

La principale complicanza del trattamento endovascolare dell'aorta: l'endoleak

La complicanza più comune del trattamento endovascolare dell'aorta è l'endoleak, caratterizzato dalla persistenza di flusso ematico nello spazio periprotetico dopo l'effettuazione della procedura. L'endoleak può essere generato da un'incompleta adesione dell'endoprotesi alla parete aortica o derivare dalla vascolarizzazione aortica stessa. La persistenza di flusso nella sacca periprotetica ne incrementa il rischio di rottura e induce il persistere di un danno endoteliale anche dopo la procedura endovascolare. Il monitoraggio del danno endoteliale e l'identificazione di eventuali endoleaks nel follow-up si effettuano con metodiche strumentali e/o con il dosaggio sierico delle metalloproteinasi di matrice. Scopo di questo lavoro è quello di tentare di chiarire i meccanismi alla base della formazione degli endoleaks e, per quanto possibile, tutto ciò che riguarda la classificazione, la diagnosi e il management di questa temibile complicanza del trattamento endovascolare dell'aorta.

The main complication of the endovascular treatment of the aorta: the endoleak

Summary

The most common complication of the endovascular treatment of the aorta is the endoleak, characterized by the persistence of blood flow in the perigraft side after the procedure. The endoleak may be produced by an incomplete sealing of the graft to the aortic wall or derive from the aortic vascularization. The flow persistence in the perigraft side increases its risk of rupture and induces the maintaining of an endothelial damn also after the procedure. The monitoring of the endothelial damn and the identification of eventual endoleaks in the follow-up are effected with instrumental techniques and/or with the serum dosage of the matrix metalloproteinases. Aim of this study is to clarify the mechanisms involved in the formation of the endoleaks and, if possible, all that regards the classification, the diagnosis and the management of this frightened complication of the endovascular treatment of the aorta.

Troisi N, Pratesi G, Iannelli G, et al. The main complication of the endovascular treatment of the aorta: the endoleak. *Trends Med* 2005; 5(4):295-301.

© 2005 Pharma Project Group srl

Nicola Troisi, Giovanni Pratesi*, Gabriele Iannelli, Luigi Di Tommaso, Mario Monaco

Cattedra di Cardiocirurgia, Università degli Studi di Napoli. *Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze

Key words:

.....

.....

 **Nicola Troisi**

Via dei Mille, 125

50131 Firenze

cell 328 0205530

e-mail: nicolatroisi1979@libero.it

La storia naturale degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale e delle sindromi acute dell'aorta toracica discendente è caratterizzata da elevata morbilità, con un'evoluzione più o meno rapida verso l'exitus^{1,2}. Il trattamento chirurgico convenzionale di queste patologie è gravato da un elevato tasso di morbilità e di mortalità³; per questo motivo, negli ultimi anni, sono state elaborate nuove strategie terapeutiche con l'obiettivo di evitare i rischi del trattamento chirurgico convenzionale⁴.

L'approccio endovascolare per le patologie arteriose è stato proposto per la prima volta in via sperimentale nei cani da Dotter nel 1969⁵. Nel 1991 Volodos ha riportato il primo tentativo di impianto endoprotesico in aorta toracica discendente⁶. Il pioniere della chirurgia endovascolare dell'aorta è comunque unanimemente considerato Carlo Parodi, cardiocirurgo italo-argentino, che con i suoi collaboratori ha riportato, nel 1991, il primo successo nel trattamento di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale⁷.

Dopo la prima rivoluzionaria applicazione clinica, il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale si è affermato come un'interessante alternativa alla chirurgia tradizionale. Successivamente, il trattamento endovascolare è stato esteso anche alle sindromi acute dell'aorta toracica discendente. Il primo impianto endoprotetico in aorta toracica discendente è stato eseguito a Stanford nel 1992 dal gruppo di Michael Dake, che ne ha pubblicato i dati nel 1994⁸; da allora l'evoluzione tecnica ha permesso un'ampia diffusione della metodica.

