva Chir 2018;73:505-11.	2++
Zielinska-Turek J, Dorobek M, Turek G, Barcikowska-Kotowicz M. MMP-9 and/or TIMP as predictors of ischaemic stroke in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic stenosis of carotid artery treated by stenting or endarterectomy - A review. Neurol Neurochir Pol. 2018;52(5):555-561.	2+
Xin WQ, Zhao Y, Ma TZ, et al. Comparison of postoperative results between carotid endarterectomy and carotid artery stenting for patients with contralateral carotid artery occlusion: A meta-analysis. Vascular. 2019;27(6):595–603.	2++
Studi di Coorte (n.2)	
Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al. Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004764. Published 2017 Mar 13.	2++
Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, et al. Editor's Choice - Effect of More Expedited Carotid Intervention on Recurrent Ischaemic Event Rate: A National Audit. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(4):467–474.	2++

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Tutte le Revisioni Sistematiche, le Metanalisi, i Randomized Controlled Trial e gli Studi di Coorte inseriti in questa analisi della Letteratura Scientifica Internazionale sono concordi nel considerare l'intervento di endoarterectomia carotidea (**I**) superiore alla sola terapia medica (**C**), nel ridurre il rischio di complicanze a breve e medio termine (**O**) nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea sintomatica (**P**) superiore al 50%. Di contro, tutta la Letteratura esaminata è concorde nel considerare l'endoarterectomia carotidea (**I**) inferiore alla sola terapia medica (**C**), nel ridurre il rischio di complicanze a breve e medio termine (**O**) nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea sintomatica (**P**) inferiore al 50% o con near occlusion.
Generalmente, è consigliato procedere con l'intervento chirurgico (se indicato) entro il minor tempo possibile (48ore-7giorni).

In particolare, in una Cochrane Review pubblicata nel 2017, la chirurgia carotidea con endoarterectomia si è dimostrata essere più efficace della sola terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50 e il 69% (RR 0.84, 95%CI 0.60 to 1.18) ed estremamente più efficace per le stenosi tra il 70 e il 99% senza near-occlusion (RR 0.47, 95%CI 0.25 to 0.88) nel ridurre l'incidenza di ictus ipsilaterali a 5 anni. Rispetto alla sola terapia medica ottimale, la chirurgia carotidea con endoarterectomia per stenosi inferiori al 50% non si associa ad una riduzione degli ictus ipsilaterali a 5 anni; addirittura si associa ad un rischio aumentato di ictus in caso di stenosi inferiori al 30% (RR 1.27, 95%CI 0.80 to 2.01) o di near occlusion (RR 1.03, 95%CI 0.57 to 1.84). Va, però, precisato che i dati relativi ai casi di near-occlusion devono essere valutati con particolare attenzione per la esigua numerosità del campione. Per quanto riguarda i risultati in accordo con l'analisi per sottogruppi, emerge una minore efficacia della EAC nelle donne per stenosi comprese tra il 50%e il 69% (p=0.04) e soprattutto l'efficacia dell'endoarterectomia diminuisce in

modo significativo con l'aumentare del tempo dall'ultimo evento neurologico (p=0,009). Nessun altro elemento analizzato raggiunge la significatività statistica, né emergono significative differenze dalla post-hoc analisi (***Orrapin S, Rerkasem K. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081***). I risultati vengono anche confermati da una metanalisi più recente pubblicata sull'European Journal of Vascular and Endovascular Surgery (***Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(2):199–211***).
In riferimento alle near-cocclusion, vengono riportati risultati diametralmente opposti dalla metanalisi condotta da Meershoek: il tasso di stroke and death era significativamente più alto nei pazienti trattai con terapia medica ottimale (4.9%) rispetto a quelli trattati con EAC (1.8%; OR:1.65; CI95%:1.30-24.45; p=0.021). Va, tuttavia, considerato come i gruppi di popolazione fossero tutt'altro che omogenei: i pazienti trattati con EAC più frequentemente (p<0.001) avevano come condizione neurologica di base un TIA, mentre quelli trattati con terapia medica uno ictus (p<0.001); un bias di selezione (non della metanalisi in sé, ma degli studi che analizza) che necessariamente va considerato nel giudicare i risultati (**Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al; Br J Surg. 2019;106(6):665–671**).

Altra chiara indicazione all'intervento di endoarterectomia carotidea in urgenza, pur se non considerata dalla Cochrane Review, è la presenza del cosiddetto Carotid Web. In una metanalisi di Zhang, sul confronto tra chirurgia e terapia medica nei pazienti con Carotid Web (una rara forma di displasia fibromuscolare che si manifesta come una protrusione di tessuto intimale fibroso all'interno del bulbo carotideo, causando turbolenza, stasi ematica ed embolia), appare chiaro come la sola terapia medica non sembri essere efficace nel prevenire un nuovo ictus nei pazienti con carotid web sintomatiche: 56% di ricorrenza ad un intervallo medio di 12 mesi (range 0-97). La chirurgia, invece, si associa a una libertà completa da nuovi eventi ad un intervallo medio di 14 mesi (***Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. Stroke. 2018;49(12):2872–2876***).

Nel porre l'indicazione alla rivascolarizzazione di una lesione carotidea sintomatica, oltre al grado di stenosi, va valutata anche la cosiddetta vulnerabilità o instabilità di placca. Fermo restando la possibilità di identificare una placca vulnerabile/instabile in base a caratteristiche morfologiche valutabili con eco-color-Doppler o Angio-TC (si rimanda alla sezione sulla diagnostica), è interessante notare come si stiano valutando altri parametri (bioumorali e funzionali) per la definizione di placca ostile, anche se ancora non esiste un consensus tale da poter esprimere raccomandazioni. Va comunque sottolineato che il livello di metalloproteinasi sieriche (in particolare della MMP9; ***Zielinska-Turek J, Dorobek M, Turek G, Barcikowska-Kotowicz M. Neurol Neurochir Pol. 2018;52(5):555-561***) e il numero di microemboli valutabili al doppler trans-cranico (***Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(5):565–580***) si stanno proponendo come metodi efficaci per valutare l'effettiva vulnerabilità della lesione carotidea.

Elemento di grande importanza che emerge dalla letteratura selezionata è l'importanza del timing nell'affrontare l'intervento di endoarterectomia carotidea nei pazienti con stenosi sintomatica: un intervento troppo precoce, infatti, potrebbe annullare tutti i potenziali benefici della rivascolarizzazione, così come un intervento troppo distante nel tempo rispetto all'insorgenza dei sintomi. Un elegante studio di coorte sull'esperienza nazionale svedese ha analizzato 6814 rivascolarizzazioni carotidee (6526 EAC, 96.3%) con pazienti suddivisi in due gruppi: trattati tra 2 e 7 giorni dal sintomo e trattati tra 8 e 13 giorni. Le conclusioni erano che i pazienti operati precocemente presentavano un tasso di recurrent stroke significativamente più basso (21% vs 31%, p<0.01), rispetto ai pazienti operati entro 13 giorni. Nessuna differenza è emersa negli outcome post-operatori. Gli autori quindi concludono sottolineando l'efficacia e la sicurezza dell'intervento precoce (***Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(4):467–474***). La metanalisi dei 4 grandi RCTs (EVA3S, SPACE, ICSS, CREST) conferma l'importanza fondamentale del timing nell'influenzare l'outcome della EAC nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica. A fronte di un tasso crudo di ictus del 3.3% in 2045 EAC per stenosi sintomatica, la stroke rate era del 1.3% nei pazienti trattati nella prima settimana dall'insorgenza dei sintomi e del 3.6% in quelli che venivano trattati dopo la prima settimana (***Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, et al. Stroke. 2017;48(6):1580–1587***). Allo stesso modo la review condotta da Serra et al conclude che, pur non essendo disponibili dati incontrovertibili, gli elementi noti sono tali da consigliare di trattare queste lesioni tra i 2 e i 7 giorni dalla comparsa dei sintomi (***Serra R, Barbetta A, Fugetto F, et al. Minerva Chir 2018;73:505-11***). Sembra quindi consigliabile eseguire l'intervento di endoarterectomia carotidea nel soggetto sintomatico tra

le 48 ore e i 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi. A conferma di ciò, il lavoro di Milgrom che, nella sua revisione, suggerisce di trattarei pazienti appena oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi. Dai dati di 5385 endarterectomie eseguite in 12 studi osservazionali e1 RCT sembrerebbe emergere che la EAC eseguita oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi riduca significativamente il rischio di ictus post-procedurale rispetto all'intervento eseguito entro le 48 ore (3.2% vs 6.6%; OR:2.19; CI95%:1.46-3.26; p<0.001). Nessuna differenza significativa, invece, è stata notata trai i due gruppi per quanto riguarda il tasso di morte (OR:1.55; CI95%:0.81-2.96; p=0.19), di TIA (OR:1.33; CI95%:0.55-3.19; p=0.52) o di IMA (OR:1.33; CI95%:0.41-4.33; p=0.64) postoperatori (***Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(5):622–631***).

L'endoarterectomia carotidea può efficacemente essere condotta in anestesia locale (LA) o in anestesia generale (GA). Una revisione sistematica in cui vengono rivisti i risultati di 12 RCT e 21 studi osservazionali per un totale di 58.212 pazienti (14.206 trattati con AL) non ha prodotto risultati univoci. Analizzando i dati degli studi osservazionali, sembrerebbe evidenziarsi un vantaggio della LA in termini di ictus (OR:0.66; CI95%:0.55-0.80; p<0.001), TIA (OR:0.52; CI95%:0.38-0.70; p<0.001), IMA (OR:0.55; CI95%:0.41-0.72; p=0.002) e morte (OR:0.72; CI95%:0.56-0.94; p=0.01). Gli studi randomizzati, invece, non evidenziavano nessuna differenza: ictus (OR:0.92; CI95%:0.61-1.28; p=0.63), TIA (OR:2.20; CI95%:0.48-10.03; p=0.31), IMA (OR:1.25; CI95%:0.57-2.22; p=0.58) e morte (OR:0.61; CI95%:0.57-2.22; p=0.07) tra le due metodiche. Da notare come, anche se sulla base di elementi unicamente empirici, gli Autori suggeriscano che la GA possa essere la soluzione preferibile nei pazienti con stenosi sintomatica (***Hajibandeh S, Hajibandeh, Antoniou SA, et al. Anaesthesia. 2018;73(10):1280–1289.***). **Passato a gruppo di lavoro dedicato**

Come sin qui riportato, gli outcome principali dopo endoarterectomia per stenosi carotidea sintomatica sono lo ictus, la morte e l'infarto miocardico acuto. Tuttavia, una temibile (anche se infrequente) complicanza è rappresentata dalla sindrome da riperfusione e cerebrale e la sua, possibile, evoluzione in emorragia. L'incidenza riportata in letteratura è estremamente variabile (0-2.1%). Una review di Abreu sottolinea come l'attento controllo dei valori di pressione arteriosa sistemica nel perioperatorio siano altamente efficaci nel prevenire l'insorgenza della sindrome (***Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(11):2089–2097***).

Con riferimento alla gestione della terapia antiaggregante nei pazienti con stenosi sintomatica moderata (50-70%) e severa (70-99%) una apposita revisione della letteratura ha analizzato i dati di 24.272 pazienti da 25 diversi studi. Lo studio conferma quanto già emerso a proposito dell'indicazione chirurgica, cioè che nei pazienti con stenosi sintomatica 50-99% la terapia antiaggregante non può essere considerata un'alternativa all'endoarterectomia: i pazienti trattati solo con terapia medica presentavano, infatti, un tasso di ictus di circa il 20%. Emerge, invece, chiaramente come l'uso della terapia antiaggregante postoperatoria (in particolare del cardioaspirin a dosaggi compresi tra 81 e 325mg/die) sia efficace nel ridurre gli eventi avversi post-chirurgici (***Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(2):199–211***). Sempre riguardo alla terapia post-operatoria, interessanti sono i risultati di una metanalisi svolta secondo il metodo PRISMA per valutare il ruolo delle statine nell'influenzare l'outcome (ictus, IMA e morte) nei pazienti sottoposti a endoarterectomia. Sei studi inclusi e 7053 pazienti analizzati. Il rischio di ictus è risultato più basso nei pazienti trattati con statine (1.4%) rispetto a quelli non trattati (3%) ma senza significatività statistica (OR 0.40; CI95% 0.15-1.09). Il rischio di IMA è sovrapponibile tra i due gruppi (2.1% vs 2%; OR 77; CI95% 0.26-2.24). Il rischio cumulativo di morte, invece, è risultato significativamente ridotto nei pazienti trattati con statine (0.2% vs 1.3%) con una OR di 0.26 e un CI95% compreso tra 0.10 e 0.61. In conclusione, comunque, pur evidenziando l'importanza dei dati raccolti, gli Autori possono suggerisce un forte impatto delle statine nel ridurre la mortalità post-operatoria ammettendo che non esiste potenza statistica sufficiente per esprimere una raccomandazione (***Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, et al. World Neurosurg. 2018;116:444–450.e1***). **Passato a gruppo di lavoro dedicato**

In caso di stenosi carotidea (soprattutto se sintomatica), l'occlusione della carotide controlaterale (CCO) ha storicamente sempre rappresentato un fattore di rischio per i pazienti da sottoporre a endoarterectomia carotidea, tanto che anche l'efficacia stessa dell'intervento è stata messa in discussione. Recentemente una

metanalisi su 35 studi e 47.396 soggetti ha evidenziato come i pazienti con CCO abbiano un rischio più elevato di presentare una stenosi carotidea sintomatica (OR=1.20; CI95%=1.11-1.31) e di soffrire di complicanze ischemiche cerebrali nell'immediato post-operatorio (OR=1.63; CI95%=1.31-1.94). Non è emersa, invece, nessuna differenza significativa in termini statistici rispetto a tasso di mortalità peri-operatoria (OR=1.40; CI95%=0.99-1.98) e sopravvivenza libera da ictus (OR=1.06; CI95%=0.79-1.40) a 5 anni di follow-up (**Cheng W, Lu H, Hu Y. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(10):2587–2595**). Una successiva metanalisi, pur confermando il ruolo della CCO come fattore di rischio a sé, suggerisce che non esistano i presupposti per modificare in alcun modo la gestione del paziente con stenosi carotidea sintomatica (***Xin WQ, Zhao Y, Ma TZ, et al.Vascular. 2019;27(6):595–603***), ribadendo la necessità di trattare questo tipo di pazienti, quando appropriato, come qualunque altro soggetto con stenosi carotidea sintomatica.

L'obesità è stato storicamente considerato un fattore di rischio importante per i pazienti da sottoporre a endoarterectomia per stenosi carotidea, soprattutto in caso di stenosi sintomatica. Tuttavia, una metanalisi particolarmente ben condotta ha dimostrato come il valore di indice di massa corporea (body mass index; BMI) preoperatorio non influenzi il tasso di ictus e morte periprocedurale: 5%, 8%, 9% e 7%, rispettivamente nei 4 gruppi con BMI <20, 20-<25, 25-<30 e >30 (p=0.48). Addirittura, i pazienti con un BMI 25-<30 presentavano un minor tasso di complicanze post-procedurali, se confrontati a quelli con un BMI 20-<25 (HR 0.72; CI95% 0.55-0.94) e questa differenza si manteneva anche confrontando i pazienti con un BMI >25 con quelli con un BMI <25 (HR 0.76; CI95% 0.59-0.98). Le conclusioni dello studio suggeriscono come non esistano ragioni per precludere il trattamento delle stenosi carotidee sintomatiche nei pazienti sovrappeso o obesi (***Volkers EJ, Greving JP, Hendrikse J, et al. Neurology. 2017;88(21):2052–2060***).

Anche riguardo a età e sesso si è molto discusso circa il loro ruolo nel peggiorare l'otcome nei pazienti con stenosi carotidea. Lo studio di coorte delGerman nation-wide statutory quality assurance database, gestito dall'Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care (AQUA Institute) ha rivalutato questa possibilità su 142.074 interventi di endoarterectomia carotidea, circa la metà dei quali eseguiti in soggetti sintomatici. È emerso che l'età rappresentava effettivamente un fattore di rischio significativamente associato ad un peggior outcome dopo EAC (OR:1.19; CI95%:1.14-1.24), mentre il sesso non aveva rilevanza statistica nel predire l'outcome (OR:1.01; CI95%:0.93-1.10), tuttavia gli Autori non hanno potuto riscontrare dati talmente significativi da proporre un'astensione dal trattamento nei pazienti sintomatici (***Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, et al. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004764***).

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Ad esempio, gli studi:

• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?

• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?

• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?

• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO.

Le popolazioni di pazienti inserite sono in tutto sovrapponibili a quelle a cui si fa riferimento nella PICO, i risultati considerati sono diretti e direttamente traslabili alla realtà clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

La maggior parte delle review incluse che ha valutato il rischio di publication bias non ha riscontrato evidenti asimmetrie nei funnel plots.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

PICO1: La chirurgia carotidea con endoarterectomia si è dimostrata essere più efficace della sola terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50 e il 69% (OR 0.84; 95%CI 0.60-1.18) ed estremamente più efficace per le stenosi tra il 70 e il 99% senza near occlusion (OR 0.47; 95%CI 0.25-0.88) nel ridurre l'incidenza di ictus ipsilaterali e di ictus e morte (OR 0.73; 95%CI 0.46-1.15] e OR 0.4; 95%CI 0.26-0.64, rispettivamente) a 5 anni (**Orrapin S, Rerkasem K. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081)**

PICO 2: La chirurgia con Endoarterectomia si è dimostrata più efficace della sola terapia medica nel prevenire un nuovo ictus nei pazienti con carotid web sintomatiche: 56% di ricorrenza ad un intervallo medio di 12 mesi per la terapia medica, 0%, ad un intervallo medio di 14 mesi, per la chirurgia (***Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, et al. Stroke. 2018;49(12):2872–2876***).

PICO 3: i pazienti operati precocemente presentano un tasso di recurrent stroke significativamente più basso (21% vs 31%, p<0.01), rispetto ai pazienti operati a distanza dall'insorgenza dei sintomi. Nessuna differenza è emersa negli outcome post-operatori. Gli autori quindi concludono sottolineando l'efficacia e la sicurezza dell'intervento precoce (***Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(4):467–474***). Nella metanalisi dei 4 grandi RCTs, a fronte di un tasso crudo di ictus del 3.3% in 2045 EAC per stenosi sintomatica, la stroke rate era del 1.3% nei pazienti trattati nella prima settimana dall'insorgenza dei sintomi e del 3.6% in quelli che venivano trattati dopo la prima settimana (***Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, et al. Stroke. 2017;48(6):1580–1587***).

PICO 4: Il Panel degli esperti ritiene opportuno ridurre notevolmente l'intervallo di tempo di sei mesi, che per convenzione è stato adottato nel NASCET e nell'ECST, a non più di tre mesi dall'ultimo episodio ischemico cerebrale per considerare come sintomatica una stenosi carotidea. Questo perché, anche in assenza di studi di confronto tra endoarterectomia effettuata nei primi mesi e endoarterectomia effettuata dopo alcuni mesi dall'evento ischemico indice cerebrale o oculare, sembrerebbe che il beneficio della chirurgia rispetto alla sola terapia medica sia massimo nelle prime due settimane dall'evento ischemico (comegià ampiamente evidenziato), per poi diminuire progressivamente (fino a diventare quasi nullo) dopo la dodicesima settimana dall'evento ischemico.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

PICO 1: Rispetto alla sola terapia medica ottimale, la chirurgia carotidea con endoarterectomia per stenosi inferiori al 50% non si associa ad una riduzione degli ictus ipsilaterali; addirittura si associa ad un rischio aumentato di ictus in caso di stenosi inferiori al 30% (OR 1.27; 95%CI 0.80 to 2.01) o di near occlusion (OR 1.03; 95%CI 0.57-1.84) a 5 anni (**Orrapin S, Rerkasem K. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081)**.

La sindrome da riperfusione cerebrale, pur rappresentando un evento raro dopo endoarterectomia nel paziente con stenosi sintomatica, può complicarsi con la comparsa di emorragia cerebrale. Questa rappresenta un evento potenzialmente fatale in circa il 50% dei casi totali (**Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, et al. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(11):2089–2097**).

PICO 2: Non emergono danni specifici dall'analisi della letteratura, come per le stenosi carotidee aterosclerotiche, però, la sindrome da riperfusione e l'emorragia cerebrale sono eventi possibili da considerare.

PICO 3: Un'eccessiva urgenza nel trattamento potrebbe essere controindicata, sembrerebbe che la EAC eseguita oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi riduca significativamente il rischio di ictus post-procedurale rispetto all'intervento eseguito entro le 48 ore (3.2% vs 6.6%; OR:2.19; CI95%:1.46-3.26; p<0.001). Nessuna differenza significativa, invece, è stata notata trai i due gruppi per quanto riguarda il tasso di morte (OR:1.55; CI95%:0.81-2.96; p=0.19), di TIA (OR:1.33; CI95%:0.55-3.19; p=0.52) o di IMA (OR:1.33; CI95%:0.41-4.33; p=0.64) postoperatori (***Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56(5):622–631***).

PICO 4: Per il Panel continuare a considerare 6 mesi l'intervallo temporale in cui una stenosi carotidea si definisce sintomatica, potrebbe comportare un ritardo nella rivascolarizzazione di alcuni pazienti, annullando, di fatto, ogni beneficio clinico.

6. Impatto sui pazienti

Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).

Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Uno studio, tra quelli inseriti, è esplicitamente dedicato a riportare il punto di vista dei Pazienti con stenosi sintomatica della carotide interna. Tuttavia, sebbene siano stati effettuate analisi sulla percezione dei pazienti dopo rivascolarizzazione carotidea, si sottolinea la necessità di andare oltre il semplice test generico (SF-36; EQ-5D; HADS; DHI), in questo gruppo di pazienti e di costituire degli appositi PROM (Patient Reported Outcome Measure). Emerge, comunque chiaramente, come i Pazienti sembrino interessati a superare i classici outcome (ictus, infarto del miocardio e morte) in favore di reali informazioni sulla qualità della vita e dello stato di salute percepito (**Essat M, Aber A, Phillips P, et al. Ann Vasc Surg. 2018;50:275–283**).	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
L'intervento è al momento già abitualmente eseguito in tutto il contesto nazionale. Qualunque Struttura di Chirurgia Vascolare può eseguirlo senza problemi, nel rispetto delle direttive esistenti in ogni realtà sanitaria, con un vantaggioso rapporto rischio/beneficio. Non è necessario reperire risorse finanziare, umane, o di qualsiasi altro genere, che non siano quelle già necessarie per il regolare svolgimento delle succitate Strutture (***de Vries EE, Baldew VGM, den Ruijter HM, et al. Br J Surg. 2017;104(10):1284–1292***).	
8. Raccomandazioni	
Raccomandazioni relative alla PICO 1	
1.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica inferiore al 50% (criterio NASCET) oppure con occlusione cronica della carotide interna oppure con ictus ischemico maggiore invalidante l'endoarterectomia non è raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico.	***Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1++***
1.2 Nel paziente con near-occlusion anche se sintomatica della carotide interna l'endoarterectomia carotidea non è indicata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico.	***Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1++***
1.3 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico,se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6%.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++***
1.4Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50% e il 69% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico, se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6% e se presente almeno una delle seguenti condizioni: ischemia recente, sintomo cerebrale e non oculare, placca instabile, sesso maschile, tenuto conto che il beneficio si riduce significativamente nel paziente diabetico e comunque trascorsi più di 30 giorni dall'evento ischemico indice.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++***
1.5 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia qualora indicata é raccomandata anche in caso di occlusione carotidea controlaterale e/o età avanzata e/o elevato indice di massa corporea, in quanto in tali casi rispetto alla sola terapia medica l'endoarterectomia migliora il decorso clinico.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+***
1.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica, per meglio definire il rapporto rischio/beneficio dell'endoarterectomia, il Panel degli esperti suggerisce di applicare Score di Rischio	***Raccomandazione GPP***

validati che considerino almeno le comorbidità (neoplasia, storia di cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, decadimento cognitivo), il genere, l'entità della stenosi e le caratteristiche morfologiche della lesione, il tipo di evento neurologico (cerebrale o oculare) e la presenza di lesione ischemica ipsilaterale alla TC o RM.	
Raccomandazione relativa alla PICO 2	
1.7Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica con lesione riconducibile al "carotid web", particolarmente nel soggetto giovane (età <50 anni) e anche in assenza di fattori di rischio cardiovascolari, è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++***
Raccomandazione relativa alla PICO 3	
1.8 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia, qualora indicata, é raccomandata entro la prima settimana dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo in quanto rispetto all'endoarterectomia effettuata dopo la prima settimana migliora il decorso clinico.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++***
Raccomandazione relativa alla PICO 4	
1.9 Dato che dall'analisi di confronto tra gli studi clinici si evince che nel paziente con stenosi carotidea sintomatica il beneficio dell'endoarterectomia rispetto alla sola terapia medica é apprezzabile se l'endoarterectomia viene effettuata massimo entro tre mesi dall'episodio ischemico cerebrale o retinico congruo mentre dopo tre mesi il beneficio é pressocché identico a quello dell'endoarterectomia carotidea per la stenosi asintomatica, il Panel degli esperti suggerisce di considerare e definire sintomatica una stenosi carotidea se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente massimo nei tre mesi precedenti, altrimenti la stenosi carotidea é da considerare e da definire asintomatica.	***Raccomandazione GPP***
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Premettendo che la revisione della letteratura ha permesso si considerare per questo giudizio ponderato solo paper di elevato valore scientifico-metodologico (*Livello di evidenza 1++, 1+, 2+*), Il Panel ha deciso di attribuire una raccomandazione forte nei casi è stato possibile stabilire con certezza che l'intervento proposto fosse superiore (o inferiore) al comparatore. Nei casi in cui l'intervento proposto mostrava un beneficio rispetto al comparatore, ma senza una uniformità di giudizio tra i vari lavori pubblicati, è stata attribuita una raccomandazione debole. Il GPP è stato utilizzato per sottolineare elementi che il Panel vorrebbero fossero presi in considerazione nel processo di decision making, pur in assenza di una letteratura univoca di riferimento, per i quali non è stato possibile formulare delle raccomandazioni.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
Sono necessari ulteriori studi per confermare il possibile vantaggio della procedura chirurgica effettuata entro le prime 48 ore dall'evento ischemico indice. Il panel propone la possibilità di eseguire un trial randomizzato controllato in tutti i pazienti sottoposti a endoarterectomia per stenosi carotidea sintomatica per valutare la reale efficacia della terapia con statine nel ridurre il tasso di complicanze postoperatorie.	

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 1: Nel paziente con deficit neurologico ischemico acuto (TIA, ictus ischemico acuto lieve-moderato-severo, ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution) e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico (P) la rivascolarizzazione carotidea (endoarterectomia o stenting) entro 48 ore (I) rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 3-7 giorni oppure rispetto alla rivascolarizzazione carotidea oltre 7 giorni oppure rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono state selezionate 10 Revisioni Sistematiche o Metanalisi corrispondenti alla PICO. Inoltre sono stati inclusi 3 studi di coorte	
Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 12;9:CD001081. doi: 10.1002/14651858.CD001081.pub4.	*1++*
Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Dieng M, Fronterrè S, Gallitto E, Mascoli C, Stella A, Gargiulo M. Is size of infarct or clinical picture that should delay urgent carotid endarterectomy? A meta-analysis.J CardiovascSurg (Torino). 2020 Apr;61(2):143-148. doi: 10.23736/S0021-9509.19.11120-2. Epub 2019 Oct 9.	*2++*
Fereydooni A, Gorecka J, Xu J, Schindler J, Dardik A. Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting for Patients With Crescendo Transient Ischemic Attacks: A Systematic Review.JAMA Surg. 2019 Nov 1;154(11):1055-1063. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2952.	*2++*
Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy. (pag. 483, biblio 114, 119) Eur J VascEndovasc Surg. 2019 Oct;58(4):479-493. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.06.003.	*1++*
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 Aug 1;85(2):E214-E225. doi: 10.1093/neuros/nyy557.	*1++*
Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease.Eur J VascEndovascSurg. 2018 Nov;56(5):622-631. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.07.015.	*1++*
Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, Hendrikse J, Halliday A, Gregson J, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Mas JL, Brott TG, Fraedrich G; CarotidStenosisTrialists' Collaboration. Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials.Stroke. 2017 Jun;48(6):1580-1587. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016233.	*1++*
De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks.Stroke. 2015 Dec;46(12):3423-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010764. Epub 2015 Oct 15.	*2++*
Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, Zimmermann A, Eckstein HH. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review.J CardiovascSurg (Torino). 2015 Dec;56(6):845-52. Epub 2015 Sep 24.	*2++*
Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. The risk of carotid artery stenting compared with carotid	*1++*

endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms.J VascSurg. 2013 Mar;57(3):619-626.e2; discussion 625-6. doi: 10.1016/j.jvs.2012.08.107.	
Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, Dolan E, Duggan J, Williams D, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy.Neurology. 2011 Aug 23;77(8):738-43. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822b00cf.	2++
Bazan HA, Zea N, Jennings B, Smith TA, Vidal G, Sternbergh WC 3rd. Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke. J Vasc Surg. 2015 Dec;62(6):1529-38. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.082.	2+
Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events. J Vasc Surg. 2011 Mar;53(3):622-7; discussion 627-8. doi: 10.1016/j.jvs.2010.09.016.	2+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Tutte le Revisioni Sistematiche, le Metanalisi, i RandomizedControlled Trial inseriti in questa analisi della Letteratura Scientifica Internazionale sono concordi nel considerare l'intervento di rivascolarizzazione carotidea (endoarterectomia carotidea o stenting carotideo) in urgenza o urgenza differita (I) superiore alla sola terapia medica o all'intervento dilazionato (C), efficace nel ridurre il rischio di ricorrenza di nuovi eventi neurologici e di complicanze neurologiche a breve e medio termine (O) nella popolazione di pazienti con sintomatologia ischemica neurologica acuta e steno-ostruzione della carotide extracranica superiore al 50% e pervietà del circolo cerebrale anteriore (P). Di contro, tutta la Letteratura esaminata è concorde nel considerare l'intervento di rivascolarizzazione carotidea in urgenza (I) inferiore alla sola terapia medica (C), nel ridurre il rischio di complicanze a breve e medio termine (O) nella popolazione di pazienti con sintomatologia ischemica neurologica acuta e steno-ostruzione della carotide extracranica inferiore al 50% o in assenza di pervietà del circolo cerebrale anteriore (P).
Le revisioni sistematiche e metanalisi valutate sembrano concordi nell'affermare che l'intervento eseguito entro le 48 ore comporti dei rischi maggiori di complicanze neurologiche rispetto all'intervento eseguito tra i 2 e i 7 giorni, pur evidenziando un'eterogeneità dei dati raccolti dalle casistiche analizzate.

In una Cochrane Review pubblicata nel 2020 sono stati analizzati i dati dell'endoarterectomia carotidea in un sottogruppo di pazienti con evento neurologico acuto estrapolati dai tre maggiori trial randomizzati pubblicati negli anni 90, ECST (1998), NASCET (1991) e VACSP (1991) confrontata con la sola terapia medica. Anche in questo recente update della revisione sistematica viene riportato nuovamente un dato presente nelle precedenti stesure, ovvero un aumentato rischio di complicanze neurologiche in caso di chirurgia "early" nei pazienti con lesione cerebrale estesa o con "stroke-in-evolution", mentre viene evidenziato un maggiore beneficio se l'intervento viene eseguito entro le due settimane dall'evento neurologico. (Rerkasem_A, Orrapin_S, Howard_DPJ, Rerkasem_K. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD001081).

Savardekar et al. comparano i risultati ottenuti nei pazienti acuti sottoposti a EAC entro 48 ore e dopo 48 ore e nella loro revisione sistematica concludono che tra i pazienti sottoposti a EAC entro 2 giorni quelli trattati per TIA presentano un outcome migliore rispetto a quelli trattati per ictus non invalidante. Sottolineano inoltre come l'analisi della letteratura più recente mostri un vantaggio dell'intervento entro i 7 giorni rispetto a quello eseguito entro i 14 giorni, suggerendo quindi come timing ottimale le 48h per i TIA ed i 7 giorni per l'ictus (Savardekar AR, Narayan V, Patra DP, Spetzler RF, Sun H. Neurosurgery. 2019 Aug 1;85(2):E214-E225).

Milgrom et al. (EJVES 2018) nella loro revisione analizzano i dati di 5385 EAC e 366 stenting provenienti da 12 studi osservazionali e 1 RCT, mostrando un aumentato rischio di ictus nei pazienti sottoposti ad intervento entro le 48 ore dall'evento indice rispetto a quelli operati dopo le 48 ore (6.6% vs 3.2%, OR 2.19, 95% CI 1.46e 3.26, p <0.001), laddove invece l'intervento precocissimo non aumenta il rischio di morte (OR 1.55, 95% CI 0.81e 2.96, p 0.19), TIA (OR 1.33, 95% CI 0.55e 3.19, p 0.52) o infarto

miocardico (OR 1.33, 95% CI 0.41e 4.33, p 0.64) (Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Eur J VascEndovascSurg. 2018 Nov;56(5):622-631).

Rantner et al. analizzano i dati di quattro grandi trial randomizzati di confronto tra EAC e stenting (EVA3S, SPACE, ICSS, CREST) rispetto al timing procedurale. Gli autori riportano nella loro metanalisi un tasso di ictus o morte nei pazienti sottoposti ad EAC rispettivamente di 1.3% e 3.6% se trattati entro od oltre 7 giorni dall'evento indice. Dalla loro analisi emerge anche come nel confronto con EAC lo stenting riporti tassi maggiori di ictus o morte sia nei pazienti trattati entro 7 giorni (8.3% vs 1.3%, adjustedrisk ratio 6.7; 95% CI 2.1-21.9), sia dopo i 7 giorni (7.1% vs 3.6%, adjustedrisk ratio, 2.0; 95% CI 1.5-2.7, p=0.06) (Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, Hendrikse J, Halliday A, Gregson J, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Mas JL, Brott TG, Fraedrich G; CarotidStenosisTrialists' Collaboration.Stroke. 2017 Jun;48(6):1580-1587).

Una metanalisi pubblicata da DeRango et al. (Stroke 2015) ha analizzato 47 studi su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione carotidea entro 15 giorni dall'evento neurologico acuto, di cui 35 ad EAC, 7 a stenting e 5 ad EAC o stenting, pubblicati tra agosto 2008 e marzo 2015. L'analisi si è focalizzata elettivamente sul tasso d'ictus od ictus e morte perioperatori rispetto al tempo intercorso tra l'evento indice e la rivascolarizzazione carotidea, evidenziando come entrambe le procedure mostrino dei tassi accettabili nell'intervallo 0-15 giorni (3.36% per l'EAC vs 4.76% per lo stenting), con un'ulteriore riduzione (3.25%) per i pazienti sottoposti a EAC nell'intervallo 0-7 giorni dall'evento acuto. Tuttavia nell'intervallo 0-2 giorni tale rischio sale al 5.26% per i pazienti sottoposti ad EAC, pur evidenziando delle differenze in rapporto all'evento indice (2.74% per i TIA e 7.95% per gli ictus sottoposti ad EAC; 2.1% e 7.9% rispettivamente per i pazienti sottoposti a stenting) [De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V. Stroke. 2015 Dec;46(12):3423-36].

Questi dati sembrano confermare quanto riportato da Rantner et al. nel 2013 (JVS), nella loro analisi di 2839 pazienti arruolati nei trials EVA-3S, SPACE e ICSS, sull'associazione temporale tra l'evento neurologico indice ed il rischio d'ictus o morte a 30 giorni dal trattamento con EAC e stenting. In particolare gli autori hanno osservato una maggiore incidenza d'ictus e morte a 30 giorni nei pazienti sottoposti a stenting rispetto a quelli sottoposti ad EAC (rispettivamente 7.7% vs 3.8%, RR 2.0, 95% CI 1.5-2.7). In relazione al timing, i valori dell'EAC rispetto allo stenting erano rispettivamente di 2.8% vs 9.4% per i pazienti trattati entro 7 giorni, di 3.4% vs 8.1% per quelli tra 8 e 14 giorni e di 4% vs 7.3% oltre i 14 giorni; confermando così un vantaggio dell'EAC effettuata entro 7 giorni rispetto ad un intervento più tardivo, laddove invece l'intervento di stenting risultava maggiormente rischioso nello stesso intervallo temporale (Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G; CarotidStentingTrialists' Collaboration. J VascSurg. 2013 Mar;57(3):619-626.e2).

Nell'ambito dell'analisi sul timing dell'intervento dalla letteratura emergono alcune indicazioni differenti nell'analisi di sottogruppi di pazienti. Sono state quindi effettuate delle ricerche dedicate per sottogruppo ed è stato possibile identificare per ciascun sottogruppo almeno una revisione sistematica qualitativamente accettabile, fatta eccezione per la valutazione della gravità del quadro neurologico come elemento valutativo decisionale, per il quale non è stato possibile reperire revisioni sistematiche o trial randomizzati. L'analisi della letteratura ha mostrato la presenza di due studi prospettici di coorte.

In particolare Pini et al. hanno analizzato i risultati dell'EAC entro 14 giorni o entro 48 ore da un ictus stabile, in relazione alla GRANDEZZA DELLA LESIONE CEREBRALE, mostrando come il tasso d'ictus e morte fosse più alto nei pazienti sottoposti a EAC entro 48 ore rispetto ai 14 giorni (7.9% vs 5.4%, rispettivamente), con un rischio maggiore nei pazienti con lesione ischemica cerebrale ampia (volume >4000 mm3dato proveniente da una pubblicazione dello stesso gruppo citata nella metanalisi) e deficit neurologico severo. Inoltre sembra che i pazienti con un infarto emodinamico o dei territori di confine ("dell'ultimo prato") siano a maggior rischio di complicanze rispetto a quelli con una lesione ischemica territoriale (Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Dieng M, Fronterrè S, Gallitto E, Mascoli C, Stella A, Gargiulo M. J CardiovascSurg (Torino). 2020 Apr;61(2):143-148).

Nella valutazione del GRADO DI DEFICIT NEUROLOGICO come parametro decisionale per il trattamento, in uno studio di coorte Bazan et al. (JVS 2015) hanno mostrato come questo sia in grado di influenzare l'outcome della rivascolarizzazione carotidea in urgenza/emergenza, riportando tassi accettabili di complicanze del 3% nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione entro 15 giorni con un punteggio medio NIHSS di 6.6, puntualizzando come i migliori risultati siano ottenibili nei pazienti con un punteggio NIHSS inferiore a 10. (Bazan HA, Zea N, Jennings B, Smith TA, Vidal G, Sternbergh WC. J VascSurg2015;62:1529-38). Anche un precedente studio prospettico di Capoccia et al. (JVS 2011) aveva evidenziato come l'intervento di EAC in urgenza differita non presentasse particolari rischi in pazienti con pazienti con valori di NIHSS superiori ad 8, arrivando ad includere nella serie pazienti con punteggio NIHSS fino a 22, purché l'eventuale presenza di una lesione ischemica cerebrale fosse adeguatamente identificata e considerata. In particolare una lesione di diametro massimo superiore ai 2.5 cm o comunque coinvolgente più di 1/3 dell'area d'irrorazione della corrispondente arteria cerebrale media controindicava una rivascolarizzazione carotidea in urgenza (Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. J VascSurg. 2011 Mar;53(3):622-7).

L'importanza del suddividere i pazienti e, quindi, l'indicazione al corretto timing della rivascolarizzazione, in base alla STABILITÀ DEL QUADRO NEUROLOGICO è stato analizzato in una revisione sistematica di Fereydooni et al. (JAMA Surg 2019) dove viene analizzato in dettaglio il timing d'intervento dei pazienti con "crescendoTIA". Il rischio di complicanze neurologiche in questi pazienti viene riferito sicuramente maggiore rispetto ai pazienti con un singolo episodio di TIA. Tuttavia la sola terapia medica non è in grado di assicurare una corretta prevenzione di nuovi eventi neurologici maggiori (ictus) che si verificano generalmente entro pochi mesi. L'intervento di EAC in urgenza (entro 48 ore) combinato alla terapia medica è ritenuto quindi vantaggioso rispetto alla sola terapia medica, mentre l'intervento in emergenza, entro le 24 ore, non sembra aggiungere benefici o rischi significativi rispetto alle 48 ore (0.95, 95% CI, 0.4-2.2; P = .91). Gli autori concludono che l'intervento di stenting carotideo è riservato ai casi ritenuti ad alto rischio per chirurgia "open". (Fereydooni A, Gorecka J, Xu J, Schindler J, Dardik A. JAMA Surg. 2019 Nov 1;154(11):1055-1063. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2952.)

Di particolare importanza è il riconoscimento dell'aumentato RISCHIO DI RICORRENZA DI EVENTO NEUROLOGICO al procrastinarsi dell'intervento di rivascolarizzazione carotidea. Marnane et al. riportano nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica un tasso di ricorrenza d'ictusdel 5.6% a 72 ore, del 5.6% a 7 giorni e dell'8.3% a 14 giorni, evidenziando così l'importanza dell'intervento più precoce possibile per minimizzare il rischio di recidiva (Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, Dolan E, Duggan J, Williams D, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. Neurology. 2011 Aug 23;77(8):738-43). Nella loro revisione sistematica su 2634 pazienti inclusi in 10 studi Tsantilas et al. riportano un tasso di recidiva di evento neurologico dopo un primo evento del 6.4%, 19.5% e 26.1% rispettivamente a 2-3, 7 e 14 giorni (Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, Zimmermann A, Eckstein HH. J CardiovascSurg (Torino). 2015 Dec;56(6):845-52).

Numerose pubblicazioni hanno confrontato gli outcomes nell'EAC e nello stenting, come già evidenziato sopra. Batchelder et al. (EJVES 2019) analizzano ancora i risultati, in termini di complicanze neurologiche (ictus e morte), dell'EAC e dello stenting carotideo in un sottogruppo di pazienti sintomatici operati entro 14 giorni dall'evento neurologico acuto. In una metanalisi su 2839 pazienti viene rilevato come lo stenting presenti maggiori complicanze rispetto all'EAC nel paziente urgente, con dati peggiori per i pazienti operati entro 7 giorni dall'evento indice (9.4% in CAS vs. 2.8% in CEA, OR 3.4, 95% CI 1.01-13.1; p 0.03). Tale inferiorità rispetto all'EAC permane comparando le due tecniche nell'intervallo di tempo 8-14 giorni (8.1% vs 3.4%, OR 2.42, 95% CI 1.0-5.7; p 0.04). Per contro l'EAC sembra avere risultati migliori se eseguita nei primi sette giorni con valori da 2.8% a 0.4% vs 3.4% per l'intervento eseguito tra 8 e 14 giorni (Batchelder AJ, Saratzis A, RossNaylor A. Eur J VascEndovascSurg. 2019 Oct;58(4):479-493).

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?

• utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO. Le popolazioni di pazienti inserite sono in tutto sovrapponibili a quelle a cui si fa riferimento nella PICO, i risultati considerati sono diretti e direttamente traslabili alla realtà clinica.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
La maggior parte delle review incluse che ha valutato il rischio di publication bias non ha riscontrato evidenti asimmetrie nei funnel plots.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La chirurgia carotidea con endoarterectomia si è dimostrata essere più efficace della sola terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica ed evento neurologico acuto in termini di prevenzione di ricorrenza di evento neurologico in acuto e a distanza. Tale vantaggio è stato dimostrato per valori di stenosi superiori al 50% (Orrapin S, Rerkasem K. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD001081). Per contro l'intervento chirurgico in urgenza o urgenza differita pone il paziente a rischio di complicanze neurologiche ischemiche immediate che sono tuttavia accettabili se paragonate al rischio di ricorrenza di questi pazienti trattati solo con terapia medica. Nei pazienti con sintomatologia acuta si è generalmente ritenuto che vi fosse un aumentato rischio di conversione emorragica della lesione cerebrale. In realtà i dati della letteratura sembrano indicare che le complicanze perioperatorie da conversione emorragica non sono maggiori di quelle che si incontrano nella popolazione dei pazienti sintomatici (Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, Zimmermann A, Eckstein HH. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. J VascSurg. 2017 Jan;65(1):12-20.e1).
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nei pazienti con sintomatologia acuta si è generalmente ritenuto che vi fosse un aumentato rischio di conversione emorragica della lesione cerebrale. In realtà i dati della letteratura sembrano indicare che le complicanze perioperatorie da conversione emorragica non sono maggiori di quelle che si incontrano nella popolazione dei pazienti sintomatici (Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, Zimmermann A, Eckstein HH. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. J VascSurg. 2017 Jan;65(1):12-20.e1).
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento, laddove indicato, permette di ridurre drasticamente non solo l'incidenza di ictus o morte, ma soprattutto ha la possibilità di ridurre, ove presente, il grado di disabilità nell'immediato e a distanza. Questo emerge dai dati della letteratura in cui viene riportato il grado di deficit neurologico con scala NIHSS in cui si mostra un miglioramento in termini di punteggio pre e postoperatorio (Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. J VascSurg. 2011 Mar;53(3):622-7).
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è al momento già abitualmente eseguito in tutto il contesto nazionale. Qualunque struttura di Chirurgia Vascolare può eseguirlo senza problemi, nel rispetto delle direttive esistenti in ogni realtà sanitaria, con un vantaggioso rapporto rischio/beneficio. La presenza di uno Stroke Team o una Stroke Unit dedicata facilita sicuramente il percorso diagnostico-terapeutico.

8. Raccomandazione

2.1. Nel paziente con singolo episodio di TIA e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea entro 7 giorni, ove possibile preferibilmente entro 48 ore, in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico. ***(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1 ++)***

2.2 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea tra 3 e 7 giorni in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 48 ore o dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico. ***(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++)***

2.3 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo e vasta lesione cerebrale (maggiore di 4000 mm^3 o di 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media) o con trasformazione emorragica, e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico non è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale peggiora il decorso clinico ***(Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1++)***

2.4 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto allo stenting carotideo migliora il decorso clinico. ***(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++)***

2.5 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é indicata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (* ***Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-)***

2.6 Nel paziente ad alto rischio chirurgico con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico il Panel degli esperti suggerisce di considerare come alternativa all'endoarterectomia lo stenting carotideo o la sola terapia medica ottimale. ***(Raccomandazione GPP)***

2.7 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare ulteriori studi di confronto tra endoarterectomia e stenting carotideo. ***(Raccomandazione per la ricerca)***

2.8 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea tra 50% e 99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é

raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni. *(Raccomandazione per la ricerca)*.

2.9 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni. *(Raccomandazione per la ricerca)*

DEFINIZIONI

Il TIA viene definito come ‘‘un episodio transitorio caratterizzato da deficit neurologico dovuto ad ischemia cerebrale, midollare o retinica senza infarto acuto alle neuroimmagini”

Il “Crescendo TIA” può essere definito come una successione di TIA, in cui gli episodi si ripetono in maniera più grave o più frequente. Tuttavia la definizione della frequenza è estremamente variabile: da almeno 1 al giorno, ≥2 in 24 ore, ≥3 nei 3 oppure nei 7 giorni precedenti.

Lo “stroke-in-evolution” può essere definito come un ictus caratterizzato da deficit neurologici progressivi (quantificati da punteggi NIHSS ripetuti) nell’arco di 1 o2 giorni. La progressione del deficit neurologico deve avvenire in almeno 24 ore e può essere fluttuante, senza mai regredire completamente, oppure essere caratterizzato da un peggioramento graduale, in assenza di fluttuazioni.

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Sono necessari ulteriori studi per confermare il possibile vantaggio della procedura chirurgica effettuata entro le prime 48 ore dall’evento ischemico indice, in particolare nei pazienti con sintomatologia instabile.

Giudizio ponderato

Quesito PICO 2: Nel paziente con ictus ischemico acuto sottoposto a trombolisi endovenosa, con ste-nosi carotidea extracranica residua tra 50-99% (criterio NASCET) correlata all’evento ischemico e con pervietà del circolo anteriore intracranico (P) l’intervento di rivascolarizza-zione carotidea (endoarterectomia o stenting) (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?

Parte A: Qualità dell’evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati selezionati 25 lavori corrispondenti alla PICO. In dettaglio: n. 4 Revisioni Sistematiche n. 18 Studi di Coorte n. 3 Case Report	
Revisioni Sistematiche (n. 4)	
C J Brinster W C Sternbergh 3rd. “Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis”. J CardiovascSurg (Torino) 2020;61:149-158.	2+
R. Mandavia, M I Qureshi, B Dharmarajah, K Head, A H Davies. “Safety of Carotid Intervention Following Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke”. Eur J VascEndovascSurg 2014;48:505-512.	2++

Y P Yong, J Saunders, S Abisi, N Sprigg, K Varadhan, S MacSweeney, N Altaf. "Safety of carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischemic stroke". J VascSurg 2013;58:1671-1677.	2+
P De Rango, M M Brown, S Chaturvedi, V J Howard, T Jovin, M V Mazya, M Paciaroni, A Manzone, L Farchioni, V Caso "Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks". Stroke 2015;46:3423-3436.	2+
Studi di Coorte (n.18)	
C Azzini, M Gentile, A De Vito, L Traina, E Sette, E Fainardi, F Mascoli, I Casetta. "Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis". Eur J VascEndovascSurg 2016;51:482-486.	2-
H A Bazan, N Zea, B Jennings, T A Smith, G Vidal, W C Sternbergh 3rd "Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke". J VascSurg 2015;62:1529-1538.	2-
J E M Crozier, J Reid, G H Welch, K W Muir, W P Stuart. "Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke". British Journal of Surgery 2011;98:235–238.	2-
G Deiana, A Baule, P Dalla Caneva, G GenadievGeorgiev, JS CabreraMorales, A Manca, S Camparini. "Can Carotid Endarterectomy be Performed Safely within 14 days after Intravenous Thrombolysis for Acute Stroke?".Ann VascSurg 2020;66:385-389	2-
W Fortin, M Chaput, S Elkouri, N Beaudoin, J F Blair. "Carotid endarterectomy after systemic thrombolysis in a stroke population". J VascSurg 2020;71:1254-1259.	2-
P S K Paty, G L Bernardini, M Mehta, P J Feustel, K Desai, S P Roddy, R C Darling III. "Standardized protocols enable stroke recognition and early treatment of carotid stenosis". J VascSurg 2014;60:85-91.	2-
P Ijäs, E Aro, H Eriksson, P Vikatmaa, L Soinne, M Venermo. "Prior Intravenous Stroke Thrombolysis Does Not Increase Complications of Carotid Endarterectomy". Stroke 2018;49:1843-1849.	2+
L Koraen-Smith, T Troëng, M Björck, B Kragsterman, C-M Wahlgren, Swedish Vascular Registry and the Riks-Stroke Collaboration. "Urgent Carotid Surgery and Stenting May Be Safe After Systemic Thrombolysis for Stroke". Stroke 2014;45:776-780.	2+
L K Rathenborg, L P Jensen, N Baekgaard, T V Schroeder. "Carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemic attack: is it safe?" Eur J VascEndovascSurg 2013;45:573-577.	2-
A K Vellimana, C W Washington, C K Yarbrough, T K Pilgram, B L Hoh, C P Derdeyn, G J Zipfe. "Thrombolysis is an Independent Risk Factor for Poor Outcome After Carotid Revascularization". Neurosurgery 2018;83:922-930.	2+
Gunka I, Krajickova D, Lesko M, Renc O, Raupach J, Jiska S, Lojik M, Chovanec V, Maly R. "Safety of Early Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke". AnnVascSurg 2017;44:353-360.	2+
A K Vellimana, C K Yarbrough, S Blackburn, R G Strom, T K Pilgram, J-M Lee, R L Grubb Jr, K M Rich, M R Chicoine, R G Dacey Jr, C P Derdeyn, G J Zipfel. "Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy is an independent risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy". Neurosurgery 2014;74:254-261.	2+
G Leseche, J-M Alsac, R Houbbalah, Y Castier, F Fady, M Mazighi, P Amarenco. "Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients". J VascSurg 2012;55:701-707.	2-
L K Rathenborg, M Venermo, T Troëng, L P Jensen, P Vikatmaa, C Wahlgren, P Ijäs, M Björck, B Kragsterman "Editor's choice - Safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: a case-controlled multicentre registry study". Eur J VascEndovascSurg 2014;48:620-625.	2+
N Ahmed, D Kelleher, M Madan, S Sochart, and G A Antoniou. "Carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischaemic stroke". Vasa 2017;46:116-120.	2-

F Sallustio, G Koch, A Rocco, C Rossi, E Pampana, R Gandini, A Meschini, M Diomedi, P Stanzione, S Di Legge. "Safety of Early Carotid Artery Stenting after Systemic Thrombolysis: A Single Center Experience". Stroke Res Treat 2012:391538.	2-
S Son, D S Choi, M K Oh, S-K Kim, H Kang, K-J Park, N-C Choi, O-Y Kwon, B H Lim. "Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience". J NeuroIntervSurg 2014;7:238-244.	2-
B T Weis-Müller, R Huber, A Spivak-Dats, B Turowski, M Siebler, W Sandmann. "Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: Reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging". J VascSurg 2008;47:752-759.	2-
Case Report (n.3)	
B Barroso, B Laurens, S Demasles, M Faik, G Ledoyer. "Early carotid artery endarterectomy after intravenous thrombolysis therapy". Int J Stroke 2013;8:E28	3
V Beneš 3rd, P Buchvald, S Klimošová, Z Eichlová, P Suchomel. "Acute extracranial occlusion of the internal carotid artery: emergent surgery remains a viable option". ActaNeurochir 2014;156:901-908.	3
C M McPherson, D Woo, P L Cohen, A M Pancioli, B M Kissela, J A Carrozzella, T A Tomsick, M Zuccarello. "Early Carotid Endarterectomy for Critical Carotid Artery Stenosis After Thrombolysis Therapy in Acute Ischemic Stroke in the Middle Cerebral Artery". Stroke 2001;32:2075-2080.	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

I dati della Letteratura Scientifica Internazionale provengono in gran parte da casistiche retrospettive monocentriche poco numerose, caratterizzate dall'estrema eterogeneità nella selezione dei pazienti, del timing procedurale, nonché della valutazione degli outcome di sicurezza ed efficacia ed infine della popolazione di comparazione, nello specifico pazienti sottoposti solo a trombolisi oppure pazienti sottoposti solo a trattamenti di rivascolarizzazione. Più in dettaglio solo 13 su 22 studi1-13 precisano la gravità all'esordio dell'ictus con la NIHSS, 10 indicano con la stessa scala la variazione clinica dopo la trombolisi e prima del trattamento di rivascolarizzazione chirurgica ed infine solo 12 riportano l'outcome clinico a medio o lungo termine. Inoltre, bisogna specificare come le complicanze emorragiche intracraniche vengano codificate in maniera differente a seconda degli studi, ma soprattutto vengano ad essere rilevate soltanto radiologicamente, senza considerare l'impatto sull'outcome clinico. Infine le due casistiche più numerose provenienti dal database americano NIS ***[Vellimana et al. 2018]*** e dall'analisi aggregata dei registri di derivazione chirurgica vascolare danese, svedese e finlandese rispettivamente non specificano il timing o considerano solo il rischio di recidiva a 30 giorni dalla procedura di rivascolarizzazione carotidea ***[Rathenborg et al. 2014]***.

Partendo dai dati di storia naturale che indicano come il rischio di recidiva dopo un primo evento ischemico cerebrale sostenuto da una stenosi carotidea tra il 50 ed il 99% risulta essere pari al 5-8% a 48 ore, per poi salire al 17% a 72 ore, e rimanere sostanzialmente stabile a 7 giorni (8-22%) ed a 2 settimane (11-25%), il timing ottimale dell'EAC ricade nella maggioranza dei pazienti tra i 2 ed i 7 giorni dall'esordio di una sintomatologia neurologica non disabilitante, come già sottolineato dalle più recenti linee guida di estrazione neurologicaneurologica***[W J Powers et al. on behalf of the American HeartAssociationStrokeCouncil "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute IschemicStroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute IschemicStroke". Stroke 2019;50:e344-e418]***. Un solo studio ha valutato la percentuale di recidiva nei pazienti sottoposti a trombolisi endovenosa in attesa di essere sottoposti al trattamento di rivascolarizzazione (5.5% a 4 giorni) studio ***[Iljäs et al. Stroke 2018]***. Dunque in questi pazienti il timing è ancora oggetto di dibattito, in quanto i dati di sicurezza ed efficacia sono discordanti, in particolare se prendiamo in considerazione le procedure effettuate entro 72 ore dalla trombolisi endovenosa.

Analizzando i singoli casi descritti nei 22 lavori della letteratura scientifica, di cui è stato possibile valutare gli outcome, nei 1170 pazienti sottoposti ad EAC, indipendentemente dal timing della chirurgia, la percentuale di recidiva, si attesta al 5.3, la trasformazione emorragica occorre nel 2.5% per l'EAC (su 968 pazienti); mentre la mortalità risulta essere del 2.7% per l'EAC (su 1163 pazienti). L'infarto miocardico acuto si verifica nello 0.6% (su 345 pazienti). Infine il 77% dei pazienti trattati ha un buon outcome a 90

giorni, rappresentato da un punteggio alla scala modificata di Rankin inferiore o pari a 2: tuttavia tale dato viene riportato soltanto per 222 pazienti. Considerando -invece- i 476 sottoposti a STC, sempre indipendentemente dal timing procedurale, il tasso di recidiva è del 4.8%, quello di trasformazione emorragica del 5.2%, la mortalità del 14.7% ed infine non sono stati rilevati infarti miocardici acuti.
Se valutiamo solo i 476 pazienti trattati entro 14 giorni dalla trombolisi, quasi esclusivamente sottoposti ad EAC, la percentuale di recidiva è del 3.4%, quella di trasformazione emorragica dell'1.3% (su 270 pazienti) e la mortalità del 3.9% (su 456 pazienti); mentre l'occorrenza di infarto miocardico acuto si attesta allo 0.4% (su 230 pazienti).
Le revisioni sistematiche, presenti in letteratura, che considerano pazienti trattati entro 14 giorni, ma anche con trombolisi intra-arteriosa, valutano outcome differenti, ma sostanzialmente identificano una percentuale di trasformazione emorragica tra il 2.6% ed il 7% ed una percentuale di ictus/morte a 30 giorni tra il 3.9% ed il 4.9% ***[Yong et al. 2013, Mandavia et al. 2014, DeRango et al. 2015, Brinster et al. 2020]***.
Nonostante quanto appena detto, gran parte della Letteratura è concorde nel ritenere i trattamenti di rivascolarizzazione sicuri se effettuati ad almeno 6 giorni dalla terapia trombolitica, in quanto, pur avendo l'rtPA una breve emivita, il rischio emorragico arriva fino a 72 ore per l'effetto prolungato sul sistema coagulativo ***[K Fassbender et al. "Changes in Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acute Ischemic Stroke Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator". Stroke1999;30:2101-2104]*** e per un effetto diretto sulla permeabilità della barriera emato-encefalica***[D Vivien et al. "Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence" Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2011;31:2119–2134]***. Il trattamento chirurgico entro 48 ore dalla trombolisi endovenosa determina –invece- un incremento statisticamente non significativo di ictus correlato all'EAC, inteso non solo come ictus ischemico peri o post-operatorio, ma anche come trasformazione emorragica secondaria a sindrome da iperperfusione (aOR 1.02; IC 95% 0.99-1.04). Sulla base dell'analisi multivariata, l'unico fattore predittivo risultava -però- essere l'abitudine tabagica al momento dell'ictus (aOR 21.82; IC 95% 1.08-439.58) ***[Iljäs et al. Stroke 2018]***.
Nel porre l'indicazione e nel decidere il timing della rivascolarizzazione di una stenosi carotidea extracranica residua dopo trattamento trombolitico endovenoso, oltre al grado di stenosi carotidea, che, secondo tutti gli studi, deve essere superiore al 50% (criterio NASCET), vanno valutati anche:

a) la condizione clinica neurologica del paziente dopo il trattamento trombolitico, possibilmente espressa tramite la scala di valutazione dell'ictus più utilizzata in letteratura, ovvero la NIHSS, ma comunque, in ogni caso distinguere tra ictus lieve o "minor stroke", ictus moderato, ictus severo ed ictus molto severo, con indicazione alla rivascolarizzazione carotidea in caso di ictus lieve o moderato e, per quanto riguarda l'ictus severo solo in casi selezionati ed ancora da definire meglio in futuro;
b) il quadro di neuroimmagine cerebrale con TC cerebrale o RM encefalo5 a 24 ore dopo trombolisi endovenosa per valutare l'estensione della lesione ischemica cerebrale e l'eventuale presenza di trasformazione emorragica, con indicazione alla rivascolarizzazione carotidea in caso di lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale ed in assenza di trasformazione emorragica;
c) la pervietà del circolo cerebrale anteriore ricanalizzato dopo terapia trombolitica che costituisce un'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea.

Per quanto riguarda il timing della rivascolarizzazione di una stenosi carotidea extracranica residua dopo trattamento trombolitico endovenoso, pur sottolineando che la maggioranza dei pazienti trattati negli studi presentava una condizione clinica stabile, sembra proponibile una rivascolarizzazione carotidea ad almeno 72 ore dopo la trombolisi endovenosa, qualora il deficit neurologico sia lieve o moderato, ed in assenza di una lesione ischemica che coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale o di trasformazione emorragica all'imaging cerebrale di controllo a 24 ore con TC cerebrale o RM encefalo ***[Brinster et al. 2020]***.
In caso di deficit neurologico severo il Panel degli esperti ritiene che potrebbe essere utile selezionare i pazienti con metodiche avanzate di neuroimmagine come la Risonanza Magnetica encefalica o la TC cerebrale perfusionale (pCT), per decidere di trattare precocemente, ovvero entro 7 giorni dalla trombolisi endovenosa, solo in presenza di un core ischemico piccolo (indice di danno irrecuperabile) associato ad un'ampia penombra (quota di parenchima cerebrale salvabile). Tuttavia circa le dimensioni del cosiddetto "mismatch tra core e penombra" non vi sono dati a riguardo nella Letteratura specifica, pertanto l'eventuali indicazioni in proposito (core ischemico inferiore ai 30 mL e penombra maggiore almeno del 20% rispetto

al core ischemico) potrebbero derivare solo da studi con finalità differenti ***[R G Nogueira for the DAWN Trial Investigators "Thrombectomy 6 to 24 Hours afterStroke with a Mismatchbetween Deficit and Infarct" N Engl J Med 2018;378:11-21 e G W Albers for the DEFUSE-3 Investigators "Thrombectomy for Strokeat 6 to 16 Hours with Selection by PerfusionImaging" N Engl J Med 2018;378:708-718.]***.
In caso di occlusione acuta isolata dell'arteria carotide interna extracranica i pochi dati non consentono di trarre una conclusione ***[S Son, D S Choi, M K Oh, S-K Kim, H Kang, K-J Park, N-C Choi, O-Y Kwon, B H Lim. "Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience". J NeuroIntervSurg 2014;7:238-244. V Beneš 3rd, P Buchvald, S Klimošová, Z Eichlová, P Suchomel. "Acute extracranial occlusion of the internal carotid artery: emergent surgery remains a viable option". ActaNeurochir 2014;156:901-8. B T Weis-Müller, R Huber, A Spivak-Dats, B Turowski, M Siebler, W Sandmann. "Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: Reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging". J VascSurg2008;47:752-9]***: infatti i dati di letteratura, peraltro estremamente eterogenei, in relazione alla concomitante presenza di un'occlusione intracranica ed all'eziologia dell'evento occlusivo, sostengono che la trombolisi sistemica è associata ad un basso tasso di ricanalizzazione associato ad una ridotta percentuale di pazienti che raggiungono l'indipendenza funzionale ***[K Malhotra, N Goyal, G Tsivgoulis. "Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, Diagnosis, and Management". CurrAtheroscler Rep 2017;19:41.]***. Sembrano essere promettenti i trattamenti di rivascolarizzazione in acuto, anche supportati da una valutazione iniziale con pTC cerebrale, soprattutto per la buona percentuale di ricanalizzazione riportata13. I pazienti con occlusione persistente dopo il trattamento iniziale andrebbero nuovamente studiati, in quanto il Dutch Acute StrokeStudy (DUST) ha documentato come all'angio-TC di follow-up a 7 giorni, 1/6 dei pazienti con un'iniziale occlusione sintomatica dell'arteria carotide interna extracranica presentava poi una stenosi severa, potenzialmente trattabile con EAC oppure STC ***[Luitse MJ, Velthuis BK, Dauwan M, Dankbaar JW, Biessels GJ, Kappelle LJ; Dutch Acute StrokeStudy Group "Residual high-grade stenosisafterrecanalization of extracranialcarotidocclusion in acute ischemicstroke". Stroke. 2015;46:12-5]***.
Infine anche la tecnica procedurale, nonché il supporto anestesiologico, il trattamento intra-procedurale con anti-trombotici (eparina per EAC o doppia antiaggregazione per STC) e la gestione della pressione arteriosa nel decorso post-procedurale, hanno la loro rilevanza per la decisione terapeutica e sul raggiungimento degli outcome, ma per l'estrema eterogeneità dei dati non è possibile porre alcun suggerimento specifico.
In conclusione, le Revisioni Sistematiche e gli Studi di Coorte inseriti in quest'analisi della Letteratura Scientifica Internazionale sono concordi nel considerare il trattamento chirurgico di rivascolarizzazione carotidea extracranica in acuto dopo terapia trombolitica endovenosa più efficace rispetto alla sola terapia medica, nel ridurre il rischio di recidiva a breve e medio termine nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea residua superiore al 50% (criterio NASCET) e pervietà del circolo cerebrale anteriore. Inoltre, tutta la Letteratura esaminata valuta in maniera univoca tale trattamento parimenti sicuro rispetto alla sola terapia medica, per quanto attiene il rischio di complicanze emorragiche e cardiovascolari a breve e medio termine nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea residua superiore al 50% (criterio NASCET) dopo trombolisi endovenosa e con pervietà del circolo cerebrale anteriore. Generalmente, è consigliato procedere con il trattamento, se indicato, ad almeno 72 ore dalla trombolisi endovenosa, ma preferibilmente entro i primi 7 giorni dall'evento nei pazienti con buona ripresa neurologica ed assenza di segni di trasformazione emorragica della lesione ischemica cerebrale. I pochi dati non consentono di trarre analoghe conclusioni per quanto attiene lo STC, limitando così tale trattamento di rivascolarizzazione, seppur promettente anche nella fase acuta di un evento ischemico cerebrale carotide-correlato, ai casi ad elevato rischio chirurgico. cennato, una valutazione iniziale con pTC cerebrale ai fini di un trattamento di rivascolarizzazione in acuto, posto che la percentuale di efficacia della trombolisi endovenosa in questa particolare situazione risulta essere inferiore al 10%.
Infine anche la tecnica procedurale, nonché il supporto anestesiologico, il trattamento intra-procedurale con anti-trombotici (eparina per EAC o doppia antiaggregazione per STC) e la gestione della pressione arteriosa nel decorso post-procedurale, hanno la loro rilevanza per la decisione terapeutica e sul raggiungimento degli outcome, ma per l'estrema eterogeneità dei dati non è possibile porre alcun suggerimento specifico.
In conclusione le Revisioni Sistematiche e gli Studi di Coorte inseriti in quest'analisi della Letteratura Scientifica Internazionale sono concordi nel considerare i trattamenti di rivascolarizzazione carotidea in acuto **(I)** dopo terapia trombolitica endovenosa più efficaci rispetto alla sola terapia medica **(C)**, nel ridurre il rischio di recidiva a breve e medio termine **(O)** nella popolazione di pazienti con stenosi

carotidea residua superiore al 50% e pervietà del circolo cerebrale anteriore **(P)**. Inoltre, tutta la Letteratura esaminata è concorde nel valutare i trattamenti di rivascolarizzazione carotidea **(I)** parimenti sicuri rispetto alla sola terapia medica **(C)**, per quanto attiene il rischio di complicanze emorragiche e cardiovascolari a breve e medio termine **(O)** nella popolazione di pazienti con stenosi carotidea residua superiore al 50% e pervietà del circolo cerebrale anteriore **(P)**. Generalmente, è consigliato procedere con il trattamento (se indicato) ad almeno 72 ore dalla trombolisi endovenosa, ma preferibilmente entro i primi 7 giorni dall'evento nei pazienti con buona ripresa neurologica ed assenza di segni di trasformazione emorragica della lesione ischemica cerebrale.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi della Letteratura considerati rappresentano solo un punto di partenza per un'analisi più approfondita, in quanto, i pazienti inseriti sono solo in parte sovrapponibili a quelli cui fa riferimento la PICO, per l'eterogeneità nella selezione, nella valutazione dell'outcome e nella popolazione di confronto; pertanto i risultati non sono completamente traslabili alla pratica clinica.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Il rischio di publication bias non è stato valutato dalle review incluse.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La rivascolarizzazione carotidea si è dimostrata essere più efficace nei pazienti trattati con trombolisi endovenosa e stenosi carotidea extracranica residua compresa tra il 50 e il 99% e pervietà del circolo cerebrale anteriore nel ridurre l'incidenza di ictus ipsilaterale (3.9-5.3%) rispetto alla sola terapia medica (5-25%), in assenza di un incremento della mortalità (2.7%) e delle complicanze emorragiche intracraniche (2.5-3%)
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Rispetto alla sola terapia medica ottimale, la rivascolarizzazione carotidea si associa ad un incremento statisticamente non significativo di ictus, trasformazione emorragica, sindrome da iperperfusione e revisione di ferita chirurgica ed infarto miocardico acuto, se trattati entro 48 ore.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il timing non predice le complicanze (cOR 1.02), così come non ci sono comorbidità che impattano sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento ad eccezione del fumo, il quale è significativamente associato all'occorrenza di ictus procedurale (cOR, 21.82; 95% intervallo di confidenza, 1.08–439.58).
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

I trattamenti sono al momento già abitualmente eseguiti in tutto il contesto nazionale. Qualunque Struttura di Chirurgia Vascolare può eseguirli senza problemi, nel rispetto delle direttive esistenti in ogni realtà sanitaria, con un vantaggioso rapporto rischio/beneficio. Non è necessario reperire risorse finanziare, umane, o di qualsiasi altro genere, che non siano quelle già necessarie per il regolare svolgimento delle succitate Strutture.
8. Raccomandazione
2.10 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neurommagine, l'endoarterectomia carotidea è indicata entro 14 giorni dal trattamento trombolitico in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico. (*Raccomandazione debole a favore. livello di evidenza 2+*) **2.12 Il Panel degli esperti suggerisce che l'indicazione al trattamento di rivascolarizzazione carotidea extracranica per stenosi residua correlata all'evento ischemico dopo trombolisi intravenosa venga definita in stretta collaborazione tra il chirurgo vascolare ed il neurologo vascolare e poi condivisa con il paziente e inoltre che il monitoraggio continuo post-operatorio sia effettuato in Stroke Unit e/o da personale dedicato. (*Raccomandazione GPP*)**
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
2.11 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale me-dia omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale ed inoltre tra endoarterectomia carotidea entro 72 ore e dopo 72 ore dalla trombolisi. (*Raccomandazione per la ricerca*) **2.13 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo cerebrale anteriore, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omo-laterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale.(*Raccomandazione per la ricerca*)**

Capitolo 3

Giudizio ponderato	
PICO 1 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica (P) l'endoarterectomia (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati selezionati 8 articoli corrispondenti alla PICO (n.6 revisioni sistematiche/meta-analisi, n.1 RCT, n.1 studio non randomizzato).	

6 revisioni sistematiche con 1 network-meta-analisi e 3 meta-analisi: 1. Barkat 2019	1-
2. Bisacco* 2019	2+
3. Galyfos 2018	1-
4. Pini 2017	2+
5. Volkers* 2018	2+
6. Howard 2021	2+
- un RCT (SPACE-2) di *alta qualità* (Reiff 2019*)* con risultati pubblicati ad un anno interrotto per scarsa randomizzazione.	1-
Le meta-analisi che presentano un grado di evidenza 1-/2+, seppure rappresentano degli studi ben condotti, in quanto i trial inclusi presentano importanti bias, in particolare ci sono RCT chiusi precocemente, con basso tasso di arruolamento o che non considerano l'attuale migliore terapia medica e chirurgica. Gli studi su riportati sono piuttosto concordi nel rilevare un modesto vantaggio della popolazione sottoposta a rivascolarizzazione chirurgica (EAC) rispetto alla miglior terapia medica (BMT) nel lungo termine. Naturalmente va considerato, nel rapporto rischi/benefici, il rischio di ictus e morte correlato al periodo perioperatorio. Il lavoro di Howard mostra che il rischio di ictus in pazienti con stenosi di alto grado (80-99%) è più alta rispetto a grado di stenosi minori es. 50-70%.	
Uno studio non randomizzato di coorte (Keyhani 2020) che ha considerato, a differenza degli altri lavori, l'attuale terapia medica ottimale, mostra come quest'ultima possa rappresentare una scelta accettabile per pazienti con ACS	2+
Risultati a lungo termine Gli studi sono concordi nel mostrare anche nel lungo termine una certa seppur modesta superiorità della EAC rispetto al BMT nel lungo termine. Galyfos 2018 riporta nel lungo termine un rischio di ictus più basso dopo EAC rispetto a BMT (OR=0.46; CI 95% [0.361–0.596]; P<0.0001)	1-
Sottopopolazioni Nelle revisioni sistematiche di Bisacco e Volkers sono riportati sistemi di valutazione del rischio di mortalità a lungo termine dopo EAC utile per stratificare i pazienti.	
Nel lavoro di Howard viene riportato che il rischio di ictus in un paziente con stenosi carotidea asintomatica ha un rapporto pressoché lineare con il grado di stenosi, in particolare risulta statisticamente più alto nel gruppo 80-99% rispetto a 50-79%. Il resto dei sottogruppi analizzati non differiscono rispetto alla precedente versione delle LG.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	

Tutte le meta-analisi o revisioni sistematiche analizzate sono concordi nel considerare nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica (**P**) >70% NASCET, la EAC (**I**)superiore al BMT (**C**) in termini di prevenzione di eventi cerebrovascolari (TIA/ictus) con basso tasso di eventi cardiovascolari, complicazioni periprocedurali e morte (**O**).
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi presi in esame sono complessivamente rilevanti per quanto concerne la popolazione target. Popolazione target, interventi, comparatori, risultati risultano analoghi a quelli della domanda in esame. Andranno identificati dei sottogruppi di pazienti a più alto rischio di ictus e quindi identificare la popolazione di pazienti a più alto beneficio per la EAC.
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Non ci sono significativi pubblication bias come anche riportato nei vari funnel plot.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La EAC si è dimostrata superiore al BMT nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari (TIA/ictus) con basso tasso di eventi cardiovascolari, complicazioni periprocedurali e morte, anche se tale superiorità è risultata di minima entità. La EAC rispetto al BMT assicura una maggiore efficacia nella prevenzione dell'ictus e della disabilità nel lungo termine. Barkat (2018) riporta che la EAC, rispetto al BMT, riduce la probabilità di mortalità a lungo termine (OR 0.70, 95% CI 0.43, 1.12) e di ictus ipsilaterale (OR 0.59 95% CI 0.50, 0.71).
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La EAC configura prevalentemente rischi periprocedurali: TIA/ictus, morte cardiovascolare, sanguinamento locale, lesione dei nervi cranici.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
La EAC presenta un tasso molto basso di complicanze e di conseguenza configura un alto grado di accettabilità per i pazienti ed i familiari. Specialmente se effettuato in anestesia locale permette un recupero postoperatorio molto veloce. Comorbilità cardiovascolari o che condizionano l'aspettativa di vita, età e sesso sembrano influenzare il beneficio dell'intervento chirurgico.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è fattibile su tutto il territorio nazionale e non servono chirurgie vascolari con grandi flussi, elemento da tenere in considerazione nel caso del STC.

8. Raccomandazione

3.1 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica è comunque raccomandata la terapia medica ottimale. *(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++)*

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La raccomandazione è forte a favore perché gli effetti desiderati superano di molto gli effetti indesiderati il grado di evidenza è giustificato dalla presenza nelle linee guida SPREAD 2016 di studi di elevata qualità.

3.2 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica l'intervento chirurgico di rivascolarizzazione non è raccomandato in alternativa alla terapia medica ottimale. (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1-*)

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La raccomandazione è forte perché tutta la letteratura è concorde nel dimostrare che non tutti i pazienti con stenosi carotidea si giovano di intervento di rivascolarizzazione e i bias dei lavori non rappresentano una fonte di preoccupazione per questa raccomandazione.

3.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica uguale o superiore a 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia associata al trattamento medico ottimale è indicata in caso di stenosi considerata ad elevato rischio aterotromboembolico nonostante il trattamento farmacologico, dopo aver valutato accuratamente il rapporto rischio/beneficio, possibilmente in equipe multi-disciplinare. *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-)*

3.4 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica l'endoarterectomia, comportando un beneficio modesto rispetto alla sola terapia medica ottimale, è indicata se:

1. **la stenosi é uguale o superiore al 70% (crierio NASCET) considerando che il rischio di ictus con la sola terapia medica è maggiore con le stenosi di più alto grado (80-99%);**

   (livello di evidenza 1+)
2. **il tasso di complicanze peri-operatorie maggiori (ictus, morte) è inferiore al 3% (ottimale inferiore a 1 %);**

   (livello di evidenza 1-)
3. **l'aspettativa di vita è superiore a 3 anni;**

   (livello di evidenza 1-)
4. **il paziente, pur essendo in trattamento con la terapia medica ottimale, presenta una lesione considerata "a rischio" per almeno una di queste condizioni: coesistente lesione ischemica embolica silente omolaterale alla TC/RM encefalo, placca vulnerabile o ulcerata o a rapida crescita, occlusione della carotide controlaterale, presenza all'ecodoppler trans-cranico di segnali microembolici omolaterali.**

   (livello di evidenza 2++)

(*Raccomandazione debole a favore)*

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La raccomandazione è debole perché il beneficio è piccolo, soprattutto se si considera il rischio operatorio e nel lungo termine. Ci sono pazienti che si giovano di più dell'intervento, ma le evidenze derivano soprattutto da studi non randomizzati.

3.5 Nel paziente che risulta completamente dipendente nelle attività della vita quotidiana e/o con una breve aspettativa di vita il trattamento chirurgico della stenosi carotidea asintomatica non è indicato.
(*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-)*

3.6 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica a prognosi sfavorevole o ad elevato rischio chirurgico l'endoarterectomia non è indicata. Sono considerati fattori prognostici sfavorevoli o di elevato rischio chirurgico i seguenti: 1) tumore maligno in fase avanzata, 2) diabete mellito insulino-trattato e/o scompensato, 3) scompenso cardiaco congestizio, 4) bronco-pneumopatia cronica ostruttiva severa, 5) insufficienza renale cronica in trattamento dialitico.
(*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-)*

3.7 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato alla rivascolarizzazione, per migliorare la valutazione rischio/beneficio dell'intervento, il Panel degli esperti suggerisce di

utilizzare una scala di rischio che sia validata e che contenga indicatori che hanno maggiori evidenze quali: 1) genere; 2) classe di età; 3) comorbilità vascolare;4) danno d'organo. (*Raccomandazione GPP)*
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Sono necessari studi che abbiano tra i criteri di inclusione la caratterizzazione della placca per identificare i sottogruppi di pazienti con lesioni ad alto rischio di embolizzazione. Sono scarse le evidenze sul confronto con l'attuale BMT che differisce in modo sostanziale da quella riportata negli studi presi in considerazione nelle metanalisi; in particolare la grande diffusione dell'utilizzo delle statine insieme al sistematico utilizzo degli antiaggreganti sembra poter influire in modo significativo sulla prognosi dei pazienti con stenosi carotidea. Per non parlare poi delle possibili implicazioni all'uso combinato con gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) a basso dosaggio.

Capitolo 4

Giudizioponderato	
Quesito PICO 1: Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) la valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale finalizzata alla diagnosi di una coronaropatia associata con impatto prognostico, anche asintomatica, con eventuale valutazione della capacità funzionale e calcolo degli indici di rischio cardiovascolare (I) rispetto alla mancata valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale (C) previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora la prognosi a breve e a lungo termine (O) ?	
Parte A: Qualità dell' evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Sono stati selezionati 8 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: - Revisioni sistematiche (n = 1) - RCTs (n = 1, descritto in due pubbicazioni) - Studi osservazionali (n = 5)	Livello di evidenza
Revisioni sestematiche (n=1)	
Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. Ann Intern Med 2010; 152: 26–35.	2++
Studi Randomizzati controllati (n=1, descritto in due pubblicazioni)	
Illuminati G, Schneider F, Greco C et al. Long-term Results of a Randomized Controlled Trial Analyzing the Role of Systematic Preoperative Coronary Angiography before Elective Carotid Endarterectomy in Patients with Asymptomatic Coronary Artery Disease. Eur J VascEndovasc Surg. 2015;49:366-374.	1+
Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. Eur J VascEndovascSurg 2010; 39: 139–145.	1+
Studi osservazionali o case series (n=5)	
Squizzato F, Antonello M, Taglialavoro J et al. Clinical Impact of Routine Cardiology Consultation Prior to Elective Endarterectomy in Neurologically Asymptomatic Patients. Eur J VascEndovasc Surg. 2020;59:536-544.	2+
Moses DA, Johnston LE, Tracci MC, et al. Estimating risk of adverse cardiac event after vascular surgery using currently available online calculators. J VascSurg 2018; 67: 272–278.	2++

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999; 100: 1043–1049.	2+
Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation 2011; 124: 381–387.	2+
Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. J Am Coll Surg 2013; 217: 833-842.e1–3.	2+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati, pur esaminando differenti approcci di valutazione cardiologica preoperatoria, sono sostanzialmente coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati concordano sull'opportunità, nei pazienti candidati ad endoarterectomia carotidea in elezione **(P),** di una valutazione cardiologica preoperatoria **(I)**, per determinare, rispetto ad una mancata valutazione clinca**(C),** una riduzione delle complicanze cardiovascolari ed una migliore prognosi a lungo termine **(O)**.

In particolare, lo studio retrospettivo di **Squizzato et al**. (2020), dimostra una riduzione significativa di eventi cardiaci avversi perioperatori (p:0.01) ed una minore mortalità cardiovascolare a 5 anni (p:0.04), nei pazienti sottoposti a valutazione clinica cardiologica preoperatoria ed eventuale coronarografia nei pazienti candidati a EAC. Anche lo studio randomizzato riportato da **Illuminati et al.** (2015), basato su un approccio più aggressivo, consistente nella coronarografia di routine, dimostra un significativo beneficio in termini di eventi cardiaci avversi postoperatori (p:0.01) e di sopravvivenza a 6 anni (p:0.01) nel gruppo di pazienti sottoposti a coronarografia.

Per quanto attiene all'utilizzo degli indici di rischio cardiovascolare, nonostante la mancanza di una validazione specifica per i pazienti candidati a EAC, è stato selezionato un ampio studio di corte (**Moses et al**, 2018), che comprende anche pazienti sottoposti a EAC e dimostra una buona predittività di eventi avversi cardiaci a seguito di questo intervento degli indici RCRI e NSQIP, che presentano un'efficacia sovrapponibile.

Non sono invece disponibili evidenze riguardanti la valutazione della capacità funzionale residua per la popolazione in esame.

Dai risultati degli studi esaminati si può dunque trarre la conclusione che una valutazione cardiologica preoperatoria nei pazienti candidati a EAC volta a minimizzare i rischi di complicanze cardiache sia opportuna ed efficace, per quanto, circa le modalità clinico/strumentali con cui questa debba essere condotta, non vi sia accordo tra le varie evidenze presentate.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura riguardano una popolazione di individui candidati a EAC in regime di elezione per stenosi carotidea asintomatica e sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO. È presente una certa eterogeneità in quanto lo studio di Illuminati et al. esclude i pazienti sintomatici per coronaropatia, mentre negli altri studi essi costituiscono una parte importante della popolazione di riferimento. Si può tuttavia affermare che le popolazioni di pazienti inserite sono in tutto sovrapponibili a quelle a cui si fa riferimento nella PICO, e che i risultati considerati sono diretti e direttamente traslabili alla realtà clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Non valutato dall'unica revisione sistematica inclusa.

B: Dall'evidenzaallaraccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il maggior beneficio deriva dal fatto che, considerata l'elevata incidenza di coronaropatia, anche asintomatica, nei pazienti candidati a EAC, la valutazione cardiologica preoperatoria permetterà di trattare precocemente eventuali coronaropatie silenti in questi pazienti e di prevenire così l'insorgenza di complicanze cardiologiche perioperatorie, con un miglioramento della prognosi a breve e lungo termine.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Un potenziale danno potrebbe derivare dalle complicanze correlate ad una procedura coronarografica eseguita senza una corretta indicazione, benchè tali complicanze siano di fatto molto rare ed il rischio sia

largamente superato dal beneficio di una rivascolarizzazione precoce nei pazienti che ne hanno necessità. Per minimizzarlo ulteriormente potrebbe essere utile una selezione dei pazienti da sottoporre ad esame coronarografico basata sui modelli di stratificazione del rischio e sulla valutazione clinica specialistica.

6. Impatto sui pazienti

Una valutazione cardiologica clinica preoperatoria, inserita negli accertamenti preoperatori di routine, è facilmente accettabile per il paziente, soprattutto quando questi percepisca che ciò comporta una maggiore sicurezza durante l'intervento. Diverso potrebbe essere la percezione del paziente circa l'esecuzione di un esame coronarografico, che rappresenta un'ulteriore procedura invasiva che si aggiunge all'intervento e potrebbe comportare difficoltà per il paziente.

7. Fattibilità

La disponibilità di un consulente cardiologo ed eventualmente delle facilities necessarie per l'esecuzione della coronarografia sono presenti in qualunque centro si occupi di chirurgia carotidea. L'intervento proposto appare pertanto fattibile su larga scala, anche se sarebbe opportuno effettuare anche una valutazione dei costi correlati, attualmente non disponibile nei dati di letteratura a disposizione.

