

TRATTAMENTO DELLA STENOSI CAROTIDEA: ANCORA UN CONFRONTO TRA ANGIOPLASTICA E CHIRURGIA

A. Cremonesi, A. Furgieri*, B. Spagnolo°*

* Unità di Cardio-Angiologia Interventistica,
Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola - RA.
° Fondazione Villa Maria, Lugo - RA.

Definizione

La patologia occlusiva coinvolgente la biforcazione della carotide è abbastanza comune, soprattutto nei pazienti anziani, ma le lesioni sintomatiche sono relativamente infrequenti. La maggior parte delle lesioni clinicamente significative sono causate dall'arteriosclerosi, seguita dalla displasia fibromuscolare, l'arterite di Takayasu e le lesioni post-traumatiche. Un'anamnesi dettagliata dei sintomi del paziente è estremamente importante ed è un fattore chiave per stabilire la diagnosi, come lo è il trattamento adeguato. La storia clinica aiuta i medici a distinguere le lesioni asintomatiche da quelle sintomatiche: questa divisione è più spesso il fattore decisivo per la scelta delle opzioni per il trattamento appropriato. La storia clinica è inoltre indispensabile per accertare se i sintomi siano principalmente di origine embolica o di origine ischemica.

La sintomatologia, nel caso specifico della malattia carotidea, include vertigini, cefalea, disturbi della deambulazione, sincope, attacchi ischemici transitori (TIA), ictus minore e maggiore. Sintomi meno specifici, come una lenta e progressiva perdita di memoria e tremore degli arti superiori o della testa nei pazienti di età superiore ai 60 anni e senza evidenza di altre malattie associate, dovrebbero indurre il medico generico ad avviare un processo diagnostico per escludere la presenza di una malattia carotidea. Una stenosi significativa (> 50%) della carotide interna può essere responsabile del 5-10% di tutti gli ictus¹. La prevalenza della malattia carotidea aumenta con l'età. Anche se la metà degli uomini oltre 75 anni di età possono presentare arteriosclerosi carotidea, una stenosi >50% viene rilevata solo in circa il 5% della popolazione². La più alta prevalenza (12.5-28%) di stenosi carotidea si manifesta nei pazienti con arteriopatia periferica ostruttiva (PAOD), mentre la stenosi carotidea

riconosciuta nei pazienti con malattia coronarica è rara (<5%)³. Al contrario, anche in assenza di sintomi cardiaci, i pazienti con patologia carotidea frequentemente hanno una patologia coronarica associata (25-60%)⁴. Il rischio di ictus nei pazienti con malattia carotidea è correlato ai sintomi neurologici recenti ed al grado di stenosi. Nei pazienti asintomatici esso è stimato a meno del 2% l'anno, ma può aumentare fino a raggiungere il 5.5% l'anno tra gli individui con stenosi >75%⁵. Nei pazienti con grave stenosi carotidea associata ad attacchi ischemici transitori, il rischio di successivi ictus è di circa il 10% a 1 anno e del 30-35% a 5 anni⁶.

La stratificazione del rischio nei pazienti sintomatici ed asintomatici: dai grandi trial chirurgici alla pratica clinica

Il ruolo della terapia nella patologia carotidea per la prevenzione dell'ictus è stato discusso per molti anni in letteratura. Nei primi anni '90, i risultati di due grandi trial chirurgici randomizzati, hanno confrontato la gestione della terapia farmacologica con la gestione della endoarterectomia carotidea, impostando delle raccomandazioni terapeutiche ancora attualmente valide^{7,8}.

La valutazione di rischio/beneficio è un processo obiettivo, sulla base delle migliori prove scientifiche, orientate all'identificazione delle opzioni di trattamento ottimale in diverse categorie di pazienti con malattia carotidea, in base al grado di stenosi, sintomi neurologici e delle condizioni cliniche.

Di fondamentale importanza in questo contesto è il metodo di classificazione della stenosi carotidea: il metodo NASCET è quello più utilizzato, e corrisponde alla riduzione di diametro angiografico, calcolato come il minimo lume residuo presso il punto di massima stenosi, riferito al diametro del lume distale della carotide interna⁷.

Pazienti sintomatici sono definiti come pazienti che hanno avuto un'ischemia cerebrale transitoria, ictus non invalidante, cecità transitoria monocolare o infarto retinico negli ultimi 6 mesi^{7,8}.

Stenosi carotidea di grado lieve-moderato (<50% in pazienti sintomatici e <60% in pazienti asintomatici)

In una recente revisione degli studi randomizzati⁹ e dai risultati di due grandi trial clinici randomizzati (RCT) (NASCET ed ECST)^{7,8} è emerso che nei pazienti con basso grado di stenosi carotidea, la terapia farmacologica è superiore al trattamento chirurgico, in quanto il rischio di ictus o di morte nei pazienti sottoposti a endoarterectomia carotidea era aumentato del 20% rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica. La migliore terapia farmacologica è stata valutata dalle linee guida della American Heart Association pubblicate nel 2006, e dovrebbe mirare a:

- ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 120/80 mmHg;
- controllare il glucosio nei pazienti diabetici al fine di raggiungere valori vicini ai livelli normoglicemici (livello di emoglobina da raggiungere A1C <7%);
- cambiare lo stile di vita, abbassando i livelli di colesterolo LDL nei pazienti coronaropatici con arteriosclerosi periferica sintomatica o con più fattori di rischio;

- smettere di fumare.

La terapia antiplastrinica, come l'aspirina (da 50 a 325 mg/d) o il clopidogrel, dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con storia di ictus ischemico o TIA ¹⁰.