La complicanza più comune del trattamento endovascolare, a tutt'oggi considerata il vero punto debole di questa procedura, è l'endoleak, caratterizzato dalla mancata esclusione dal flusso sanguigno del tratto aortico malato⁹. L'endoleak alimenta la sacca periprotetica, incrementandone il rischio di rottura, e, a sua volta, induce il persistere di un danno endoteliale anche dopo la procedura endovascolare¹⁰.

Il danno endoteliale è alla base della formazione degli aneurismi; numerose teorie¹¹ sono state tirate in causa e tra le più suggestive si è andata affermando quella della degradazione della matrice extracellulare realizzata dalle metalloproteinasi di matrice. Queste possono essere dosate nel sangue e quindi ne è stato ipotizzato l'uso anche come markers durante il follow-up dei pazienti sottoposti ad impianto endoprotetico¹².

Attualmente molti centri utilizzano la valutazione strumentale con angio-TC e/o ecografia con color-Doppler per monitorare il danno endoteliale e per identificare nel follow-up l'eventuale insorgenza di un endoleak^{13,14}.

Sono in corso di elaborazione anche tests laboratoristici per la valutazione del danno endoteliale estesi sia al periodo perioperatorio che al follow-up dei pazienti trattati con endoprotesi^{10,12}.

Danno endoteliale ed endoleak

Le metalloproteinasi di matrice sono coinvolte nella formazione degli aneurismi aterosclerotici dell'aorta sia nel suo tratto addominale sottorenale sia nel suo segmento toracico discendente e i loro livelli plasmatici preoperatori sono correlati anche con il diametro dell'aneurisma stesso¹⁵; dopo il trattamento endovascolare i valori tornano nella norma, tranne nel caso in cui ci sia un endoleak, che rifornisca la sacca e non permetta la normalizzazione dei livelli sierici delle metalloproteinasi¹⁰ (figura 1).

Il danno endoteliale è il *primum movens* per lo sviluppo della maggior parte delle patologie che colpiscono l'aorta ed in particolar modo degli aneurismi aterosclerotici¹¹; per questo, una

volta effettuata l'esclusione del tratto aortico malato dal flusso sanguigno mediante l'interposizione di un'endoprotesi, il danno endoteliale dovrebbe scomparire. La persistenza del danno endoteliale dopo il trattamento endovascolare delle patologie dell'aorta è alla base della formazione degli endoleaks^{9,16,17}.

Sia negli aneurismi dell'aorta addominale che in quelli che coinvolgono l'aorta toracica discendente l'insuccesso della procedura endovascolare è legato alla presenza di perdite periprotetiche, segnalate in una percentuale considerevole (fino al 44% dei casi)¹⁸.

Per endoleak si intende la persistenza di flusso ematico nello spazio periprotetico; nella maggior parte dei casi, la persistenza di flusso comporta espansione dell'aneurisma e incremento del rischio di rottura dell'aorta^{9,16,19}. L'endoleak può essere generato da un'incompleta adesione dell'endoprotesi alla parete aortica o derivare dalla vascolarizzazione aortica stessa, come per esempio da un'arteria inter-

Figura 1. Valori sierici di MMP-9 di due pazienti trattati presso la nostra struttura con endoprotesi addominale.

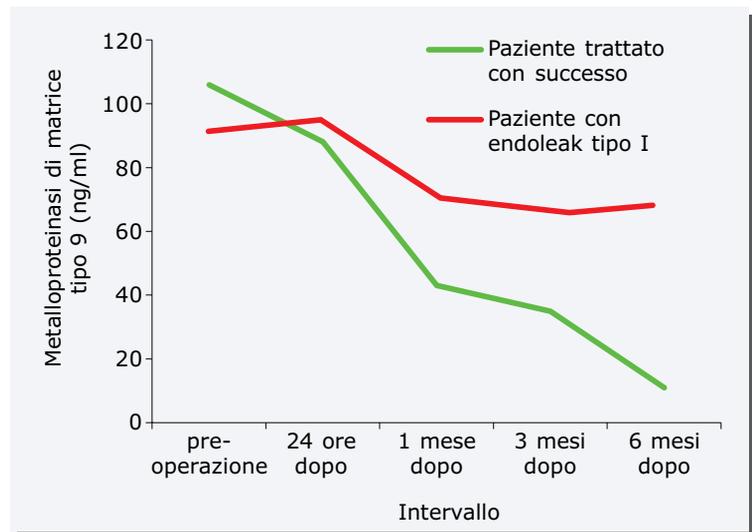


Tabella 1. Classificazione degli endoleaks in base alla causa e al sito della perdita periprotetica.