8. Raccomandazioni

4.1 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione la valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale, finalizzata alla diagnosi di coronaropatia associata con impatto prognostico, anche asintomatica, è indicata in quanto rispetto alla mancata valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine.	**Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+**
4.2 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione il Panel degli esperti suggerisce l'impiego di modelli predittivi validati (RCRI, NSQIP-MICA, NSQIP-ACS) e la stima della capacità funzionale per la stratificazione del rischio cardiovascolare tra basso e intermedio-elevato per identificare i pazienti meritevoli di ulteriori indagini strumentali pre-procedurali e per prevenire le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (Raccomandazione GPP).	**Raccomandazione GPP**

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

Benché le evidenze disponibili siano concordi nell'affermare il vantaggio di una valutazione cardiologica preoperatoria, sia a breve sia a lungo termine, in pazienti candidati a EAC, esse si basano principalmente sui risultati di singoli studi clinici, in particolar modo su di uno studio retrospettivo (**Squizzato et al**. 2020) condotto su 2000 pazienti con un follow-up a 6 anni. Nonostante la significatività dei risultati e il basso rischio di bias, tale studio mostra alcune non trascurabili limitazioni legate alla sua natura retrospettiva, in particolare il fatto che le due corti si riferiscono a periodi diversi, hanno un tempo di follow-up diverso e sono stati trattati con protocolli di terapia medica diversi, in particolare per quanto riguarda la terapia statinica, a causa dell'intercorso cambiamento delle indicazioni e ai dosaggi di tale terapia. L'unico studio randomizzato disponibile (**Illuminati et al. 2015**), condotto in modo eccellente e a bassissimo rischio di bias, supporta, sì, gli accertamenti cardiologici preoperatori, ma quelli strumentali, basati sulla coronarografia di routine. La significatività dei risultati di questo studio depone senza dubbio a favore di una valutazione preoperatoria di questi pazienti, ma in modo indiretto, poiché in realtà sostiene l'insufficienza dell'approccio clinico rispetto a quello strumentale.

Per quanto attiene alla seconda raccomandazione, le evidenze a supporto sono del tutto indirette, dato che gli studi selezionati, che non trattano specificamente il paziente candidato a EAC, sostengono l'efficacia degli indici RCRI e NSQIP nel predire eventi cardiaci avversi perioperatori, ma non dimostrano un'incidenza sulla prognosi del paziente, trattandosi di studi retrospettivi. La misurazione della capacità funzionale, validata per altri interventi di chirurgia non cardiaca, non risulta invece mai testata sulla chirurgia carotidea.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Vista la natura indiretta dei dati a supporto dell'intervento proposto, sarebbe di grande valore uno studio clinico randomizzato che valutasse l'efficacia in termini di eventi avversi cardiovascolari perioperatori e mortalità a lungo termine per cause cardiache di una valutazione cardiologica clinica di routine che comprenda la stratificazione del rischio mediante gli indici RCRI e NSQIP e la visita cardiologica, con successiva eventuale indicazione alla coronarografia, confrontandola con la valutazione cardiologica indicata selettivamente sulla base della raccolta anamnestica. Se si dimostrasse un beneficio significativo determinato dallad consulenza cardiologica di routine, ciò permetterebbe di fissare un protocollo di indicazione alla coronarografia preoperatoria selettiva e questo approccio potrebbe poi essere messo a confronto con la coronarografia preoperatoria di routine, sostenuta dallo studio di **Illuminati et al**. Grande utilità rivestirebbe anche una valutazione sistematica dei costi legati ai diversi approcci.

Giudizioponderato	
Quesito PICO 2: Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) l'impiego pre-operatorio degli esami strumentali non invasivi per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, (I) rispetto al non impiego di tali esami (C), migliora la stratificazione del rischio, previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (O)?	
Parte A: Qualità dell' evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Sono stati selezionati 23 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n. 4 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n. 19 Studi osservazionali o case series	Livello di evidenza
Revisioni Sistematiche o Metanalisi (n. 4)	
Young EL, Karthikesalingam A, Huddart S, et al. A systematic review of the role of cardiopulmonary exercise testing in vascular surgery. Eur J VascEndovascSurg 2012; 44: 64–71.	2-
Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019; 14: e0219145.	1-
Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, et al. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. J Am CollCardiol 1996; 27: 787–798.	2+
Etchells E, Meade M, Tomlinson G, et al. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: a meta-analysis. J VascSurg 2002; 36: 534–540.	2-
Studi osservazionali prospettici o retrospettivi (n. 19)	
Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet 2018; 391: 2631–2640.	2+
Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. Ann Neurol 1984; 16: 50–53.	2-
Koutelou MG, Asimacopoulos PJ, Mahmarian JJ, et al. Preoperative risk stratification by adenosine thallium 201 single-photon emission computed tomography in patients undergoing vascular surgery. J NuclCardiol 1995; 2: 389–394.	2-
Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after carotid endarterectomy. Stroke 1998; 29: 2541–2548	2++
Kwon H, Moon DH, Han Y, et al. Impact of subclinical coronary artery disease on the clinical outcomes of carotid endarterectomy. J Neurosurg 2017; 126: 1560–1565.	2+
Eichelberger JP, Schwarz KQ, Black ER, et al. Predictive value of dobutamine echocardiography just before noncardiac vascular surgery. Am J Cardiol 1993; 72: 602–607.	2-

Dávila-Román VG, Waggoner AD, Sicard GA, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. J Am CollCardiol 1993; 21: 957–963.	2-
Van Damme H, Piérard L, Gillain D, et al. Cardiac risk assessment before vascular surgery: a prospective study comparing clinical evaluation, dobutamine stress echocardiography, and dobutamine Tc-99m sestamibi tomoscintigraphy. Cardiovasc Surg 1997; 5: 54–64.	2+
Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, et al. Predictive role of stress echocardiography before carotid endarterectomy in patients with coronary artery disease. Echocardiography 2015; 32: 1087–1093.	2-
Hwang JW, Kim EK, Yang JH, Chang SA, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Gwon HC, Lee SH, Kim SM, Choe YH, Oh JK, Choi JH. Assessment of perioperative cardiac risk of patients undergoing noncardiac surgery using coronary computed tomographic angiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;8(3):e002582.	2+
Kim JH, Heo SH, Nam HJ, et al. Preoperative Coronary Stenosis Is a Determinant of Early Vascular Outcome after Carotid Endarterectomy. J Clin Neurol 2015; 11: 364–371.	2+
Sheth T, Chan M, Butler C, et al. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. BMJ 2015; 350: h1907.	2-
Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD, et al. Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. Am J Cardiol 1985; 56: 51–58.	2-
Corneli M, Masoli O, Perea G, et al. Actual impact of screening for myocardial ischemia with single-photon emission tomography among patients undergoing peripheral vascular interventions. Nucl Med Commun 2018; 39: 853–858.	2-
Di Pasquale G, Andreoli A, Pinelli G, et al. Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: a prospective study of 83 patients. Stroke 1986; 17: 1098–1101.	2-
Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. Stroke 1997; 28: 941–945.	2-
Jin G-Y, Jeong S-K, Lee S-R, et al. Screening strategies for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with cerebral infarction using dual-source spiral CT. J Neurol Sci 2009; 284: 129–134.	2-
Hoshino M, Kawai H, Sarai M, et al. Noninvasive Assessment of Stenotic Severity and Plaque Characteristics by Coronary CT Angiography in Patients Scheduled for Carotid Artery Revascularization. J Atheroscler Thromb 2018; 25: 1022–1031.	2-
Nakajima H, Momose T, Misawa T. Prevalence and risk factors of subclinical coronary artery disease in patients undergoing carotid endarterectomy: a retrospective cohort study. Int Angiol 2019; 38: 312–319.	2-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati e le metanalisi prese in esame, nonostante l'elevato grado di eterogeneità, presentano una sostanziale coerenza nelle loro conclusioni. Gran parte degli studi esaminati dimostrano, nei pazienti candidati ad intervento di endoarterectomia carotidea **(P),** l'utilità dei test strumentali non invasivi**(I)**, rispetto al loro non impiego **(C)** nel migliorare la stratificazione del rischio cardiologico perioperatorio e di conseguenza la prognosi anche a lungo termine di tali pazienti **(O)**.

Le principali metodiche di imaging analizzate a questo scopo dalla letteratura disponibile sono la scintigrafia miocardica da sforzo, l'eco-stress, e l'angio-TC coronarica, la cui validità trova parziale supporto in diversi studi osservazionali, sia retrospettivi sia prospettici, che concordano sulla capacità di tali test di individuare coronaropatie critiche, per quanto subcliniche o totalmente asintomatiche, in fase preoperatoria, e sulla riduzione del rischio cardiologico perioperatorio che si raggiunge sottoponendo i pazienti positivi ad una rivascolarizzazione coronarica precoce. Nonostante la sostanziale coerenza dei risultati della maggior parte degli studi analizzati, permangono alcune isolate evidenze discordi, come lo studio di **Galyfos et al**., che ha messo in luce i limiti dell'eco-stress come predittore di complicanze post-operatorie, pur con i limiti di un campione numericamente limitato. Inoltre, la scarsa qualità di molti studi, l'elevato rischio di bias e la mancanza di studi randomizzati in grado di confermare i riscontri di quelli osservazionali rende comunque l'evidenza del beneficio prognostico decisamente parziale, come osservano le conclusioni delle quattro metanalisi analizzate. Infine, va considerata l'eterogeneità tra i diversi test di imaging presi in esame e la difficoltà di istituire un confronto unitario tra questi e la non esecuzione di nessun test.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono rilevanti per la popolazione target, benché non ci sia una perfetta sovrapposizione con quella considerata nella PICO.

Le popolazioni di pazienti prese in esame in quasi tutti gli studi, infatti, riguardano pazienti candidati ad interventi di chirurgia vascolare o in generale non cardiaca, il che include anche ma non si limita ai pazienti candidati a chirurgia carotidea. I risultati, perciò, sono direttamente traslabili alla realtà clinica solo tenendo conto del diverso rischio cardiologico che diversi interventi comportano.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

La review di Kalesan ha rilevato il rischio di publication bias tramite il test di Egger.
La review di Etchells non esclude la presenza di publication bias, ma non ha effettuato test statistici per rilevarlo; tuttavia sono stati contattati gli autori degli studi inclusi per richiedere dati non pubblicati.

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il maggior beneficio deriva dal fatto che, stabilita l'opportunità di sottoporre i pazienti a test di imaging cardiaci non invasivi in previsione di intervento di endoarterectomia carotidea, si potrà individuare in fase preoperatoria la presenza di preesistenti coronaropatie e sottoporle a rivascolarizzazione, riducendo in questo modo il rischio di infarto miocardico intra- o post-operatorio e in generale la mortalità per cause cardiache a breve o a lungo termine.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Un'eventuale sovrastima della coronaropatia potrebbe portare a procedure di rivascolarizzazione improprie, esponendo il paziente a tutti i rischi di una procedura aggiuntiva. Questo rischio è messo in luce soprattutto per quanto riguarda la TC coronarica, che tende a sovrastimare il grado di stenosi nei pazienti con malattia coronarica molto calcifica, quali sono molto spesso i pazienti con stenosi carotidea.

6. Impatto sui pazienti

Pur non trattandosi di test invasivi, la loro esecuzione ha un impatto significativo sul paziente, dato che necessitano di una certa preparazione e soprattutto comportano un impatto psicologico non trascurabile in pazienti asintomatici che non presentano storia di cardiopatia. Dall'altro lato, l'evidenza che l'esecuzione di uno di questi test possa ridurre sostanzialmente il rischio di un evento che è e rimane il più frequente e temibile a seguito di chirurgia carotidea potrebbe dare al paziente la percezione di una maggiore sicurezza e di una migliore presa in carico.

7. Fattibilità

L'eco-stress è sicuramente l'esame meno costoso e più facilmente disponibile, ma ha i limiti di una metodica operatore-dipendente. La TC coronarica è anch'essa di pronta disponibilità, ma ha costi più elevati e comporta radioesposizione per il paziente, mentre la scintigrafia ha i limiti di una ridotta diffusione rispetto alle altre metodiche. Nel complesso, supponendo una sostanziale equivalenza nella validità di questi test, la fattibilità di uno dei tre esami durante la preparazione preoperatoria del paziente non dovrebbe risultare problematica, anche se sarebbe opportuno approfondire l'aspetto dei costi e dell'accettazione dell'iter da parte del paziente.

8. Raccomandazioni

4.3 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, in presenza di una buona capacità funzionale e di un basso rischio cardiovascolare di eventi stimato alla valutazione clinica, gli esami strumentali non invasivi pre-operatori per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico non sono indicati in quanto non prevengono le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliorano il decorso clinico a breve e a lungo termine.	Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 2-.
4.4 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con scarsa capacità funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato gli esami strumentali non invasivi pre-operatori (TAC	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+.

coronarica e/o SPECT cardiaca e/o Ecostress cardiaco) per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, possono essere indicati al fine di migliorare la stratificazione del rischio, prevenire le complicanze cardiache perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine.	
Le evidenze disponibili sono, come già osservato di bassa qualità, per quanto risultino sostanzialmente concordi nel sostenere l'efficacia dei test di imaging non invasivi nell'individuare i pazienti con coronaropatia e migliorarne la prognosi a breve e lungo termine mediante rivascolarizzazione precoce. Dagli studi esaminati, il maggior beneficio di tali test si ha nei pazienti con alto profilo di rischio cardiologico, benchè asintomatici per coronaropatia, ed in tali pazienti può quindi trovare indicazione l'esecuzione di questi test. Nei pazienti a basso rischio, invece, considerato l'impatto ed il rischio di un trattamento improprio dei numerosi falsi positivi, nonché la sufficiente adeguatezza di una valutazione clinica, l'impiego di tali test non trova indicazione, benché non esistano evidenze di letteratura che ne dimostrino chiaramente un effetto deleterio.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Il valore dei test di imaging nella valutazione preoperatoria del paziente candidato ad endoarterectomia carotidea è tra gli aspetti che maggiormente beneficerebbero di studi clinici randomizzati ben condotti. Oltre a confrontare l'impatto in termini di complicanze perioperatorie e prognosi a lungo termine tra pazienti sottoposti a tali test e pazienti sottoposti alla sola valutazione clinica, tale impatto andrebbe valutato stratificando i pazienti in base al rischio pre-operatorio, basato sulla valutazione della capacità funzionale e sugli indici di rischio già validati in letteratura. Inoltre, una valutazione comparativa delle diverse metodiche di imaging dovrebbe essere condotta, in modo da poter privilegiare quella più sensibile, a parità di sensibilità, la più specifica, ed eventualmente la più competitiva in termini di costo-efficacia o la meno invasiva.	

Giudizioponderato	
Quesito PICO 3: Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione (P) la coronarografia pre-procedurale per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, con eventuale angioplastica coronarica, (I) rispetto alla mancata coronarografia pre-procedurale (C) previene le complicanze cardiovascolari e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (O)?	
Parte A: Qualità dell' evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Sono stati selezionati 4 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n. 3 Studi randomizzati (4 pubblicazioni)	Livello di evidenza
Studi Randomizzati controllati (n. 2)	
Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am CollCardiol* 2009; 54: 989–996.	1+
Illuminati G, Schneider F, Greco C, 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 VascEndovascSurg* 2015; 49: 366–374.	1+
Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010; 39: 139–145.	1+
McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2795–2804.	1+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

I tre studi randomizzati analizzati concordano nel mostrare, nei pazienti candidati ad intervento di endoarterectomia carotidea **(P)** un vantaggio significativo di un approccio basato sulla coronarografia preoperatoria di routine **(I)**, rispetto al loro impiego selettivo**(C),** in termini di prognosi a medio-lungo termine, ma non nel breve termine, e in particolare nel ridurre la prevalenza combinata di mortalità ed eventi avversi cardiovascolari **(O)**. Tale vantaggio non si estende tuttavia alla prevalenza di complicanze perioperatorie e post-operatorie. Inoltre, riguardo questo specifico quesito, occorre rilevare la scarsità di dati disponibili, in quanto gli studi analizzati, per quanto randomizzati, ben condotti e con basso rischio di bias, si caratterizzano per una scarsa numerosità campionaria, peraltro studiando una popolazione più ampia rispetto ai soli pazienti candidati a rivascolarizzazione carotidea. Infine, mancano studi di metanalisi e revisioni sistematiche in grado di fornire una validazione più ampia e generalizzata rispetto all'evidenza preliminare che si può inferire dai singoli studi.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi considerati sono rilevanti per la popolazione target, benché non ci sia una perfetta sovrapposizione con quella considerata nella PICO.
Come dianzi accennato, infatti, tali studi riguardano pazienti candidati ad interventi di chirurgia vascolare, tra cui quello di endoarterectomia carotidea. I risultati, perciò, sono solo parzialmente applicabili alla realtà clinica ai fini delle presenti Linee Guida.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Rischio di publication bias non valutabile (nessuna systematic review inclusa).

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il maggior beneficio della coronarografia preoperatoria di routine consiste, qualora i risultati dei due trial qui riportati fossero confermati, nel miglioramento della sopravvivenza a lungo termine del paziente e della riduzione di eventi avversi cardiovascolare nel corso della sua vita, dopo l'intervento di rivascolarizzazione carotidea.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Non riducendo il rischio post-operatorio immediato, la coronarografia di routine aggiungerebbe per tutti i pazienti, al rischio classico dell'intervento di endoarterectomia, i rischi procedurali della coronarografia stessa (soprattutto di sanguinamento del sito di accesso), per quanto esso sia esiguo ed in continua riduzione grazie all'evoluzione delle tecniche e al progredire dell'esperienza.

6. Impatto sui pazienti

L'esecuzione di un esame coronarografico rappresenta per il paziente un'ulteriore procedura invasiva che si aggiunge all'intervento e potrebbe comportare difficoltà nella sua accettazione, anche in ragione del rischio di complicanze. D'altra parte, se reso edotto della frequente associazione tra patologia carotidea e coronaropatia asintomatica, nonché dei rischi ad essa correlati, è possibile che l'opportunità di eseguire una coronarografia migliori la percezione di sicurezza e di controllo in cui viene pianificato ed eseguito l'intervento chirurgico.

7. Fattibilità

Il principale problema di fattibilità è legato ai costi e al carico di lavoro che comporterebbe per la struttura ospedaliera organizzare per ogni paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea un esame coronarografico. In questo senso, la valutazione di fattibilità varia grandemente a seconda del centro in cui viene condotto l'intervento.

8. Raccomandazioni

4.5 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con buona capacità funzionale e basso rischio cardiovascolare, la coronarografia preoperatoria non è indicata, in quanto non previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine.	Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-
4.6. Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione con scarsa capacitá funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato il Panel degli esperti suggerisce la valutazione interdisciplinare multispecialistica e la condivisione con il paziente in merito all'indicazione alla coronarografia e alla scelta tra coronarografia post-procedura carotidea o pre-procedura carotidea con concomitante eventuale angioplastica coronarica allo scopo di prevenire le complicanze cardiovascolari e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine.	Raccomandazione GPP

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

Gli studi randomizzati citati, pur con tutti i limiti del caso, negano la capacità della coronarografia preoperatoria di routine di incidere sul tasso di complicanze cardiovascolari post-operatorie, pertanto in questo senso tale approccio non può trovare indicazione. Per quanto riguarda il beneficio sulla prognosi a lungo termine, nonostante gli stessi studi sembrerino a favore di un approccio coronarografico di routine al paziente candidato ad intervento di rivascolarizzazione carotidea, con i limiti di una bassa numerosità campionaria, peraltro non perfettamente corrispondente alla popolazione di riferimento del PICO in oggetto, e dei bassissimi tassi di eventi avversi cardiovascolari registrati, sarebbe assolutamente prematuro raccomandare la coronarografia preoperatoria di routine in previsione dell'intervento in assenza di ulteriori dati. Essa può invece trovare indicazione, previa discussione collegiale, in casi selezionati in pazienti con un'aumentata probabilità pre-test di coronaropatia.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Risultano necessari studi clinici randomizzati più ampi sulla coronarografia preoperatoria di routine, possibilmente specifici per il setting carotideo, e sui rischi ad essa correlati in modo da poter condurre un'adeguata valutazione rischio/beneficio.

Giudizioponderato

Quesito PICO 4: **Nel paziente con stenosi carotidea candidata a rivascolarizzazione e con associata coronaropatia candidata a by pass aortocoronarico (P) la chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) (I) rispetto alla chirurgia *staged* (endoarterectomia carotidea prima e by pass aortocoronarico dopo o viceversa) (C) migliora il decorso clinico (O)?**

Parte A: Qualità dell' evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

Sono stati selezionati 2 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n. 2 Revisioni Sistematiche o Metanalisi	Livello di evidenza
Revisioni Sistematiche o Metanalisi (n.2)	
Chan JSK, Shafi AMA, Grafton-Clarke C, et al. Concomitant severe carotid and coronary artery diseases: a separate management or concomitant approach. J Card Surg 2019; 34: 803–813.	2+
Tzoumas A, Giannopoulos S, Texakalidis P, et al. Synchronous versus Staged Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Graft for Patients with Concomitant Severe Coronary and Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann VascSurg 2020; 63: 427-438.e1	2+

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

I due studi analizzati concordano nel mostrare, nei pazienti affetti da patologia carotidea critica e concomitante coronaropatia con impatto prognosticocon indicazione a rivascolarizzazione **(P),** risultati

peggiori a seguito di trattamento simultaneo**(I)**, rispetto al trattamento differito (staged)**(C),** in termini di mortalità e rischio di ictus **(O)**. Differiscono invece radicalmente nel riportare il rischio di infarto miocardico, che nel lavoro di **Chan et al** (2019) risulta maggiore con la rivascolarizzazione simultanea, mentre in quello di **Tzoumas et al.** (2020) con la rivascolarizzazione staged.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
La popolazione target degli studi in esame è completamente sovrapponibile a quella considerata nella PICO. Gli studi sono pertanto assolutamente rilevanti ai fini della PICO e i risultati sono direttamente applicabili alla realtà clinicaai fini delle presenti Linee Guida.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Il rischio di publication bias non è stato valutato dalle review incluse.	
B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
Il maggior beneficio consiste nell'ottimizzare la gestione del paziente affetto da due condizioni prognosticamente molto rilevanti e caratterizzate da una frequente concomitanza. La conferma della superiorità di un approccio di trattamento rispetto all'altro permetterebbe di prevenire eventi avversi cardiovascolari a breve e lungo termine, migliorando significativamente la prognosi del paziente.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
L'approccio staged, rispetto alla rivascolarizzazione concomitante, comporta tutti gli inconvenienti di una doppia procedura (doppia ospedalizzazione, doppia anestesia, etc.). Inoltre, comporta un ritardo, per quanto spesso non significativo, nel trattamento della seconda patologia.	
6. Impatto sui pazienti	
Un doppio intervento risulterebbe probabilmente più gravoso per il paziente rispetto ad una procedura unica. Sarà pertanto di cruciale importanza una corretta e completa informazione sui rischi e i benefici derivanti dalla scelta del timing del trattamento.	
7. Fattibilità	
A parte possibili inconvenienti derivanti da esigenze organizzative, non si rilevano particolari problematiche legate alla fattibilità dei due approcci.	
8. Raccomandazioni	
4.7. Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a by pass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente per la scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) oppure chirurgia staged, possibilmente preferendo la precedenza del by pass aortocoronarico se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è monolaterale e la precedenza dell'endoarterectomia carotidea se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è bilaterale oppure monolaterale con occlusione della carotide controlaterale.	Raccomandazione GPP
4.8. Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a by pass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente in merito alla scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella	Raccomandazione GPP

stessa seduta) oppure chirurgia staged preferendo la precedenza dell'endoarterectomia carotidea.	

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
Dagli studi analizzati dalle due metanalisi sopra citate non è possibile trarre indicazioni certe sul trattamento migliore dei pazienti affetti da concomitante carotidopatia e coronaropatia, eccetto quella di evitare, se possibile, il trattamento combinato. Anche su questo, tuttavia, le evidenze a supporto, per quanto riguardino un campione molto numeroso (67,953 e 44,895 pazienti rispettivamente) si basano su studi retrospettivi o prospettici osservazionali, discordano in ordine al rischio di infarto miocardico post-operatorio e contengono diversi bias dovuti all'eterogeneità del campione e delle patologie da trattare. Le indicazioni cliniche attuali, pertanto, non possono che basarsi sulle norme di Buona Pratica Clinica, constatata l'assenza di dati in letteratura in grado di stabilire quale condizione trattare per prima e con che tempismo.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Risultano necessari studi clinici randomizzati, anche su campioni numericamente piccoli, che confrontino l'approccio combinato con quello staged. Nel caso in cui si confermino i risultati degli studi qui analizzati, la validazione dell'approccio staged dovrà basarsi su studi osservazionali o, meglio, randomizzati, che confrontino l'approccio carotid-first con quello coronary-first, attualmente considerato preferibile.

Capitolo 5

Giudizio ponderato

Quesito PICO 1: Nel paziente con ictus ischemico/TIA (attacco ischemico transitorio) lo studio mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici entro 24 ore o prima possibile rispetto al mancato studio puó consentire l'inquadramento eziopatogenetico, la diagnosi di eventuale stenosi carotidea sintomatica e migliora il percorso diagnostico-terapeutico e il decorso clinico?

Quesito **PICO 2:** Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore lo studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici (TSA) per la diagnosi di stenosi carotidea rispetto al mancato studio migliora il decorso clinico?

Quesito **PICO 3:** Nel soggetto asintomatico l'uso dell'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica rispetto al non uso migliora il decorso clinico?

Quesito **PICO 4:** Nel paziente con stenosi carotidea l'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici, eventualmente completato con altro esame diagnostico non invasivo (angio-TC o angio-RM), é l'esame diagnostico da preferire all'angiografia dei tronchi sovra-aortici per la scelta terapeutica e per migliorare il decorso clinico?

Quesito **PICO 5:** Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler TSA l'approccio multiparametrico (rapporto tra ACI-PSV e ACC-PSV, velocità di flusso pre-stenosi e post-stenosi, caratterizzazione morfologica) rispetto all'approccio monoparametrico velocimetrico migliora la valutazione del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico?

Quesito **PICO 6:** Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica ed asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione l'indagine mediante neuroimmagine (Tomografia Computerizzata – TC oppure Risonanza Magnetica – RM dell'encefalo) rispetto alla mancata indagine mediante neuroimmagine migliora il percorso diagnostico terapeutico e il decorso clinico?

Quesito **PICO 7:** Nel paziente con stenosi carotidea candidato a intervento di rivascolarizzazione la valutazione del circolo intracranico con Doppler transcranico (DTC) rispetto alla mancata valutazione migliora la stima del rapporto rischio/beneficio dell'intervento e il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? *Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.*	
Sono stati selezionati 33 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n.15 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n.14 Studi di Coorte n. 4 Parere degli esperti	Livello di evidenza
Revisioni Sistematiche, Metanalisi o trial clinici randomizzati (n. 15)	
JM Wardlaw, FM Chappell, M Stevenson et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technology Assessment 2006. Vol 10: 30 .	2++
Kamtchum-Tatuene J, Noubiap JJ, Wilman AH et al. Prevalence of High-Risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. JAMA Neurol 2020 Vol 77(12): 1–12	2++
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 Vol 367(9521): 1503-12.	2++
Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8. PMID: 7723155.	1++
De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S et al. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. Stroke 2015; Vol 46(12): 3423-36	2++
Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. 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. Vol 41(6): 962-72	2++
Finn C, Giambrone AE, Gialdini G et al. The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; Vol 26(7):1594-1601.	2+
Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, Huston J 3rd. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):165-74.	2++
Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011 Vol 41(5): 607-24	2++
Volpi S, Ali JM. Is carotid screening redundant for patients undergoing coronary artery bypass grafting? J Card Surg 2020 Vol 35(9): 2297-2306	2++
Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests--individual patient data meta-analysis. Radiology 2009 Vol 251(2): 493-502	2++
Rudolph C, Eldrup N. Asymptomatic carotid stenosis and concomitant silent brain infarctions. Vascular 2020; Vol 28(1):7-15.	2+
Baradaran H, Al-Dasuqi K, Knight-Greenfield A, Giambrone A, Delgado D, Ebani EJ, Kamel H, Gupta A. Association between Carotid Plaque Features on CTA and Cerebrovascular Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Dec;38(12):2321-2326	2++
Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013 Nov;44(11):3071-7.	2+
Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial Doppler Ultrasound Detection of Microemboli as a Predictor of Cerebral Events in Patients with Symptomatic	2++

and Asymptomatic Carotid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Nov;52(5):565-580	
Studi di Coorte o Caso controllo(n.14)	
Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ et al. Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. JAMA Neurol 2020. Vol 77(9): 1110-1121	2++
Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. Stroke 2004; Vol 35(11):2477-2483.	2++
Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. J Vasc Surg 2009; Vol 49(4):902-909.	2++
Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003 May;227(2):522-8.	2++
Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2010 Jul;9(7):663-71	*2++*
Truijman MT, de Rotte AA, Aaslid R, van Dijk AC, Steinbuch J, Liem MI, Schreuder FH, van der Steen AF, Daemen MJ, van Oostenbrugge RJ, Wildberger JE, Nederkoorn PJ, Hendrikse J, van der Lugt A, Kooi ME, Mess WH; Plaque at RISK Study. Intraplaque hemorrhage, fibrous cap status, and microembolic signals in symptomatic patients with mild to moderate carotid artery stenosis: the Plaque at RISK study. Stroke. 2014 Nov;45(11):3423-6.	*2-*
Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. Neurology 2016. Vol 86(6): 498-504.	3
Columbo JA, Zwolak RM, Arous EJ et al. Variation in Ultrasound Diagnostic Thresholds for Carotid Stenosis in the United States. Circulation 2020 Vol 141(12): 946-9531	2-
Moreau F, Asdaghi N, Modi J et al. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. Cerebrovasc Dis Extra 2013; Vol 3(1):130-136.	2+
Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F et al. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. J Vasc Surg 2012; Vol 55(6):1611-167.	3
Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, Eikelboom BC. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000 Mar;19(3):226-32	3
Keunen R, Nijmeijer HW, Tavy D, Stam K, Edelenbosch R, Muskens E, Bruijninckx C, Sier H. An observational study of pre-operative transcranial Doppler examinations to predict cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomies. Neurol Res. 2001 Sep;23(6):593-8	*3*
Barlinn K, Floegel T, Kitzler HH, Kepplinger J, Siepmann T, Pallesen LP, Bodechtel U, Reichmann H, Alexandrov AV, Puetz V. Multi-parametric ultrasound criteria for internal carotid artery disease-comparison with CT angiography. Neuroradiology. 2016 Sep;58(9):845-51	*2+*
Arous EJ, Judelson DR, Malka KT, Wyman AS, Simons JP, Aiello FA, Arous EJ, Schanzer A. Carotid Duplex Velocity Criteria Recommended by the Society of Radiologists in Ultrasound and Endorsed by the Intersocietal Accreditation Commission Lack Predictive Ability for Identifying High-Grade Carotid Artery Stenosis. Ann Vasc Surg. 2019 Nov;61:227-232	*2+*
Parere degli esperti (n. 4)	
LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 Vol 161(5): 356-62	4

Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Comparing Vessel Imaging: Noncontrast Computed Tomography/Computed Tomographic Angiography Should Be the New Minimum Standard in Acute Disabling Stroke. Stroke 2016 Vol 47(1): 273-81	4
von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong LK, Yasaka M; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012 Mar;43(3):916-21	4
Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E; Society of Radiologists in Ultrasound. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. Ultrasound Q. 2003 Dec;19(4):190-8.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? *Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.*	
Gli studi sono coerenti ad eccezione del lavoro di Columbo et al per cui nella raccomandazione è stata formulata una specifica riguardo ai protocolli ed all'esperienza necessaria per eseguire l'esame di ecocolorDoppler	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? *Ad esempio, gli studi:* *• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?* *• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?* *• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?* *• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*	
Gli studi sono estremamente rilevanti (includendo comparatori simili alla domanda chiave) utilizzando in generale un confronto diretto	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? *Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.*	
La maggior parte delle review incluse che ha valutato il rischio di publication bias non ha riscontrato evidenti asimmetrie nei funnel plots.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni *Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.*	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? *Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
PICO 1: Permettere una più rapida esecuzione di EAC e STC in casi selezionati, PICO 2: Ridurre il numero di esami e di interventi chirurgici non necessari prima della procedura di rivascolarizzazione cardiaca PICO 3: Selezionare i pazienti più adatti a EAC profilattica, PICO 4 Identificare con accuratezza la presenza di una stenosi carotidea meritevole di approccio chirurgico PICO 5: Permette di ottenere una valutazione più affidabile del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico PICO 6: Permettere una selezione più accurata dei pazienti candidabili a trattamento operativo della stenosi carotidea PICO 7: Fornisce utili informazioni per una migliore stima rischio/beneficio del trattamento	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? *Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.*	
PICO 1-2-3: Nessun danno diretto (metodica non invasiva). Danno indiretto causato dall'esecuzione di interventi chirurgici non necessari	

PICO 4: Nessun danno diretto per l'ecoTSA, reazione avversa al mezzo di contrasto, nefrotossicità indotta dal mezzo di contrasto per angio-TC ed angio-RM con mdc, radiazioni ionizzanti per angio-TC, reazioni claustrofobiche per angio-RM PICO 5: Nessun danno diretto (metodica non invasiva). PICO 6: Reazione avversa al mezzo di contrasto, reazioni claustrofobiche PICO 7: Nessun danno diretto (metodica non invasiva).	
6. Impatto sui pazienti *Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?* *Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).* *Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?*	
Intervento accettabile per pazienti e familiari	
7. Fattibilità *L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?* *Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?* *Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.*	
PICO 1-2-3: Fattibile a livello nazionale con facile applicabilità PICO 4: Fattibile a livello nazionale con facile applicabilità per l'ecoTSA, discretamente fattibile a livello nazionale con alcune difficoltà nella sua applicabilità soprattutto in contesti di urgenza per angio-TC, difficilmente fattibile a livello nazionale ad eccezione di alcuni centri specializzati in particolar modo in contesti di urgenza per angio-RM PICO 5: Fattibile a livello nazionale con facile applicabilità PICO 6: Alcune problematiche di fattibilità a livello nazionale PICO 7: Discretamente fattibile, facilmente attuabile ma attualmente non tutti i centri nazionali utilizzano il DTC come metodica diagnostica,	
8. Raccomandazioni	
Raccomandazioni relative alla PICO 1	
5.1 Nel paziente con ictus ischemico/TIA é raccomandato lo studio mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici entro 24 ore o prima possibile per un corretto in quadramento eziopatogenetico e per consentire la diagnosi di eventuale stenosi carotidea sintomatica il cui trattamento prima possibile medico e, qualora indicato, chirurgico migliora il decorso clinico	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++***
Raccomandazione relativa alla PICO 2	
5.2 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore il Panel degli esperti ritiene opportuna l'esecuzione di un esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea nei pazienti con profilo di rischio cerebro-vascolare non trascurabile quali pazienti con età avanzata e/o precedente diagnosi di stenosi carotidea e/o pregresso evento ischemico cerebrovascolare	***Raccomandazione GPP***
Raccomandazione relativa alla PICO 3	
5.4 Lo studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica non è raccomandato nella popolazione in generale e nei soggetti asintomatici per evento cerebrovascolare con basso rischio cardio-cerebro-vascolare	***Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 2+)***
5.5 Il Panel degli esperti suggerisce che lo studio EcoColoDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica possa essere indicato nei soggetti asintomatici con alto rischio cardio-cerebro-vascolare quali pazienti con arteriopatia in altri distretti, coronaropatici,	***Raccomandazione GPP***

soggetti di età superiore a 65 anni con più di un fattore di rischio aterotrombotico	
Raccomandazione relativa alla PICO 4	
5.6 Nel paziente con stenosi carotidea l'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato quale esame diagnostico di primo livello ai fini della scelta terapeutica da preferire all'angiografia dei tronchi sovra-aortici in quanto migliora il decorso clinico, a patto che sia effettuato da personale esperto e nel rispetto di parametri validati, eventualmente completato con altro esame diagnostico di secondo livello non invasivo (angio-TC o angio-RM) in caso di diagnosi dubbia o non esaustiva con il solo EcoColorDoppler in merito alla definizione del grado di stenosi e/o delle caratteristiche morfologiche o compositive della placca ateromasica.	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++***
Raccomandazione relativa alla PICO 5	
5.7 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici l'approccio multiparametrico (rapporto tra ACI-PSV e ACC-PSV, velocità di flusso pre-stenosi e post-stenosi, caratterizzazione morfologica) è indicato in quanto rispetto all'approccio monoparametrico velocimetrico migliora la valutazione del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico.	***Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++***
5.8 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici il Panel degli esperti suggerisce di utilizzare criteri multiparametrici da validare all'interno del proprio laboratorio. **I criteri multi parametrici suggeriti per una stenosi uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) sono:** • **VPS soglia (velocità di picco sistolico): >230 cm/s** • **VPS post-stenosi: ≥50cm/sec** • **VFD (velocità di fine diastole): >100 cm/sec** • **Rapporto VPS ACI/VPS ACC: >4** • **Flusso pre-stenosi: possibile riduzione della velocità nella componente diastolica** • **Flusso post-stenosi: alterato** • **Attivazione di circoli collaterali: è possibile l'inversione di flusso dell'a. oftalmica, inversione di flusso dell'arteria cerebrale anteriore, attivazione della a. comunicante posteriore.**	***Raccomandazione GPP***
Raccomandazione relativa alla PICO 6	
5.9 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione di una neuroimmagine (TC o RM dell'encefalo) tenendo conto che la RM dell'encefalo risulta essere più sensibile e specifica in caso di TIA e minor stroke, in quanto l'esecuzione rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico	***Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++***
5.10 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata l'esecuzione di una neuroimmagine TC o RM dell'encefalo per la diagnosi di eventuali precedenti ischemie cerebrali remote o silenti la cui presenza depone a favore di un maggior beneficio della rivascolarizzazione rispetto alla sola terapia medica ottimale e comunque l'esecuzione	***Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+***

rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico.	
Raccomandazione relativa alla PICO 7	
5.11 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata la valutazione del circolo intracranico con Doppler transcranico per la registrazione di segnali microembolici omolaterali al fine di migliorare la stima del rapporto rischio/beneficio dell'intervento che mostra beneficio aumentato in caso di presenza di segnali e quindi al fine di migliorare il decorso clinico.	***Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+***
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Premettendo che la revisione della letteratura ha permesso si considerare per questo giudizio ponderato solo paper di elevato valore scientifico-metodologico, Il Panel ha deciso di attribuire una raccomandazione forte nei casi è stato possibile stabilire con certezza che l'intervento proposto fosse superiore (o inferiore) al comparatore. Nei casi in cui l'intervento proposto mostrava un beneficio rispetto al comparatore, ma senza una uniformità di giudizio tra i vari lavori pubblicati, è stata attribuita una raccomandazione debole. Il GPP è stato utilizzato per sottolineare elementi che il Panel vorrebbero fossero presi in considerazione nel processo di decision making, pur in assenza di una letteratura univoca di riferimento, per i quali non è stato possibile formulare delle raccomandazioni.	
9. Raccomandazioni per la ricerca *Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.*	
5.3 (Relativa alla PICO 2) Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore è raccomandato effettuare studi sull'utilità dell'esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la valutazione del rischio di ictus perioperatorio. **5.12 (Relativa alla PICO 7) Nel paziente con stenosi carotidea candidato a intervento di rivascolarizzazione si raccomanda di effettuare ulteriori studi sull'utilità del Doppler transcranico in merito a:** **a) il maggior rischio di danno da riperfusione cerebrale dopo intervento di rivascolarizzazione;** **b) la richiesta di shunt temporaneo intraluminale durante endoarterectomia carotidea basandosi su test di compressione e test di reattività alla CO_2;** **c) il maggior beneficio dall'intervento di rivascolarizzazione in caso di stenosi carotidea sintomatica di grado lieve-moderato e con segnali microembolici cerebrali omolaterali.**	

Capitolo 6

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 1:Nel paziente sottoposto ad intervento di endoarterectomia carotidea l'anestesia locale o locoregionale rispetto all'anestesia generale o rispetto all'anestesia generale a paziente collaborante migliora il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell' evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
Sono stati selezionati lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n. 4 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n. 4 Studi randomizzati n. 6 Studi osservazionali o case series	Livello di evidenza
Revisioni Sistematiche o Metanalisi (n. 4)	
Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;(12):CD000126.	1++

Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000126.	1-
Harky, Amer, Jeffrey Shi Kai Chan, Thompson Ka Ming Kot, Dilan Sanli, Rashad Rahimli, Zlatka Belamaric, Marcus Ng, et al. «General Anesthesia Versus Local Anesthesia in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis.» J Cardiothorac Vasc Anesth 34, n. 1 (gennaio 2020): 219–234.	1+
Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Meta-analysis and trial sequential analysis of local vs. general anaesthesia for carotid endarterectomy. Anaesthesia. 2018;73:1280-1289.	1+
Studi Randomizzati controllati (n.4)	
GALA Trial Collaborative Group, 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	1++
Luchetti M, Canella M, Zoppi M, Massei R. Comparison of regional anesthesia versus combined regional and general anesthesia for elective carotid endarterectomy: a small exploratory study. Reg Anesth Pain Med. 2008;334:340-5.	1-
Takolander R, Bergqvist D, Hulthen UL, et al. Carotid artery surgery. Local versus general anaesthesia as related to sympathetic activity and cardiovascular effects. Eur J Vasc Surg 1990;4:265–270.	1-
Szabó P, Mayer M, Horváth-Szalai Z, et al. Awake Sedation With Propofol Attenuates Intraoperative Stress of Carotid Endarterectomy in Regional Anesthesia. Ann Vasc Surg. 2020;63:311-318.	1-
Studi osservazionali o case series (n.6)	
Marinò V, Aloj F, Vargas M, et al. Intraoperative Neurological Monitoring With Evoked Potentials During Carotid Endarterectomy Versus Cooperative Patients Under General Anesthesia Technique: A Retrospective Study. J Neurosurg Anesthesiol. 2018;303:258-264.	2-
Bevilacqua, Sergio, Stefano Romagnoli, Francesco Ciappi, Chiara Lazzeri, Sandro Gelsomino, Carlo Pratesi, e Gian Franco Gensini. «Anesthesia for Carotid Endarterectomy: The Third Option. Patient Cooperation during General Anesthesia.» Anesthesia and Analgesia 108, n. 6 (giugno 2009): 1929–36.	3
Mracek J, Kletecka J, Holeckova I, et al. Patient Satisfaction with General versus Local Anesthesia during Carotid Endarterectomy. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2019;80:341-344.	2-
Coppi G, Moratto R, Ragazzi G, et al. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. J Cardiovasc Surg. 2005;464:431-6.	2-
Baldinelli F, Pedrazzoli R, Ebner H, Auricchio F. Asleep-awake-asleep technique during carotid endarterectomy: a case series. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;24:550-4.	3
Marcucci G, Siani A, Accrocca F, et al. Preserved consciousness in general anesthesia during carotid endarterectomy: a six-year experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:601-5.	3

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati e le metanalisi che sono state condotte in questi anni, sono coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati non riescono a dimostrare, nei pazienti operati di endoarterectomia carotidea **(P)** la superiorità di un tipo di anestesia **(I)**, locoregionale, generale o generale a paziente collaborante **(C)** nel determinare i migliori outcome in termini di ictus, mortalità ed infarto perioperatori **(O)**.

La maggior parte degli studi analitici mettono a confronto anestesia generale ed anestesia locoregionale. Molti meno dati sono stati registrati per quanto riguarda l'anestesia generale a paziente collaborante. Dato che quest'ultima ha caratteristiche a ponte con entrambe i tipi standard e più conosciuti di anestesia e che nessuno di questi ha dimostrato un reale vantaggio rispetto all'altro, le conclusioni degli studi che li riguardano sono generalizzabili a tutti e tre le modalità.