Causa della perdita	Tipo	Sottotipo	Sito della perdita
Adesione inadeguata al sito di ancoraggio	I	A	Colletto prossimale
		B	Colletto distale
Flusso collaterale di branca senza connessione al sito di ancoraggio	II	A	Una sola branca coinvolta
		B	Più di una branca coinvolta
Difetti del graft	III	A	Perdita giunzionale o disconnessione modulare
		B	Difetto minore con apertura inferiore ai 2 mm o maggiore con apertura superiore ai 2 mm
Porosità della parete dell'endoprotesi	IV		

costale o lombare che va a rifornire per via retrograda l'aneurisma escluso dalla protesi²⁰.

Gli endoleaks possono rendersi visibili subito dopo il trattamento endovascolare ed in questo caso si definiscono primari oppure possono apparire parecchi mesi dopo la procedura (endoleaks secondari), probabilmente legati al dislocamento dell'endoprotesi o a cambi strutturali della parete aortica all'altezza dei colletti prossimale o distale¹⁸.

Cenno a parte merita l'endotension, che si definisce come persistenza di un'elevata pressione nella sacca aneurismatica anche in assenza di perdite periprotetiche; la relazione tra endoleak ed endotension non è stata ancora del tutto chiarita¹⁹.

Classificazione degli endoleaks

L'odierna classificazione degli endoleaks tiene conto di quella originaria di White risalente al 1997⁹; attualmente esiste una dettagliata suddivisione in classi sia degli endoleaks che delle endotensions^{18,19,21}.

In particolare, gli endoleaks si classificano in 4 tipi (tabella 1): I tipo (leaks localizzati al sito di ancoraggio), di cui si riconoscono un sottotipo A (perdita al colletto prossimale) e un sottotipo B (perdita al colletto distale); II tipo (leaks di branca senza connessione al sito di ancoraggio), di cui sono riconoscibili un sottotipo A (una sola branca coinvolta) e un sottotipo B (più di una branca coinvolta); III tipo (difetti del graft), con un sottotipo A (perdita giunzionale o disconnessione modulare) e un sottotipo B (difetto di fabbrica minore con apertura inferiore ai 2 mm o maggiore con apertura superiore ai 2 mm); IV tipo (porosità della parete dell'endoprotesi). Gli endoleaks possono anche

essere classificati sulla base del tempo intercorrente tra la procedura e la diagnosi; seguendo questo criterio si hanno endoleaks: perioperatori, quando la diagnosi avviene entro 24 ore dalla procedura; precoci, quando sono diagnosticati tra il 1^o e il 90^o giorno dopo il trattamento; tardivi, quando la diagnosi si pone dopo 90 giorni. Infine, gli endoleaks possono essere descritti come persistenti, transitori, ricorrenti, trattati con successo e trattati senza successo¹⁸. Per quanto riguarda, invece, le endotensions¹⁹, esse sono classificate nel seguente modo (tabella 2): tipo A (endotension senza endoleak); tipo B (endotension con endoleak trombizzato); tipo C (endotension con endoleak tipo I o tipo III); tipo

Tabella 2. Classificazione delle endotensions.

Tipo	Causa dell'aumento pressorio nella sacca aneurismatica
A	Nessuna
B	Endoleak trombizzato
C	Endoleak tipo I o III
D	Endoleak tipo II

D (endotension con endoleak tipo II).

Diagnosi e management degli endoleaks

Per ciò che riguarda la diagnosi degli endoleaks, c'è da ricordare che il posizionamento dell'endoprotesi è guidato da un sistema radiologico, capace di realizzare angiografie digitali a sottrazione di immagine. Ciononostante, anche l'angiografia di buona qualità può risultare non sufficiente a identificare le perdite periprotetiche a basso flusso peri- e post-procedurali. A lungo termine è possibile avere espansione della sacca aneurismatica in assenza di una visibile perdita periprotetica, dando ragione all'ipotesi secondo cui gli endoleaks non sono sempre visualizzati con le comuni metodiche diagnostiche, come l'angiografia e l'angio-TC²².

Il ruolo dell'angiografia è stato dibattuto negli anni scorsi in relazione all'evolversi di tecniche diagnostiche di elevata sensibilità e specificità, come l'ecografia con color-Doppler e l'angio-RM^{13,23,24}. Il gruppo di Fattori^{25,26} ha chiaramente dimostrato l'importanza dell'ecocardiografia transesofagea con color-Doppler nella diagnosi degli endoleaks; questa metodica è stata utilizzata sistematicamente durante gli impianti di endoprotesi in aorta toracica discendente rivelandosi molto più sensibile dell'angiografia e dell'angio-TC nell'identificazione degli endoleaks e consentendone l'immediato trattamento mediante insufflazioni del pallone e/o allungamenti della sezione principale dell'endoprotesi con eventuali estensioni. In questo modo, utilizzando l'ecocardiografia transesofagea con color-Doppler durante la procedura endova-

scolare, il gruppo di Fattori^{25,27} ha riportato percentuali di endoleaks basse (11%), tenendo conto anche del fatto che parecchi di questi endoleaks regredivano completamente a distanza di 1 mese dalla procedura.

Inoltre, bisogna ricordare la risonanza magnetica nucleare (RMN), che offre una buona capacità di visualizzazione della parete aortica con la possibilità di valutare sul piano longitudinale l'estensione dell'aneurisma, soprattutto per quelli addominali²⁴; in passato, la RMN era controindicata per la presenza di stents in acciaio o di leghe magnetizzabili nell'endoprotesi. Oggi, l'utilizzo del nitinolo, lega non magnetizzabile di nichel e titanio, ha eliminato questo inconveniente, tanto è vero che la RMN si sta affermando come metodica di scelta nel follow-up dei pazienti che hanno subito un impianto endoprotetico sia a livello toracico che a livello addominale²².

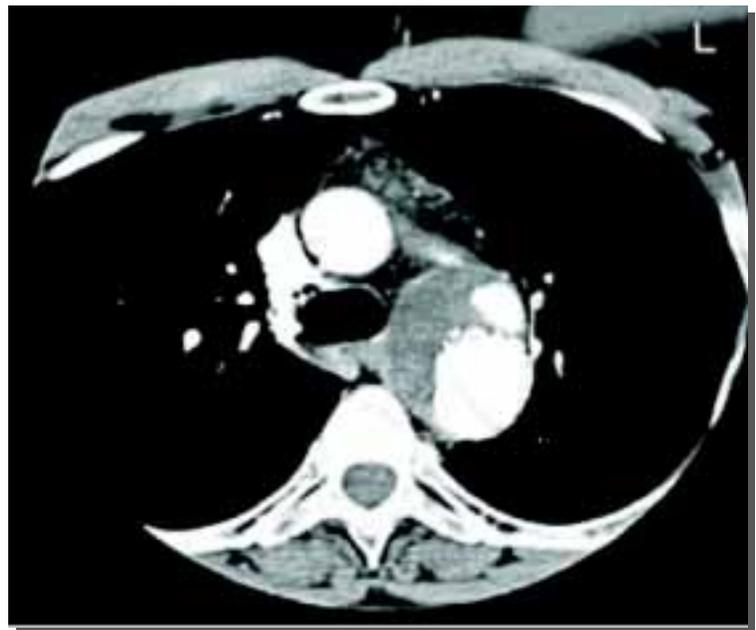
Cenno a parte merita la dissecazione aortica, in cui è ancora

molto utilizzata l'angiografia sia per la diagnosi preoperatoria che per il follow-up a breve termine, rendendo possibile anche l'identificazione di eventuali endoleaks²⁸.

Comunque, in ogni caso, l'angio-TC multislice con ricostruzione tridimensionale resta la metodica di scelta per la diagnosi di endoleak nella maggior parte dei centri che si interessano di chirurgia endovascolare dell'aorta^{13,22} (figura 2); questa metodica strumentale, oltre a permettere la diagnosi di endoleaks di qualsiasi tipo, rende possibile la valutazione dell'intergrità degli stents e della pervietà dell'endoprotesi nel tempo^{14,16}.