In particolare spicca tra gli studi randomizzati lo **studio GALA (2008)**, nel quale furono reclutati 3526 pazienti con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica: 1753 soggetti sottoposti ad intervento di EAC con AG, mentre i restanti 1773 con ALR. L'outcome primario dello studio era rappresentato dall'evenienza di ictus, infarto miocardico o morte nel periodo compreso tra la randomizzazione e 30 giorni dopo l'intervento. Non furono osservate a questo proposito differenze significative tra le due modalità di anestesia sia per quanto riguarda l'outcome combinato di incidenza di ictus, infarto miocardico e morte (4.8% nella generale vs 4.5% nella locale), né per quanto riguarda la qualità di vita o i tempi di degenza.

La metanalisi **Cochrane (2013)** eseguita su soli 14 studi randomizzati era costruita per una quota preponderante (79,1%) proprio sui pazienti arruolati nel GALA. Anche quest'ultima confermò che la percentuale di malati colpiti da ictus o che morirono a causa dell'intervento di EAC nei due bracci dello studio non erano significativamente diverse. Dette pertanto come implicazione per la pratica clinica che pazienti e chirurghi potevano scegliere liberamente il tipo di anestesia che ritenevano più opportuno per la situazione clinica e la loro preferenza.
Dall'epoca della stesura delle precedenti linee guida sono state pubblicate altre due metanalisi sull'argomento. Queste ultime, pur confermando, come la precedente, che gli studi randomizzati non sono conclusivi rispetto al quesito iniziale, aggregano i risultati derivanti anche dagli studi non randomizzati che non erano stati invece considerati nella revisione cochrane (2013) a differenza della precedente **Cochrane (2008)** che invece comprendeva anche questi ultimi arrivando a simili conclusioni.
A questo proposito la revisione di **Harky A, et al (2019)**, su 152376 pazienti arruolati in studi sia randomizzati che non randomizzati, ha dimostrato delle piccole ma significative differenze a favore dell'anestesia locale per quanto riguarda l'incidenza di ictus, morte ed eventi miocardici postoperatori. Nonostante il fatto che queste differenze rilevate negli studi non randomizzati possano essere attribuite a bias, come riportano gli stessi autori della metanalisi, ciò potrebbe essere di stimolo ad effettuare ulteriori studi randomizzati, condotti in modo sistematico su campioni maggiori.
Anche la revisione di **Hajibandeh S, et al. (2018)** su 58212 pazienti arruolati in studi randomizzati e non arriva a simili conclusioni, postulando che la mancata dimostrazione di superiorità dell'anestesia locoregionale rispetto alla generale negli studi randomizzati potesse essere dovuta alla mancanza di potere statistico dello studio.
Per quanto riguarda l'anestesia generale a paziente collaborante, esistono ad oggi 1 studio randomizzato su un piccolo campione di pazienti (**Luchetti M, et al. 2008**) che confronta quest'ultima tecnica associata alla ALR confrontata con l'ALR da sola, 1 studio retrospettivo che la compara con l'AG (**Marinò V, et al.2018**), ed un altro studio comparativo non randomizzato eseguito su 533 pazienti consecutivi confrontati con un analogo campione storico trattato in ALR (**Coppi G, et al 2005**). Sono disponibili anche altri 3 studi fatti su serie di pazienti trattati con questo tipo di metodica. Nel complesso in letteratura sono stati pubblicati ad oggi 1559 casi trattati con questa modalità. Questo tipo di anestesia, peraltro molto diffusa in Italia, è effettuata con metodiche diverse nei vari centri che l'hanno presentata. Indipendentemente da ciò la caratteristica in comune è che il paziente, intubato in anestesia generale, viene superficializzato dall'ipnosi durante la fase del clampaggio della carotide in modo da rendere possibile la valutazione clinica della sua risposta motoria alla chiamata. Per questa tecnica, sono state spesso documentate l'ottima soddisfazione sia da parte del paziente che del chirurgo (**Bevilacqua S, et al. 2008**). È stato supposto che essa potrebbe unire i vantaggi delle due tecniche anestesiologiche convenzionali, minimizzandone gli svantaggi. Inoltre la sedoanalgesia comunque mantenuta anche durante la superficializzazione del paziente, presenta la potenzialità di ridurre, rispetto all'ALR, lo stress psicologico e chirurgico dell'intervento nel rispetto del mantenimento di una emodinamica favorevole. Nelle sopracitate serie di pazienti pubblicate in letteratura l'incidenza di complicanze sia neurologiche che cardiache è in linea con quelle documentate nei grossi studi prima citati a proposito dei tipi di anestesia convenzionale.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO.
Le popolazioni di pazienti inserite sono in tutto sovrapponibili a quelle a cui si fa riferimento nella PICO, i risultati considerati sono diretti e direttamente traslabili alla realtà clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

La review di Harky ha trovato un basso rischio di publication bias basandosi sulla simmetria del funnel plot per la mortalità a 30 giorni.

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il maggior beneficio deriva dal fatto che, in assenza di chiare differenze tra i vari tipi di anestesia e la bassa incidenza di complicanze documentabili per ciascun tipo di anestesia, ciascuna equipe potrà continuare ad usare con serenità il tipo di anestesia e di monitoraggio con il quale ha maggior confidenza ed esperienza scegliendo la metodica più adatta alla situazione clinica ed alla preferenza del malato.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Nessuno

6. Impatto sui pazienti

L'intervento raccomandato ha notevole impatto sui pazienti nel momento che ciascun centro è in grado di sviluppare una strategia che tenda a limitare al minimo le complicanze.
I pochi studi esaminati che si riferiscono alla preferenza del paziente per ciascun tipo di anestesia indicano una accettabilità molto elevata per tutti i tipi di anestesia, anche se la preferenza del malato sembrerebbe maggiore per l'anestesia generale rispetto a quella locoregionale (**Mracek J, et al. 2019**), ed in quest'ultima qualora un certo grado di sedo-analgesia venga aggiunto alla tecnica regionale (**Szabó P, et al. 2020**).
Questo potrebbe essere il motivo degli ottimi risultati in termini di confort del paziente per l'anestesia generale a paziente collaborante in cui una sedazione ancor più profonda si associa alla soppressione degli stimoli algogeni.

7.Fattibilità

I tre tipi di anestesia considerati dalle presenti linee guida sono già abitualmente eseguiti in tutto il contesto nazionale. Qualunque Struttura di Chirurgia Vascolare può continuare ad adottarli senza problemi, nel rispetto delle direttive esistenti in ogni realtà sanitaria, con un vantaggioso rapporto rischio/beneficio. Non è necessario reperire risorse finanziare, umane, o di qualsiasi altro genere, che non siano quelle già necessarie per il regolare svolgimento delle succitate strutture.

8. Raccomandazioni

6.1 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandata l'anestesia loco-regionale oppure l'anestesia generale con monitoraggio cerebrale strumentale e eventuale shunt selettivo temporaneo intraluminale intraoperatorio o con shunt di routine temporaneo intraluminale intraoperatorio oppure l'anestesia generale a paziente collaborante, tenendo conto dell'esperienza del centro e degli operatori e inoltre della preferenza e delle condizioni del paziente.	Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 1++
6.2 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per stimare le preferenze e i relativi gradi di soddisfazione del paziente riguardo al tipo di anestesia effettuata: loco-regionale, generale oppure generale a paziente collaborante.	Raccomandazione per la ricerca

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione
La forza della raccomandazione deriva dalla alta qualità delle metanalisi e degli studi randomizzati esplorati. Anche se rimane il dubbio sulla possibilità di trovare qualche lieve differenza significativa con l'aggiunta di nuovi studi randomizzati effettuati su campioni più ampi.
Dato cheL'AG a paziente collaborante, si può considerare come una delle tante varianti di tecnica esistenticon caratteristiche a ponte tra AG ed ALR, le conclusioni valide per le tecniche standard possono essere estese anche a questa tecnica che ha dimostrato comunque negli studi specifici di essere associata ad un tasso di complicanze molto basso ed in linea con i dati di letteratura attuali ed è inoltre caratterizzata da un alto confort per il malato, comparabile con quello dell'anestesia generale pur permettendo a differenza di questa il monitoraggio neurologico clinico.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Vista la differenza con la quale le varie tecniche sia di AG, sia standard che a paziente collaborante, che di ALR sono effettuate nel mondo reale, uno spunto per la ricerca potrebbe essere quellovolto a capire nelle singole tecniche quali standardizzazioni possano essere utili a rendere ciascuna tecnica più efficace in termini di risultati e di accettabilità da parte del paziente.

Nonostante l'alta qualità degli studi randomizzati e le metanalisi su questo condotti lasci trasparire l'equivalenza delle tecniche anestetiche, le metanalisi fatte su studi osservazionali lascerebbero ipotizzare un outcome migliore per l'anestesia locoregionale. Ulteriori studi randomizzati o anche osservazionali con gruppi ben accoppiati mediante score di propensione sono comunque da suggerire per arrivare ad una conclusione definitiva ed adeguata alle tecnologie attuali.

Per quanto riguarda l'anestesia generale a paziente collaborante, questa di fatto è stata comparata con le altre tecniche convenzionali di anestesia soltanto all'interno di studi monocentrici piccoli e di piccole serie di casi. Studi multicentrici con campioni più numerosi potrebbero essere utili a capire il reale valore di questa metodica rispetto alle altre.

Vista l'esiguità dei dati pubblicati, è anche suggerito tra le raccomandazioni di curare maggiormente l'aspetto del confort del paziente e di effettuare ulteriori studi multicentrici per meglio stimare le preferenze e i relativi gradi di soddisfazione riguardo ai vari tipi di anestesia effettuati.

Giudizio ponderato

Quesito PICO 2:Nel paziente sottoposto ad intervento di endoarterectomia carotidea il monitoraggio cerebrale clinico rispetto al monitoraggio cerebrale strumentale migliora il decorso clinico?

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi ?

Sono stati selezionati 8 lavori corrispondenti alle PICO. In dettaglio: n.6 RevisioniSistematiche o Metanalisi n.2 Studi di Coorte	**Livello di evidenza**
RevisioniSistematiche o Metanalisi (n. 6)	
Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 23;2014(6):CD000190.	2-
Guay J, Kopp S. Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2013;60:266-79.	2+
Chang R, Reddy RP, Sudadi S, et al. Diagnostic accuracy of various EEG changes during carotid endarterectomy to detect 30-day perioperative stroke: A systematic review. ClinNeurophysiol. 2020;131:1508-1516.	2+
Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2015;72:73-80.	2+
Udesh R, Natarajan P, Thiagarajan K, et al. Transcranial Doppler Monitoring in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Ultrasound Med. 2017;36:621-630.	2+
Thirumala PD, Thiagarajan K, Gedela S, Crammond DJ, Balzer JR. Diagnostic accuracy of EEG changes during carotid endarterectomy in predicting perioperative strokes. J ClinNeurosci. 2016;25:1-9.	2+
Studi di Coorte (n.2)	
Malcharek MJ, Ulkatan S, Marinò V, et al. Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. ClinNeurophysiol. 2013;124:1025-30.	2-

Thirumala PD, Natarajan P, Thiagarajan K, et al. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. Neurol Res. 2016;38:698-705.	2-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati sono coerenti nelle loro conclusioni. Pur presentando sensibilità diverse sono coerenti nel dire che nessun metodo è sensibile come quello clinico e nello stesso tempo non fanno emergere una metodica come più attendibile rispetto ad un'altra.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi esaminati e le metanalisi che sono state condotte in questi anni, sono coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati non riescono a dimostrare, nei pazienti operati di endoarterectomia carotidea (P) la superiorità di un tipo di monitoraggio (I), clinico o strumentale di qualsiasi tipo (C) nel determinare i migliori outcome in termini di ictus, mortalità ed infarto perioperatori (O).
La maggior parte degli studi analitici mettono a confronto il monitoraggio clinico, che è considerata la metodica di riferimento, con gli altri monitoraggi strumentali.
Mentre è universalmente riconosciuto al monitoraggio clinico sensibilità e specificità vicine al 100% nell'identificare un potenziale deficit neurologico, qualsiasi metodica strumentale ha caratteristiche inferiori.
Per quanto riguarda **l'elettroencefalografia (EEG)** una metanalisi condotta da **Guay J, et al (2013)** su un totale di 742 pazienti ha dimostrato per l'EEG, sensibilità del 70% e specificità del 96% nell'intercettare episodi di ischemia cerebrale durante EAC.
Una più recente metanalisi condotta da **Thirumala PD, et al. (2016)** effettuata su un solo studio randomizzato e diversi altri studi di coorte, retrospettivi e prospettici, aggregando i dati di 8765 pazienti ha trovato per l'EEG una sensibilità ancora minore 52%, che a giudizio degli autori preclude la possibilità di utilizzare questa modalità di monitoraggio come unico metodo di controllo durante il clampaggio per la EAC.
A simili conclusioni arriva anche un'altra metanalisi simile effettuata da **Chang R, et al (2020)** ancor più recentemente e che considera per l'EEG in corso di EAC sensibilità 46% e specificità 86%.
Per quanto riguarda i **potenziali evocati somatosensoriali (PESS)** una metanalisi condotta da Nwachuku EL, et al (2015) pur comprendendo solo studi di coorte retrospettivi e prospettici, conclude che i PESS hanno una sensibilità del 58% ed una specificità del 91% nell'identificare la necessità di inserire selettivamente lo shunt in corso di EAC con una percentuale di falsi negativi dello 0,6%.
I potenziali evocati motori (PEM) sono stati indagati in alcuni studi come utile aggiunta ai PESS per aumentarela sensibilità di questo metodo di monitoraggio. Infatti, in uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo su 600 pazienti sottoposti a EAC con entrambi i metodi di monitoraggio il metodo PEM è riuscito ad identificare un 1,5% di pazienti a rischio di ipoperfusione che i PESS non erano riusciti ad identificare (**Malcharek MJ, et al**.).
Per quanto riguarda la **stump pressure**, la già citata metanalisi di Guay J, ha riportato per questo metodo una sensibilità del 75% ed una specificità del 88%.9 Ancor più recentemente è stata pubblicata un'altra metanalisi che ha concluso che la SP da sola, indipendentemente dall'intervallo di pressione che venga scelto, non è un parametro affidabile per ridurre l'incidenza di TIA, ictus e morte durante EAC (**KordzadehA, et al. 2020**).
Dall'ultima stesura delle linee guida è stato pubblicato un solo studio randomizzato su un campione piccolo di malati che confronta l'uso dello shunt di principio con quello selettivo guidato dalla SP minore di 40mmHg. Anche se l'autore conclude che non ci sono differenze significative tra le due strategie, questo studio non aggiunge dati utili ai fini dell'argomento che stiamo trattando (**Aburahma AF, et al. 2010**).
la metanalisi di Guay J, riporta per il **doppler transcranico (DCT)** una sensibilità del 81% ed una specificità del 92% nell'intercettare una riduzione critica di perfusione cerebrale in studi in cui il TCD era usato in parallelo al monitoraggio clinico nel paziente sveglio sottoposto ad anestesia locoregionale. Una recente revisione della letteratura ha registrato per il DTC sensibilità del 56% e specificità del 72,7% sia per quanto riguarda l'intercettazione delle variazioni di velocità nell'arteria cerebrale media che nell'individuazione dei segnali microembolici (Udesh R, et al. 2016).
Per la saturimetria cerebrale misurata a livello frontale, **Guay J, et al (2013)** ha riportato per questo metodo una sensibilità del 74% ed una specificità del 82%.
Una revisione Cochrane conclude in modo ampio, che non vi è alcuna prova affidabile al momento a

sostegno dell'uso selettivo dello shunt e che nei pazienti trattati in anestesia generale, ci sono ancora poche prove a sostegno dell'uso di una forma di monitoraggio strumentale rispetto a un'altra. Sono pertanto necessari molti più dati per arrivare a qualsiasi conclusione (**Chongruksut W, et al**.).
Alcuni studi hanno suggerito che l'associazione di più modalità diagnostiche insieme possa migliorare la sensibilità della strategia scelta. Oltre al già citato studio di **Malcharek MJ, et al. 2013**, fatto associando PESS a PEM, un altro studio retrospettivo osservazionale su 1165 pazienti ha suggerito che l'uso combinato di PESS ed EEG aumenta la sensibilità rispetto all'uso esclusivo dell'uno o dell'altro metodo (**Thirumala PD, et al.**). Si tratta comunque sempre di studi osservazionali e condotti su campioni troppo piccoli per poter trarre delle conclusioni certe. Ciononostante, la poca sensibilità offerta singolarmente da ciascuno dei metodi strumentali considerati, farebbe propendere verso la scelta di un approccio multimodale soprattutto nel caso in cui la strategia chirurgica scelta sia proprio quella dell'inserimento selettivo dello shunt su indicazione del monitoraggio strumentale.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

La review di Nwachuku non ha riscontrato publication bias applicando il Deek Funnel Plot for log Diagnostic Odds Ratio (p=0.89).

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il maggior beneficio che i pazienti avranno dall'intervento proposto deriva dal fatto che, in relazione alla bassa sensibilità di ciascun metodo scelto per il monitoraggio, ciascuna equipe sarà incoraggiata a sviluppare strategie di monitoraggio il più possibile sensibili singole o multimodali allo scopo di migliorare il più possibile le proprie performance e limitare le complicanze neurologiche postoperatorie.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

L'intervento proposto non è capace di determinare nessun danno rispetto a quanto attualmente in uso.

6. Impatto sui pazienti

L'intervento raccomandato ha impatto sui pazienti in quanto ciascun centro ha la possibilità di continuare a sviluppare una strategia volta a limitare al minimo le complicanze neurologiche.

7.Fattibilità

Nonostante alcune metodiche di monitoraggio strumentale siano complesse e necessitino di capacità tecniche specifiche, altre sono estremamente semplici ed utilizzabili da chiunque dopo breve periodo di training. In ogni caso il monitoraggio clinico diretto è utilizzabile da chiunque a patto che venga scelta una strategia di anestesia che mantenga la collaborazione del malato.
L'intervento è al momento già abitualmente eseguito in tutto il contesto nazionale. Qualunque Struttura di Chirurgia Vascolare può eseguirlo senza problemi, nel rispetto delle direttive esistenti in ogni realtà sanitaria, con un vantaggioso rapporto rischio/beneficio. Non è in genere necessario reperire risorse finanziare, umane, o di qualsiasi altro genere, che non siano quelle già necessarie per il regolare svolgimento delle succitate Strutture.

8. Raccomandazioni

6.3 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato il monitoraggio intraoperatorio cerebrale clinico o strumentale scelto in base al tipo di anestesia e alla strategia di shunt temporaneo intraluminale intraoperatorio, pur risultando più sensibile il monitoraggio clinico	Raccomandazione forte a favore. Livello di evidenza 2+
6.4 Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea, laddove possibile e qualora lo si ritenga opportuno, in caso di monitoraggio neurologico strumentale sia utilizzata più di una metodica di monitoraggio strumentale, dato che la combinazione di più metodiche può aumentare la sensibilità rispetto alla metodica singola.	Raccomandazione GPP

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

La forza della raccomandazione 2 deriva dal fatto, che nonostante manchino studi randomizzati che esplicitino in modo basato sull'evidenza le reali differenze tra i vari metodi di monitoraggio in termini di specificità e sensibilità, gli studi osservazionali esaminati per lo più hanno misurato queste caratteristiche in relazione alla metodica clinica che rappresenta la metodica di riferimento con altissima sensibilità e specificità.

Nessun tipo di monitoraggio arriva alla sensibilità del monitoraggio clinico. Pertanto nel caso si ritenga di dovere inserire lo shunt al momento del clampaggio selettivamente sulla base del monitoraggio, nessun metodo è pari al primo nell'identificare le situazioni in cui questo va fatto. Indirettamente anche le indicazioni riguardanti la scelta del tipo di anestesia influiscono su questa scelta.

Ciò non toglie che è ampiamente condiviso che il monitoraggio neurologico clinico o strumentale intraoperatorio sia fondamentale allo scopo di modulare le nostre azioni su circolo e respiro, volte a limitare il danno neurologico (conversione in AG, manipolazione pressoria, ottimizzazione trasporto di ossigeno). Da tale considerazione scaturisce la raccomandazione che un monitoraggio neurologico di qualche tipo sia sempre necessario in questo tipo di intervento.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Di fatto la PICO trova risposta di non superiorità di un metodo rispetto ad un altro. La sensibilità di ciascun metodo appare al momento troppo bassa, ed il numero di falsi negativi troppo alta per poter decidere di usare un monitoraggio strumentale di qualsiasi tipo se riteniamo necessario inserire lo shunt carotideo esclusivamente nei casi di riduzione critica di perfusione cerebrale. In tal caso l'unica risposta plausibile sarebbe quella di utilizzare il monitoraggio clinico, il che implicherebbe scelte obbligate riguardo al tipo di anestesia da utilizzare. È improbabile che studi effettuati su campioni più ampi o randomizzati possano mostrare una sensibilità diversa delle varie metodiche rispetto a quelle mostrate dagli studi di coorte.

In ogni modo ulteriori studi randomizzati e controllati potrebbero essere necessari a capire in condizioni di anestesia generale, quando il monitoraggio clinico non può essere utilizzato, quale metodica o combinazioni di metodiche strumentali, embricate con le due strategie di inserimento dello shunt, garantiscono i migliori risultati in termini di esito neurologico.

Giudizio ponderato

Quesito PICO 3:Nel paziente sottoposto ad intervento di endoarterectomia carotidea la neutralizzazione mediante protamina dell'eparina e.v. intraoperatoria a fine intervento rispetto alla mancata neutralizzazione migliora il decorso clinico?

A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi ?

Sono stati selezionati 3 lavoricorrispondentialla PICO. In dettaglio: n.2 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n.1 Studi Randomizzati Controllati	**Livello di evidenza**
RevisioniSistematiche o Metanalisi	
1-Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, et al. Use of protamine for anticoagulation during carotid endarterectomy: a meta-analysis. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2015.3592.	2+
2 - Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, et al Protamine reduces bleeding complications without increasing the risk of stroke after carotid endarterectomy: a meta-analysis. Eur J VascEndovascSurg 2016;52:296e307	2+
StudiRandomizzatiControllati(n.1)	
1 - Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, et al. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? arandomised prospective trial. Eur J VascEndovasc Surg. 1997;13(4):394-397.	1-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati sono coerenti nelle loro conclusioni.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi esaminati condotti in questi anni, sono coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati non riescono a dimostrare, nei pazienti sottoposti aendoarterectomia carotidea (P) la superiorità della neutralizzazione dell'eparina mediante protamina a fine intervento (I), rispetto alla mancata neutralizzazione(C) nel determinare i migliori outcome in termini di ictus, mortalità ed infarto perioperatori (O).
In letteratura è apparso un solo studio randomizzato che su un campione molto piccolo di pazienti (64) ha dimostrato che il reversal con protamina a fine intervento di EAC permette di ridurre il sanguinamento postoperatorio. Nel medesimo studio sono stati rilevati due casi letali di trombosi cerebrale nel gruppo sottoposto a reversal a fine intervento, mentre nel gruppo randomizzato al non reversal si sono verificati due casi di ematoma che hanno richiesto una procedura chirurgica di evacuazione.
Per valutare i pro (riduzione delle complicanze emorragiche) e i contro (aumento delle complicanze trombotiche) della strategia di neutralizzazione con protamina, una metanalisi pubblicata nel 2015 ha analizzato 12 studi retrospettivi includendo 10.621 pazienti riportando nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda ictus, infarto cardiaco e mortalità. Inoltre, la neutralizzazione con protamina ha dimostrato essere associato ad una riduzione del rischio di complicanze emorragiche del 43%.
Allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della neutralizzazione dell'eparina con protamina a fine procedura di endoarterectomia carotidea, la metanalisi di Kasisis include 7 studi retrospettivi che includono circa 10000 pazienti. Di questi 3817 vengono sottoposti a neutralizzazione con protamina a fine procedura chirurgica, mentre i restanti 6070 non vengono sottoposti. Per quanto riguarda l'insorgenza di ematoma in sede d'intervento è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa nei pazienti che hanno ricevuto la neutralizzazione. Al contrario, non è risultata una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di ictus (1,3% nel gruppo protamina vs1.8% nel gruppo no protamina).
Nonostante i risultati delle metanalisi sopra citate indichino una riduzione delle complicanze emorragiche senza un aumento correlato delle complicanze trombotiche nei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea, la natura dei dati raccolti non siano sufficientemente potenti da poter redigere una raccomandazione definitiva. Le metalisi riportano per lo più dati relativi a studi osservazionali, che molto spesso non tengono in considerazione né dosaggio dell'anticoagulazione con eparina e reversal con protamina, né la terapia antiaggregante in corso.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

La review di Newhall non ha trovato prove di bias di pubblicazione sulla base del funnel plot per l'ictus. Tuttavia, gli autori rilevano che tutti i piccoli studi pubblicati hanno fortemente favorito la protamina per quanto riguarda l'esito del sanguinamento maggiore.
La review di Kakisis non ha riscontrato un bias di pubblicazione statisticamente significativo (intercetta di regressione di Egger = 1.12, p = 0.06).

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il beneficio deriva dal fatto che i pazienti saranno meno a rischio di sviluppare complicanze emorragiche post-operatorie senza aumentare il rischio trombotico.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

L'intervento proposto non è capace di determinare nessun danno rispetto a quanto attualmente in uso.

6. Impatto sui pazienti

L'intervento raccomandato ha impatto sui pazienti per ridurre le complicanze emorragiche post-operatorie (ematoma in sede d'intervento, revisione chirurgica urgente) senza aumentare le complicanze trombotiche.

7.Fattibilità

La strategia di neutralizzazione mediante protamina dell'eparina evintaoperatoria a fine intervento di endoarterectomia carotidea è utilizzata già di routine in alcuni centri dove, la possibilità di monitorare l'attività anticoagulante indotta dall'eparina consente di antagonizzarla in maniera efficace riducendo il rischio emorragico post-operatorio.
8. Raccomandazioni

6.5 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per valutare se la neutralizzazione mediante protamina dell'eparina e.v. intraoperatoria a fine intervento rispetto alla mancata neutralizzazione riduca le complicanze emorragiche post-operatorie senza aumentare il rischio di trombosi post-operatorie.	Raccomandazione per la ricerca

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La debolezza della raccomandazione deriva dalla mancanza di RCT recenti che trattino l'argomento in maniera chiara tenendo conto di altre variabili che possono influire sull'outcome chirurgico.
9. Raccomandazioni per la ricerca
Verificare l'associazione e l'Interazione tra terapia antiaggregante in corso (mono o singola) e neutralizzazione dell'eparina a fine interventomediante protamina per stabilire la riduzione del rischio emorragico rispetto alla mancata neutralizzazione.

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 4:Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea il monitoraggio nel post-operatorio della pressione arteriosa sistemica e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa rispetto alla mancanza di monitoraggio migliora il decorso clinico?	
A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi ?	
Sono stati selezionati 10 lavori corrispondenti alla PICO. In dettaglio: n.2 Revisioni Sistematiche o Metanalisi n.4 Case Series n. 3 Studi di Coorte n.1 Revisione narrativa	**Livello di evidenza**
Revisioni Sistematiche o Metanalisi	
Demirel S, Goossen K, Bruijnen H, et al. Systematic review and metanalysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. J VascSurg 2017;65:868e82.	2++
Bouri S, ThaparA, Shalhoub J, et al. Hypertension and the post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome. Eur J VascEndovasc Surg. 2011 Feb;41(2):229-37.	2+
Case Series	
Kotsis T, Christoforou P, Nastos K. Carotid Body Baroreceptor Preservation and Control of Arterial Pressure in Eversion Carotid Endarterectomy. Int J Angiol. 2020 Mar;29(1):33-383 .	3
Ben Ahmed S, Daniel G, Benezit M, et al. Does the technique of carotid endarterectomy determine postoperative hypertension? Ann Vasc Surg. 2015 Aug;29(6):1272-80.	3
Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, et al. Postcarotid endarterectomy hypertension. Part 1: association with preoperative clinical, imaging, and physio- logical parameters. Eur J VascEndovascSurg 2017 Mar 3;53.	3
Newman JE, Bown MJ, Sayers RD, et al. Postcarotid endarterectomy hypertension. Part 2: association with perioperative clinical, anesthetic, and transcranial Doppler derived	3

parameters. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017;54:564e72.	
Studi di Coorte	
Lee S, Conway AM, Nguyen Tranh N, et al. Risk Factors for Postoperative Hypotension and Hypertension following Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020 Nov;69:182-189	2-
Naylor AR. Medical treatment strategies to reduce perioperative morbidity and mortality after carotid surgery. SeminVasc Surg. 2017 Mar;30(1):17-24.	2+
Naylor AR, Sayers RD, McCarthy MJ, et al. Closing the loop: a 21-year audit of strategies for preventing stroke and death following carotid endarterectomy. Eur J VascEndovasc Surg. 2013 Aug;46(2):161-70.	2-
Revisione narrativa	
Wang GJ, Beck AW, DeMartino RR, et al. Insight into the cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy from the national Vascular Quality Initiative. J VascSurg 2017;65. 381e389.e2	4

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Gli studi esaminati sono coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati non riescono a dimostrare, nei pazienti sottoposti aendoarterectomia carotidea (P) la superiorità del monitoraggio della pressione arteriosa sistemica nel post-operatorio e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa (I), rispetto al mancato monitoraggio (C) nel determinare i migliori outcome in termini di ictus, mortalità ed infarto perioperatori (O).

L'ipertensionearteriosa post-endoarterectomiacarotidea (EAC) rappresenta un fattore di rischio per complicanze cardio- e cerebrovascolari.

Il meccanismo dell'insorgenza di ipertensione post-EAC non è ben conosciuto. Diverse ipotesi sono state prese in considerazione nel corso degli ultimi decenni: dall'aumentata secrezione di noradrenalina a livello cerebrale fino alla disfunzione barorecettoriale legata alla manipolazione del seno carotideo e/o della rimozione della placca.

L'analisi dei fattori di rischio di un campione di 221 pazienti ha messo in evidenza come i pazienti con pregressa storia di infarto del miocardio, angioplastica coronarica e terapia con statine sviluppino con incidenza maggiore ipertensione post-operatoria.

Sono state anche indagate le diverse metodiche chirurgiche utilizzate per EAC per spiegare questofenomeno. In una recente metanalisi la tecnica chirurgica dell'eversione viene considerata un fattore di rischio per ipertensione post-operatoria: la perdita del riflesso barorecettoriale, legata alla transezione del tessuto sensitivo barorecettoriale, produce una deregulation del naturale feeback negativo del barocettore carotideo. Risultati contrastanti erano stati ottenuti da un altro gruppo di autori che non aveva dimostrato l'associazione tra tecnica chirurgica e l'incidenza di ipertensione post-EAC in un gruppo di 560 pazienti sottoposti a EAC, identificando invece come fattore di rischio un'anamnesi preoperatoria di ipertensione arteriosa.

Analogo risultato è stato riportato da Newman che in uno studio condotto su 106 pazienti sottoposti a EAC in AG, l'ipertensione postoperatoria è associata ad uno scarso controllo pressorio preoperatorio e ad un'alterata sensibilità barocettoriale.

Nello stesso gruppo di pazienti, l'analisi di variabili intraoperatorie, quali l'ipotensione all'induzione dell'anestesia generale, l'uso di vasocostrittori, la scala del dolore post-operatoria, la registrazione delle velocità dell'arteria cerebrale media al Doppler Transcranico, non sono in grado di predirre quali pazienti presenteranno un quadro di ipertensione post-operatoria.

Certamente l'ipertensione pre-operatoria risulta essere il fattore di rischio maggiormente predittivo per l'insorgenza di ipertensione post-operatoria, la cui incidenza è variabile a seconda del valore soglia di

pressione considerato (valore di pressione sistolica compreso tra 150 e 180 mmHg.
L'ipertensione post-EAC associata a fattori di rischio preoperatori quali diabete, età avanzata, recente rivascolarizzazione carotidea (<3 mesi), stenosi controlaterale di grado severo è risultata essere anche fattore di rischio per lo sviluppo della Sindrome da Iperperfusione Cerebrale ((CHS) (Cerebral HyperperfusionSyndrome), complicanza rara con incidenza del 1% post-EAC riportata in lettteratura .Si tratta di uno scenario clinico potenzialmente prevenibile, definito come un danno focale cerebrale che può seguire la rivascolarizzazione carotidea. I criteri che la definiscono sono: 1) insorgenza entro 30 giorni dalla procedura chirurgica, 2) un quadro clinico caratterizzato da cefalea; convulsioni, emiparesi e coma o quadro radiologico che include edema cerebrale o emorragia cerebrale; 3) evidenza di iperperfusione all'imaging o pressione arteriosa sistolica superiore a 180 mmHg; 4) nessuna evidenza di nuove ischemie cerebrali, di trombosi carotidea post-operatoria ed eventuali cause farmacologiche/metaboliche. La fisiopatologia della CHS coinvolge sial'alterata regolazione del sistema vascolare cerebrale chel'ipertensione post-operatoria.
In letteratura non sono riportati casi di CHS con valori di pressione sistolica al di sotto di 135 mmHg, mentre è stato dimostrato che al valore di una pressione arteriosa sistolica> 150 mmHg si associa un'incidenza cumulativa di Sindrome da Iperperfusione Cerebrale.

Sulla base dell'analisi di questi dati sono state proposte quindi strategie di trattamento post-operatorio dell'ipertensione arteriosa con l'obiettivo di definire valori di soglia pressori, tempistica e suggerimento di terapia dell'ipertensione post-EAC distinguendo pazienti asintomatici (solo riscontro di valori pressori elevati) e sintomatici (valori pressori elevati associati ad altrasintomatologia clinica).

Quale risultato di più di vent'anni di audit alla ricerca di strategie preventive dell'ictus perioperatorio post-EAC, Naylor ha dimostrato come l'applicazione di protocolli di monitoraggio e trattamento dell'ipertensione post-operatoria, risulti efficace nel ridurrel'incidenza di ictus/morte associata a questo intervento chirurgico. Si tratta di uno studio retrospettivoche ha analizzato gli outcome di 2300 pazienti sottoposti a EAC in unospazio temporale di 21 anni durante il quale si è registrata una significativa riduzione delle complicanze neurologiche postoperatorie che sembra correlata con un miglioramento dei protocolli di gestione del paziente chirurgico in fase pre-, intra e post-operatoria. Non trattandosi di un RCT o di un caso-controllo, non si può escludere che la riduzione dell'incidenza di ictus perioperatorio sia il risultato di una strategia multimodale (inizio precoce della terapia antiaggregante e delle statine, oltre al già sopracitato controllo pressorio) che comprende il miglioramento della tecnica chirurgica nel corso degli ultimi 21 anni.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Gli studi esaminati condotti in questi anni, sono coerenti nelle loro conclusioni. Tutti gli studi esaminati non riescono a dimostrare, nei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea (P) la superiorità del monitoraggio della pressione arteriosa sistemica nel post-operatorio e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa (I), rispetto al mancato monitoraggio nel determinare i migliori outcome in termini di ictus, mortalità ed infarto perioperatori (O).

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Rischio di publication bias non valutato dalle due review incluse.

B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Il beneficio deriva dal fatto che i pazienti saranno meno a rischio di sviluppare complicanze legate all'atto chirurgico stesso (ematoma in sede d'intervento) dato che questi pazienti assumono terapia antiaggregante (mono- o doppia) e che in corso d'intervento sono sottoposti a terapia anticoagulante con eparina. Anche le complicanze cardiache risultano inferiori con l'adozione di una strategia antipertensiva mirata nel perioperatorio.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

L'intervento proposto non è capace di determinare nessun danno rispetto a quanto attualmente in uso.
6. Impatto sui pazienti
L'intervento indicato ha impatto sui pazienti per ridurre le complicanze legate all'intervento chirurgico stesso (ematoma in sede d'intervento), quelle cardiache e prevenire l'insorgenza della "Sindrome da Iperperfusione Cerebrale", complicanza rara che può esitare,se non trattata, in un quadro neurologico disabilitante.
7.Fattibilità
L'intervento proposto risulta di facile applicazione in ogni contesto clinico. Alcuni centri già lo applicano routinariamente gestendo sia il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica sia l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa post-EAC. Si tratta di programmare protocolli terapeutici standardizzati ottenendo un rapporto rischio-beneficio estremamente vantaggioso.
8. Raccomandazioni

6.6 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è indicato nel post-operatorio il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa in quanto rispetto al mancato monitoraggio migliora il decorso clinico	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione La debolezza della raccomandazione deriva dalla mancanza di RCT recenti che trattino l'argomento in maniera chiara tenendo conto di altre variabili che possono influire sull'outcome chirurgico.
9. Raccomandazioni per la ricerca
L'utilizzo diffuso di protocolli di monitoraggio e gestione dell'ipertensione arteriosa post-EAC deve essere verificato con studi multicentrici randomizzati controllati su larga scala. In futuro l'adozione di un protocollo di monitoraggio della pressione arteriosa e l'eventuale trattamento dell'ipertensione postoperatoria potrebbero rappresentare un controllo di qualità postoperatorio che, associato a quelli già noti intraoperatori, definisce il livello del centro.

Capitolo 7

Giudizio ponderato	
PICO 1: **Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch e il tipo di patch rispetto alla tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta oppure rispetto alla tecnica mediante eversione o semieversione migliora il decorso clinico ?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati selezionati 13 articoli corrispondenti alla PICO (n.2 revisioni sistematiche/metanalisi e n.11 Studi di Coorte).	
Rivascolarizzazione chirurgica con arteriotomia longitudinale e sutura diretta vs sutura con interposizione di patch vs eversione vs semieversione Sono stati considerati: - due revisioni sistematiche (Paraskevas 2018, Demirel 2016); - due studi di coorte (Dakour-Aridi 2019, Chen 2018) di *alta qualità*; - tre studi di coorte (Avgerinos 2016, Maguire 2019, Edenfield 2018) di *qualità moderata*;	 1++ / 1- 2++ 2+

- cinque studi di coorte (Huizing 2018, Illuminati 2016, Hosn 2017, Deser 2019, HüsemannMenezes 2018,) di *qualità bassa.*	2-
Rivascolarizzazione chirurgica con arteriotomia longitudinale e sutura mediante interposizione di patch biologico vs patch in materiale protesico È stato considerato: - uno studio di coorte (Léonore 2020) di *qualità moderata*.	 2+
Risultati a breve termine - due revisioni sistematiche (Demirel 2016, Paraskevas 2018) di hanno evidenziato la superiorità della sutura con interposizione di patch e della metodica di eversione rispetto alla sutura longitudinale diretta a breve termine (< 30 giorni) in termini di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, morte, cranialnerveinjury, ematomi - uno studio di Coorte (Avgerinos 2016) di *moderata qualità* ha evidenziato la non inferiorità della sutura longitudinale diretta in termini di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, cranialnerveinjury, ematomi a breve termine (<30 giorni) - due studi di Coorte (Dakour-Aridi 2019, Chen 2018) di *alta qualità* hanno evidenziato la superiorità della sutura con interposizione di patch e della metodica di eversione rispetto alla sutura longitudinale diretta a breve termine (< 30 giorni) in termini di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, morte, cranialnerveinjury, ematomi - sei studi di Coorte (Huizing 2018, Illuminati 2016, Maguire 2019, Deser 2019, HüsemannMenezes 2018, Edenfield 2018) di *qualità bassa* hanno evidenziato la superiorità della sutura con interposizione di patch e della metodica di eversione rispetto alla sutura longitudinale diretta a breve termine (< 30 giorni) in termini di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, morte, cranialnerveinjury, ematomi - una revisione sistematica (Demirel 2016) di *bassa qualità* ha dimostrato in maniera statisticamente significativa un maggior tasso di ipertensione post-operatoria in seguito a rivascolarizzazione chirurgica mediante metodica di eversione rispetto alla arteriotomia longitudinale; viceversa, l'arteriotomia longitudinale si è dimostrata essere maggiormente associata a ipotensione post-operatoria rispetto alla metodica di eversione.	 1++ / 1- 2+ 2++ 2- 1-
Risultati a lungo termine - una revisione sistematica (Paraskevas 2018) di *alta qualità* ha evidenziato la superiorità della sutura con interposizione di patch e della metodica di eversione rispetto alla sutura longitudinale diretta a lungo termine (1 anno) in termini di tasso di restenosi>50% - uno studio di coorte (Dakour-Aridi 2019) di *alta qualità* ha evidenziato la superiorità della metodica di eversione rispetto alla sutura longitudinale diretta a lungo termine (1 anno) in termini di tasso di morte e stroke; non ci sono differenze in termini di restenosi. Non vi sono invece differenze tra metodica di eversione e sutura dell'arteriotomia mediante interposizione di patch a lungo termine (1 anno) in termini di stroke, morte e restenosi. - due studi di coorte (Avgerinos 2016, Chen 2018) di *alta qualità* non hannoevidenziato differrenze in termini di restenosi>70% e di TIA/stroke tra le metodiche. - uno studio di coorte (Léonore 2020) di *moderata qualità* non ha evidenziato differenze in termini di restenosi>50% e del 70% in relazione ai diversi tipi di patch utilizzati - due studi di coorte (Maguire 2019, HüsemannMenezes 2018) non evidenziano differenze in termini di restenosi a lungo termine tra metodica di eversione e sutura dell'arteriotomia mediante interposizione di patch. - uno studio di coorte (Edenfield 2018) di *qualità moderata* ha evidenziato un minor tasso di restenosi a lungo termine per la sutura dell'arteriotomia mediante interposizione di patch rispetto all'eversione e alla sutura diretta	 1++ 2++ 2++ 2+ 2+/2- 2+
Sottopopolazioni Non applicabile	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Quasi tutte le Revisioni Sistematiche e gli studi di coorte analizzati sono concordi nel considerare chel'intervento di endoarterectomia carotidea (**I**) con le metodiche di eversione, semieversione e sutura con	

patch (**C**) offrano risultati equivalenti intermini di eventi neurologici e tasso di pervietà immediata e a medio-lungo termine (**O**) nella popolazione dei pazienti con indicazione a trattamento chirurgico di rivascolarizzazione (**P**).
Di contro, un solo studio di Coorte (Avgerinos 2016) di *alta qualità* ha evidenziato la non inferiorità della sutura longitudinale diretta (**I**) rispetto alle metodiche di eversione e l'utilizzo del patch (**C**)per quanto riguarda gli outcomes di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, cranialnerveinjury, ematominel breve termine (<30 giorni) e per restenosi>70% e di TIA/stroke nel lungo termine (a 2,5 e 10 anni) (**O**), nella popolazione dei pazienti con indicazione a trattamento chirurgico di rivascolarizzazione (**P**).
Dagli studi analizzati, solo in unostudio di Coorte (Léonore 2020) di *alta qualità* si sottolinea come non vi siano differenze di outcomes in relazione ai diversi tipi di patch utilizzati in termini di restenosi>50% e del 70% a breve e lungo termine.