Inoltre, una volta effettuata la diagnosi di endoleak è opportuno seguire delle linee guida per effettuare un management ottimale di questa complicanza. Appare chiaro che gli endoleaks legati alla protesi (endoleaks tipo I e tipo III oppure una combinazione dei due) sono associati con un rischio significativamente maggiore di rottura, se questi

Figura 2. Endoleak tipo I sottotipo A in paziente sottoposto ad impianto di endoprotesi toracica: immagine TC.



tipi di endoleaks sono confrontati con quelli di branca ossia quelli tipo II²⁰.

A proposito degli endoleaks tipo II, recenti studi^{29,30} hanno dimostrato che la terapia anticoagulante non favorisce la chiusura delle collaterali che riforniscono la sacca aneurismatica e per questo sembrerebbe opportuno non sottoporre a terapia anticoagulante postprocedurale i pazienti con un endoleak tipo II. Inoltre, gli endoleaks tipo II richiedono un trattamento urgente molto raramente a differenza degli endoleaks tipo I o III che talvolta necessitano di un trattamento chirurgico convenzionale^{20,30,31}.

Il trattamento degli endoleaks è diverso a seconda del tipo^{20,31}, visto che gli endoleaks legati alla protesi (tipo I o III) possono essere curati con una seconda procedura endovascolare oppure con un intervento chirurgico convenzionale, mentre gli endoleaks tipo II possono essere curati con l'embolizzazione selettiva del ramo che rifornisce in maniera retrograda la sacca aneurismatica. Gli endoleaks tipo II vengono trattati raramente, solo in presenza di un'elevata pressione all'interno della sacca aneurismatica con reale rischio di rottura della stesa^{29,30}. Da pochi mesi alcune ditte che si interessano di chirurgia endovascolare hanno messo a punto dei sistemi di rilevazione della pressione all'interno della sacca aneurismatica; comunque, questi dispositivi non sono ancora universalmente riconosciuti, poiché mancano appropriati dati scientifici che dimostrino la loro efficacia.

Discussione

L'endoprotesi determina danni sulla tonaca endoteliale dell'aor-

ta. Questi danni si realizzano soprattutto nei confronti di quelle zone dove l'endoprotesi si ancora: i colletti prossimale e distale. In questi punti di attacco il danno endoteliale determina scollamento della protesi dalla tonaca endoteliale sana con possibile insorgenza di endoleak, in particolare del tipo I^{9,19,32,33}. L'endoleak tipo I, quindi, non è solo una complicanza connessa al dispositivo endoprotesico, ma è anche una complicanza legata al danno endoteliale che l'endoprotesi provoca a carico delle zone di atterraggio.

Come già detto in precedenza, la diagnostica degli endoleaks tipo I è fondamentale strumentale; essa si realizza soprattutto con l'angio-TC e l'angio-RMN nel follow-up a breve e a lungo termine^{13,14,22,24}. A parte la diagnostica strumentale, è possibile valutare il danno endoteliale con esami di laboratorio; negli ultimi anni si è andato affermando, nei pazienti che hanno subito l'impianto di un'endoprotesi in aorta, il dosaggio sierico delle metalloproteinasi di matrice (MMPs), che vengono considerate come possibili markers di danno endoteliale^{10,12}. Per la valutazione di tutti i tipi di endoleak, attenzione particolare meritano gli studi condotti dal progetto EUROSTAR^{17-21,34}, registro di dati realizzato con la collaborazione di 87 istituti europei che si interessano di chirurgia endovascolare; lo scopo è quello di valutare le complicanze del trattamento endovascolare. Sin dal 1996 un gruppo di pazienti è stato sottoposto ad un follow-up, che ha fondamentalmente come base l'esecuzione di una angio-TC 1, 6, 12, 18 e 24 mesi dopo la procedura e successivamente prevede un controllo annuale. Dal 1996 in poi sempre nuovi pazienti si ag-

giungono al registro, che sta assumendo una notevole consistenza. I dati dimostrano che gli endoleaks tipo I e tipo III sono presenti nel 12% dei pazienti, mentre gli endoleaks tipo II sono meno frequenti, rappresentando una complicanza isolata nel 9% dei soggetti sottoposti ad impianto di endoprotesi. Inoltre, sempre da questo registro risulta che l'endotension colpisce il 5.4% dei pazienti e sempre da questi dati si nota che gli endoleaks tipo II si presentano con una frequenza decisamente maggiore nei soggetti che posseggono le seguenti caratteristiche: età avanzata; fumatori anche dopo la procedura; grosso diametro preoperatorio dell'aneurisma¹⁷.

Sempre dai dati del registro EUROSTAR risulta che un reintervento, chirurgico o endovascolare, è stato praticato nel 54% dei pazienti con un endoleak tipo I o III, mentre i soggetti senza endoleaks sono stati sottoposti a secondo intervento solo nel 6% dei casi; la migrazione, l'occlusione e la rottura dell'endoprotesi sono state le principali indicazioni al reintervento nei pazienti senza endoleaks¹⁸.

Inoltre, bisogna ricordare che non esiste ancora accordo sulla necessità di trattare in urgenza gli endoleaks tipo II^{29,35}; non esistono ancora linee guida internazionali, ma l'orientamento di alcuni grossi centri che si interessano di chirurgia endovascolare è quello di trattare questo tipo di endoleak mediante embolizzazione selettiva solo in caso di documentata espansione della sacca aneurismatica³⁶, realizzabile attualmente anche con particolari manometri endovascolari.

Questo generale disaccordo sull'importanza degli endoleaks

tipo II dopo trattamento endovascolare dell'aorta ha fatto in modo che si creasse un'ampia letteratura al riguardo; infatti, numerosi autori^{20,22,29-31,36} hanno espresso il loro parere sul ruolo svolto da questo tipo di endoleak nell'immediato decorso postoperatorio e sulla sua possibile terapia.

Partendo dal concetto che gli endoleaks tipo I e tipo III sono meglio gestibili nel follow-up, visto che possono essere trattati con relativa facilità con un secondo intervento endovascolare^{20,37}, Bonvini *et al.*³⁸, per ridurre il tasso di incidenza di endoleak tipo II dopo trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale, hanno proposto di embolizzare selettivamente nel periodo preoperatorio tutte le collaterali dell'aorta stessa, che dopo la procedura endovascolare avrebbero potuto rifornire la sacca aneurismatica per via retrograda. Invece, Ho *et al.*³⁹ hanno proposto di trattare gli endoleaks tipo II per via laparoscopica,

effettuando la chiusura mediante clipping della principale collaterale responsabile del rifornimento dell'aneurisma.

Concludendo, possiamo affermare che l'endoleak, considerato il vero tallone di Achille del trattamento endovascolare delle patologie dell'aorta, fa in modo che questa metodica non raggiunga quei livelli di applicazione pratica che le spetterebbero, in quanto l'insorgenza di questa complicanza è ancora troppo frequente per poter affermare che il gold standard del trattamento delle patologie dell'aorta è la chirurgia endovascolare. L'endoleak, a tutt'oggi, ha unanimemente riconosciuta solo la definizione^{9,21}, poiché non si può dire che l'ultima classificazione accettata a livello internazionale sia quella definitiva, visti i numerosi cambiamenti nel corso degli ultimi anni, ed anche per quanto riguarda la diagnosi non si è ancora determinata in modo univoco, con delle linee guida riconosciute a livello internazionale, la metodi-

ca diagnostica di scelta. Infine, grossa confusione esiste per ciò che concerne il management terapeutico degli endoleaks^{20,22}, che si sta proponendo come vero e proprio spunto per la creazione di nuovi tipi di intervento, che possano risolvere questo problema; basti pensare al fatto che alcuni autori per il trattamento dell'endoleak tipo II propongono l'intervento chirurgico, altri l'embolizzazione selettiva, altri l'embolizzazione preoperatoria delle collaterali ed altri ancora il clipping delle collaterali mediante approccio laparoscopico transperitoneale. E' probabile che nell'immediato futuro si possa trovare un accordo internazionale per una classificazione definitiva degli endoleaks, tenendo conto anche del crescente interesse per le endotensions²¹, ma è ancora lontano il momento in cui tutti i centri che si interessano di chirurgia endovascolare dell'aorta definiscano degli standards per la diagnosi e il management dei vari tipi di endoleaks. **TtM**