In particolare, in una revisione sistematica di alta qualità pubblicata nel 2018, in cui si comparava l'endoarterectomia carotidea convenzionale effettuata con sutura diretta (C-EAC) rispetto alla metodica di eversione (E-EAC) è risultato evidente come, con quest'ultima tecnica, ci fosse una riduzione a 30 giorni della mortalità (OR 0.46; p< 0.0001) e di complicanze come ictus (OR 0.58; p< 0.0001), infarto del miocardio (OR 0.50; p< 0.0001) o ematomi laterocervicali. Si è osservato inoltre come l'E-EAC fosse associata a un minor tasso di restenosi>50% anche nel lungo termine (a 1 anno) (OR 0.40; p <0.001). I risultati non si modificavano sia considerando solo i dati dei trial clinici randomizzati, sia considerando i dati dei singoli studi osservazionali, sia combinando i dati di entrambi.
Da questa metanalisi è inoltre risultato come non vi siano differenze tra le metodiche di eversione e la sutura effettuata con patch (P-EAC), eccetto che per l'insorgenza di ematoma laterocervicale, che si presentava in un minor numero di casi nei pazienti sottoposti a E-EAC piuttosto che P-EAC (***An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. May 2018. Journal of Vascular Surgery. 67(5):1632. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.03.400. K.I. Paraskevas et al***).
Questi stessi risultati sono stati poi evidenziati anche in numerosi altri studi: in uno studio di coorte di alta qualità del 2019, si è dimostrato come, confrontando le metodiche di E-EAC e P-EAC, non vi fossero differenze perioperatorie nel breve terminee ad 1 anno per quanto riguarda gli outcomes di stroke/morte (a 30 giorni OR 1.27, 95% CI 0.99e1.64, P = 0.06; a 1 anno HR 0.94, 95% CI 0.76e1.17, P = 0.59) e restenosi (a 1 anno HR 1.09, 95% CI 0.81e1.46, P = 0.56). In aggiunta si è visto che l'E-EAC era associata ad un più alto rischio di ritorno in sala operatoria per sanguinamento (OR 1.42, 95% CI 1.06e1.91, P = 0.02).
L'uso del patch nell'E-EAC non modifica l'outcome della procedura, ma aumenta solo i tempi operatori (120.2 ± 50.6 vs. 116.2 ± 49.1 min in E-CEA senza patch, P < 0.001) anche se confrontato con P-EAC.Un possibile vantaggio nell'uso delpatch con E-EAC potrebbe essere il minor rischio di sanguinamento postoperatorio: l'E-EAC senza patch è associato a un odds più alto del 42% di ritorno in sala operatoria per sanguinamento se comparato a P-EAC (1.4% vs. 0.9%; OR 1.42, 95% CI 1.06e1.91, P = 0.02).
Anche in questa analisi si è dimostrato come l'E- EAC e la P- EAC, se comparate con C- EAC, sono associate a una riduzione del 28% e del 25% di morte/stroke a 30 giorni e a 1 anno rispettivamente (stroke/morte a 30 giorni: OR 0.72, 95% CI 0.54-0.95; stroke/morte a 1 anno: HR 0.75, 95% CI 0.58-0.97). (***Outcomes following Eversion versus Conventional Endarterectomy in the Vascular Quality Initiative Database. Hanaa Dakour-Aridi et al. Papers presented to the Southern California Vascular Surgical Society e 2019 Annual Meeting***).
In un altro studio di coorte di Chen del 2018 vengono considerate, oltre alle già citate complicanze come TIA/stroke, restenosi e morte, anche infezioni, sanguinamenti e lesioni ai nervi cranici.
Le lesioni ai nervi cranici includevano quelle a carico del nervo laringeo superiore, nervo laringeo ricorrente, nervo ipoglosso e glossofaringeo. Tutti i pazienti sintomatici per lesioni nervose sono andati incontro a completa regressione della sintomatologia mesi dopo la dimissione. Non si sono osservate differenze in termini di lesioni nervose nel perioperatorio nel gruppo di pazienti sottoposti a E- EAC piuttosto che P-CEA (p<0.005). Anche le altre complicanze perioperatoriecome morte, stroke/TIA, infezioni e sanguinamenti complessivamente non presentavano differenze significative nel gruppo dei pazienti sottoposti a E- EAC piuttosto che P- EAC (3.11% vs. 2.89%, P=0.649).
A lungo termine i risultati erano sovrapponibili anche per complicanze quali stroke (3.35% vs. 2.07%, P=0.446), eventi cardiaci (1.68% vs. 5.18%, P=.066).

In aggiunta, un dato interessante trovato analizzando le complicanze a lungo termine, era che il 76,92% dei pazienti che sviluppavano uno stroke avevano già avuto un episodio in passato e che il 93,3% dei pazienti con complicanze cardiache avevano un'anamnesi positiva per malattia coronarica o ipertensione. Ne consegue che i pazienti con pregresso stroke, malattia coronarica o ipertensione potrebbero avere una probabilità maggiore di sviluppare queste complicanze e quindi richiederebbero una maggiore attenzione.
La restenosi>50% nel follow-up a lungo termine è stata riscontrata nel 5,30% dei pazienti sottoposti a E-EAC e nel 5,33% dei pazienti sottoposti a P- EAC, in assenza di evidenti differenze statisticamente significative. La restenosi nel 76,47% avveniva di solito entro i due anni dall'intervento. (***Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Guan Z. Chen et al. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762***).
Per quanto riguarda il tasso di restenosi a lungo termine quasi tutti gli studi compresi nell'analisi sottolineano come la sutura diretta sia associata a un peggiore outcome per quanto riguarda la restenosi>50% e >70%, se confrontata alle metodiche di eversione o di sutura mediante interposizione di patch. Queste ultime due metodiche (E-EAC e P-EAC) sono invece perfettamente equivalenti tra loro; da un solo studio di coorte di moderata qualità del 2019 si evidenzia come, pur essendo sovrapponibili in termini di morbidità, mortalità, tasso di restenosi o reinterventi, ci sia però una differenza significativa per quanto riguarda il tempo operatorio (128.6 ± 2.3 per P- EAC vs 70.7 ± 12.2 min per E-EAC) e la necessità di posizionamento di shunt (19.3% per P-CEA vs 1.9% per E- EAC). Di contro, nel gruppo dei pazienti sottoposti a endoarterectomia con metodica di eversione, è stato riscontrato un maggior tasso di ematomi laterocervicali post-operatori (7.7% per E-EACvs 1.7% per P-EAC), con un possibile bias dovuto al differente approccio perioperatorio nell'uso della terapia antiaggregante tra i due gruppi. (***A comparison of outcomes of eversion versus conventional carotid endarterectomy: one centre experience. Maguire et al. Irish Journal of Medical Science (2020) 189:103–108***).

C'è un solo studio di coorte di moderata qualità pubblicato nel 2018 che ha evidenziato un minor tasso di restenosia lungo termine>70%nei pazienti sottoposti a P-EAC piuttosto che E-EAC (2,5% vs 6,4%; p < 0,01). In questa analisi risultava minore anche il tasso delle altre complicanze nei pazienti sottoposti a P-ECA se confrontata a E-ECA: TIA/strokeipsilaterale (1,9% nel gruppo P-ECA vs 3,4% nel gruppo E-ECA; p<0,01); tasso di reintervento (0,4% vs 0,9%; p<0,01).Le complicanze analizzate erano comunque presenti in un maggior numero di casi nel gruppo di pazienti sottoposti ad endoarterectomia con sutura diretta rispetto agli altri due gruppi E-ECA e P-ECA.(***Long-term impact of the Vascular Study Group of New England carotid patch quality initiative. Edenfield et al. J Vasc Surg. 2019 Jun;69(6):1801-1806. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.078***).

Prendendo in considerazione uno studio di coorte di alta qualità pubblicato nel 2020 e andando ad analizzare la sola endoarterectomia carotidea con chiusura dell'arteriotomia mediante interposizione di patch, è stato dimostrato come non vi siano differenze in termini di complicanze quali stroke, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi tra i diversi tipi di patch utilizzati.
I patchesconsiderati sono stati quelli in pericardio bovino (BiologicalPericardium Patches, BPP; XenosureLeMaitre®) confrontati a quelli in Dacron (Prosthetic Patches, PP; HemacarotidMaquet®, HemacarotidIntervascular®) e in poliuretano (Prosthetic Patches, PP; Vascular patch Braun®).
Nello studio analizzato al 49% dei pazienti è stato messo un BPP e al restante 51% un PP. Il tempo medio di follow-up è stato di 30 mesi. I tassi di stroke e di mortalità a 30 giorni erano rispettivamente del 3,22% e di 1,86% senza differenze significative tra i due gruppi per le variabili di interesse. Alla fine del follow-up il tasso di restenosi>50% era del 7,31% (6.45% gruppo BPPvs 8.22% gruppo PP, p= 0,55), il tasso di restenosi>70% era di 4,65% (5.16% gruppo BPP vs 4.11% gruppo PP, p=0,79), il tasso di infezione era di 1,17% (0.59% gruppo BPP vs 1.75% gruppo PP, p=0,62). (***Short- and long-term outcomes following biological pericardium patches versus prosthetic patches for carotid endarterectomy: A retrospective bicentric study. Léonore et al. Annals of Vascular Surgery (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.04.010***).

Accanto alle metodiche già descritte (C-ECA, P-ECA ed E-ECA), ve ne è una poco citata che viene analizzata in un solo studio di coorte di qualità moderata del 2018, in cui si prende in considerazione anche la metodica di semieversione o eversione modificata (S-ECA). La tecnica consiste in un'incisione limitata al bulbo, in cui la placca viene estratta tramite un'eversione breve della carotide interna nel bulbo stesso,

per evitare quanto più possibile una stenosi a livello della linea di sutura. Nello studio in questione vengono confrontati i pazienti sottoposti a C-ECA, P-ECA e S-ECA. I vantaggi di quest'ultima tecnica si sono osservati in particolare per quanto riguarda il tempo operatorio e il tempo di clampaggio.
Nel dettaglio, il tempo operatorio medio era di 129,9 min per C-ECA, 137,5 min per P-ECA e 109,7 min per S-ECA (p <0,0001). Il tempo medio di clampaggio per le stesse tecniche era rispettivamente di 23,5 min, 42 min e 17,1 min (p <0,0001). Il tasso di eventi ischemici transitori era del 2,25%, quello di accidenti cerebrovascolari del 2,54%, il tasso di mortalità di 1,97%, quello di ematoma laterocervicale del 5,63%, di lesione ai nervi cranici del 2,54%, di restenosi del 3,66%, in assenza di differenze statisticamente significative tra le tre diverse tecniche.
L'incisione limitata solo a livello del segmento bulbare della carotide interna garantisce una chiusura primaria della sutura con una incidenza bassa di restenosi, permettendo così un grosso vantaggio per quei pazienti con un diametro carotideo molto piccolo. Questa tecnica dovrebbe pertanto essere maggiormente presa in considerazione dai centri ad alto volume in quanto, pur essendo una tecnica più semplice e rapida rispetto alla P-ECA o alla E-ECA, consente di mantenere buoni risultati non solo a breve, ma anche a lungo termine. (***Modified Eversion Carotid Endarterectomy: A 14-Year Experience in a Tertiary Teaching University Hospital in Brazil (South America). Husemann Menezes. Ann Vasc Surg. 2018 Jul;50:231-241. doi: 10.1016/j.avsg.2017.12.009. Epub 2018 Mar 1***).

Tutte le Revisioni Sistematiche e gli studi di coorte analizzati fino ad ora sono concordi nel considerare che l'intervento di endoarterectomia carotidea con le metodiche di eversione, semieversione e sutura con patchoffrano risultati equivalenti in termini di eventi neurologici e tasso di pervietà immediata e a medio-lungo termine nella popolazione dei pazienti con indicazione a trattamento chirurgico di rivascolarizzazione.
In due studi, rispettivamente di alta e media qualità, però emerge come la sutura longitudinale diretta dell'arteriotomia non è inferiore alle metodiche di eversione e all'utilizzo del patchper quanto riguarda gli outcomes di morte, infarto del miocardio, TIA/stroke, lesione ai nervi cranici ed ematomi nel breve termine (<30 giorni) e per restenosi>70% e di TIA/stroke nel lungo termine.
Nello studio di coorte di Huizing del 2018 non sono state infatti riscontrate differenze tra i gruppi di pazienti sottoposti a C-ECA piuttosto che P-ECA in termini di restenosi>50%, stroke (3.4 vs 1.1%, rispettivamente), lesione ai nervi cranici ed ematomi. (***Patch Angioplasty or Primary Closure Following Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Artery Stenosis Eline Huizing, Surg J 2018;4:e96–e101***).
In maniera analoga, anche nello studio di coorte di Avgerinos non sono state riscontrate differenze significative tra C-ECA, P-ECA ed E-ECA in termini di restenosi, strokeipsilaterale e morte nel perioperatorio e a distanza.
Dall'analisi multivariata si è dimostrato come gli unici fattori predittivi di stroke e morte non erano rappresentati dalle diverse metodiche di chiusura, ma dalla sintomaticità della stenosi carotidea e dalla presenza di insufficienza cardiaca. L'analisi di regressione secondo Cox ha poi dimostrato che, anche per quanto riguarda la restenosi>70%, gli unici fattori predittivi che andavano a modificare gli outcomes non erano rappresentati dai metodi di chiusura, ma dall'assenza di terapia con statine e dall'insufficienza renale severa.
Tutti queste evidenze, come sottolineato dagli autori stessi, non controindicano l'uso del patch a favore della sutura diretta, ma servono semplicemente a dimostrare come l'uso del patch di routine sembra essere ingiustificato. Viene anche esplicitato come, idealmente, i pazienti andrebbero stratificati in base al diametro della carotide interna per stabilire in quali casi un uso selettivo del patch possa essere invece appropriato ed offrire così i suoi vantaggi. (***Primary closure after carotid endarterectomy is not inferior to other closure techniques. Avgerinos et al. J VascSurg. 2016 Sep;64(3):678-683.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.415. Epub 2016 May 14***).

L'ultimo aspetto da considerare e fino ad ora non discusso è quello riguardante i cambi pressori nell'immediato periodo peri- e post-operatorio (da 1 a 6 giorni). Una revisione sistematica del 2016 di Demirel di alta qualità ha dimostrato in maniera statisticamente significativa un maggior tasso di ipertensione post-operatoria in seguito a rivascolarizzazione chirurgica mediante metodica di eversione rispetto alla arteriotomia longitudinale(pooled OR, 2.75; 95% CI, 1.82-4.16; I 2 ¼ 49.9%), con una differenza pressoria tra le due metodiche di 12,92 mmHg (95% CI, 8.06-17.78; I2 ¼ 93.6%; P < .0001); viceversa, l'arteriotomia longitudinale si è dimostrata essere maggiormente associata a ipotensione post-operatoria rispetto alla metodica di eversione(pooled OR, 11.37; 95% CI, 1.95-66.46; I 2 ¼ 0%). Le

variazioni pressorie sono state osservate per un periodo massimo di 6 giorni, motivo per cui non è possibile indicare o controindicare una metodica di intervento piuttosto che l'altra in un particolare sottogruppo di pazienti (es. ipertesi) solo in relazione a queste modificazioni pressorie reversibili a breve termine. (***Systematic review and meta-analysis of postcarotid endarterectomy hypertension after eversion versus conventional carotid endarterectomy. Demirel et al. J Vasc Surg. 2017 Mar;65(3):868-882. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.087.*)**

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi presi in esame sono complessivamente rilevanti per quanto concerne la popolazione target. Popolazione target, interventi comparatori, risultati sono simili a quelli della domanda in esame.
I risultati considerati sono direttamente traslabili alla realtà clinica.
Uno studio di Coorte prende in considerazione unicamente la sottopopolazione dei pazienti sintomatici.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Rischio di publication bias non valutato dalle due review incluse.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica carotidea, le metodiche di eversione, semieversione e arteriotomia longitudinale sono equivalenti in termini di eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke (ipsilateral, any, major, minor) infarto del miocardio, morte, infezioni, incidenza di restenosi, cranialnerveinjury, revisione per ematoma, ma a condizione che l'arteriotomia longitudinale venga associata ad angioplastica di allargamento con patch.
Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di outcomes a breve e lungo termine in relazione al materiale del patch utilizzato.
In uno studio di Coorte di alta qualità la sutura diretta dell'arteriotomia longitudinale non è risultata inferiore alle altre metodiche considerate in termini di eventi neurologici peri-procedurali TIA, stroke (ipsilateral, any, major, minor) infarto del miocardio, morte, infezioni, incidenza restenosi, cranialnerveinjury, revisione per ematoma.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica carotidea, la sutura diretta dell'arteriotomia a livello della carotide interna è risultata associata nella maggior parte degli studi considerati, se confrontata con le metodiche di eversione, semieversione e utilizzo di patch, a un maggior tasso di complicanze postoperatorie nel breve periodo e a distanza in termini di eventi neurologici peri-procedurali come TIA e stroke (ipsilateral, any, major, minor) e in termini diincidenza di restenosi>50% e del 70%, soprattutto nei pazienti di sesso femminile e, più in generale, in quelli che avevano un calibro della carotide interna < 5 mm.

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Non applicabile.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'endoarterectomia carotidea è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale e non necessita di centri di particolare livello.
In termini di costi, dalla nostra analisi emerge da un solo studio che l'angioplastica con patch comporta, rispetto alla metodica di eversione, una maggior percentuale di terapia antibiotica (58.3% vs. 27%, rispettivamente; P<.0001), utilizzo di shunt (86.6% vs. 16.1%, rispettivamente; P<.0001), maggiore tempo di degenza (7.23±0.25 giorni vs. 6.38±0.20 giorni, rispettivamente; P<.009) e quindi un costo medico maggiore (24110±1058 ¥ vs. 17257±747.6 ¥, rispettivamente; P<.0001) (***Med Sci Monit. 2018 Aug 21;24:5820-5825. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Chen et al.***)

8. Raccomandazione

7.1 Raccomandazione forte a favore (Livello di evidenza 1++)
Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è raccomandata la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch oppure la tecnica mediante eversione o semieversione (la scelta è a discrezione dell'esperienza del centro e dell'operatore) in quanto rispetto alla tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta migliora il decorso clinico.

7.2 Raccomandazione debole a favore (Livello di evidenza 2+)
Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicata qualora venga effettuata in centri che presentano un tasso di complicanze maggiori peri e post-operatorie (morte, ictus, restenosi) sovrapponibile a quello con la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch o a quello con la tecnica mediante eversione o semieversione. In caso di tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicato applicare nel paziente uno score preoperatorio che tenga conto dei principali fattori predittivi di più alto rischio, con questa tecnica, di complicanza ischemica cerebrale o di restenosi carotidea, quali insufficienza renale severa e/o diametro della carotide interna inferiore a 5 mm e/o assenza di terapia con statina e/o pregresso evento neurologico ischemico cerebrale e/o insufficienza cardiaca.

7.3 Raccomandazione debole contro (Livello di evidenza 2+)
Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea con tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch non vi sono indicazioni ad utilizzare un particolare tipo di patch (pericardio bovino, dacron, poliuretano) in quanto il tipo differente di patch non si associa a differenza significativa di complicanze quali ictus, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi.

9. Raccomandazioni per la ricerca
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Pur essendo stati effettuati già diversi studi di coorte di alta qualità, non sono presenti revisioni sistematiche che permettano di equiparare con lo stesso livello di evidenza la metodica di semieversione con l'eversione o la sutura mediante patch. Il panel propone la possibilità di eseguire un trial controllato per valutare la reale efficacia in relazione ai principali outcomes.

Giudizio ponderato

PICO 2: Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea l'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale rispetto all'utilizzo dello shunt intraluminale di routine senza monitoraggio cerebrale migliora il decorso clinico?

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?
Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati selezionati 7 articoli corrispondenti alla PICO (n.1 revisioni sistematiche/metanalisi e n.6 Studi di Coorte).	
Intervento di rivascolarizzazione chirurgica con utilizzo routinario dello shunt confrontata con rivascolarizzazione chiururgica e utilizzo selettivo dello shunt Sono stati considerati: - una revisione sistematica (Chongruksut 2014) di *bassa qualità*; - uno studio di coorte (Aburhama 2011) di *alta qualità*; uno studio di coorte (Bennett 2015) di *moderata qualità*; - quattro studi di Coorte (Calligaro 2005, Schiro, Chen 2018, Xiaolei 2016) di *bassa qualità.*	 1- 2++ 2+ 2-
Sottopopolazioni Non applicabile	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Quasi tutte le Revisioni Sistematiche e gli studi di coorte analizzati sono concordi nel considerare che non vi sia un'indicazione univoca per stabilire se sia superiore, in termini di outcomes neurologici maggiori o minori peri e post-operatori, un utilizzo selettivo/routinario dello shunt piuttosto che un suo non utilizzo.
Tutti gli studi analizzati sono però concordi che il posizionamento dello shunt risulta comunque mandatorio nei casi in cui vi sia una stenosi carotidea preocclusiva bilaterale e nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici al clampaggio carotideo.
In particolare, Aburahma et al. in una revisione sistematica hanno mostrato risultati migliori con l'uso di routine o selettivo rispetto al non utilizzo. Il tasso di ictus perioperatorio medio riportato per l'ECA con shunt di routine è stato dell'1,4% e per l'ECA con uso selettivo dello shunt è stato del 2%. I tassi medi di ictus perioperatorio sono stati: 1,1% con AL, 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. (***Shunting during carotid endarterectomy. Aburahma et al. J VascSurg 2011; 54: 1502-10***).
Dall'altro lato, come affermato anche dall'American College of Surgeons National SurgicalQualityImprovement Program, l'utilizzo routinario dello shunt non conferisce alcun beneficio, in termini di prevenzione di eventi neurologici, anche nei casi a più alto rischio di ipoperfusione cerebrale indotta dal clampaggio della carotide interna. (***Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Chongruksut et al. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD000190) (The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy. Bennett et al. J VascSurg 2015; 61: 96-102).***
Ci sono infatti diversi studi contro l'uso di routine dello shunt, risultato non necessario in circa l'85% dei pazienti per la sua morbilità associata, che può includere embolia ateromatosa o aerea, dissezione arteriosa e occlusione arteriosa acuta. ***(Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients. Calligaro et al. J VascSurg. 2005; 42: 684-689).***
Gli studi a favore di un suo utilizzo routinario si concentrano invece sulla sua funzione di mantenere un'adeguata e continua perfusione cerebrale, vitale per proteggere il paziente da lesioni ischemiche cerebrali, consentendo quindi una procedura chirurgica senza fretta. ***(Routine use of a shunt for carotid endarterectomy. Schiro et al. doi.org/10.1016/0002-9610(81)90323-8)***.
In uno studio di coorte di alta qualità, oltre ad evidenziare i già citati svantaggi nel posizionamento dello shunt, che includono l'embolia gassosa o di placca, ci si sofferma anche sul tempo aggiuntivo richiesto per l'inserzione e rimozione dello stesso, così come sulla necessità di effettuare una più lunga arteriotomia. ***(Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. Guan Z. Chen et al. Med Sci Monit, 2018; 24: 5820-5825 DOI: 10.12659/MSM.907762)***.
In aggiunta a quanto già affermato, nell'analisi retrospettiva effettuata da Chen, si è visto che nei pazienti sottoposti a e-EAC vi era un minore utilizzo di shunt rispetto al gruppo sottoposto a p-EAC (16,1% in e-EAC vs 86,6% in p-EAC; p <0,0001), pur avendo lo stesso tasso di complicanze perioperatorie.

Una possibile spiegazione di ciò è stata attribuita al fatto che p-EAC, richiedendo un maggior tempo operatorio e di clampaggio, necessitava anche più frequentemente dell'utilizzo di uno shunt.
In altri studi presenti in letteratura però i dati sembrano essere contrastanti: da un lato è possibile trovare che l'uso routinario dello shunt non riduca il rischio perioperatorio di complicanze ischemiche. Un uso selettivo sembrerebbe più appropriato, con indicazione soprattutto nei casi in cui vi sia una stenosi carotidea preocclusiva bilaterale o nei pazienti che sviluppano sintomi neurologici al clampaggio carotideo.[7] Dall'altro lato ci sono però anche studi che mostrano come l'uso dello shunt routinario o selettivo sia associato a un più basso tasso di stroke. ***(Shunting during carotid endarterectomy. Aburahma et al. J VascSurg 2011; 54: 1502-10)***.
Dalla letteratura si evince comunque come entrambe le metodiche, uso routinario o selettivo, siano accettabili e che la scelta, ponderata di volta in volta in base ai fattori di rischio del singolo paziente, spetti all'expertise del singolo chirurgo e del singolo Centro.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi presi in esame sono complessivamente rilevanti per quanto concerne la popolazione target. Popolazione target, interventi comparatori, risultati sono simili a quelli della domanda in esame.
I risultati considerati sono direttamente traslabili alla realtà clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Rischio di publication bias non valutato dalla review inclusa.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

L'intervento proposto (utilizzo dello shunt) ha il beneficio di mantenere un'adeguata e continua perfusione cerebrale, vitale per proteggere il paziente da lesioni ischemiche cerebrali

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?
Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Gli svantaggi nel posizionamento dello shuntincludono l'embolia gassosa o di placca, la dissecazione con eventuale chiusura arteriosa acuta, oltre che a un tempo aggiuntivo richiesto per l'inserzione e rimozione dello stesso, così come la necessità di effettuare una più lunga arteriotomia

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

Non applicabile.

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

Il trattamento considerato è attuabili nell'intero contesto nazionale

8. Raccomandazione
7.4 Punto di Buona Pratica Clinica (GPP) Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la scelta tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale sia a discrezione dell'esperienza del Centro e dell'operatore e tenga conto anche di elementi predittivi clinici e/o anatomici di previsione di bilancio rischio/beneficio in quel paziente. **7.5 Raccomandazione per la ricerca** Per la tendenza in diversi studi di coorte e in diverse esperienze a favore dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale in corso di endoarterectomia carotidea, ma allo stesso tempo per la tendenza in molti centri dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale, si raccomandano ulteriori studi preferibilmente randomizzati controllati di confronto tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Pur essendo stati effettuati già diversi studi di coorte di alta qualità, non sono presenti numerose revisioni sistematiche che permettano di porre indicazione precisa ad un utilizzo routinario/selettivo dello shunt.

Capitolo 8

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 1: **Nel paziente con stenosi carotidea con indicazione allo stenting l'uso del dispositivo di protezione cerebrale rispetto al non utilizzo migliora il decorso clinico?** **Quesito PICO 2**: **Nel paziente con stenosi carotidea e indicazione allo stenting considerare la placca carotidea vulnerabile, la tortuosità vasale, le calcificazioni dell'arco aortico e/o l'arco di tipo III o bovino quali singoli fattori di rischio periprocedurale maggiore che con l'endoarterectomia rispetto a non considerarli tali migliora il decorso clinico?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Per rispondere al quesito in oggetto sono stati scelti 6 articoli scientifici: n. 2 Revisioni sistematiche di studi osservazionali n 2 Randomized Controlled Trial n.1 Analisi post-hoc di un RCT n 1 Studio di coorte	Livello di evidenza
Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitkreuz T, Kallmayer M, Zimmermann A, Eckstein HH. The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. JACC CardiovascInterv. 2017 Jun 26;10(12):1257-1265	2+
Texakalidis P, Letsos A, Kokkinidis DG, Schizas D, Karaolanis G, Giannopoulos S, Giannopoulos S, Economopoulos KP, Bakoyannis C. Proximal embolic protection versus distal filter protection versus combined protection in carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. CardiovascRevasc Med. 2018 Jul;19(5 Pt A):545-552.	2++
Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W; ACT I Investigators. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1011-20.	1++

Rots ML, Meershoek AJA, Bonati LH, den Ruijter HM, de Borst GJ. Editor's Choice - Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. Eur J VascEndovasc Surg. 2019 Aug;58(2):163-174.	2++
Müller MD, Ahlhelm FJ, von Hessling A, Doig D, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Lyrer PA, van der Lugt A, Hendrikse J, Stippich C, van der Worp HB, Richards T, Brown MM, Engelter ST, Bonati LH. Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy. Stroke. 2017 May;48(5):1285-1292.	1++
de Waard DD, de Vries EE, Huibers AE, Arnold MM, Nederkoorn PJ, van Dijk LC, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Bonati LH, Brown MM, de Borst GJ. A Clinical Validation Study of Anatomical Risk Scoring for Procedural Stroke in Patients Treated by Carotid Artery Stenting in the International Carotid Stenting Study. Eur J VascEndovascSurg. 2019 Nov;58(5):664-670.	1+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Tutte le evidenze prese in esame sono concordi nell'attribuire un minor rischio di eventi neurologici periprocedurali associato all'utilizzo di filtri di protezione cerebrale sia distale che prossimale durante le procedure di stenting carotideo. La configurazione anatomica complessa dell'arco aortico, la presenza di calcificazioni e/o placche e la tortuosità dell'arteria carotide interna, aumentano il rischio di embolizzazioni cerebrali determinanti lesioni ischemiche durante le manovre di stenting carotideo. L'anatomia vascolare dovrebbe essere presa in considerazione per la selezione dei pazienti da sottoporre a stenting.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO. Nella metanalisi di Knappich et al. 2017, in cui sono state valutate 13.086 procedure di stenting carotideo, l'analisi multivariata ha mostrato un'associazione indipendente tra l'uso di un dispositivo di protezione embolica e tassi più bassi di ictus o morte intraospedaliera (RR aggiustato: 0,65; intervallo di confidenza [CI] 95%: 0,50-0,85), ictus maggiore o morte (RR aggiustato: 0,60; IC 95%: da 0,43 a 0,84) e ictus (RR aggiustato: 0,57; IC 95%: da 0,43 a 0,77). Alcuni lavori, come in questo appena citato, sono stati presi in considerazioni sia pazienti con stenosi carotidea asintomatica che pazienti con stenosi carotidea sintomatica. nel Trial di Muller 2017, che prende in considerazione 97 pazienti sottoposti a stenting nel ICSS (International CarotidStentingStudy); la configurazione dell'arco aortico tipo 2/3 (OR,2.8; 95% CI, 1,1–7,1; P = 0,027) e il grado dell'angolo più ampio dell'arteria carotide interna (≥60 °vs <60 °; OR, 4,1;95% CI, 1,7-10,1; P = 0,002) erano entrambi associati, mediante valutazione RMN, a comparsa disegni di ischemia cerebrale.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Nelle Metanalisi/systematic Review i test più utilizzati per individuare il publicationbias sono stati il funnel plots e il test di Egger; gli autori non hanno ravvisato preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	

Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
L'utilizzo del filtro di protezione cerebrale durante le manovre di stenting carotideo ha come obiettivo quello di ridurre in maniera significativa il rischio di eventi neurologici periprocedurali.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
il filtro di protezione cerebrale distale nella prima fase di attraversamento della lesione carotidea, potrebbe provocare la comparsa di eventi peri-procedurali (TIA, stroke). Questo evento è considerato raro ed analizzando gli studi da noi presi in considerazione, non si è mai verificato.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'utilizzo del filtro di protezione cerebrale durante l'intervento di stentingcartoideo rende più sicura la procedura, riducendo il rischio di comparsa di eventi avversi (TIA, ICTUS) periprocedurali. La comparsa di questi eventi avversi può avere unimpatto fortemente negativo sulla qualità della vita di pazienti e familiari.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è al momento abitualmente eseguito in tutto il contesto nazionale e internazionale.

8. Raccomandazione	
8.1 Nel paziente con stenosi carotidea con indicazione allo stentingé raccomandato l'utilizzo del dispositivo di protezione cerebrale prossimale o distale in quanto rispetto al non utilizzo migliora il decorso clinico.	Raccomandazione forte a favore livello di evidenza 1++
8.2 Nel paziente con stenosi carotidea e indicazione allo stentingé indicato considerare quali singoli fattori di rischio periprocedurale maggiore che con l'endoareterectomia la placca carotidea vulnerabile e/o la tortuosità vasale e/o le calcificazioni dell'arco aortico e/o l'arco di tipo III o bovino in quanto rispetto a non considerarli tali migliora il decorso clinico.	Raccomandazione Debole a favore livello di evidenza 1+

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Premettendo che la revisione della letteratura ha permesso si considerare per questo giudizio ponderato solo paper di elevato valore scientifico-metodologico (*Livello di evidenza 1++, 1+, 2+*), Il Panel ha deciso di attribuire una raccomandazione forte nei casi è stato possibile stabilire con certezza che l'intervento proposto fosse superiore (o inferiore) al comparatore. Nei casi in cui l'intervento proposto mostrava un beneficio rispetto al comparatore, ma senza una uniformità di giudizio tra i vari lavori pubblicati, è stata attribuita una raccomandazione debole. Il GPP è stato utilizzato per sottolineare elementi che il Panel vorrebbero fossero presi in considerazione nel processo di decisionmaking, pur in assenza di una letteratura univoca di riferimento, per i quali non è stato possibile formulare delle raccomandazioni.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
nessuna

Giudizio ponderato

Quesito PICO 3: **Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve/moderato/elevato l'endoarterectomia rispetto allo stenting migliora il decorso clinico?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Per rispondere al quesito in oggetto sono stati scelti 25 articoli scientifici; n 16 Revisioni sistematiche o Metanalisi n 5 Studi di coorte n 4 RandomizedControlled Trial	Livello di evidenza
Rivascolarizzazione chirurgica (EAC) vs endovascolare (STC) nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica	
- sei revisioni sistematiche di RCT (Jung 2016, Li 2017, Moresoli 2017, Sardar 2017 e Muller 2020, Xin 2019) di alta qualità;	1++
- due revisioni sistematiche di RCT (Kakkos 2017, Cui 2018) con basso rischio di bias	1+
- quattro RCT (Rosenfield 2016, Brott 2016, Reiff 2019, Mannheim 2017)	1+
- sei revisioni sistematiche di studi osservazionali (Lokuge 2017, Texakalidis 2019, Paraskevas 2016, Yuan 2018, Giannopoulos 2018, Hussain 2016) di alta qualità	2++
- due revisioni sistematiche di studi osservazionali (Meershoek 2019, Poorthuis 2019) di moderata qualità	2+
- cinque studi di coorte (Huibers 2016, Moore 2016, Mayor 2019, Jones 2018, Moore 2019)	2+
La maggior partedegli studi eseguono un confronto tra le 2 metodiche di trattamento (EAC vs STC) nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica per l'analisi del rischio di eventi peri e post-procedurali (Muller 2020; OR 1.27, 95% CI 0.87 to 1.84; P = 0.22) e (OR 1.10, 95% CI 0.76 to 1.59; P = 0.62) rispettivamente; pertanto, la maggioranza delle evidenze non mostrano una differenza significativa della STC rispetto alla EAC per il trattamento della patologia carotidea; una netta minoranza di studi (Li 2017 e Moresoli 2017) attribuiscono allo stenting un incremento del rischio di eventi periprocedurali(Li 2017: OR:2.19; 95% CI: 1.59 to 3.01; P < 0.0001)e a lungo termine con un maggiore rischio di stroke rispetto a EAC (Li 2017; event rate 9.3% vs 6.8, OR 1.45, 95% CI: 1.22 to 1.73, P < 0.0001). Inoltre le evidenze sono concordi nell'attribuire un minor rischio di infarto del miocardio, sia peri che post-procedurale, alla STC rispetto alla EAC (Sardar 2017; 24 of 3,636 [0.6%] vs. 48 of 2,890 [1.6%]; OR: 0.45; 95% CI: 0.27 to 0.75)	
Sottopopolazioni -una metanalisi (Texakalidis 2019) di alta qualità afferma che nei pazienti **anziani** (>80 anni) risulta più sicura la EAC rispetto alla STC.	2++
- In una metanalisi (Muller 2020) che ha analizzato i dati provenienti da due RCT (SAPPHIRE 2004; Beijing 2013) è stata riportata la non inferiorità dello stent in termini di morte, ictus o infarto miocardico a 30 giorni dal trattamento o morte o ictus ipsilaterale durante il primo anno di trattamento (EAC oSTC) nei pazienti ad **alto rischio chirurgico** (patologia polmonare o cardiaca severa, stenosi dopo precedente endoarterectomia, irradiazione o chirurgia del collo o occlusione carotidea controlaterale), ma a causa dell'ampia eterogeneità della popolazione presa in esame all'interno dei trial, non è stato possibile ricavare conclusioni certe sull'adeguatezza della rivascolarizzazione mediante stenting (o endoarterectomia) in questa classe di pazienti.	1++
- Una revisione sistematica (Texakalidis 2018) di *alta qualità* ha evidenziato un rischio di stroke, infarto del miocardio e MACEs (*major adverse cardiovascular events*) sovrapponibile tra EAC e	2++

STC nei pazienti portatori di **occlusione carotidea controlaterale** (**CCO**); tuttavia in tale popolazione la EAC presenta rischio di morte peri-procedurale inferiore rispetto alla STC.	
-Uno studio di coorte (Moore 2016) di altaqualità afferma che lesioni lunghe e sequenziali che si estendono oltre al bulbo carotideoaumentano il rischio di stroke nei pazienti sottoposti a STC, mentre ciò non influisce sull'outcome peri-procedurale in caso di EAC.	2+
-- Una revisione sistematica (Meershoek 2019) ha dimostrato che la sola terapia medica non è superiore a EAC oSTC in termini di outcomes peri-procedurali e a lungo termine nei pazienti con **CarotidNear-Occlusion** (**CNO**) e che questi pazienti non sembrano costituire un gruppo ad alto rischio per la chirurgiae si dovrebbe prendere in considerazione l'inclusione di questi pazienti in futuri RCT per definire la migliore strategia di trattamento da adottare in tale sottopopolazione.	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
la maggior parte delle Metanalisi o Revisioni Sistematiche, studi di coorte e tutti i RandomizedControlled Trials analizzati sono concordi nel considerare nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica NASCET 70-99%, la **EAC**come intervento di scelta per il trattamento di questa patologia e la **STC**come una valida alternativa all'endoarterectomia soprattutto in pazienti considerati ad alto rischio chirurgico se praticata in centri con esperienza ben documentatanell'esecuzione di tale metodica.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi considerati per questa analisi della Letteratura sono assolutamente rilevanti per la popolazione target considerata nella PICO. Alcuni lavori (4 Revisioni Sistematiche/Metanalisi e 1 studio di coorte) analizzano delle sottopopolazioni più specifiche rispetto alla popolazione target (cardiopatici, anziani, pazienti con occlusione carotidea controlaterale, pazienti con CarotidNear-Occlusion, pazienti con tortuosità dell'arteria carotide interna). I risultati considerati sono diretti e direttamente traslabili alla realtà clinica.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Nelle Metanalisi/systematicReview il test più utilizzato per individuare il publicationbias è stato il test di Egger (vedi Jung 2016 Li 2017 e Sardar 2017); gli autori non hanno ravvisato preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione. Texakalidis 2019 riporta il sospetto elevato di un bias di pubblicazione in un articolo esaminato. Müller 2020 segnala di aver utilizzato il sistema GRADE per eventuali bias di pubblicazione che però non vengono riportati.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
La chirurgia tradizionale o endovascolare si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento della patologia ostruttiva carotidea con ottimi risultati in termini di prevenzione del rischio Ictus nei pazienti con stenosi carotidea ≥ 70% o con stenosi carotidea compresa tra 60 e 99% con caratteristiche imaging di placca vulnerabile.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	

Entrambi gli interventi oggetto di studio non sono scevri da rischi sia peri che post-procedurali. Nella parte A di questo documento è stato descritto come il rischio di eventi avversi peri e post-procedurali (TIA, stroke, IM, morte) sia simile per entrambe le metodiche; alcuni eventi avversi sono invece specifici del trattamento da noi scelto.
Per quanto riguarda l'intervento di endoarterectomia carotidea, le principali complicanze sono:
- Danno ai nervi cranici e ai nervi sensitivi in sede di ferita chirurgica
-sanguinamento postoperatorio, eventualmente richiedente intervento per compressione delle strutture vicine (trachea, nervi cranici)
-ematoma, infezione o raccolta linfatica in sede di intervento
- formazione di cicatrici esuberanti (cheloidi)
Per quanto riguarda l'intervento di Stenting carotideo, le principali complicanze sono:
- reazione avverse legate alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato (allergia, nefropatia, encefalopatia)
- ematomi o pseudoaneurismi in sede di puntura arteriosa
Inoltre entrambe le metodiche posso andare incontro a re-stenosi del vaso trattato a causa della formazione di iperplasia neointimale.
In una revisione sistematica Cochrane (Müller 2020) è riportato che, se confrontata con la CEA, la CAS si associa a un minor rischio di paralisi dei nervi cranici (OR 0.09, IC 95% 0.06-0.16; $p < 0.00001$, IO = 0%) e di ematoma in sede di accesso (OR 0.32, IC 95% 0.15-0.68; $p = 0.003$, $I^2 = 27\%$).

6. Impatto sui pazienti
Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?
Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).
Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?

In una revisione sistematica Cochrane (Muller 2020) si evidenzia che l'endoarterectomia carotidea è efficace nel prevenire l'ictus ipsilaterale su periodi di follow-up a lungo termine di 10 anni o più. Per fornire un'alternativa, lo stenting carotideo deve avere un'efficacia simile a lungo termine. Nella stessa revisione è riportato che negli ultimi anni, numerosi studi controllati randomizzati di grandi dimensioni hanno pubblicato i risultati di un follow-up esteso fornendo prove sull'efficacia comparativa a lungo termine dell'endoarterectomia e del trattamento endovascolare nella prevenzione dell'ictus (CREST 2010; EVA-3S 2006; ICSS 2010; Kentucky 2001; Kentucky 2004). Anche se non statisticamente significativo, c'è un trend di maggiore incidenza di stroke e morte a 30 giorni con la procedura di stenting carotideo rispetto a quella di endoarterectomia a fronte di un minor rischio di infarto del miocardio. Nella revisione sistematicaCochrane (Muller 2020) è riportato come ci siano forti evidenze per cui lo stent carotideo non causi lesioni ai nervi cranici e con la stessa metodica si registri un minor numero di ematomi ai siti di accesso arterioso; inoltre si fa riferimento allo studio SAPPHIRE (2004) in cui gli investigatori hanno eseguito un'indagine sulla qualità della vita nei pazienti sottoposti a STC e EAC: nei pazienti sottoposti a STC è stata registrata una minore difficoltà a mangiare, deglutire, guidare ed un minore dolore al collo nelle prime due settimane. Questa differenza tuttavia si annullava dopo un mese.
Uno studio di coorte (Huibers 2016) riporta che molti più pazienti sottoposti a STChanno ricevuto doppia terapia antiaggregante rispetto a quelli sottoposti a EAC per almeno un mese.
Nella revisione sistematica di Muller 2020 è riportato inoltre un miglioramento delle funzioni cognitive sia nei pazienti sottoposti a EAC che in quelli sottoposti a STC rispetto alla fase pre-procedurale.
I pazienti e gli operatori sanitari attribuiscono grande valore agli esiti di sicurezza ed efficacia delle due procedure nei pazienti con stenosi asintomatica NASCET 70-99%

7. Fattibilità
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è al momento abitualmente eseguito in tutto il contesto nazionale.
Una revisione sistematica (Poorthuis 2019) ha valutato l'associazione tra volume di interventi del centro ospedaliero o dell'operatore e i rischi procedurali legati alla rivascolarizzazione carotidea sia chirurgica che endovascolare.