Bibliografia

1. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, *et al.* Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1998; 85:1674-1680.
2. Daupunt OE, La Galla JD, Sadeghi AM, *et al.* The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1323-1333.
3. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (Suppl):S1877-S1880.
4. Buffolo E, Honorio Palma da Fonseca J, Augusto Marcondes de Souza J, *et al.* Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of descending aorta: the endovascular approach. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (Suppl):S1815-S1817.
5. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endoarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969; 4:329-332.
6. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, *et al.* Clinical experience of use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa* 1991; 33 (Suppl):93-95.
7. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:491-499.
8. Dake MD, Miller DC, Semba CP, *et al.* Transluminal placement of endovascular stent-grafts for treatment of descending thoracic aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1994; 331:1729-1734.
9. White GH, Yu W, May J, *et al.* Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis and management. *J Endovasc Surg* 1997; 4:152-168.
10. Lorelli DR, Jean-Claude JM, Fox CJ, *et al.* Response of plasma matrix metalloproteinase-9 to conventional abdominal aortic aneurysm repair or endovascular exclusions: implications for endoleak. *J Vasc Surg* 2002; 35:916-922.
11. Alexander JJ. The pathobiology of aortic aneurysms. *J Surg Res*

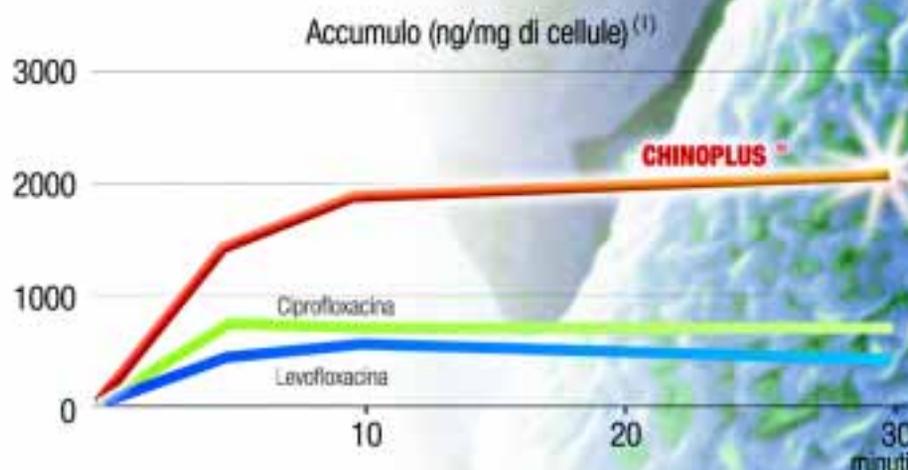
- 2004; 117:163-175.
12. **Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, et al.** Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 2001; 104 (12 Suppl 1):I288-I295.
 13. **Elkouri S, Panneton JM, Andrews JC, et al.** Computed tomography and ultrasound in follow-up of patients after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2004; 18:271-279.
 14. **Rozenblit AM, Patlas M, Rosenbaum AT, et al.** Detection of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: value of unenhanced and delayed helical CT acquisitions. *Radiology* 2003; 227:426-433.
 15. **Petersen E, Gineitis A, Wagberg F, et al.** Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:457-461.
 16. **Baum RA, Stavropoulos SW, Fairman RM, et al.** Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14 (9 Pt 1):1111-1117.
 17. **van Marrewijk C, Buth J, Harris P, et al.** Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002; 35:461-473.
 18. **Chaikof EL, Blankesteyn JD, Harris P, et al.** Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 35:1048-1060.
 19. **Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al.** Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35:1029-1035.
 20. **Buth J, Harris P, van Marrewijk C, et al.** The significance and management of different types of endoleaks. *Semin in Vasc Surg* 2003; 16:95-102.
 21. **Mehta M, Veith FJ, Ohki T, et al.** Significance of endotension, endoleak, and aneurysm pulsatility after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2003; 37:842-846.
 22. **Stavropoulos SW, Baum RA.** Imaging modalities for the detection and management of endoleaks. *Semin Vasc Surg* 2004; 17:154-160.
 23. **McLafferty RB, McCrary BS, Mattos MA, et al.** The use of color-flow duplex scan for the detection of endoleaks. *J Vasc Surg* 2002; 36:100-104.
 24. **Nienaber CA, Fattori R.** Aortic diseases - do we need MR techniques? *Herz* 2000; 25:331-341.