Quest'analisi dei rischi ha dimostrato che in operatori con alto volume di interventi si registrava un minor numero di eventi avversi procedurali rispetto ad operatori con un più basso volume di interventi (EACodds ratio of 0.50 95% CI 0.28–0.8) STC(odds ratio of 0.43 95% CI 0.20–0.95); Quindi affidare il trattamento di questi pazienti a centri e operatori con alto volume di interventi, può aiutare a ridurre al minimo gli eventi avversi dopo rivascolarizzazione carotidea.	
8. Raccomandazione	
8.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve-moderato è indicata l'endoarterectomia come metodica di scelta in quanto rispetto allo stenting migliora il decorso clinico. In alternativa all'endoarterectomia può essere indicato lo stenting in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici.	Raccomandazione Debole a favore livello di evidenza 1++
8.4 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico elevato lo stenting carotideo è indicato in alternativa all'endoarterectomia purché eseguito in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici. È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche: - Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico); - Severa malattia polmonare; - Paralisi del nervo laringeo controlaterale; - Terapia anticoagulante orale in corso; - Esito importante di radioterapia cervicale; - Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting.	Raccomandazione Debole a favore livello di evidenza 1++
8.5 Quando l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea e/o la scelta tra endoarterectomia e stenting non sono nette il Panel degli esperti suggerisce: - l'approccio integrato interdisciplinare tra specialisti con diverse competenze cardio-cerebro-vascolari in diagnostica per immagini e in procedure chirurgiche sia tradizionali che endovascolari e la condivisione con il paziente; - di tener conto dell'esperienza del centro e degli operatori coinvolti; - di considerare l'opzione della sola terapia medica ottimale, specie in caso di paziente con stenosi carotidea asintomatica e/o alto rischio chirurgico.	Raccomandazione GPP
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Premettendo che la revisione della letteratura ha permesso si considerare per questo giudizio ponderato solo paper di elevato valore scientifico-metodologico (*Livello di evidenza 1++, 1+, 2+*), Il Panel ha deciso di attribuire una raccomandazione forte nei casi è stato possibile stabilire con certezza che l'intervento proposto fosse superiore (o inferiore) al comparatore. Nei casi in cui l'intervento proposto mostrava un beneficio rispetto al comparatore, ma senza una uniformità di giudizio tra i vari lavori pubblicati, è stata attribuita una raccomandazione debole. Il GPP è stato utilizzato per sottolineare elementi che il Panel vorrebbero fossero presi in considerazione nel processo di decisionmaking, pur in assenza di una letteratura univoca di riferimento, per i quali non è stato possibile formulare delle raccomandazioni.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Il panel propone la possibilità di eseguire ulteriori studi o trial randomizzati controllati per confrontare nuovamente le due metodiche di trattamento (EAC vs STC), alla luce del recente sviluppo di nuovi stent double layer per il trattamento dei pazienti con stenosi carotidea sia sintomatica che asintomatica.	

Giudizio ponderato	
Quesito PICO 4:**Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve/moderato/elevato l'endoarterectomia rispetto allo stenting migliora il decorso clinico?**	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Sono stati selezionati 15 articoli corrispondenti alla PICO (n.12 revisioni sistematiche/metanalisi e n.3 RCTs).	
Rivascolarizzazione chirurgica (EAC) vs endovascolare (STC) nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica Sono stati considerati: - due revisioni sistematiche (Müller 2020, Batchelder 2019) di *alta qualità*; - una revisione sistematica di studi osservazionali (Paraskevas 2016) di alta qualità - due metanalisi (Müller 2018, Rantner 2017) di *qualità alta* che prendono in considerazione gli stessi 4 RCTs (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST); - un RCT (Featherstone 2016, ICSS) di *alta qualità*. Tutti gli studi hanno evidenziato un maggior tasso di outcomes peri-procedurali sfavorevoli nella popolazione sottoposta a trattamento endovascolare (STC) rispetto a quella sottoposta a rivascolarizzazione chirurgica (EAC).	 1++ 2++ 1++ 1++
Risultati a lungo termine -Una metanalisi (Brott 2019) di *alta qualità* che prende in considerazione 4 RCTs (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST) ha evidenziato la superiorità della EAC rispetto alla STC per quanto riguarda la combinazione dell'outcome peri- e post-procedurale, mentre se si valuta il solo outcome post-procedurale le due tecniche risultano sovrapponibili. -Una metanalisi (Jung 2017) di *bassa qualità* condotta prendendo in considerazione 22 studi ha evidenziato una maggiore frequenza di stroke post-procedurale nei pazienti sintomatici sottoposti a STC rispetto a quelli sottoposti a EAC. -Un RCT (Brott 2016) di *alta qualità* non ha dimostrato differenze significative di durabilità tra EAC e STC; va però tenuto conto del fatto che tale studio prende in considerazione una popolazione di pazienti sia sintomatici che asintomatici.	 1++ 1- 1++
Sottopopolazioni -Una metanalisi (Volkers 2019) di *qualità moderata* che prende in considerazione 4 RCTs (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST) ha evidenziato che nei pazienti **cardiopatici** (anamnesi positiva per infarto miocardico acuto, angina, PTCA) la STC risulta sicura quanto la EAC in termini di outcomes peri-procedurali solo nella popolazione di età < 75 anni; nei pazienti più anziani la STC ha un maggior rischio di "anystroke" o morte rispetto alla EAC. -Due metanalisi (Texakalidis 2019, Howard 2016) sono concordi nell'affermare che nei pazienti **anziani** risulta più sicura la EAC rispetto alla STC. -Una revisione sistematica (Texakalidis 2018) di *alta qualità* ha evidenziato un rischio di stroke, infarto del miocardio e MACEs (*major adversecardiovascularevents*) sovrapponibile tra EAC e STC nei pazienti portatori di **occlusione carotidea controlaterale** (**CCO**); tuttavia in tale popolazione la EAC presenta rischio di morte peri-procedurale inferiore rispetto alla STC. -Una revisione sistematica (Xue 2019) di *qualità moderata* non ha riscontrato differenze significative tra EAC e STC in termini di outcomes peri-procedurali e a lungo termine nei pazienti con **CarotidNear-Occlusion** (**CNO**) e sottolinea la necessità di ulteriori RCTs per definire la migliore strategia di trattamento da adottare in tale sottopopolazione.	 1+ 2++/1+ 2++ 1+

-Un RCT (Müller 2017) di *bassa qualità* afferma che l'**anatomia complessadell'arco aortico** e la **tortuosità dell'arteria carotide interna** aumentano il rischio di stroke nei pazienti sottoposti a STC, mentre ciò non influisce sull'outcome peri-procedurale in caso di EAC. Tale studio presenta bassa potenza e non si può escludere che vi sia stato un bias di selezione.	1-

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Tutte le Metanalisi o Revisioni Sistematiche e tutti i RandomizedControlled Trials analizzati sono concordi nel considerare nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica (P)>50% NASCET, la **EAC (I) superiore alla STC (C)** in termini di eventi neurologici **peri-procedurali** TIA, stroke (ipsilateral, any, major, minor) infarto del miocardio, morte (O).
N.B.
Si segnala che nei pochi lavori che analizzano i risultati **a lungo termine** (2 Metanalisi e 1 RCT) nella popolazione considerata, non vi sono differenze significative tra EAC (I) e STC (C).

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi presi in esame sono complessivamente rilevanti per quanto concerne la popolazione target. Popolazione target, interventi, comparatori, risultati risultano simili a quelli della domanda in esame.
Alcuni lavori (5 Revisioni Sistematiche/Metanalisi e 1 RCT) analizzano delle sottopopolazioni più specifiche rispetto alla popolazione target (cardiopatici, anziani, pazienti con occlusione carotidea controlaterale, pazienti con CarotidNear-Occlusion, pazienti con anatomia complessa dell'arco aortico/tortuosità dell'arteria carotide interna).

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Nelle Metanalisi/systematicReview il test più utilizzato per individuare il publicationbias è stato il test di Egger (vedi Jung 2017 e Xue 2019); gli autori non hanno ravvisato preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione. Texakalidis 2019 riporta il sospetto elevato di un bias di pubblicazione in un articolo esaminato. Müller 2020 segnala di aver utilizzato il sistema GRADE per eventuali bias di pubblicazione che però non vengono riportati.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?
Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Nel trattamento della stenosi carotidea sintomatica >50% (NASCET), la EAC si è dimostrata più efficace rispetto alla STC nel ridurre il rischio di stroke, morte o infarto miocardico acuto peri-procedurale. La EAC ha quindi un maggior beneficio in questa popolazione.
Da una revisione sistematica Cochrane (Müller 2020) emerge che nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica la STC, se confrontata con la EAC, risulta associata a un maggior rischio di morte o strokeperi-procedurale (outcome primario; OR 1.70, IC 95% 1.31-2.19; $p < 0.0001$, $I^2 = 5\%$; 10 trials, 5396 partecipanti) e morte, stroke o infarto miocardico acuto peri-procedurale (OR 1.43, IC 95% 1.14-1.80; $p = 0.002$, $I^2 = 0\%$; 6 trials, 4861 partecipanti).
Il RCT ICSS (Featherstone 2016) afferma che il rischio di stroke, morte o infarto miocardico acuto a 120 giorni dalla randomizzazione è significativamente maggiore nei pazienti sottoposti aSTC rispetto a quelli sottoposti a EAC (8.5% vs 5.1%), con una differenza stimata di rischio assoluto a 120 giorni del 3.3% (IC 95% 0.9%-5.7%) e un aHR a favore della EAC di 1.69 (1.16-2.45, log-rank p-value =0.006).

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Alcuni eventi avversi riguardanti la EAC risultano necessariamente più frequenti rispetto alla STC e quindi rappresentano un possibile danno, in particolare maggior frequenza di paralisi dei nervi cranici ed insorgenza di ematoma nel post-operatorio. In una revisione sistematica Cochrane (Müller 2020) è riportato che, se confrontata con la EAC, la STC si associa a un minor rischio di paralisi dei nervi cranici (OR 0.09, IC 95% 0.06-0.16; p < 0.00001, IO = 0%) e di ematoma in sede di accesso (OR 0.32, IC 95% 0.15-0.68; p = 0.003, I^2 = 27%). Il RCT ICSS (Featherstone 2016) concorda con il fatto che la paralisi dei nervi cranici è quasi completamente evitata nei pazienti sottoposti a STC (RR 0.02, IC 95% 0.00-0.16; p < 0.0001) e che nel gruppo di trattamento endovascolare rispetto al gruppo di trattamento chirurgico si osservano meno ematomi di qualunque gravità (RR 0.59, IC 95% 0.38-0.93; p = 0.0197) e meno ematomi che necessitano di evacuazione chirurgica, trasfusione ematica o prolungamento della degenza ospedaliera (RR 0.28, IC 95% 0.38-0.93; p =0.0007).	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
La EAC, in qualità di intervento di chirurgia aperta, risulta accettabile con i rischi e i possibili danni postoperatori correlati alla procedura, statisticamente più frequenti rispetto alla STC, quali paralisi dei nervi cranici ed ematoma postoperatorio (Müller 2020, Featherstone 2016). I pazienti cardiopatici (anamnesi positiva per infarto miocardico acuto, angina, PTCA) beneficiano della STC rispetto alla EAC solo se hanno età <75 anni; nei pazienti più anziani la STC ha un maggior rischio di "anystroke" o morte rispetto alla EAC (STC-to-EAC HR 2.78; IC 95% 1.32-5.85) (Volkers 2019).	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'endoarterectomia carotidea è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale e non necessita di centri di particolare livello. Anche in termini di costi, dalla nostra analisi risulta che non ci sono differenze tra EAC e STC (costi incrementali medi per STC vs EAC £537,IC 95% £238-£1312) (Featherstone 2016).	
8. Raccomandazione	
8.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico lieve-moderato è raccomandata l'endoarterectomia in quanto rispetto allo stenting si associa a minor rischio di eventi neurologici periprocedurali (TIA, ictus) e migliora il decorso clinico.	Raccomandazioneforte a favore Livello di evidenza 1 ++
8.7 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico elevato è indicato lo stenting come alternativa all'endoarterectomia purché con tasso documentato di ictus/morte periprocedurale inferiore a 6% come per l'endoarterectomia. È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche: -Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico tradizionale); - Severa malattia polmonare; -Paralisi del nervo laringeo controlaterale; - Terapia anticoagulante orale in corso; - Esito importante di radioterapia cervicale; -Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting.	Raccomandazionedebole a favore Livello di evidenza 1 +

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Premettendo che la revisione della letteratura ha permesso si considerare per questo giudizio ponderato solo paper di elevato valore scientifico-metodologico (Livello di evidenza 1++, 1+, 2+), Il Panel ha deciso di attribuire una raccomandazione forte nei casi è stato possibile stabilire con certezza che l'intervento proposto fosse superiore (o inferiore) al comparatore. Nei casi in cui l'intervento proposto mostrava un beneficio rispetto al comparatore, ma senza una uniformità di giudizio tra i vari lavori pubblicati, è stata attribuita una raccomandazione debole. Il GPP è stato utilizzato per sottolineare elementi che il Panel vorrebbero fossero presi in considerazione nel processo di decisionmaking, pur in assenza di una letteratura univoca di riferimento, per i quali non è stato possibile formulare delle raccomandazioni.
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Il panel propone la possibilità di eseguire ulteriori studi o trial randomizzati controllati per confrontare nuovamente le due metodiche di trattamento (EAC vs STC), alla luce del recente sviluppo di nuovi stent double layer per il trattamento dei pazienti con stenosi carotidea sia sintomatica che asintomatica.

Capitolo 9

Giudizio ponderato	
PICO 1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica sottoposto a endoarterectomia o a stenting (P) il controllo di qualità procedurale carotidea (I) rispetto a nessun controllo (C) migliora il decorso clinico(O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Sono stati selezionati due lavori corrispondenti alla PICO 1 revisione sistematica 1 studio di coorte	Livello di evidenza
Revisioni sistematiche Spanos K, Nana P, Kouvelos G, Batzalexis K, Matsagkas MM, Giannoukas AD. Completion imaging techniques and their clinical role after carotid endarterectomy: Systematic review of the literature. Vascular. 2020 Dec;28(6):794-807	2++
Studi di coorte Knappich C, Schmid S, Tsantilas P, Kallmayer M, Salvermoser M, Zimmermann A, Eckstein HH. Prospective Comparison of Duplex Ultrasound and Angiography forIntra-operative Completion Studies after Carotid Endarterectomy. Eur J VascEndovasc Surg. 2020 Jun;59(6):881-889	2-
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
L'unica revisione sistematica inclusa in questa analisi della Letteratura dimostra come il controllo di qualità al termine dell'intervento di endoarterectomia carotidea sia in grado di identificare in circa il 10% dei casi un difetto tecnico o residuo potenzialmente in grado di richiedere una immediata revisione chirurgica, in assenza di evidenza della superiorità di una metodica di controllo sulle altre. Nei pazienti sottoposti a trattamento del difetto identificato, il rischio di complicanze a 30 giorni è accettabile (1.4% a 30 giorni). Manca nello studio in questione un confronto tra i risultati ottenuti in pazienti sottoposti a controllo, sia routinario che selettivo, ed in pazienti sottoposti a nessun controllo. Mancano inoltre dati relativi alla restenosi oltre il primo mese postoperatorio, sia in pazienti con lesioni trattate che in pazienti con lesioni non trattate. Nello studio di coorte analizzato, l'ecocolordopplerè stato in grado di identificare un numero maggiore di difetti significativi rispetto all'angiografia al termine dell'endoarterectomia carotidea. Tuttavia manca una	

correlazione tra difetto ed evento clinico e questo rende il lavoro poco rilevante ai fini delle risposta alla PICO in oggetto
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi analizzati sono solo parzialmente rilevanti rispetto alla PICO. La popolazione analizzata non è completamente sovrapponibile a quella della domanda chiave (mancano i pazienti non sottoposti a controllo di qualità); vengono comunque utilizzati risultati diretti applicabili nella pratica clinica
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Rischio di publication bias non valutato dalla review inclusa.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Il controllo di qualità intraoperatorio in pazienti sottoposti ad endoarterectomia carotidea è in grado di indentificare una lesione residua/difetto tecnico suscettibile di correzione immediata in circa il 10% dei casi. Il trattamento di tali lesioni è stato eseguito in ¾ dei casi, con rischio di complicanze neurologiche a 30 giorni in linea rispetto ai risultati dell'endorterectomia carotidea in generale; nei pazienti sottoposti a revisione non sono stati riscontrati decessi perioperatori. Non esistono invece dati affidabili sui risultati in termini di restenosi oltre il primo mese postoperatorio. Nei pazienti sottoposti a stenting, il controllo angiografico finale è parte della procedura e come tale deve essere sempre eseguito; non esistono dati convincenti sul ruolo routinario di ulteriori controlli strumentali (IVUS, ECD, angioscopia).
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Mancando studi di confronto tra pazienti sottoposti o non sottoposti a controllo, non è possibile quantificare l'eventuale danno in pazienti non sottoposti a controllo; tuttavia, considerando la necessità di migliorare costantemente i risultati della chirurgia carotidea, l'esecuzione del controllo di qualità intraoperatorio potrebbe essere utile in tal senso.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile, non modifica in maniera sostanziale le modalità tecniche dell'intervento. E' necessaria una adeguata informazione del paziente sulla possibilità di dover correggere intraoperatoriamente eventuali difetti riscontrati in corso di imaging
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è assolutamente attuabile nei centri in cui si esegue chirurgia carotidea

8. Raccomandazione	
9.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica sottoposto a endoarterectomia o a stenting il Panel degli esperti suggerisce il controllo di qualità procedura;e carotidea intraoperatorio o post operatorio pre-dimissione e l'identificazione e riparazione di eventuali difetti tecnici operatori, che potrebbero essere responsabili di complicanze peri-operatorie o a distanza.	Raccomandazione GPP
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Non esistono RCT di confronto tra pazienti sottoposti a controllo (selettivo o routinario) e pazienti non sottoposti a controllo. Mancano inoltre dati sulla storia naturale delle lesioni identificate al controllo e non trattate e sulla correlazione tra difetto tecnico, suo trattamento o meno e comparsa di restenosi a distanza. Tuttavia, il controllo intraoperatorio sembra in grado di identificare un numero significativamente elevato (circa un paziente su dieci) di difetti tecnici/lesioni residue potenzialmente in grado di determinare complicanze a breve e lungo termine; inoltre, il trattamento di tali difetti non sembra ad un aumento del rischio perioperatorio.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Non esistono RCT di confronto tra pazienti sottoposti a controllo (selettivo o routinario) e pazienti non sottoposti a controllo. Mancano inoltre dati sulla storia naturale delle lesioni identificate al controllo e non trattate e sulla correlazione tra difetto tecnico, suo trattamento o meno e comparsa di restenosi a distanza. Non esistono evidenze sulla superiorità di una delle metodiche impiegate rispetto alle altre.	

Giudizio ponderato	
Pico 2 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica o sintomatica (P) la correzione chirurgica (I) rispetto alla sola terapia medica ottimale (C) migliora il decorso clinico (O) ?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Sono stati selezionati sei lavori corrispondenti alla PICO 4 revisioni sistematiche 1RCT	Livello di evidenza
Revisioni sistematiche	
Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and ItsRelationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J VascEndovasc Surg. 2017 Jun;53(6):766-775	1++
Clavel P, Hebert S, Saleme S, Mounayer C, Rouchaud A, Marin B. Cumulative incidence of restenosis in the endovascular treatment of extracranial carotid artery stenosis: a meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2019 Sep;11(9):916-923	1-
Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-STCtilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors forRestenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios.World Neurosurg. 2019 May;125:414-424	1+
Xin WQ, Li MQ, Li K, Li QF, Zhao Y, Wang WH, Gao YK, Wang HY, Yang XY. Systematic and Comprehensive Comparison of Incidence of Restenosis Between Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in Patients with Atherosclerotic Carotid Stenosis.World Neurosurg. 2019 Feb;122:e1321-e1331	1-
RCT	
Bonati LH, Gregson J, Dobson J, McCabe DJH, Nederkoorn PJ, van der Worp HB, de Borst GJ, Richards T, Cleveland T, Müller MD, Wolff T, Engelter ST, Lyrer PA, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting	1+

Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial.Lancet Neurol. 2018 Jul;17(7):587-596	

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?
Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

La restenosi carotidea dopo endoarterectomiao stenting può presentarsi in una percentuale non indifferente dei casi dopo stenting o endoarterectomia. Nella metanalisi di **Kumar** et al. sono stati analizzati i risultati relativi a 11 RCT di confronto tra endoarterectomia e stenting ed in cui siano stati analizzati i risultati a distanza in termini di restenosi significativa (>70%) ed in cui sia stata valutata la correlazione tra mancato trattamento della restenosi ed eventi neurologici nel corso del follow-up. In particolare, l'incidenza di restenosi post-EAC a 4 anni è stata pari a 5.8%, con valori minori in pazienti sottoposti a patch (4.1%). In pazienti trattati con STC, l'incidenza di restenosi a 5 anni è stata pari a 10%. Analogamente, nella metanalisi di **Xin,** in cui sono stati analizzati 27 studi, cui solo 15 RCT, ed oltre 20.000 pazienti, il tasso di restenosi complessivo in pazienti trattati con EAC è stato pari a 5% e quello nei pazienti trattati con STC è stato pari a 7.4%, con differenze che sono particolarmente evidenti nei primi due anni e tendono a ridursi oltre tale periodo di tempo. Tale dato è ben correlabile con i risultati della metanalisi di **Clavel** (5.2% di restenosi significativa ad un anno) relativa a soli pazienti trattati con stenting, con significativo incremento del rischio in pazienti di età maggiore ad 80 anni. Un'ulteriore analisi sui fattori di rischio per lo sviluppo di restenosi è stata eseguita da **Texakalidis** et al, i mquali hanno evidenziato come in pazienti sottoposti a EAC il rischio di restenosi sia maggiore in soggetti di sesso femminile ed in attuali fumatori, mentre in pazienti sottoposti a STC l'unico fattore correlato ad un aumentato rischio di restenosi sia la presenza di ipertensione arteriosa non controllata.
Per quanto riguarda la correlazione tra restenosi ed eventi clinici nel corso del follow-up, **Bonati** e al, in una sottoanalisi del ICCS (International CarotidStentingStudy), hanno dimostrato come la restenosi>50% occorra più frequentemente nei pazienti randomizzati a STC rispetto a quelli randomizzati a EAC, ma non quella >70% (10.6% e 8.5%, rispettivamente, HR 1.2, 95% CI 0.86-1.69), e come il rischio di stroke a 6 aa. sia significativamente maggiore nei pazienti con restenosi>50% (6.9%) rispetto a quelli senza restenosi (2.5%; HR 3.2, 95% CI 1.5-6-6) nella popolazione generale ed in quella dei pazienti sottoposti a EAC (HR 5.75, 95% CI 1.8-18.3), ma non in quella dei pazienti sottoposti a STC (HR 2, 95% CI 0.7-5.3). Anche dalla sopra citata revisione di **Kumar** et al., in cui il trial ICCS viene ampiamente analizzato, emerge come non esista correlazione tra restenosi asintomatica significativa (>70%) e comparsa di ictus ipsilaterale in pazienti sottoposti a STC (0.8% di rischio in pazienti con restenosi e 2% in pazienti senzarestenosi a 4 anni, OR 0.87, 95% CI 0.2-3.2). Al contrario, in pazienti con restenosi asintomatica >70% post EAC, il rischio di ictus a 4 anni è pari a 5.2% rispetto al 1.2% dei pazienti senza restenosi significativa (OR 4.7, 95% CI 2.2-9.9).

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi analizzati sono parzialmente rilevanti rispetto alla PICO. La popolazione analizzata non è completamente sovrapponibile a quella della domanda chiave (mancano i pazienti affetti da restenosi e sottoposti a sola terapia farmacologica e comportamentale); vengono comunque utilizzati risultati diretti applicabili nella pratica clinica

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Rischio di publication bias non valutato dalle review incluse.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
In pazienti con restenosi carotidea asintomatica severa post stenting il rischio di sviluppare un rischio ipsilaterale è basso (0.8% a 4 anni) e quindi il guadagno da un eventuale trattamento appare estremamente limitato. Invece, in pazienti con restenosi asintomatica severa post EAC, il rischio di sviluppare un ictus a 4 anni è pari a circa il 5%. Un eventuale trattamento di questi pazienti potrebbe prevenire la comparsa di tali eventi ischemici. Per quanto riguarda i pazienti con restenosi sintomatica, moderata o severa, sia post STC che post EAC, pur mancando studi di confronto tra reintervento (STC o EAC) e terapia medica ottimale, è pratica consolidata quella di utilizzare le stesse indicazioni riportate nelle linee guida riguardo alle stenosi sintomatiche primitive.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Mancando studi di confronto tra pazienti con restenosi significativa trattati o non trattati, mancano ovviemente evidenze sul reale beneficio di un reintervento, sia esso open o endovascolare. Dal momento che il rischio di sviluppare un sintomo neurologica tra i pazienti con restenosi asintomatica severa è del 5%, operandoli tutti eseguiremmo 95 interventi probabilmente non necessari, al prezzo di un rischio perioperatoriodi stroke pari a 2% e di lesioni dei nervi cranici, in caso di redo EAC, del 5-7%, secondo i dati presenti in Letteratura (Fokkema, 2015)	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
L'intervento è accettabile per il paziente, soprattutto se eseguito con tecnica endovascolare, che offre tassi di complicanze neurologiche sovrapponibili rispetto a quelli della redo EAC ma con rischi minori di complicanze locali, ed in particolare di lesioni dei nervi cranici.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'intervento è assolutamente attuabile nei centri in cui si esegue chirurgia carotidea	
8. Raccomandazioni	
9.2 Nel paziente con restenosi carotidea sintomatica superiore al 50% (criterio NASCET) post endoarterectomia o post stenting è raccomandata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale (OMT) in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico.	Raccomandazione **forte a favore** Livello di evidenza 1++
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Nei pazienti con restenosi sintomatica, moderata o severa, sia post STC che post EAC mancando studi di confronto tra reintervento (STC o EAC) e terapia medica ottimale; appare pertanto ragionevole, oltre atteggiamento comunemente adottato nella pratica clinica quotidiana, basarsi sulleriportate nelle linee guida riguardo alle stenosi sintomatiche primitive.	
9.3 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post endoarterectomia è indicata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale, dopo accurata valutazione dei rischi e benefici e adeguata informazione del paziente, in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico.	Raccomandazione **debole a favore** Livello di evidenza 1-
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Anche se il rischio di sviluppare un ictus in pazienti con restenosi asintomatica severa post EAC non è indifferente, oltre l'85% degli ictus nel corso del follow-up si verifica in pazienti senza restenosi ed il NNT per prevenire 2-3 stroke nel follow-up è pari a 100. Quindi il vantaggio è lieve, anche se comunque presente, e la selezione del paziente deve essere attenta, sia dal punto di vista delle condizioni generali che	

del compenso cerebrovascolare,così come l'informazione del paziente stesso in relazione ai rischi del reintervento	
9.4 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post stenting non è indicata la correzione chirurgica in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale non migliora il decorso clinico.	Raccomandazione **debolencontro** Livello di evidenza 1-
Il rischio che i pazienti con restenosi post STC asintomatica sviluppino un ictus è basso (circa il 0.2% annuo) ed oltre il 97% degli ictus post STC si verificano in pazienti senza restenosi.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Non esistono RCT di confronto tra terapia invasiva e farmacologica in pazienti con restenosi post STC e post EAC; esistono pochi dati sulla storia naturale della restenosi e sulle correlazioni tra tipo di restenosi (precoce o tardiva) ed eventi clinici se non trattata o complicanze a medio e lungo termine se trattata.	

Giudizio ponderato	
PICO 3 Nel paziente con restenosi carotidea con indicazione alla correzione chirurgica il trattamento endovascolare rispetto alla redo-endoarterectomia migliora il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Sono stati selezionati due lavori corrispondenti alla PICO 2 revisioni sistematiche	Livello di evidenza
Revisionisistematiche **Texakalidis P**, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Kokkinidis DG, Machinis T, Reavey-Cantwell J, Armstrong EJ, Jabbour P. Carotid Artery Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting for Restenosis After Carotid Artery Endarterectomy: ASystematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Jul;115:421-429	2++
Guo Z, Liu C, Huang K, Yu N, Peng M, Starnes BW, Chow WB, Li Z, Zhang WW. Meta-analysis of redo stenting versus endarterectomy for in-stent stenosis after carotid artery stenting.J VascSurg 2020 IN PRESS	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Gli studi selezionati sono rappresentati da due revisioni sistematiche sul trattamento della restenosi carotidea, che analizzano i risultati del trattamento open ed endovascolare rispettivamente dopo endoarterectomia e dopo stenting. **Texakalidis** e collaboratori hanno analizzato i risultati di 13 studi di coorte a rischio basso/moderato di bias (non esistono infatti RCT sul tema) riguardanti 4163 pazienti, trattati nel 47% dei casi con redo EAC e nel 53% dei casi con stenting. Non sono state identificate differenze significative tra i due approcci in termini di strokeperioperatorio (2.3% nel gruppo redo EAC e 1.7% nel gruppo stenting (OR 1.28, 95% CI 0.82-2.0), di mortalità (1% e 0.5%, rispettivamente, OR 1.8, 95% CI 0.9-3.5) ed infarto miocardico acuto (1.2% e 0.9%, rispettivamente, OR 1,3, 95% CI 0.7-2.4). I pazienti sottoposti a redo EAC presentavano un rischio di deficit dei nervi cranici pari a 6%; non in tutti gli studi esaminati era riportato il tipo di deficit (transitorio o permanente), ma in quelli in cui tale dato è presente la percentuale di deficit permanenti è pari a 1.3%. Ad un follow-up mediano di 28 mesi, il rischio di restenosi secondaria era significativamente più elevato nei pazienti del gruppo redo EAC rispetto a quelli del gruppo stenting (8.5% e 4.2% per restenosi>60% e 8.1% e 3.5% per restenosi>70%), senza tuttavia differenze in termini di nuovi reinterventi. **Guo** e collaboratori hanno invece analizzato i risultati di 11 studi in cui venivano riportati i risultati del redo stenting e dell'endoarterectomia in 1057 pazienti, trattati peraltro nel 84.5% dei casi con redo stenting. Il tasso di stroke e morte a 30 giorni è stato del tutto simile tra i due gruppi (1% nel gruppo redo stenting e 2% nel gruppo EAC, OR 1, 95% CI 0.97-1.1). Il	

tasso di complicanze locali (ematoma laterocervicale, lesione dei nervi cranici) è stato solo numericamente maggiore tra i pazienti sottoposti a EAC, ma tale risultato è legato al numero limitato di pazienti ed eventi in tale gruppo.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?
Gli studi analizzati sono rilevanti rispetto alla PICO. La popolazione analizzata è sovrapponibile a quella della domanda chiave e vengono utilizzati risultati diretti applicabili nella pratica clinica
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
Rischio di publication bias non valutato dalle review incluse.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
In pazienti con restenosi carotidea post EAC o post stenting il trattamento endovascolare fornisce risultati sovrapponibili a quelli del reintervento open in termini di complicanze neurologiche maggiori e morte perioperatorie, con il vantaggio di evitare la comparsa di lesioni neurologiche periferiche, percentualmente non irrilevanti in corso di redo EAC, ma comunque solo in una ridotta percentuale dei casi ad evoluzione sfavorevole. Non esistono dati certi riguardo al vantaggio dello stenting in termini di nuova restenosi a distanza, anche se esiste un possibile trend verso migliori risultati a distanza dopo stenting..
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Esistono precedenti evidenze in Letteratura che dimostrano come anche lo stenting sia associato a complicanze "locali" non irrilevanti; l'utilizzo routinario di tale intervento può determinare problematiche a livello dell'accesso arterioso, e si può associare a percentuali intorno a 1% di insuccesso tecnico e di stenosi residua.
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
L'intervento è accettabile per il paziente, soprattutto in considerazione dei minori rischi di complicanze locali, ed in particolare di lesioni dei nervi cranici, rispetto al reintevento open
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento è attuabile nei centri in cui si esegue chirurgia carotidea sia endovascolare che tradizionale
8. Raccomandazioni

9.5 Nel paziente con restenosi carotidea con indicazione alla correzione chirurgica post endoarterectomia o post stenting è indicato il trattamento endovascolare con stenting, dopo valutazione multidisciplinare del caso e	Raccomandazione **debole a favore**

adeguata informazione del paziente sui rischi e sulla scelta della procedura, in quanto il trattamento endovascolare rispetto alla redo endoarterectomia può migliorare il decorso clinico.	Livello di evidenza 2++
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Nei pazienti con restenosiad indicazione chirurgica, sia post STC che post EAC, il trattamento endovascolare determina risultati sovrapponibili rispetto a quello open in termini di stroke e morte perioperatori con una significativa riduzione del rischio di lesioni nervose periferiche. Esistono invece pochi dati sui risultati a distanza delle due procedure, Tali dati derivano però da studi retrospettivi di coorte o caso/controllo, con indicazioni al trattamento non omogenee e diversi approcci tecnici e farmacologici alle due procedure. Tali risultati e le conseguenti indicazioni devono essere inoltre valutati nell'ottica delle abitudini e delle disponibilità del singolo chirurgo e della singola struttura.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Non esistono RCT di confronto tra terapia open ed endovascolarea in pazienti con restenosi post STC e post EAC ad indicazione chirurgica; esistono inoltre pochi dati sull'impatto del tipo di restenosi (precoce o tardiva) sui risultati dell'intervento. Inoltre, gli outcome a distanza (soprattutto la regressione o meno dellelesioni neurologiche periferiche in corso di redo EAC ed il tasso di restenosi secondaria a distanza) sono poco analizzati negli studi in Letteratura.	

Giudizio ponderato	
PICO 4 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia carotidea la monoterapia antiaggregante piastrinica rispetto a nessuna terapia o a doppia terapia antiaggregante piastrinica migliora il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Sono stati selezionati due lavori corrispondenti alla PICO 1 Revisione comprensiva della letteratura 1 Revisione sistematica	Livello di evidenza
Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, Sillesen H, Kakkos S, Halliday A, de Borst GJ, Vega de Ceniga M, Hamilton G, McCabe DJH. Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovascSurg. 2019 Feb;57(2):199-211.	1+
Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. Eur J VascEndovascSurg. 2017 Jan;53(1):53-67.	1++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
La revisione comprensiva della letteratura e la revisione sistematica/metanalisi prese in considerazione in questa analisi sono sostanzialmente concordi nel ritenere la monoterapia antiaggregante piastrinica vantaggiosa rispetto al placebo e alla doppia terapia antiaggregante, sia in attesa che dopo intervento, di endoarterectomia (EAC). Nella revisione di Murphy vengono analizzati, tra l 'altro, tre studi relativi a pazienti asintomatici e sintomatici sottoposti a EAC, ed in particolare lo studio di Lindblad et al. ha documentato come l'uso di aspirina (75mg al giorno) verso placebo risultasse efficace nel ridurre l'incidenza di stroke disabilitante nelle prime settimane dall'intervento (1.7% VS 9.6%), con frequenza di sanguinamenti simili nei due gruppi. Sebbene a sei mesi non risultavano differenze sostanziali per rischio di TIA/Stroke/morte tra i due gruppi in trattamento. Studi precedenti, in prevenzione primaria, documentavano una riduzione del 12%	

di eventi vascolari “seri” (generalmente infarto del miocardio) in pazienti a rischio cardio-vascolare in terapia antiaggregante piastrinica (Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C et al Lancet 2009) . Cosi lo studio ACES ha documentato una riduzione significativa a due anni di TIA/Stroke o morte per qualsiasi causa cardiovascolare nei pazienti in trattamento con terapia antiaggregante piastrinica. La revisione di Murphy evidenzia anche che nell’”Aspirin and CarotidEndarterectomy (ACE) trial”, in cui sono stati randomizzati circa 2849 pazienti a diversi dosaggi di terapia antiaggregante (81 mg, 325 mg, 650 mg, 1300 mg/al giorno) nel periodo pre-operatorio, in cui nell’analisi finale, corretta per eventuali byas, si documenta un rischio di stroke, infarto del miocardio o morte a 30 giorni significativamente ridotto nel gruppo a bassa dose (80-325 mg) rispetto al gruppo ad alta dose (650-1300 mg) : 3.7% VS 8.2%.
Le revisioni prendono in considerazioni anche gli studi che hanno valutato l’uso della doppia antiaggregazione piastrinica (aspirina-clopidogrel) pre-intervento di EAC nel ridurre le micro-embolie cerebrali detectate con Doppler transcranico. Lo studio di Payne et al. In cui sono stati randomizzati 1oo pazienti, con indicazione alla EAC in trattamento con aspirina (150 mg/al giorno) per almeno 4 settimane, ad assumere 12 ore prima dell’intervento una singola dose di clopidogrel (75 mg) o placebo. I risultati dello studio hanno documentato una significativa riduzione delle micro-embolie cerebrali nel gruppo con doppia antiaggregazione piastrinica, con un aumento di alcuni markers indiretti di emostasi ma senza sostanziali differenze in termini di complicanze complessive emorragiche. Anche lo studio CARESS, se pur con dosaggi diversi degli antiaggreganti piastrinici ho documentato lo stesso effetto della doppia antiaggragazione. Tuttavia questi studi non erano stati progettati per valutare outcomes clinici (TIA/Strokericorrenti), per cui gli Autori segnalano come le evidenze in merito non posano essere estrapolate in relazione agli outcomes clinici. La revisione sistematica-metanalisi di Barkat analizza nello specifico gli studi di confronto tra la mono e la doppia terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico EAC o STC. Una metanalisi precedente dimostrava che in pazienti sottoposti a EAC non vi fossero differenze sostanziali in termini di TIA/Stroke e morte tra chi assumeva la monoterapia e chi la doppia, con un inaspettato aumento dell’infarto del miocardio nel gruppo a doppia antiaggregazione (1.11 VS 0.73%). Al contrario nel gruppo con doppia antiaggregazione si evidenziava un aumento significativo di emorragie maggiori (1.27% VS 0.83%) e di ematoma del collo (8.19 VS 6.77%). Hale et al in uno studio retrospettivo-comparativo dimostrava che l’uso della doppia antiaggregazione piastrinica in pazienti sottoposti a EAC aumentava di 5 volte il rischio di sanguinamento (OR 0.51; 95% C.I., 1.8-14.2; $p < .002$). Mentre in un’analisi retrospettiva di un registro, Stone et al. trovavano che la doppia antiaggregazione piastrinica non aumentasse in modo sostanziale il rischio di sanguinamento (valutato in termini di necessità di trasfusioni di sangue o re-interventi per sanguinamenti). Due studi hanno confrontato, in pazienti sottoposti a EAC, la doppia verso la singola terapia antiaggregante piastrinica: Alcocer et al. dimostravano che i pazienti con stenosi carotidea asintomatica in doppia terapia antiaggregante mostravano un aumento della mortalità rispetto a quelli in singola terapia (47% VS 40%). E che i pazienti con stenosi carotidea sintomatica mostravano una riduzione non significativa della mortalità per tutte le cause (HR 0.53; 95% IC, 0.47-146; $p< .53$). Jones et al., in una "propensity score analysis" stratificata in base ai sintomi dimostrava che i pazienti asintomatici presentavano un rischio elevato e persistente di re-intervento per sanguinamento nel gruppo in doppia antiaggragazione (1.2% VS 0.7%) e che questo risultasse ancora più evidente nei pazienti sintomatici (1.7% VS 0.8%). Al contempo la doppia antiaggregazione si dimostrava efficace nel ridurre complicanze come: TIA (0.6% VS 1.5%), Stroke (0.4% VS 0.9%), e outcome composito stroke/morte (0.5% VS 1.0%) in modo più evidente nei pazienti asintomatici che nei sintomatici, i cui il dato non raggiungeva una significatività statitistica.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi presi in considerazione per l’analisi della letteratura sono rilevanti per il target popolazione presa in considerazione dalla PICO.
La popolazione e gli interventi valutati sono sovrapponibili a quelli cui fa riferimento la PICO. I risultati sono da considerare diretti, e solo in minima parte surrogati, e trasferibili nella pratica clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Rischio di publication bias non valutato dalle review incluse.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Sia la metanalisi dei trials clinici di prevenzione primaria, che dimostravano una riduzione del 12% degli eventi vascolari seri, sostanzialmente infarto del miocardio (AntithromboticTrialists Collaboration, Baigent C et al Lancet 2009), sia i dati dello studio ACES dimostrano una riduzione di TIA/Strokeipsilaterale o morte nei pazienti in monoterapia antiaggregante piastrinica. Gli studi clinici esaminati nella revisione di Murphy indicano come vantaggioso l'uso di terapia antiaggregante piastrinica sia nei pazienti asintomatici che sintomatici nel periodo peri-e post procedurale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Come emerso dalla revisione/ metanalisi i pazienti trattati con doppia antiaggregazione mostravano un aumento significativo di emorragie maggiori (1.27% VS 0.83%) e di ematoma del collo (8.19 VS 6.77%). Uno studio retrospettivo-comparativo (Hale et al.) dimostrava che l'uso di doppia antiaggregazione piastrinica in pazienti sottoposti a EAC aumentava di 5 volte il rischio di sanguinamento (OR 0.51; 95% C.I., 1.8-14.2; $p < .002$). Risultato non confermato da un'analisi retrospettiva, su dati di un registro (Stone et al.) in cui la doppia antiaggregazione piastrinica non aumentava in modo sostanziale il rischio di sanguinamento (valutato in termini di necessità di trasfusioni di sangue o re-interventi per sanguinamenti).	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Il trattamento in sé (terapia antiaggregante) sembra, dai pochi dati disponibili sulla compliance dei pazienti nel follow-up, essere abbastanza buona. Segno indiretto di una buona accettazione da parte dei pazienti. Tuttavia sarebbero necessari degli outcomes specifici come: la valutazione della qualità della vita, soprattutto in quei pazienti portatori di comorbidità tali da poter condizionare, ad esempio, il profilo di sicurezza della terapia antiaggregante piastrinica.	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'intervento oggetto della PICO è assolutamente applicabile nei centri abilitati alla gestione della patologia e non richiede particolari accorgimenti tecnico /organizzativi	
8. Raccomandazione	
9.6 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia carotidea la monoterapia antiaggregante piastrinica è raccomandata, in assenza di controindicazioni, in quanto rispetto a nessuna terapia o alla doppia terapia antiaggregante piastrinica migliora il decorso clinico	Raccomandazione **Forte a favore** Livello di evidenza 1 ++
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Per la valutazione di questo quesito sono stati analizzati solo revisione-metanalisi di buono/elevato valore scientifico/metodologico (livelli evidenza 1++, 1+). Nei casi in cui è stato possibile attribuire all'intevento un vantaggio chiaro al comparatore, si è deciso di attribuire una indicazione forte. Nei casi in cui le valutazioni mostravano una non chiara concordanza dei risultati, si è deciso di attribuire una raccomandazione debole.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Dalle metanalisi e revisioni emerge che la maggior parte degli studi analizzati sono studi osservazionali o analisi retrospettive. Inoltre in diversi studi è difficile trarre informazioni precise su: dose di antiaggregante, su alcuni outcomes specifici. Sarebbe utili tra l'altro studio di comparazione tra diversi antiaggreganti.