 25. **Fattori R, Caldarera I, Rapezzi C, et al.** Primary endoleakage in endovascular treatment of the thoracic aorta: importance of intraoperative transesophageal echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:490-495.
 26. **Rapezzi C, Rocchi G, Fattori R, et al.** Usefulness of transesophageal echocardiographic monitoring to improve the outcome of stent-graft treatment of thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 87:315-319.
 27. **Fattori R, Napoli G.** Trattamento endovascolare nella patologia dell'aorta. *Emodinamica* 2000; 23:3-7.
 28. **Moore AG, Eagle KA, Bruckman D, et al.** Choice of computed tomography, transesophageal echocardiography, magnetic resonance imaging, and aortography in acute aortic dissection: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Am J Cardiol* 2002; 89:1235-1238.
 29. **Parry DJ, Kessel DO, Robertson I, et al.** Type II endoleaks: predictable, preventable, and sometimes treatable? *J Vasc Surg* 2002; 36:105-110.
 30. **Maldonado TS, Gagne PJ.** Controversies in the management of type II "branch" endoleaks following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg* 2003; 37:1-12.
 31. **Faries PL, Cadot H, Agarwal G, et al.** Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: cuffs, coils, and conversion. *J Vasc Surg* 2003; 37:1155-1161.
 32. **Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK.** Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Prob Surg* 2002; 39:93-232.
 33. **Schurink GWH, Aarts NJM, Wilde J, et al.** Endoleakage after stent-graft treatment of abdominal aneurysm: implications on pressure and imaging - an in vitro study. *J Vasc Surg* 1998; 28:234-241.
 34. **Buth J, Harris PL, Van Marrewijk C, et al.** Endoleaks during follow-up after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Are they all dangerous? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44:559-566.
 35. **Steinmetz E, Rubin BG, Sanchez LA, et al.** Type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a conservative approach with selective intervention is safe and cost-effective. *J Vasc Surg* 2004; 39:306-313.
 36. **Haulon S, Tyazi A, Willoteaux S, et al.** Embolization of type II endoleaks after aortic stent-graft implantation: technique and immediate results. *J Vasc Surg* 2001; 34:600-605.
 37. **Powell A, Benenati JF, Becker GJ, et al.** Postoperative management: type I and III endoleaks. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4:227-231.
 38. **Bonvini R, Alerci M, Antonucci F, et al.** Preoperative embolization of collateral side branches: a valid means to reduce type II endoleaks after endovascular AAA repair. *J Endovasc Ther* 2003; 10:227-232.
 39. **Ho P, Law WL, Tung PH, et al.** Laparoscopic transperitoneal clipping of the inferior mesenteric artery for the management of type II endoleak after endovascular repair of an aneurysm. *Surg Endosc* 2004; 18:870.

Infezioni urinarie

Riacutizzazioni di bronchite cronica

CHINOPLUS
JO1MA prulifloxacin

plus penetration^(1,2)



Accumulo dei fluorochinoloni in *E. coli* incubato in presenza di 40 µg/ml di ogni antibiotico

“Penetrazione batterica migliore rispetto ai fluorochinoloni di riferimento”⁽²⁾



1) Shenai M et al; Jpn J Antibiot. 53 (6): 791-799, 2002

2) Chinoplus - Riassunto delle caratteristiche del prodotto

* come metabolita attivo della prulifloxacin

Su concessione per la vendita di Acraf SpA, licenziataria di Nippon Shinyaku



SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A.

1 cp/die
Prescrivibile SSN
Classe A