Giudizio ponderato	
PICO 5 Nel paziente sottoposto astenting carotideola doppia terapia antiaggregante piastrinica per alcuni mesi, seguita da monoterapia antiaggregante piastrinica a lungo termine rispetto alla doppia o alla monoterapia antiaggregante piastrinica a breve e lungo termine migliora il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
sono stati selezionati tre lavori corrispondenti alla PICO 1 Revisione coomprensiva della letteratura 1 Revisione sistematica -metanalisi 1 metanalisi	Livello di evidenza
Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, Sillesen H, Kakkos S, Halliday A, de Borst GJ, Vega de Ceniga M, Hamilton G, McCabe DJH. Optimal Antiplatelet Therapy in Moderate to Severe Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Eur J VascEndovasc Surg. 2019 Feb;57(2):199-211.	1+
Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. Eur J VascEndovascSurg. 2017 Jan;53(1):53-67.	1++
Peeters Weem SM, van Haelst ST, den Ruijter HM, Moll FL, de Borst GJ. Lack of Evidence for Dual Antiplatelet Therapy after Endovascular Arterial Procedures: A Meta-analysis Eur J VascEndovasc Surg. 2016 Aug;52(2):253-62.	1++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
La revisione sistematica di **Barkat** et al. è stata condotta per valutare le evidenze relative alla mono o doppia antiaggregazione piastrinica e quindi per identificare la miglior terapia nei pazienti sottoposti ad intervento carotideo, sia di endoarterectomia (EAC) che di stenting (STC). Una metanalisi precedente dimostrava che in pazienti sottoposti a EAC non vi fossero differenze sostanziali in termini di TIA/Stroke e morte tra chi assumeva la monoterapiaantiaggragante e chi la doppia, con un inaspettato aumento dell'infarto del miocardio nel gruppo a doppia antiaggregazione (1.11 VS 0.73%). Al contrario nel gruppo con doppia antiaggregazione si evidenziava un aumento significativo di emorragie maggiori (1.27% VS 0.83%) e di ematoma del collo (8.19 VS 6.77%). Nel caso di pazienti sottoposti a STC, invece, non si dimostravano differenze sostanziali in termini di Stroke, sanguinamento maggiore ed ematoma del collo, mentre emergeva una netta riduzione dei TIA nei pazienti in doppia terapia antiaggregante verso quelli in monoterapia. L'uso di terapia antiaggregante piastrinica è stato analizzato in studi che hanno dimostrando una riduzione di eventi vascolari occlusivi, e una riduzione del rischio di Stroke nella fase periopertiva **(Kretschmer g et al Ann.surg 1990, Boysen G et al Stroke 1988, Lindblad b et al Stroke 1993**). Cosi come sono state dimostrate riduzioni significative del rischio di eventi coronarici nella fase peri-operativa e anche nel follow-up **(Antithrombotictrialist -ATT- collaboration, BMJ 2002).** Le revisioni e le metanalisi prese in considerazione evidenziano solo due RTCs relativi alla terapia antiaggregante in pazienti sottoposti a STC. Nello studio di **Mc Kewitt et al.** sono stati confrontati in due gruppi di trattamento, la doppia antiaggragazione piastrinica (aspirina+clopidogrel) verso aspirina ed un anticoagulante (eparina). Il gruppo in trattamento con doppia antiaggregazione ha mostrato una più bassa incidenza di complicanze sia ischemiche (0 VS 25%) che emorragiche (9% VS 17%). Anche lo studio **di Dalanais I et al.** dimostrava che il trattamento con doppia antiaggregazione (asprina-ticlopidina) dimostrava una	

significativa riduzione delle complicanze neurologiche rispetto al gruppo controllo (aspirina-eparina). Da segnalare che lo studio di Chaturvedi S et al. mostrava un eccesso di stroke fatali in pazienti sottoposti a STC non in terapia antiaggregate.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? Ad esempio, gli studi: • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?	
Gli studi presi in considerazione per l'analisi della letteratura sono rilevanti per il target popolazione presa in considerazione dalla PICO. La popolazione e gli interventi valutati sono sovrapponibili a quelli cui fa riferimento la PICO. I risultati sono da considerare direttamente trasferibili nella pratica clinica	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Rischio di publication bias non valutato dalle review incluse.	
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Nei dueRCTs (**McKewitt et al., Dalanais et al**.) in cui sono stati confrontati due gruppi di trattamento: la doppia antiaggragazione piastrinica verso aspirina ed un anticoagulante (eparina), il gruppo in trattamento con doppia antiaggregazione ha mostrato una più bassa incidenza di complicanze sia ischemiche (**0 VS 25%)** che emorragiche **(9% VS 17%).**	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.	
Il rischio della doppia antiaggregazione piastrinica potrebbe essere ricollegato ad un aumentato sanguinamento. Tuttavia gli studi di confronto (**McKewitt et al., Dalanais et al**.) e le conclusioni della revisione di **Murphy et al** concordano nel ritenere in questo setting specifico una riduzione non solo degli eventi ischemici ma anche di quelli emorragici **(Mc Kweitt et al: 9% VS 17%).**	
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?	
Il trattamento con doppia terapia antiaggregante piastrinica, in base agli studi, viene protratta per 4/6 settimana, per poi proseguire con la monoterapia a lungo termine. Dai dati disponibili sul follow-up, la compliance dei pazienti sembra essere buona. Segno indiretto di una buona accettazione da parte dei pazienti. Tuttavia sarebbero necessari degli outcomes specifici per esempio di valutazione della qualità della vita, soprattutto in quei pazienti portatori di comorbidità tali da poter condizionare, ad esempio, il profilo di sicurezza della terapia antiaggregante piastrinica	
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
L'interventò e attuabile in tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
9.7 Nel paziente sottoposto a stenting carotideo è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la doppia terapia antiaggregante piastrinica per almeno i primi tre mesi e la monoterapia antiaggregante piastrinica per i mesi successivi	Raccomandazione **forte a favore 1 +**

in quanto rispetto alla doppia o alla monoterapia antiaggregante piastrinica a breve e lungo termine migliora il decorso clinico.	
Giustifica brevemente la forza della raccomandazione Per la valutazione di questo quesitio sono stati analizzati solo revisione-metanalisi di buono/elevato valore scinetifico/metodologico (livelli evidenza 1++, 1+). Nei casi in cui è stato possibile attribuire all'intevento un vantaggio chiaro al comparatore, si è deciso di attribuire una indicazione forte. Nei casi in cui le valutazioni mostravano una non chiara concordanza dei risultati, si è deciso di attribuire una raccomandazione debole	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Alcuni aspetti relativi alla doppia terapia antiaggreaegantepiastinica nei pazienti sottoposti a STC sarebbero da analizzare con studi specifici: sul momento migliore per iniziare, pre-intervento, la terapia, quale terapia, per quanto tempo.	

Giudizio ponderato	
PICO 6 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia o stenting carotideo la terapia con statina e la gestione della pressione arteriosa rispetto a nessuna terapia con statina e nessuna gestione della pressione arteriosa migliorano il decorso clinico?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
sono stati selezionati quattro lavori corrispondenti alla PICO 3 Revisioni sistematiche e metanalisi 1 RTCs	Livello di evidenza
Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Jabbour P, Reavey-Cantwell J, Rangel-CastillaL.Texakalidis P, et al. Outcome of Carotid Artery Endarterectomy in Statin Users versus Statin-Naïve Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Aug;116:444-450.	1+
Texakalidis P, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Chitale RV, Jabbour P, Armstrong EJ, Schwartz GG, KokkinidisDG.Texakalidis P, et al. Preoperative Use of Statins in Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. J EndovascTher. 2018 Oct;25(5):624-631.	2+
Ironside N, Brenner D, Heyer E, Chen CJ, Robison T, Christophe B, Connolly ES. Ironside N, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative and long-term outcomes in patients receiving statin therapy before carotid endarterectomy. Acta Neurochir (Wien). 2018 Sep;160(9):1761-1771.	2+
Qiao L, Wang S, Jia Q, Bian J, Fan Y, Xu X. Qiao L, et al. Clinical efficacy and safety of statin treatment after carotid artery stenting. Artif Cells NanomedBiotechnol. 2019 Dec;47(1):3110-3115**.**	1+
De Waard DD, de Borst GJ, Bulbunia A, Huibers A, Halliday A, on Behalf of the Asymptomatic Cartotid Surgery Trial-1 Collaborative Group. Diastolic Blood Pressure is a Risk Factor for Peri-procedural Stroke following Carotid Endoarterectomy in Asymptomatic Patients. Eur J VascSurg (2017) 53, 626-631.	1-
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.	
Numerosi studi clinici randomizzati (RCTs) sull' uso di statine prima di interventi di chirurgia vascolare maggiori documentano una riduzione di 2/3 volte degli end-point combinati (infarto del miocardio, stroke, morte) (O'Neil-Callahan K et al., J AmCollCariol 2015; Durazzo AES et al. J VascSurg 2004). Sullo stesso tema numerosi RCTs hanno documentato l'efficacia delle statine nel miglorare gli outcomeperiprocedurali	

negli inteventi coronarici percutanei (Levine GN et al, ACCF/AHA/SCAI Guidelines 2011, Chan AW et al Circulation 2012). Sfortunatamente non esistono RCTs relativi all'uso di statine prima di endoarterectomiacaroitdea (EAC) e ne esiste solo uno relativo allostenting carotideo (STC). Le due revisioni sistematiche-metanalisi analizzate in riferimento all'uso di statine nei pazienti sottoposti a EAC hanno valutato in totale 6 e 7 studi (Texakalidis et. al e Ironside et al.) per un totale di 7053 e 21.856 pazienti. Si tratta di studi osservazionali e di real word. La metanalisi di Texakalidis et. al mostra una riduzione significativa della mortalità a 30 giorni (0.2% nei pazienti in trattamento con statine verso 1.3% nel pazienti non in trattamento), con rischio di Infarto del miocaradio (IMA) simile nei due gruppi (2.1% Vs 2.0%) ed una lieve riduzione dello stroke che non raggiunge la significatività statistica (ARR 1.6%; OR 0.40; 95% IC 0.15-1.09). La metanalisi di Ironside et al. conclude per una minor incidenza di strokeperiprocedurale nei pazienti in terapia con statine (2.4% VS 3.0%) particolarmente evidente nei pazienti sintomatici (1.6% VS 3.3%) ed una maggior sopravvivenza a 62 mesi (HR 0.67; 95% IC 0.59-0.81; p< 0.001). Sebbene gli Autori sottolineano come sia rischioso attribuire solo alle statine il dato sulla mortalità a lungo termine, mancando negli studi analizzati molti dati utile per questa valutazione. Questi risultati concordano con i dati di studi precedenti. Infatti Kennedy et al., in una revisione di 3283 pazienti sottoposti a EAC, dimostrava che i pazienti in trattamento con statine avevano un rischio di morte peri-procedurale ridotto (OR 0.40; 95% IC 0.17-0.95). Una review retrospettiva (McGirtMJ et al., J VascSurg 2005) dimostrava che i pazienti sottoposti a EAC non in trattamentio a lungo termine con statine mostravano una "mortality rates" a 5 anni significativamente più alta dei pazienti in trattamento. Nella metanalisi di Texakalidis che analizza studi sull'uso di statine nei pazienti sottoposti a STC sono stati identificati 11 studi di cui 1 solo RCTs e 10 analisi osservazionali di coorte, per un totale di 4088 pazienti. L'unico RTCs disponibile, ha valutato l'effetto di atorvastatina nei pazienti sottoposti a STC, dimostrando una differenza in stroke/TIA, sebbene non statisticamente significativa (1.3% VS 7.5%. p= 0.14). Tuttavia l'uso di statine si associava ad una significativa riduzione del endpoint primario dello studio (endpoint composito: Stroke, TIA, nuona lesione ischemica alla RMN). La metanalisi di Texakalidis dimostra una riduzione del rischio di stroke nei pazienti in trattamento con statine e ad una più bassa mortalità periprocedurale. Anche in questa metanalisi cosi come nell'unico RCTs si evidenza una mancanza di differenza in relazione a infarto del miocardio tra i pazienti trattati e quelli non trattati con statine. Così come per la EAC, anche per la STC alcuni studi documentano una maggior sopravvivenza a 5 anni (Wallart et al., J VascSurg 2013).

Esistono chiare evidenze in relazione al fatto che l'ipertensione arteriosa sia una causa rilevante di stroke (Lawes CMM et al., Lancet 2008; Lewington S et al., Lancet 2002) e che il rischio sia reversibile con il trattamento faramacologico (Grassi G et al., CurrHypertens Rep 2009; Sprint researchgroup, N Engl J Med 2015). È noto anche che l'instabilità emodinamica, durante e dopo intervento di EAC, si riscontra il oltre la metà dei pazienti e che rappresenti un chiaro fattore di rischio periprocedurale per stroke nei pazienti sintomatici sottoposti a EAC (Bove EL et al., Surgery 1979). Come dimostrato in uno studio precedente la Pressione diastolica si è dimostrata un fattore di rischio indipendente per complicanze peri-procedurali nei pazienti sintomatici sottopostio a EAC (RR 1.30 per ciascun aumento di 10 mmHg di Pressione diastolica, 95% IC 1.02-1.66; p <0.04) (Doing D et al., Eur J VascEndovasc Surg2015). Risultato in assonanza con l'analisi di De Waard et al., che ha analizzato una coorte di pazienti dello studio ACES-1, da cui emerge che, dall' analisi multivariata, la pressione disatolica risulta essere il solo fattore di rischio significativamente associato con stroke o morte a 30 giorni in pazienti sottoposti a CEA (OR 1.34 per ogni aumento di 10mmHg , 95% IC 1.04-1.72). Il rischio di stroke o morte periprocedurale è risultato quasi il doppio nei pazienti con pressione diatolica> 90 mmHg che in quelli con PDS < 90mmHg (4.2% VS 2.2%).

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?
Ad esempio, gli studi:
• includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?
• argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?
• utilizzano risultati indiretti (surrogati)?
• utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?

Gli studi presi in considerazione per l'analisi della letteratura sono rilevanti per il target popolazione presa in considerazione dalla PICO.
La popolazione e gli interventi valutati sono sovrapponibili a quelli cui fa riferimento la PICO. I risultati sono da considerare diretto, solo in minima parte surrogati, e trasferibili nella pratica clinica.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.
La review di Ironside non ha rilevato un evidente rischio di publication bias dall'analisi dei funnel plot.
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
La metanalisi di Texakalidis et. al mostra un riduzione significativa della mortalità a 30 giorni (0.2% nei pazienti in trattamento con statine verso 1.3% nel pazienti non in trattamento) ed una lieve riduzione dello stroke che non raggiunge la signifcatività statistica (ARR 1.6%; OR 0.40; 95% IC 0.15-1.09). La metanalisi di Ironside et al. conclude per una minor incidenza di strokeperiprocedurale nei pazienti in terapia con statine (2.4% VS 3.0%), particolarmente evidente nei pazienti sintomatici (1.6% VS 3.3%) ed una maggior sopravvivenza a 62 mesi (HR 0.67; 95% IC 0.59-0.81; p< 0.001).
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.
Nel RCT di Qiao et al. la frequenza di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi in studio (gruppo in trattamento con atorvastatina 40 mg/die verso gruppo controllo senza terapia con statine).
6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?
Il trattamento in sé (terapia con statine ed anti-ipertensiva) rappresenta un caposaldo della terapia ottimale dei pazienti con stenosi carotidea. La natura osservazionale/retrospettiva degli studi e la mancanza di dati sull'aderenza/complicanze alla terapia stessa, con analisi nella maggior parte dei casi fino a 30 giorni, rende più difficile valutare la compliance dei pazienti a lungo termine.
7. Fattibilità L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, prevede una facile applicabilità sia a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.
L'intervento oggetto della PICO è assolutamente applicabile nei centri abilitati alla gestione della patologia e non richiede particolari accorgimenti tecnico /organizzativi
8. Raccomandazione

9.8 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia o stenting carotideo sono indicate la terapia con statina e la gestione della pressione arteriosa in quanto rispetto a nessuna terapia con statina e nessuna gestione della pressione arteriosa migliorano il decorso clinico.	Raccomandazione **debole a favore livello di evidenza 1+**

9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.
Nessuna

APPENDICE 5: Materiale coinvolgimento Associazione Pazienti

LINEA GUIDA

Diagnosi e trattamento della patologia steno ostruttiva carotidea extracranica

e prevenzione dell'ictus cerebrale.

Collaborazione tra

Società Scientifiche e

Associazione Pazienti A.L.I.Ce. Italia Odv (Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale)

Progetto Questionario Paziente e risultati Report

Introduzione e obiettivi

Il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) auspica la stretta collaborazione tra Società Scientifiche di diversa estrazione e Associazioni Pazienti per la produzione o revisione di Linee Guida nazionali.

Per questa Linea Guida le Società Scientifiche partecipanti hanno individuato A.L.I.Ce. Italia Odv quale Associazione Pazienti con l'obiettivo di condividere la stessa Linea Guida e in particolare alcuni principali item. È stato realizzato quindi un Progetto Questionario Paziente che ha previsto la somministrazione di materiale informativo-formativo a Pazienti Esperti e la compilazione da parte di questi di un Questionario preparato da co-Autori della Linea Guida sulla preferenza del paziente riguardo ad alcuni punti e principali raccomandazioni che fanno parte della Linea Guida.

I co-Autori hanno tenuto conto dei risultati del Questionario nella condivisione in plenaria del documento finale.

Materiale e metodo

1. A.L.I.Ce. Italia Odv ha selezionato un gruppo di N°6 "Pazienti Esperti" con le seguenti caratteristiche:

   N° 6 soggetti con fattori di rischio senza pregresso ictus, di cui 3 di sesso femminile e 2 maschile; N° 1 soggetto con pregresso ictus, senza deficit residui, di sesso maschile.

I Pazienti Esperti sono stati opportunamente informati e formati mediante un testo base di “INFORMATIVA GENERALE” (Allegato 1) e N°3 Questionari (Allegati 2-4) relativi ad alcuni principali Capitoli della Linea Guida, elaborati dai co-Autori della Linea Guida, con la collaborazione di A.L.I.Ce. Italia Odv. Ogni Questionario è preceduto da una specifica Informativa sul Capitolo.

2. I Pazienti Esperti hanno compilato i 3 Questionari dopo aver letto ciascuno attentamente le relative Informative.
3. I Questionari sono stati analizzati da A.L.I.Ce. Italia Odv, che li custodisce in forma anonima presso il proprio archivio, e successivamente sono raccolti in un breve report, di seguito trascritto, messo a disposizione di tutti i co-Autori della Linea Guida da parte di una Commissione composta da due Medici co-Autori della Linea Guida in rappresentanza di A.L.I.Ce. Italia Odv.
4. I suddetti Medici di A.L.I.Ce. Italia Odv hanno poi preso parte alle riunioni plenarie per la condivisione della Linea Guida.
5. Risultati Report:
    - Allegato 1: QUESTIONARIO PAZIENTE - Informativa generale per il paziente
    - Allegato 2: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a confronto tra Endoarterectomia e Stenting Carotideo.
    - Allegato 3: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a Stenosi carotidea asintomatica
    - Allegato 4: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a Stenosi Carotidea Sintomatica
    - Allegato 5: Risultati Questionari.

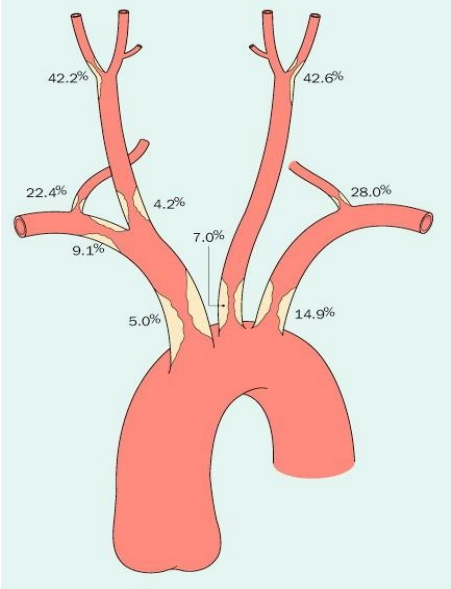
Gaetano Lanza – Coordinatore della Linea Guida

Nicoletta Reale – Presidente di A.L.I.Ce. Italia Odv

Allegato 1: QUESTIONARIO PAZIENTE

Informativa generale per il paziente

DEFINIZIONE: **la malattia cerebrovascolare** è la seconda causa di morte cardiovascolare, la prima causa di disabilità ed è una patologia che riguarda il flusso sanguigno cerebrale. Tra le arterie che forniscono il sangue al cervello ci sono le due arterie **carotidi situate nel collo** che, oltre che per la loro grandezza, rivestono particolare importanza perché sono le uniche suscettibili di intervento chirurgico. Tali arterie vengono interessate più frequentemente dall'arteriosclerosi con la progressiva riduzione del calibro del vaso (stenosi – vedi fig. 1) ad opera di placche in prevalenza di colesterolo. La placca può progredire fino alla completa occlusione della carotide può frammentarsi dando origine a emboli, anche piccoli, che possono migrare nel cervello e determinare occlusione di vasi del cervello per cui si determina la cosiddetta **ischemia cerebrale**. Questi emboli possono anche provenire da altre sedi come, per esempio, dal cuore dove si formano ad esempio a causa della fibrillazione atriale (disturbo del ritmo cardiaco). In ogni caso il risultato è la riduzione o cessazione di flusso ematico in alcuni segmenti del cervello (ischemia cerebrale). Le conseguenze di tali eventi variano a seconda dell'estensione e dell'importanza della parte di cervello colpito. I quadri clinici possono essere diversi e il paziente potrà avere dei disturbi ***sensoriali*** (cecità improvvisa ad un occhio, restrizione del capo visivo, visione doppia, perdita della sensibilità ecc. ecc.), ***motori*** (perdita di forza improvvisa, deviazione della rima buccale, difficoltà nella coordinazione e mancanza di equilibrio) o delle ***funzioni corticali superiori*** che sono rappresentate ad esempio da 1) difficoltà nel linguaggio (incapacità nella produzione e/o comprensione sia verbale che scritta)– afasia e disartria 2) incapacità di comprendere movimenti volontari finalizzati ad uno scopo o di comprendere l'uso di oggetti abituali pur essendo integre l'intelligenza e la motilità – aprassia 3) mancato riconoscimento di parte del proprio corpo o ignorare una parte dello spazio. L'aspetto che contraddistingue tali eventi è la brusca insorgenza, che spesso coglie il paziente in pieno benessere e che possono manifestarsi in modo transitorio o permanente.



- ICTUS (colpo) è comparsa improvvisa di un deficit neurologico che persiste per più di 24 ore o porta a morte, che è causato da ischemia o emorragia in un territorio del cervello
- TIA (attacco ischemico transitorio) è caratterizzato da comparsa improvvisa di un deficit focale cerebrale o retinico (vedi i sintomi sopra riportati) attribuibile a ischemia che si auto-risolve in meno di 24 ore (solitamente passa entro un'ora).

  Tale manifestazione clinica non deve essere assolutamente sottovalutata poiché può essere solo preludio di un evento ben più grave che è un ictus maggiore o invalidante.

Va sottolineato che la malattia cerebrovascolare può essere causa di morte o di invalidità del paziente con pesanti conseguenze cliniche e socioeconomiche sul paziente stesso, la sua famiglia e l'intera società. Compito della terapia, medica o chirurgica, è quello di prevenire che tali eventi si verifichino nel cosiddetto paziente asintomatico o che non si manifestino di nuovo con conseguenze talora fatali nel cosiddetto paziente sintomatico, ad esempio che ha già avuto in TIA come campanello d'allarme. Il cardine della terapia medica si basa sul fatto che rendendo il sangue più fluido con vari presidi (antiaggreganti, anticoagulanti) si cerca di ridurre la probabilità che tali eventi ischemici cerebrali si verifichino. Quando si deve curare un paziente con ictus ischemico ed in particolare quando è dovuto ateromasia carotidea è necessario anche "stabilizzare" la placca, ricorrendo solitamente a farmaci che controllano i livelli di colesterolo (es. statine). La terapia medica per l'ictus è sempre indicata sia da sola che in associazione alla terapia chirurgica. La terapia chirurgica (vedi dopo) interviene quando la stenosi di una carotide è in genere maggiore del 60- 70%, in caso di placca "a rischio" (molle, a bassa componente calcifica e fibrosa) che, per sua conformazione più friabile, viene ritenuta a rischio di provocare fenomeni embolici o trombotici e quindi ischemia cerebrale.

Allegato 2: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a confronto tra Endoarterectomia e Stenting Carotideo.

Dopo aver letto e capito l'Informativa Generale (vedi Allegato 1) leggere la seguente Informativa su Confronto tra Endoarterectomia e Stenting Carotideo.

La letteratura scientifica ha dimostrato che, in un soggetto con stenosi carotidea del 70-99% (vedi Informativa Generale) asintomatica, cioè non associata a un episodio di ischemia cerebrale minore (sintomo indice), con rischio chirurgico lieve/moderato è indicata sia l'endoarterectomia che, in alternativa, lo stenting purché il centro abbia un tasso documentato di stroke/morte peri legato a intervento inferiore a 3% con entrambe le metodiche.

Inoltre, in pazienti con stenosi carotidea asintomatica del 70-99%, considerati però ad alto rischio chirurgico per l'intervento di endoarterectomia a causa della presenza di patologie come:

-Cardiopatia clinicamente significativa;

-Grave malattia polmonare;

-Paralisi del nervo laringeo controlaterale

-Precedente intervento chirurgico radicale al collo

-Radioterapia cervicale;

-Stenosi ricorrente dopo precedente intervento con età >80 anni.

È indicato lo stenting carotideo come alternativa all'intervento di endoarterectomia.

ENDOARTERECTOMIA (vedi anche Informativa Generale)

La strategia chirurgica consiste nell'eseguire un'incisione col bisturi laterale al collo lunga alcuni centimetri, esporre la carotide, inciderla con il bisturi, asportare la placca e ripulire l'interno dell'arteria. Infine, suturarla utilizzando, se occorre, un pezzo di materiale (patch) sintetico (dacron) o naturale (vena o pericardio), che ha la funzione di mantenere nel tempo un adeguato calibro della carotide.

STENTING CAROTIDEO (vedi anche Informativa Generale)

La strategia endovascolare prevede l'impianto nel tratto di carotide stenotica di un dispositivo (stent) che serve a escludere dall'interno la placca e a mantenere aperta la arteria. L'impianto avviene tramite un catetere sottile introdotto in genere dell'arteria femorale all'inguine o dall'arteria brachiale al braccio; in alcuni casi selezionati l'impianto può avvenire anche pungendo direttamente la carotide nella porzione priva della malattia aterosclerotica inferiormente alla placca quindi sopra la clavicola.

Entrambe le metodiche possono essere correlate a complicanze come:

- Complicanze neurologiche, ovvero deficit motori (perdita di motilità del/degli arti controlaterali alla carotide trattata) o sensoriali (ad esempio l'incapacità a capire, parlare o leggere, disturbi oculari sino alla cecità). Tali complicanze possono essere reversibili o permanenti. La loro incidenza complessiva è inferiore al 2 % nei pazienti asintomatici (che prima dell'intervento nei 3 mesi precedenti non hanno avuto alcun ictus o TIA).
- Sindrome da rivascolarizzazione, comprendente: crisi ipertensive, cefalea, nausea, vomito, fino alla insorgenza rara di crisi epilettiche generalizzate.
- Trombosi acuta del vaso trattato; tale evento può non dare sintomi oppure causare quelle complicanze neurologiche ricordate sopra, a volte permanenti.
- Emorragia cerebrale, evento che può presentarsi anche a distanza di ore o giorni dall'intervento.
- Complicanze cardiache, più spesso reversibili, più raramente mortali.

La ENDOARTERECTOMIA, seppur raramente, può comportare alcune conseguenze:

- Lesione di nervi cranio-facciali molto spesso reversibili, con comparsa di disfonia e afonia (difficoltà a parlare e abbassamento del tono della voce), difficoltà alla deglutizione, raucedine, deviazione della lingua verso il lato operato, deviazione della rima buccale verso il basso, interessamento del nervo accessorio con conseguente limitazione funzionale della spalla omolaterale.
- Deiscenze, sepsi e raccolte ematiche o linfatiche in sede di ferite chirurgiche che quasi sempre regrediscono con adeguato trattamento conservativo e/o chirurgico; anestesia o formicolio in sede di cicatrice chirurgica.
- Sanguinamento postoperatorio richiedente revisione chirurgica a volte anche in urgenza per compromissione delle strutture vicine (trachea, nervi cranici, carotide etc.)

Lo STENTING, seppur raramente, può comportare alcune conseguenze:

- Alterazione della funzione renale dovuta alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato
- Sanguinamenti o formazioni di falsi aneurismi in sede di puntura arteriosa

La scelta tra ENDOARTERECTOMIA e STENTING, concordata tra chirurgo e paziente, viene effettuata in base alla valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità, pregressi interventi al collo) e della morfologia sia arteriosa (arco aortico, carotide) che della placca aterosclerotica.

La letteratura ha mostrato che, in presenza di stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% è indicato il trattamento mediante endoarterectomia, poiché si associa ad un minor rischio di eventi neurologici peri procedurali (stroke/attacco ischemico transitorio, infarto del miocardio e morte) rispetto al trattamento mediante stenting carotideo.
In alcuni casi selezionati di stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% potrebbe essere effettuato trattamento mediante stenting carotideo in pazienti con età inferiore a 70 anni ed elevato rischio chirurgico, purché con un tasso documentato di stroke/morte peri procedurale inferiore a 6%.

Dopo aver letto e compreso l'Informativa Generale e l'Informativa suddetta compilare il seguente Questionario

Domanda 1:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica (non preceduta da sintomi neurologici ischemici anche transitori) superiore al 70% e il suo medico ritenesse idonei entrambi i tipi di intervento, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?

[] stenting carotideo

[] endoarterectomia

[] terapia medica

[] nessun trattamento

Domanda 2:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore al 70% e il suo medico ritenesse per Lei più idoneo l'intervento di endoarterectomia, una volta compresi i rischi e i benefici legati ad entrambi gli interventi, accetterebbe l'endoarterectomia o preferirebbe comunque essere sottoposto ad intervento di stenting carotideo?

[] Accetterei l'endoarterectomia

[] Preferirei comunque lo stenting

Domanda 3:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore al 70% e il suo medico ritenesse per Lei idoneo l'intervento di stenting carotideo, una volta compresi i rischi e i benefici legati ad entrambi gli interventi, accetterebbe lo stenting o preferirebbe comunque essere sottoposto ad intervento di endoarterectomia?

[] Accetterei lo stenting

[] Preferirei comunque l'endoarterectomia

Domanda 4:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (preceduta da sintomi neurologici ischemici anche transitori) superiore al 50% e il suo medico valutasse il suo come rischio chirurgico moderato/basso, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?

[] stenting carotideo

[] endoarterectomia carotidea

[] terapia medica

Domanda 5:

Se dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica superiore al 50% e il suo medico valutasse il suo come rischio chirurgico elevato, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?

[] stenting carotideo

[] endoarterectomia carotidea

[] terapia medica

Allegato 3: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a Stenosi carotidea asintomatica

Dopo aver letto e capito l'Informativa Generale (vedi Allegato 1) leggere la seguente Informativa sulla Stenosi Carotidea Asintomatica.

Ragionevoli certezze La stenosi carotidea su base ateromasica asintomatica (che non ha dato alcun sintomo in precedenza) è molto spesso parte di una patologia sistemica (può coinvolgere cioè altri distretti come cuore, arti, ecc. ecc.) che va comunque trattata da un punto di vista farmacologico. Inoltre, le evidenze scientifiche supportano la necessità di garantire a tutti la migliore terapia medica, a prescindere dalla decisione di effettuare o meno l'intervento chirurgico di rivascolarizzazione mediante endoarterectomia (vedi Informativa Generale).

Aspetti Controversi I pazienti con stenosi carotidea asintomatica che si giovano di intervento di rivascolarizzazione sono solo una piccola percentuale, perché il beneficio atteso dall'intervento chirurgico è minimo rispetto alla "sola" terapia medica. E' necessario ricercare i pazienti a più alto rischio di ictus, quelli in cui la stenosi carotidea è definibile come "non ancora sintomatica". Ciò é possibile con metodiche non invasive (ecografia e risonanza magnetica) anche se l'accesso a tali metodiche non è uniforme su tutto il territorio nazionale.

Prospettive Sono in atto degli studi che paragonano l'attuale terapia medica ottimale con l'intervento di rivascolarizzazione, che dovrebbero dimostrare quali pazienti si giovano della rivascolarizzazione e quali molto meno o quasi per niente.

Nell'ambito delle stenosi carotidee asintomatiche il coinvolgimento del paziente è fondamentale poiché non è possibile offrire raccomandazioni forti e generalizzabili per vantaggi di entità che, come vedremo nel dettaglio è ridotta.

1) ***Grado di stenosi*** si è visto un certo beneficio nel medio-lungo termine per stenosi che vanno dal 70% al 99% e recenti evidenze sembrano dimostrare che il rischio di ictus e con esso il beneficio atteso dall'intervento, è maggiore con l'aumentare del grado di stenosi.

   Scendendo nel dettaglio, il beneficio in generale dell'intervento rispetto alla terapia medica nella prevenzione dell'ictus ischemico è di almeno l'1% l'anno, a fronte di un rischio peri-operatorio (una tantum) di ictus e morte inferiore a 2 %, in molte casistiche in Italia inferiore a 1%. Pertanto, l'intervento chirurgico si configura come una sorta di investimento per il futuro: si affronta un rischio precoce per poter

avere un guadagno nel tempo (6% circa a 5 anni) contro un rischio di 1% o meno una tantum all'intervento. È necessario sottolineare che alcuni pazienti che hanno stenosi marcate e caratteristiche di "placca a rischio" la probabilità di avere un ictus sotto terapia medica è del 4% o addirittura superiore e sono quelli che probabilmente più si giovano di un intervento chirurgico in prevenzione (primaria – cioè senza sintomi neurologici).

2) ***Sottopopolazioni.*** Dai dati derivati dagli studi clinici sembra che per le donne il beneficio ottenuto dall'intervento sia molto inferiore a quello che ci si può aspettare per gli uomini. Per quanto concerne l'età, invece, vi sono dubbi circa il beneficio nei più anziani (età superiore a 75 anni); infatti, il vantaggio sembra evidente per i più giovani, visto che il beneficio con la chirurgia rispetto alla terapia medica si inizia ad apprezzare dopo 3-4 anni dall'intervento.
3) ***Caratterizzazione della placca.*** Non tutte le lesioni ateromasiche alle carotidi sono uguali, infatti, tramite metodiche ecografiche e di risonanza magnetica si possono identificare quei pazienti che hanno un rischio di ictus molto superiore (incrementato anche del 500%!) e che sono sintetizzati nella tabella sottostante

4) Lesione ateromasica carotidea ad altro rischio

	a) presenza di microemboli evidenziati al Doppler trans-cranico omolaterali alla stenosi b) ridotta riserva cerebrale vascolare al Doppler trans-cranico c) precedenti ischemie cerebrali territoriali omolaterali alle neuro-immagini (risonanza magnetica) d) placca carotidea ulcerata o molto irregolare all'ecocolordoppler e) progressione della placca carotidea ai controlli f) ecolucenza della placca (lesione a più alto contenuto lipidico)

Un'altra caratteristica del paziente da tenere in considerazione e che può spingere il medico a proporre l'intervento è l'evidenza di una stenosi serrata o di un'occlusione controlaterale.

5) ***I pazienti non sono uguali – verso la medicina personalizzata.*** Come si può desumere da quanto finora esposto nell'ambito della stenosi carotidea asintomatica, non essendoci forti certezze sull'intervento, è

necessario cucire il miglior approccio terapeutico sul paziente. Per ottenere ciò è possibile utilizzare anche delle scale di valutazione che tenendo conto delle comorbilità (es. cardiopatia, insufficienza renale o respiratoria, diabete ecc. ecc.) del grado di disabilità e dell'aspettativa di vita, ci possono fornire un supporto a soppesare il rapporto tra rischio e beneficio del trattamento chirurgico.

Dopo aver letto e capito l'Informativa Generale e l'Informativa suddetta compilare il seguente Questionario barrando la casella con la risposta che si ritiene corretta:

Domanda 1:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica, scoperta ad un controllo di routine, preferirebbe (si possono barrare anche tutte le caselle)

[] effettuare un consulto con un chirurgico vascolare di fiducia

[] effettuare un consulto col Suo medico di medicina generale

[] effettuare un consulto con un neurologo di sua fiducia

[] effettuare ulteriori accertamenti per capire il rischio effettivo di ictus

[] programmare rapidamente un intervento chirurgico qualora consigliato da un esperto

[] afferire ad un centro con esperienza dove è possibile una valutazione multidisciplinare

Domanda 2:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70%, accetterebbe l'intervento chirurgico?

[] sì

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] sì, ma solo dopo aver capito il rapporto tra beneficio atteso e il rischio operatorio

Domanda 3:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70% accetterebbe l'intervento chirurgico pur avendo l'età superiore a 75 anni?

[] si

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] si, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio

Domanda 4:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70% e avesse importanti malattie associate, accetterebbe l'intervento chirurgico?

[] sì

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] si, ma solo dopo aver compreso il beneficio che posso ottenere dall'intervento rispetto a proseguire la sola terapia medica.

Domanda 5:

Quando parliamo di valutazione rischio-beneficio dell'intervento Lei preferirebbe:

(si possono barrare più caselle)

[] basarsi su quanto dice il Suo medico di medicina generale

[] basarsi su quanto dice il chirurgo vascolare o il neurologo di Sua fiducia

[] avere a disposizione delle tabelle o classificazioni basate su scale validate scientificamente

[] afferire presso un centro riconosciuto come esperto e farsi guidare nella decisione

Allegato 4: Informativa e Questionario per il Paziente relativo a Stenosi Carotidea Sintomatica

Dopo aver letto e capito l'**Informativa Generale** (vedi Allegato 1) leggere la seguente Informativa sul Capitolo 1 – Stenosi carotidea sintomatica

La letteratura scientifica ha dimostrato che in un soggetto che ha una stenosi carotidea (vedi Informativa Generale) detta sintomatica, vale a dire associata a un episodio (sintomo indice) di ischemia cerebrale minore (con esiti neurologici minimi) o di attacco ischemico cerebrale o all'occhio dello stesso lato del tutto transitorio (durato meno di un'ora):

Se la stenosi carotidea è superiore a 70%:

a) se non viene operato ma viene trattato soltanto con la terapia medica (acido acetilsalicilico, controllo della pressione arteriosa, statina, corretto stile di vita ecc.) ha un rischio di avere un ictus questa volta maggiore (con esiti importanti disabilitanti o addirittura morte) del 10 % (giudicato alto in medicina) a distanza di 1 settimana dall'episodio (sintomo indice) e del 15-20% (giudicato ancora alto in medicina) a distanza di più di 1 mese dall'episodio (sintomo indice)

b) se viene operato mediante **endoarterectomia** (vedi informativa generale) entro 1 settimana dall'episodio (sintomo indice) quanto meno si dimezza (giudicato buon risultato in medicina) il rischio di avere un ictus questa volta maggiore (con esiti importanti disabilitanti o addirittura morte) entro un mese

c) anche se l'intervento di endoarterectomia carotidea in questi casi comporta esso stesso un rischio globale, comunque, inferiore a 6% a distanza di 1 mese (considerato accettabile per questa chirurgia) di complicanze dette perioperatorie così distribuite per percentuali: ictus (in meno del 4%) minore e parziale o maggiore disabilitante, infarto del cuore (in meno di 1%), morte (in meno di 1%).

Se la stenosi carotidea (sempre sintomatica) é tra 50 e 70%:

il suddetto beneficio (vedi sopra punto b) si riduce ma permane essendo maggiore in alcuni soggetti piuttosto che in altri a seconda di un "punteggio di beneficio operatorio" che può essere applicato sul singolo paziente in base a: sesso, tipo di placca che determina la stenosi, tipo di episodio di ischemia (sintomo indice), intervallo di tempo trascorso dal sintomo indice.

Se la stenosi carotidea è inferiore a 50%:

non è stato dimostrato alcun beneficio chirurgico, semmai un rischio di danno.

A fronte del suddetto "punteggio di beneficio operatorio" (ne esiste un altro simile anche in caso di stenosi carotidea maggiore del 70%) si può applicare sul singolo paziente anche un contrapposto "punteggio di rischio operatorio" per pronosticare il verificarsi di un'eventuale complicanza perioperatoria (vedi sopra al punto c).

In ogni caso, il beneficio che si può avere con l'endoarterectomia carotidea in caso di stenosi carotidea superiore a 50%, si riduce man mano che aumenta l'intervallo di tempo trascorso dopo il sintomo indice, ed è massimo entro 1 settimana, comunque alto e significativo entro 2 settimane, e man mano minore con l'aumentare delle settimane, fino ad essere basso dopo 1 mese e quasi nullo dopo 3 mesi.

L'età più avanzata (oltre 80 anni) o il fatto di avere l'altra carotide già chiusa sono entrambe situazioni che farebbero pensare ad un rischio operatorio più elevato tale da controindicare l'intervento di endoarterectomia e preferire solo la terapia medica in caso di stenosi carotidea sintomatica. Si è visto invece che non sono situazioni tali da controindicare l'intervento secondo gli ultimi dati statistici.

Dopo aver letto e compreso l'Informativa Generale e l'Informativa suddetta su Stenosi Carotidea Sintomatica compilare il seguente Questionario, barrando la casella con la risposta che si ritiene corretta:

Domanda 1:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 70%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea in tempo utile, avendo la letteratura scientifica dimostrato un netto beneficio nel prevenire, come sopra esposto, anche se non del tutto, un ictus disabilitante o addirittura mortale a fronte, comunque, di una percentuale di rischio di complicanze perioperatorie contenute oggi globalmente sotto il 6%?

[] sì

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio

Domanda 2:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) tra 50 e 70%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea in tempo utile, avendo la letteratura scientifica dimostrato un certo beneficio nel prevenire, come sopra esposto, anche se non del tutto, un ictus disabilitante o addirittura mortale a fronte, comunque, di una percentuale di rischio di complicanze perioperatorie contenute oggi globalmente sotto il 6%?

[] si

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio

Domanda 3:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50% e se avesse accettato l'intervento di endoarterectomia carotidea, tenuto conto che il beneficio è maggiore quanto minore é il numero di settimane trascorse dopo il sintomo indice, preferirebbe sottoporsi all'intervento?

(si possono barrare anche tutte le caselle)

[] entro 1 settimana, massimo beneficio

[] entro 2 settimane, beneficio alto

[] lo stesso tra 2 settimane e 1 mese, beneficio minore ma non basso

[] lo stesso anche dopo 1 mese, beneficio basso

[] lo stesso anche dopo 3 mesi, beneficio quasi nullo

Domanda 4:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea pur avendo l'età superiore a 80 anni?

[] si

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio

Domanda 5:

Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea pur avendo l'altra carotide già chiusa?

[] si

[] no, farei solo terapia medica

[] sono indeciso

[] sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio

Allegato 5: Risultati questionari

STENOSI ASINTOMATICA							
DOMANDE	**RISPOSTE**	**SOGG. 1**	**SOGG. 2**	**SOGG. 3**	**SOGG. 4**	**SOGG. 5**	**SOGG. 6**
Domanda 1. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica, scoperta ad un controllo di routine, preferirebbe (si possono barrare anche tutte le caselle):	1. effettuare un consulto con un chirurgico vascolare di fiducia				**x**		**x**
	2. effettuare un consulto col Suo medico di medicina generale	**x**					
	3. effettuare un consulto con un neurologo di sua fiducia	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**
	4. effettuare ulteriori accertamenti per capire il rischio effettivo di ictus		**x**				**x**
	5. programmare rapidamente un intervento chirurgico qualora consigliato da un esperto						
	6. afferire ad un centro con esperienza dove è possibile una valutazione multidisciplinare			**x**	**x**	**x**	**x**
Domanda 2. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70%, accetterebbe l'intervento chirurgico?	1. sì		**x**				
	2. no, farei solo terapia medica						
	3. sono indeciso						
	4. sì, ma solo dopo aver capito il rapporto tra beneficio atteso e il rischio operatorio	**x**		**x**	**x**	**x**	**x**
Domanda 3. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70% accetterebbe l'intervento chirurgico pur avendo l'età superiore a 75 anni?	1. sì		**x**	**x**			
	2. no, farei solo terapia medica	**x**			**x**		**x**
	3. sono indeciso						
	4. sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio					**x**	
Domanda 4. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore a 70% e avesse importanti malattie associate, accetterebbe l'intervento chirurgico?	1. sì						
	2. no, farei solo terapia medica			**x**	**x**		**x**
	3. sono indeciso						
	4. sì, ma solo dopo aver compreso il beneficio che posso ottenere dall'intervento rispetto a proseguire la sola terapia medica.	**x**	**x**			**x**	
Domanda 5. Quando parliamo di valutazione rischio-beneficio dell'intervento, lei	1. Basarsi su quanto dice il suo medico di medicina generale						
	2. su quanto dice il chirurgo vascolare o il neurologo di fiducia	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**

preferirebbe (si possono barrare anche tutte le caselle):	3. avere a disposizione tabelle o classificazioni basate su scale validate scientificamente						
	4. afferire presso un centro riconosciuto come esperto e farsi guidare nella decisione		**x**	**x**	**x**	**x**	**x**
ENDOARTERECTOMIA vs STENTING							
Domanda 1. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica (non preceduta da sintomi neurologici ischemici anche transitori) superiore al 70% e il suo medico ritenesse idonei entrambi i tipi di intervento, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?	1. stenting carotideo		**non risp.**	**x**	**x**		
	2. endoarterectomia					**x**	
	3. terapia medica	**x**					**x**
	4. nessun trattamento						
Domanda 2. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea asintomatica superiore al 70% e il suo medico ritenesse per Lei più idoneo l'intervento di endoarterectomia, una volta compresi i rischi e i benefici legati ad entrambi gli interventi, accetterebbe l'endoarterectomia o preferirebbe comunque essere sottoposto ad intervento di stenting carotideo?	1. Accetterei l'endoarterectomia	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**
	2. Preferirei comunque lo stenting						
Domanda 3. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea <u>asintomatica</u> superiore al 70% e il suo medico ritenesse per Lei idoneo l'intervento di stenting carotideo, una volta compresi i rischi e i benefici legati ad entrambi gli interventi, accetterebbe lo stenting o preferirebbe comunque essere sottoposto ad intervento di endoarterectomia?	1. Accetterei lo stenting		**x**	**x**	**x**		**Non so**
	2. Preferirei comunque l'endoarterectomia	**x**				**x**	
Domanda 4. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea <u>sintomatica</u> (preceduta da sintomi neurologici ischemici anche transitori) superiore al 50% e il suo medico valutasse	1. stenting carotideo		**x**	**x**	**x**		**Non so**

il suo come rischio chirurgico moderato/basso, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?	2. endoarterectomia carotidea					**x**	
	3. terapia medica	**x**					
Domanda 5. Se dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica superiore al 50% e il suo medico valutasse il suo come rischio chirurgico elevato, una volta compresi i rischi e i benefici legati all'endoarterectomia e allo stenting carotideo, quale tra le seguenti soluzioni preferirebbe?	1. stenting carotideo		**x**			**x**	
	2. endoarterectomia carotidea						
	3. terapia medica	**x**		**x**	**x**		**x**
STENOSI SINTOMATICA							
Domanda 1. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 70%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea in tempo utile, avendo la letteratura scientifica dimostrato un netto beneficio nel prevenire, come sopra esposto, anche se non del tutto, un ictus disabilitante o addirittura mortale a fronte, comunque, di una percentuale di rischio di complicanze perioperatorie contenute oggi globalmente sotto il 6%?	1. sì	**x**	**x**	**x**			**x**
	2. no, farei solo terapia medica						
	3. sono indeciso						
	4. sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio				**x**	**x**	
Domanda 2. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) tra 50 e 70%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea in tempo utile, avendo la letteratura scientifica dimostrato un certo beneficio nel prevenire, come sopra esposto, anche se non del tutto, un ictus disabilitante o addirittura mortale a fronte, comunque, di una percentuale di rischio di complicanze perioperatorie contenute oggi globalmente sotto il 6%?	1. sì	**x**	**x**				
	2. no, farei solo terapia medica						
	3. sono indeciso						
	4. sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio			**x**	**x**	**x**	**x**
Domanda 3. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50% e se avesse accettato l'intervento di	1. entro 1 settimana, massimo beneficio	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**
	2. entro 2 settimane, beneficio alto				**x**	**x**	**x**

endoarterectomia carotidea, tenuto conto che il beneficio è maggiore quanto minore è il numero di settimane trascorse dopo il sintomo indice, preferirebbe sottoporsi all'intervento?	3. lo stesso tra 2 settimane e 1 mese, beneficio minore ma non basso				**x**		
	4. lo stesso anche dopo 1 mese, beneficio basso						
	5. lo stesso anche dopo 3 mesi, beneficio quasi nullo						
Domanda 4. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea pur avendo l'età superiore a 80 anni?	1. sì	**x**		**x**			
	2. no, farei solo terapia medica			**x**	**x**		
	3. sono indeciso		**x**				**x**
	4. sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio					**x**	
Domanda 5. Se Lei dovesse avere una stenosi carotidea sintomatica (vedi sopra) superiore a 50%, accetterebbe l'intervento di endoarterectomia carotidea pur avendo l'altra carotide già chiusa?	1. sì				**x**		**x**
	2. no, farei solo terapia medica						
	3. sono indeciso	**x**	**x**				
	4. sì, ma solo facendomi applicare e comparare il punteggio personale di beneficio operatorio e il punteggio personale di rischio operatorio			**x**		**x**	

APPENDICE 6: Revisione esterna

Commenti dei Revisori e Risposte degli Autori

Revisore Toni.

1. La sintassi utilizzata nel testo finale per la formulazione e l'espressione di alcune PICO (vedi segnalazioni) non rispecchia sempre e non è sempre congrua con la P, la I, la C, la O, delle quali invece si è tenuto conto nella produzione della LG.
2. Nelle sintassi delle Raccomandazioni devono risultare il più possibile, laddove possibile, espresse la P, la I, la C, la O. In alcune Raccomandazioni questo non succede.
3. In alcuni capitoli alcune interpretazioni delle prove (vedi segnalazioni) sono un po' prolisse e narrative. Andrebbero ridotte più all'essenziale.
4. La proposta di Nuova Definizione di stenosi carotidea sintomatica e quindi asintomatica potrebbe essere formulata come Sintesi e non come Raccomandazione.
5. Nel capitolo 2 sarebbe meglio non esprimere punteggi specifici o cut-off specifici come quelli inerenti all'NHISS.
6. Nel capitolo 2 toglierei riferimenti al parametro mRS.

Risposte del Coordinatore a nome degli Autori in merito ai Commenti del Revisore Toni.

1. La sintassi di tutte le PICO è stata controllata e nella loro formulazione nel testo finale è sempre presente la P, la I, la C e la O.
2. La sintassi di tutte le Raccomandazioni è stata controllata e nella versione finale risultano il più possibile, laddove possibile, espresse la P, la I, la C, la O.
3. In tutti i capitoli tutte le interpretazioni delle prove sono state riviste per il testo finale e alcune parti, in particolare quelle segnalate sono state modificate o ridotte più all'essenziale.
4. Gli Autori hanno discusso il Commento e sono tutti concordi per la versione Raccomandazione e non semplice Sintesi in quanto ritengono che vi siano elementi sufficienti, anche supportati da dati della letteratura, per formulare una Raccomandazione GPP data la sua importanza nella buona pratica clinica.
5. Nel capitolo 2 versione finale non risultano espressi punteggi specifici o cut-off specifici.
6. Nel capitolo 2 versione finale non risultano riferimenti al parametro mRS.

Revisore Melis.

Lavoro apprezzabile. Raccomandazioni condivisibili. Alcuni errori di sintassi da correggere per la versione finale.

Revisore Gandolfo.

1. Usare "ictus" al posto di "stroke".
2. Invito a rivedere la Raccomandazione 5.2 "Lo studio Ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea nei pazienti candidati ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore non è indicato di routine, bensì risulta utile nella valutazione del rischio di ictus peri operatorio in casi particolari quali, ad esempio, età avanzata, coronaropatia, precedente diagnosi di stenosi carotidea bilaterale, pregresso ictus ischemico o TIA (Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-). (Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-)."

Risposte del Coordinatore a nome degli Autori in merito ai Commenti del Revisore Gandolfo.

1. Si è provveduto.
2. La Raccomandazione 5.2 è stata rivista e modificata in:
   5.2 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore il Panel degli esperti ritiene opportuna l'esecuzione di un esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea nei pazienti con profilo di rischio cerebro-vascolare non trascurabile quali pazienti con età avanzata e/o precedente diagnosi di stenosi carotidea e/o pregresso evento ischemico cerebrovascolare. (Raccomandazione GPP)
   5.3 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore è raccomandato effettuare studi sull'utilità dell'esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la valutazione del rischio di ictus perioperatorio. (Raccomandazione per la Ricerca).

Revisore Castelli.

1. Definire meglio il concetto di stenosi carotidea, introducendo se necessario una figura esplicativa. Specificare la definizione di Near Occlusion.
2. Apportare alcune modifiche specifiche terminologiche indicate in alcune Interpretazioni delle Prove.
3. Capitolo 1. Specificare meglio il Punteggio di Rothwell.
4. Specificare meglio il concetto di placca carotidea a rischio.
5. Capitolo 7. Apportare alcune modifiche indicate nella Premessa e nelle Interpretazioni delle Prove.
6. Capitolo 8. Ridiscutere le proposte di Raccomandazioni anche alla luce delle Raccomandazioni dei Capitoli 1 e 3 per garantire la congruenza.

Risposte del Coordinatore a nome degli Autori in merito ai Commenti del Revisore Castelli.

1. Il concetto è stato definito meglio ed è stata applicata una figura esplicativa. Specificata la definizione di Near Occlusion.
2. Le modifiche proposte sono state apportate.
3. Punteggio di Rothwell specificato meglio.
4. Specificato meglio il concetto di placca carotidea a rischio.
5. Capitolo 7. Le modifiche indicate sono state apportate.
6. Capitolo 8. Le proposte di Raccomandazioni sono state tutte ridiscusse in Plenaria e concordate tra tutti gli Autori, anche alla luce delle Raccomandazioni dei Capitoli 1 e 3 per garantire la congruenza.

APPENDICE 7: AGREE Reporting Checklist

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
1. OBIETTIVI *Riportare gli obiettivi generali della linea guida.* *I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.*	Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.)	Obiettivi (pag. 9-10)
	Target (es. paziente, popolazione, società)	Obiettivi (pag. 9-10)
	Benefici o risultati attesi	Obiettivi (pag. 9-10)
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	Popolazione target	Singoli Capitoli (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Interventi o esposizioni	Singoli Capitoli (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Confronti (se appropriati)	Singoli Capitoli (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Outcome	Singoli Capitoli (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Setting o contesto assistenziale	Singoli Capitoli (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	Popolazione target, genere ed età	Singoli Capitoli (pag. 20-180)
	Condizioni cliniche (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 20-180)
	Severità/stadio della malattia (se rilevante)	Singoli Capitoli (pag. 20-180)
	Comorbidità (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 20-180)
	Popolazioni escluse (se rilevanti)	Singoli Capitoli (pag. 20-180)
Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
4. MEMBRI DEL GRUPPO *Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.*	Nome e cognome	Pag. 2-5
	Professione (es. medico, ostetrico, economista)	Pag. 2-5
	Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	Pag. 2-5
	Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	Pag. 2-5
	Area geografica (es. Seattle, WA)	Pag. 2-5
	Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Pag. 2-5
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET	Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es.	Obiettivi (pag. 9-10), Metodologia (pag. 11, 14, 15) Appendice 5 (pag. 437-457)

Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.	partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	
	Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).	Obiettivi (pag. 9-10), Metodologia (pag. 11, 14, 15) Appendice 5 (pag. 437-457)
	Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	Obiettivi (pag. 9-10), Metodologia (pag. 11, 14, 15) Appendice 5 (pag. 437-457)
	Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Obiettivi (pag. 9-10), Metodologia (pag. 11, 14, 15) Appendice 5 (pag. 437-457)
6. UTILIZZATORI TARGET *Riportare gli utilizzatori target della linea guida*	Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	Obiettivi (pag. 9-10)
	Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	Obiettivi (pag. 9-10)
Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA *Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.*	Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 1 (pag. 181-217)
	Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Appendice 1 (pag. 181-217)
	Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, etc.)	Appendice 1 (pag. 181-217)
	Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 1 (pag. 181-217)
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Disegno di studio	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Interventi (o esposizioni)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Confronti (se rilevante)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Outcome	Metodologia (pag. 11-17)

		Appendice 4 (pag. 351-436)
	Lingua di pubblicazione (se rilevante)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Contesto assistenziale (se rilevante)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE *Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.*	Disegno degli studi inclusi	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Rilevanza degli outcome primari e secondari	Non valutata
	Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Direzione dei risultati tra i diversi studi	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Entità dei benefici rispetto ai rischi	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Applicabilità al contesto assistenziale reale	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 2 (pag. 218-230) Appendice 4 (pag. 351-436)
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI *Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.*	Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436)
11. BENEFICI E RISCHI *Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.*	Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)

	Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	Appendice 4 (pag. 351-436)
	Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Appendice 4 (pag. 351-436)
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI *Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.*	Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	Metodologia (pag. 11-17) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	Metodologia (pag. 11-17) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Metodologia (pag. 11-17) Singoli Capitoli, Interpretazione delle prove (pag. 20-180) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.*	Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 6 (pag. 458-459)
	Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	Metodologia (pag. 11-17)
	Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)	Pag. 2, 5
	Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	Appendice 6 (pag. 458-459)
	Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 6 (pag. 458-459)
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO *Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.*	Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	Metodologia (pag. 15)
	Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	Metodologia (pag. 15)

	Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Metodologia (pag. 15)
Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE *Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.*	Raccomandazione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 8 (pag. 467-484)
	Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
16. OPZIONI DI GESTIONE *Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.*	Descrizione delle varie opzioni	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436)
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI *Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.*	Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come *flow chart* o algoritmi	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 8 (pag. 467-484)
	Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Singoli Capitoli, Raccomandazioni (pag. 20-180) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 8 (pag. 467-484)
Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE *Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.*	Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 6 (pag. 458-459)
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 6 (pag. 458-459)

	stakeholders, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	
	Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 6 (pag. 458-459)
	Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 6 (pag. 458-459)
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE *Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.*	Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali *how-to* o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	Metodologia (pag. 11-17) Appendice 4 (pag. 351-436) Appendice 6 (pag. 458-459) Appendice 8 (pag. 467-484)
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE *Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.*	Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)	Non previsto focus valutazioni economiche. Considerazioni indirette: Capitoli (pag. 20-180) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)	Non previsto focus valutazioni economiche. Considerazioni indirette: Capitoli (pag. 20-180) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche	Non previsto focus valutazioni economiche. Considerazioni indirette:

	(es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	Capitoli (pag. 20-180) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
	Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Non previsto focus valutazioni economiche. Considerazioni indirette: Capitoli (pag. 20-180) Appendice 3 (pag. 231-349) Appendice 4 (pag. 351-436)
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO *Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.*	Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Metodologia (pag. 16)
	Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	Metodologia (pag. 16)
	Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Metodologia (pag. 16)
	Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Metodologia (pag. 16)
Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
22. ENTE FINANZIATORE *Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.*	Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Metodologia (pag. 12)
	Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Metodologia (pag. 12)
23. CONFLITTI DI INTERESSE *Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.*	Tipologie di conflitti di interessi considerate	Metodologia (pag. 12)
	Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	Metodologia (pag. 12) Le dichiarazioni dei conflitti d'interesse sono consultabili al seguente link: https://sicve.it/about/conflitti-di-interesse-lg-patologia-carotidea/
	Descrizione dei conflitti di interesse	Metodologia (pag. 12)
	Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Metodologia (pag. 12)

APPENDICE 8:
Linea Guida Pocket - RACCOMANDAZIONI

CAPITOLO 1.

STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

1.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica inferiore al 50% (criterio NASCET) oppure con occlusione cronica della carotide interna oppure con ictus ischemico maggiore invalidante l'endoarterectomia non è raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1*++).

1.2 Nel paziente con near-occlusion anche se sintomatica della carotide interna l'endoarterectomia carotidea non è indicata in quanto rispetto alla sola terapia medica non migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1*++).

1.3 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico, se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6% (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1*++).

1.4 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica compresa tra il 50% e il 69% (criterio NASCET) l'endoarterectomia é raccomandata in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico, se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus é inferiore a 6% e se é presente almeno una delle seguenti condizioni: ischemia recente, sintomo cerebrale e non oculare, placca instabile, sesso maschile, tenuto conto che il beneficio si riduce significativamente nel paziente diabetico e comunque trascorsi più di 30 giorni dall'evento ischemico indice (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1*++).

1.5 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia qualora indicata é raccomandata anche in caso di occlusione carotidea controlaterale e/o età avanzata e/o elevato indice di massa

corporea, in quanto in tali casi rispetto alla sola terapia medica l'endoarterectomia migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+*).

1.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica, per meglio definire il rapporto rischio/beneficio dell'endoarterectomia, il Panel degli esperti suggerisce di applicare Score di Rischio validati che considerino almeno le comorbidità (neoplasia, storia di cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, decadimento cognitivo), il genere, l'entità della stenosi e le caratteristiche morfologiche della lesione, il tipo di evento neurologico (cerebrale o oculare) e la presenza di lesione ischemica ipsilaterale alla TC o RM (*Raccomandazione GPP*).

1.7 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica con lesione riconducibile al "carotid web", particolarmente nel soggetto giovane (età <50 anni) e anche in assenza di fattori di rischio cardiovascolari, è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

1.8 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica l'endoarterectomia, qualora indicata, é raccomandata entro la prima settimana dall'evento ischemico cerebrale o retinico congruo in quanto rispetto all'endoarterectomia effettuata dopo la prima settimana migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

1.9 Dato che dall'analisi di confronto tra gli studi clinici si evince che nel paziente con stenosi carotidea sintomatica il beneficio dell'endoarterectomia rispetto alla sola terapia medica é apprezzabile se l'endoarterectomia viene effettuata massimo entro tre mesi dall'episodio ischemico cerebrale o retinico congruo mentre dopo tre mesi il beneficio é pressocché identico a quello dell'endoarterectomia carotidea per la stenosi asintomatica, il Panel degli esperti suggerisce di considerare e definire sintomatica una stenosi carotidea se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nel paziente massimo nei tre mesi precedenti, altrimenti la stenosi carotidea é da considerare e da definire asintomatica (*Racccomandazione GPP*).

CAPITOLO 2.

STENOSI CAROTIDEA IN EMERGENZA/URGENZA - INDICAZIONI ALLA RIVASCOLARIZZAZIONE CAROTIDEA

2.1 Nel paziente con singolo episodio di TIA e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea entro 7 giorni, ove possibile preferibilmente entro 48 ore, in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1* ++).

2.2 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea tra 3 e 7 giorni in quanto rispetto alla rivascolarizzazione carotidea entro 48 ore o dopo 7 giorni o rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1*++).

2.3 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo e vasta lesione cerebrale (maggiore di 4000 mm3 o di 1/3 del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media) o con trasformazione emorragica, e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico non è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale peggiora il decorso clinico (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1*++).

2.4 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea superiore al 50% (criterio NASCET) o con occlusione acuta dell'arteria carotide interna extracranica omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico è raccomandata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto allo stenting carotideo migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1*++).

2.5 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é indicata l'endoarterectomia carotidea in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-*).

2.6 Nel paziente ad alto rischio chirurgico con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico il Panel degli esperti suggerisce di considerare come alternativa all'endoarterectomia lo stenting carotideo o la sola terapia medica ottimale (*Raccomandazione GPP*).

2.7 Nel paziente con TIA o con ictus ischemico acuto lieve o moderato o con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare ulteriori studi di confronto tra endoarterectomia e stenting carotideo (*Raccomandazione per la ricerca*).

2.8 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato e con stenosi carotidea tra 50% e 99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni (*Raccomandazione per la ricerca*).

2.9 Nel paziente con ictus ischemico acuto instabile quale crescendo TIA o stroke in evolution e con stenosi carotidea tra 50-99% (criterio NASCET) omolaterale e con pervietà del circolo anteriore intracranico é raccomandato effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea entro 48 ore ed endoarterectomia carotidea tra 3 e 7 giorni (*Raccomandazione per la ricerca*).

2.10 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neurommagine, l'endoarterectomia carotidea è indicata entro 14 giorni

dal trattamento trombolitico in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

2.11 Nel paziente con ictus ischemico acuto lieve o moderato sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo anteriore intracranico, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale ed inoltre tra endoarterectomia carotidea entro 72 ore e dopo 72 ore dalla trombolisi (*Raccomandazione per la ricerca*).

2.12 Il Panel degli esperti suggerisce che l'indicazione al trattamento di rivascolarizzazione carotidea extracranica per stenosi residua correlata all'evento ischemico dopo trombolisi intravenosa venga definita in stretta collaborazione tra il chirurgo vascolare ed il neurologo vascolare e poi condivisa con il paziente e inoltre che il monitoraggio continuo post-operatorio sia effettuato in Stroke Unit e/o da personale dedicato (*Raccomandazione GPP*).

2.13 Nel paziente con ictus ischemico acuto severo sottoposto a trombolisi intravenosa, con stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico e pervietà del circolo cerebrale anteriore, con lesione ischemica che non coinvolga più di un terzo del territorio di vascolarizzazione dell'arteria cerebrale media omolaterale e in assenza di trasformazione emorragica alla neuroimmagine, si raccomanda di effettuare studi di confronto tra endoarterectomia carotidea, stenting carotideo e sola terapia medica ottimale (*Raccomandazione per la ricerca*).

2.14 È raccomandato effettuare studi sull'affidabilità delle metodiche avanzate di neuroimmagine, quali la TC cerebrale perfusionale o la Risonanza Magnetica Encefalica con sequenze in diffusione e perfusione, per la selezione del paziente da sottoporre dopo trombolisi intravenosa a intervento di rivascolarizzazione precoce per una stenosi carotidea extracranica residua tra il 50% ed il 99% (criterio NASCET) correlata all'evento ischemico con pervietà del circolo anteriore intracranico (*Raccomandazione per la ricerca*).

CAPITOLO 3.

STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA - INDICAZIONI ALL'ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA

3.1 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica è comunque raccomandata la terapia medica ottimale (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

3.2 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica l'intervento chirurgico di rivascolarizzazione non è raccomandato in alternativa alla terapia medica ottimale (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 1-*).

3.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica uguale o superiore a 70% (criterio NASCET) l'endoarterectomia associata al trattamento medico ottimale è indicata in caso di stenosi considerata ad elevato rischio aterotromboembolico nonostante il trattamento farmacologico, dopo aver valutato accuratamente il rapporto rischio/beneficio, possibilmente in equipe multi-disciplinare (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-*).

3.4 Nel paziente con stensi carotidea asintomatica l'endoarterectomia, comportando un beneficio modesto rispetto alla sola terapia medica ottimale, è indicata se:

- **la stenosi é uguale o superiore al 70% (crierio NASCET) considerando che il rischio di ictus con la sola terapia medica è maggiore con le stenosi di più alto grado (80-99%) (*livello di evidenza 1+*);**
- **il tasso di complicanze peri-operatorie maggiori (ictus, morte) è inferiore al 3% (ottimale inferiore a 1 %) (*livello di evidenza 1-*);**
- **l'aspettativa di vita è superiore a 3 anni (*livello di evidenza 1-*);**
- **il paziente, pur essendo in trattamento con la terapia medica ottimale, presenta una lesione considerata "a rischio" per almeno una di queste condizioni: coesistente lesione ischemica embolica silente omolaterale alla TC/RM encefalo, placca vulnerabile o ulcerata o a rapida crescita, occlusione della carotide controlaterale, presenza all'ecodoppler trans-cranico di segnali microembolici omolaterali (*livello di evidenza 2++*).**

(*Raccomandazione debole a favore*)

3.5 Nel paziente che risulta completamente dipendente nelle attività della vita quotidiana e/o con una breve aspettativa di vita il trattamento chirurgico della stenosi carotidea asintomatica non è indicato (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

3.6 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica a prognosi sfavorevole o ad elevato rischio chirurgico l'endoarterectomia non è indicata. Sono considerati fattori prognostici sfavorevoli o di elevato rischio chirurgico i seguenti: 1) tumore maligno in fase avanzata, 2) diabete mellito insulino-trattato e/o scompensato, 3) scompenso cardiaco congestizio, 4) bronco-pneumopatia cronica ostruttiva severa, 5) insufficienza renale cronica in trattamento dialitico (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

3.7 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato alla rivascolarizzazione, per migliorare la valutazione rischio/beneficio dell'intervento, il Panel degli esperti suggerisce di utilizzare una scala di rischio che sia validata e che contenga indicatori che hanno maggiori evidenze quali: 1) genere; 2) classe di età; 3) comorbilità vascolare;4) danno d'organo (*Raccomandazione GPP*).

CAPITOLO 4.

STENOSI CAROTIDEA E CARDIOPATIA ISCHEMICA

4.1 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione la valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale, finalizzata alla diagnosi di coronaropatia associata con impatto prognostico, anche asintomatica, è indicata in quanto rispetto alla mancata valutazione clinica cardiologica sistematica pre-procedurale previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

4.2 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione il Panel degli esperti suggerisce l'impiego di modelli predittivi validati (RCRI, NSQIP-MICA, NSQIP-ACS) e la stima della capacità funzionale per la stratificazione del rischio cardiovascolare tra basso e intermedio-elevato per identificare i pazienti meritevoli di ulteriori indagini strumentali pre-procedurali e per prevenire le

complicanze cardiovascolari perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (Raccomandazione GPP).

4.3 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, in presenza di una buona capacità funzionale e di un basso rischio cardiovascolare di eventi stimato alla valutazione clinica, gli esami strumentali non invasivi pre-operatori per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico non sono indicati in quanto non prevengono le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliorano il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 2-*).

4.4 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con scarsa capacità funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato gli esami strumentali non invasivi pre-operatori (TAC coronarica e/o SPECT cardiaca e/o Ecostress cardiaco) per la diagnosi di coronaropatia con impatto prognostico, anche asintomatica, possono essere indicati al fine di migliorare la stratificazione del rischio, prevenire le complicanze cardiache perioperatorie e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

4.5 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione, con buona capacità funzionale e basso rischio cardiovascolare, la coronarografia preoperatoria non è indicata, in quanto non previene le complicanze cardiovascolari perioperatorie e non migliora il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

4.6 Nel paziente con stenosi carotidea candidato alla rivascolarizzazione in elezione con scarsa capacitá funzionale e con rischio cardiovascolare intermedio-elevato il Panel degli esperti suggerisce la valutazione interdisciplinare multispecialistica e la condivisionecon il paziente in merito all'indicazione alla coronarografia e alla scelta tra coronarografia post-procedura carotidea o pre-procedura carotidea con concomitante eventuale angioplastica coronarica allo scopo di prevenire le complicanze cardiovascolari e migliorare il decorso clinico a breve e a lungo termine (*Raccomandazione GPP*).

4.7 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a by pass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo

vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente per la scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) oppure chirurgia staged,possibilmente preferendo la precedenza del by pass aortocoronarico se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è monolaterale e la precedenza dell'endoarterectomia carotidea se la stenosi carotidea asintomatica da rivascolarizzare è bilaterale oppure monolaterale con occlusione della carotide controlaterale (*Raccomandazione GPP*).

4.8 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidata a rivascolarizzazione e associata coronaropatia ischemica candidata a by pass aortocoronarico il Panel degli esperti suggerisce, al fine di migliorare il decorso clinico, la valutazione interdisciplinare tra neurologo, cardiologo, chirurgo vascolare, cardiochirurgo e anestesista e la condivisione con il paziente in merito alla scelta tra chirurgia combinata (endoarterectomia carotidea e bypass aortocoronarico nella stessa seduta) oppure chirurgia staged preferendo la precedenza dell'endoarterectomia carotidea (*Raccomandazione GPP*).

CAPITOLO 5.
DIAGNOSTICA PREOPERATORIA CAROTIDEA E CEREBRALE

5.1 Nel paziente con ictus ischemico/TIA é raccomandato lo studio mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici entro 24 ore o prima possibile per un corretto in quadramento eziopatogenetico e per consentire la diagnosi di eventuale stenosi carotidea sintomatica il cui trattamento prima possibile medico e, qualora indicato, chirurgico migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

5.2 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore il Panel degli esperti ritiene opportuna l'esecuzione di un esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la diagnosi di stenosi carotidea nei pazienti con profilo di rischio cerebro-vascolare non trascurabile quali pazienti con età avanzata e/o precedente diagnosi di stenosi carotidea e/o pregresso evento ischemico cerebrovascolare (*Raccomandazione GPP*).

5.3 Nel paziente candidato ad intervento di chirurgia cardiovascolare maggiore è raccomandato effettuare studi sull'utilità dell'esame EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici per la valutazione del rischio di ictus perioperatorio (*Raccomandazione per la Ricerca*).

5.4 Lo studio EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica non è raccomandato nella popolazione in generale e nei soggetti asintomatici per evento cerebrovascolare con basso rischio cardio-cerebro-vascolare (*Raccomandazione forte contro, livello di evidenza 2+*).

5.5 Il Panel degli esperti suggerisce che lo studio EcoColoDoppler dei tronchi sovra-aortici come indagine di screening volto alla ricerca di stenosi carotidea asintomatica possa essere indicato nei soggetti asintomatici per evento cerebrovascolare con alto rischio cardio-cerebro-vascolare quali pazienti con arteriopatia in altri distretti, coronaropatici, soggetti di età superiore a 65 anni con più di un fattore di rischio aterotrombotico (*Raccomandazione GPP*).

5.6 Nel paziente con stenosi carotidea l'EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato quale esame diagnostico di primo livello ai fini della scelta terapeutica da preferire all'angiografia dei tronchi sovra-aortici in quanto migliora il decorso clinico, a patto che sia effettuato da personale esperto e nel rispetto di parametri validati, eventualmente completato con altro esame diagnosticodi secondo livello non invasivo (angio-TC o angio-RM)in caso di diagnosi dubbia o non esaustiva con il solo EcoColorDoppler in merito alla definizione del grado di stenosi e/o delle caratteristiche morfologiche o compositive della placca ateromasica (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

5.7 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici l'approccio multiparametrico (rapporto tra ACI-PSV e ACC-PSV, velocità di flusso pre-stenosi e post-stenosi, caratterizzazione morfologica) è indicato in quanto rispetto all'approccio monoparametrico velocimetrico migliora la valutazione del grado di stenosi e il percorso clinico diagnostico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++*).

5.8 Nel paziente con stenosi carotidea per una stima non invasiva affidabile del grado di stenosi mediante EcoColorDoppler dei tronchi sovra-aortici il Panel degli esperti suggerisce di utilizzare criteri multiparametrici da validare all'interno del proprio laboratorio.

I criteri multiparametrici suggeriti per una stenosi carotidea uguale o maggiore del 70% (criterio NASCET) sono:

- **VPS soglia (velocità di picco sistolico): >230 cm/s**
- **VPS post-stenosi: ≥50cm/sec**
- **VFD (velocità di fine diastole): >100 cm/sec**
- **Rapporto VPS ACI/VPS ACC: >4**
- **Flusso pre-stenosi: possibile riduzione della velocità nella componente diastolica**
- **Flusso post-stenosi: alterato**
- **Attivazione di circoli collaterali: è possibile l'inversione di flusso dell'a. oftalmica, inversione di flusso dell'arteria cerebrale anteriore, attivazione della a. comunicante posteriore**

(*Raccomandazione GPP*).

5.9 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è raccomandata l'esecuzione di una neuroimmagine TC o RM dell'encefalo, tenendo conto che la RM dell'encefalo risulta essere più sensibile e specifica in caso di TIA e minor stroke, in quanto l'esecuzione rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++*).

5.10 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata l'esecuzione di una neuroimmagine TC o RM dell'encefalo per la diagnosi di eventuali precedenti ischemie cerebrali remote o silenti la cui presenza depone a favore di un maggior beneficio della rivascolarizzazione rispetto alla sola terapia medica ottimale e comunque l'esecuzione rispetto alla mancata esecuzione consente un'indicazione più corretta alla rivascolarizzazione e migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

5.11 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica candidato a intervento di rivascolarizzazione è indicata la valutazione del circolo intracranico con Doppler transcranico per la registrazione di segnali microembolici omolaterali al fine di migliorare la stima del rapporto rischio/beneficio dell'intervento che mostra beneficio aumentato in caso di presenza di segnali e quindi al fine di migliorare il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

5.12 Nel paziente con stenosi carotidea candidato a intervento di rivascolarizzazione si raccomanda di effettuare ulteriori studi sull'utilità del Doppler transcranico in merito a:

a. **il maggior rischio di danno da riperfusione cerebrale dopo intervento di rivascolarizzazione**
b. **la richiesta di shunt temporaneo intraluminale durante endoarterectomia carotidea basandosi su test di compressione e test di reattività alla CO2**
c. **il maggior beneficio dall'intervento di rivascolarizzazione in caso di stenosi carotidea sintomatica di grado lieve-moderato e con segnali microembolici cerebrali omolaterali**

(Raccomandazione per la Ricerca).

CAPITOLO 6.

ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA – ANESTESIA, MONITORAGGIO CEREBRALE, NEUTRALIZZAZIONE POST OPERATORIA DELL'EPARINA, MONITORAGGIO PRESSORIO ARTERIOSO SISTEMICO POST OPERATORIO.

6.1 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandata l'anestesia loco-regionale oppure l'anestesia generale con monitoraggio cerebrale strumentale e eventuale shunt selettivo temporaneo intraluminale intraoperatorio o con shunt di routine temporaneo intraluminale intraoperatorio oppure l'anestesia generale a paziente collaborante, tenendo conto dell'esperienza del centro e degli operatori e inoltre della preferenza e delle condizioni del paziente (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

6.2 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per stimare le preferenze e i relativi gradi di soddisfazione del paziente riguardo al tipo di anestesia effettuata: loco-regionale, generale oppure generale a paziente collaborante (*Raccomandazione per la ricerca*).

6.3 Nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea è raccomandato il monitoraggio intraoperatorio cerebrale clinico o strumentale scelto in base al tipo di anestesia e alla strategia di shunt temporaneo intraluminale intraoperatorio, pur risultando più sensibile il monitoraggio clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+*).

6.4 Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto ad endoarterectomia carotidea, laddove possibile e qualora lo si ritenga opportuno, in caso di monitoraggio neurologico strumentale sia utilizzata più di una metodica di monitoraggio strumentale, dato che la combinazione di più metodiche può aumentare la sensibilità rispetto alla metodica singola (*Raccomandazione GPP*).

6.5 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è raccomandato effettuare ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per valutare se la neutralizzazione mediante protamina dell'eparina e.v. intraoperatoria a fine intervento rispetto alla mancata neutralizzazione riduca le complicanze emorragiche post operatorie senza aumentare il rischio di trombosi postoperatorie (*Raccomandazione per la ricerca*).

6.6 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è indicato nel postoperatorio il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa in quanto rispetto alla mancanza di monitoraggio migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-*).

CAPITOLO 7.

ENDOARTERECTOMIA CAROTIDEA - INDICAZIONI DI TECNICA CHIRURGICA

7.1 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea è raccomandata la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch oppure la tecnica mediante eversione o semieversione (la scelta è a discrezione dell'esperienza del centro e dell'operatore) in quanto rispetto alla tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

7.2 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicata qualora venga effettuata in centri che presentano un tasso di complicanze maggiori peri e post-operatorie (morte, ictus, restenosi) sovrapponibile a quello con la tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch o a quello con la tecnica mediante eversione o semieversione. In caso di tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura diretta è indicato applicare nel paziente uno score preoperatorio che tenga conto dei principali fattori predittivi

di più alto rischio, con questa tecnica, di complicanza ischemica cerebrale o di restenosi carotidea, quali insufficienza renale severa e/o diametro della carotide interna inferiore a 5 mm e/o assenza di terapia con statina e/o pregresso evento neurologico ischemico cerebrale e/o insufficienza cardiaca (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+*).

7.3 Nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea con tecnica mediante arteriotomia longitudinale con sutura con interposizione di patch non vi sono indicazioni ad utilizzare un particolare tipo di patch (pericardio bovino, dacron, poliuretano) in quanto il tipo differente di patch non si associa a differenza significativa di complicanze quali ictus, morte, sanguinamenti, infezioni e restenosi (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 2+*).

7.4 Il Panel degli esperti suggerisce che nel paziente sottoposto a endoarterectomia carotidea la scelta tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale sia a discrezione dell'esperienza del Centro e dell'operatore e tenga conto anche di elementi predittivi clinici e/o anatomici di previsione di bilancio rischio/beneficio in quel paziente (*Raccomandazione GPP*).

7.5 Per la tendenza in diversi studi di coorte e in diverse esperienze a favore dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale in corso di endoarterectomia carotidea, ma allo stesso tempo per la tendenza in molti centri dell'utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale, si raccomandano ulteriori studi preferibilmente randomizzati controllati di confronto tra utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo selettivo con monitoraggio cerebrale e utilizzo dello shunt intraluminale temporaneo di routine senza monitoraggio cerebrale (*Raccomandazione per la Ricerca*).

CAPITOLO 8.

ENDOARTERECTOMIA E STENTING CAROTIDEO - INDICAZIONI A CONFRONTO

8.1 Nel paziente con stenosi carotidea con indicazione allo stenting é raccomandato l'utilizzo del dispositivo di protezione cerebrale prossimale o distale in quanto rispetto al non utilizzo migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

8.2 Nel paziente con stenosi carotidea e indicazione allo stenting é indicato considerare quali singoli fattori di rischio periprocedurale maggiore che con l'endoareterectomia la placca carotidea vulnerabile e/o la tortuosità vasale e/o le calcificazioni dell'arco aortico e/o l'arco di tipo III o bovino in quanto rispetto a non considerarli tali migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+*).

8.3 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico lieve-moderato è indicata l'endoarterectomia come metodica di scelta in quanto rispetto allo stenting migliora il decorso clinico. In alternativa all'endoarterectomia può essere indicato lo stenting in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++*).

8.4 Nel paziente con stenosi carotidea asintomatica tra 70% e 99% (criterio NASCET) e con rischio chirurgico elevato lo stenting carotideo è indicato in alternativa all'endoarterectomia purché eseguito in centri con documentata esperienza e tasso di rischio periprocedurale non superiore a quello con l'endoarterectomia in pazienti asintomatici.

È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche:

- **Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico);**
- **Severa malattia polmonare;**
- **Paralisi del nervo laringeo controlaterale;**
- **Terapia anticoagulante orale in corso;**
- **Esito importante di radioterapia cervicale;**
- **Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting;**

(*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++*).

8.5 Quando l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea e/o la scelta tra endoarterectomia e stenting non sono nette il Panel degli esperti suggerisce:

- **l'approccio integrato interdisciplinare tra specialisti con diverse competenze cardio-cerebro-vascolari in diagnostica per immagini e in procedure chirurgiche sia tradizionali che endovascolari e la condivisione con il paziente;**
- **di tener conto dell'esperienza del centro e degli operatori coinvolti;**
- **di considerare l'opzione della sola terapia medica ottimale, specie in caso di paziente con**
- **stenosi carotidea asintomatica e/o alto rischio chirurgico;**

(*Raccomandazione GPP*).

8.6 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico lieve-moderato è raccomandata l'endoarterectomia in quanto rispetto allo stenting si associa a minor rischio di eventi neurologici periprocedurali (TIA, ictus) e migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

8.7 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (criterio NASCET) con rischio chirurgico elevato è indicato lo stenting come alternativa all'endoarterectomia purché con tasso documentato di ictus/morte periprocedurale inferiore a 6% come per l'endoarterectomia.
È considerato ad alto rischio chirurgico il paziente con una delle seguenti caratteristiche:

- **Cardiopatia clinicamente significativa (insufficienza cardiaca congestizia, test ergometrico positivo o necessità di un intervento cardiochirurgico tradizionale);**
- **Severa malattia polmonare;**
- **Paralisi del nervo laringeo controlaterale;**
- **Terapia anticoagulante orale in corso;**
- **Esito importante di radioterapia cervicale;**
- **Stenosi ricorrente dopo endoarterectomia o stenting;**

(*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+*).

CAPITOLO 9.

CONTROLLO DI QUALITA' PROCEDURALE, RESTENOSI CAROTIDEA, TERAPIA MEDICA PRE E POSTOPERATORIA

9.1 Nel paziente con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica sottoposto a endoarterectomia o a stenting il Panel degli esperti suggerisce il controllo di qualità procedurale carotidea intraoperatorio o post operatorio pre-dimissione e l'identificazione e riparazione di eventuali difetti tecnici operatori, che potrebbero essere responsabili di complicanze peri-operatorie o a distanza (*Raccomandazione GPP*).

9.2 Nel paziente con restenosi carotidea sintomatica superiore al 50% (criterio NASCET) post endoarterectomia o post stenting è raccomandata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale (OMT) in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

9.3 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post endoarterectomia è indicata la correzione chirurgica oltre alla terapia medica ottimale, dopo accurata valutazione dei rischi e benefici e adeguata informazione del paziente, in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1-*).

9.4 Nel paziente con restenosi carotidea asintomatica superiore al 70% (criterio NASCET) post stenting non è indicata la correzione chirurgica in quanto rispetto alla sola terapia medica ottimale non migliora il decorso clinico (*Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 1-*).

9.5 Nel paziente con restenosi carotidea con indicazione alla correzione chirurgica post endoarterectomia o post stenting è indicato il trattamento endovascolare con stenting, dopo valutazione multidisciplinare del caso e adeguata informazione del paziente sui rischi e sulla scelta della procedura, in quanto il trattamento endovascolare rispetto alla redo endoarterectomia può migliorare il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++*).

9.6 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia carotidea la monoterapia antiaggregante piastrinica è raccomandata in assenza di controindicazioni, in quanto rispetto a nessuna terapia o alla doppia terapia antiaggregante piastrinica migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*).

9.7 Nel paziente sottoposto a stenting carotideo è raccomandata, in assenza di controindicazioni, la doppia terapia antiaggregante piastrinica per almeno i primi tre mesi e la monoterapia antiaggregante piastrinica per i mesi successivi in quanto rispetto alla doppia o alla monoterapia antiaggregante

piastrinica a breve e lungo termine migliora il decorso clinico (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+*).

9.8 Nel paziente in attesa e dopo endoarterectomia o stenting carotideo sono indicate la terapia con statina e la gestione della pressione arteriosa in quanto rispetto a nessuna terapia con statina e nessuna gestione della pressione arteriosa migliorano il decorso clinico (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+*).

APPENDICE 9: Dichiarazioni del produttore

Si dichiara che tutte le raccomandazioni cliniche per farmaci, servizi sanitari e modelli assistenziali o organizzativi, e dispositivi medici contenuti nella LG tengono in debito conto le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, inclusi i Livelli Essenziali di Assistenza e, laddove pertinenti, le norme e disposizioni di pubbliche istituzioni ed enti con finalità sanitarie (INAIL). Si dichiara, inoltre, l'impegno a non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

Il Coordinatore Generale delle Linee Guida

Gaetano Lanza