Stenosi carotidea di grado moderato-severo in pazienti sintomatici

I pazienti sintomatici con stenosi carotidea superiore al 50% hanno un chiaro beneficio dall'intervento chirurgico. L'endarterectomia è pertanto raccomandata in questa fascia di pazienti.

I dati riportati dai principali trial sulla chirurgia carotidea hanno dimostrato che, anche se è importante il controllo dei fattori di rischio, i pazienti con stenosi carotidea superiore al 50% hanno un rischio cumulativo a 5 anni di sviluppare un ictus ischemico omolaterale del 21.2% se trattati solo con terapia farmacologica ^{11,12}. Al contrario, sebbene il rischio di ictus e di morte entro 30 giorni dopo endarterectomia era 5.8% nel NASCET e 7.5% nell'ECST, l'incidenza di ictus nei pazienti trattati chirurgicamente con grave stenosi carotidea è stato solo dell'1-2% l'anno ^{11,12}. Ciò significa che può essere impedito un ictus ogni 15 pazienti trattati con endarterectomia carotidea. I pazienti con stenosi più gravi (da 70 a 99%) hanno avuto un maggiore beneficio dall'intervento chirurgico (la percentuale di ictus omolaterale a 2 anni è stata del 9% rispetto al 26% nel braccio farmacologico), determinando un ictus impedito ogni 9 pazienti trattati ⁷.

Risultati simili sono stati ottenuti nello studio ECST, dove a 3 anni il rischio chirurgico di ictus era del 2.8%, mentre saliva al 16.8% nei pazienti trattati con sola terapia farmacologica. L'ictus invalidante o la morte si sono verificati nel 6.0% dei pazienti nel braccio chirurgico verso l'11.0% nel braccio della terapia farmacologica: in tal modo 7 pazienti dovrebbero essere sottoposti a intervento chirurgico per prevenire un ictus ⁸.

Diversamente, non vi sono prove conclusive per l'efficacia dell'endarterectomia nei pazienti con sintomi associati alla circolazione cerebrale posteriore o con ictus acuto e occlusione della carotide interna.

Inoltre, altri sottogruppi di pazienti, come quelli con età superiore a 80 anni e aspettativa di vita inferiore a cinque anni, sono stati esclusi dallo studio NASCET; di conseguenza, nonostante molti studi stiano sostenendo il beneficio dell'endarterectomia carotidea anche in questa sottoclasse di pazienti, non esistono raccomandazioni definitive. Allo stesso modo, la migliore gestione delle placche ulcerate sintomatiche con un basso grado di stenosi, rimane incerta ¹³.

Stenosi carotidea di grado moderato-severo in pazienti asintomatici

L'efficacia della rivascolarizzazione carotidea nei pazienti asintomatici è stata particolarmente discussa in letteratura. In sintesi, vi è la prova evidente che la chirurgia sia significativamente più vantaggiosa rispetto alla migliore terapia farmacologica nei pazienti asintomatici con stenosi carotidea superiore al 60%, calcolata secondo i criteri NASCET. Tre studi controllati randomizzati, con appropriato disegno di studio, hanno dimostrato la riduzione di ictus periprocedurale, morte e il successivo ictus nel braccio chirurgico ¹³⁻¹⁵.

Tuttavia, si deve sottolineare che, dato il piccolo ma importante vantaggio

nel braccio chirurgico degli studi in pazienti asintomatici, la chirurgia dovrebbe essere eseguita con un tasso di complicanze (combinato di ictus e mortalità) uguale o inferiore rispetto a quello riportato negli studi (3%). Questi risultati sono di solito facilmente raggiunti nella maggior parte dei centri di chirurgia vascolare ad alto volume ¹⁶.

Terapia farmacologica

I farmaci antiplastrinici, gli ipolipemizzanti e gli antipertensivi sono i pilastri per il trattamento dei pazienti con malattia carotidea. L'efficacia della terapia antiplastrinica non è stata specificamente affrontata in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, sulla base dell'efficacia di questi farmaci nella prevenzione dell'ictus e delle coronaropatie, essi dovrebbero essere somministrati in tutti i pazienti con patologia carotidea ⁴. Allo stesso modo, il beneficio clinico di statine non è stato studiato nei pazienti con significativa malattia carotidea. Un'analisi istologica effettuata su campioni di endoarterectomia ha suggerito che la terapia con statine può avere un effetto benefico sulla stabilizzazione della placca carotidea ¹⁷. Una gestione aggressiva ipolipidica è indicata sulla base dell'elevato grado di rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione di pazienti ⁴.

Terapia farmacologica verso endoarterectomia

Studi randomizzati su larga scala hanno confrontato l'endoarterectomia (CEA) ed il trattamento farmacologico nei pazienti con stenosi della carotide. Nel complesso, il beneficio di un intervento chirurgico in termini di prevenzione di ictus è stato maggiore nei pazienti sintomatici rispetto agli asintomatici. Nella popolazione sintomatica, l'endoarterectomia si è dimostrata superiore alla terapia farmacologica in presenza di stenosi carotidea > 50%, e in particolare se il restringimento luminale era maggiore del 70% ¹⁸. Tra i pazienti asintomatici, i trial clinici hanno rilevato un moderato ma significativo beneficio per i pazienti con stenosi > 60% ¹⁹. I recenti risultati dello studio ACST indicano chiaramente che, in pazienti asintomatici sotto i 75 anni di età con una stenosi della carotide interna maggiore o uguale del 70%, l'endoarterectomia carotidea immediata, tenendo conto di un 3% di rischio perioperatorio, ha dimezzato di netto il rischio di ictus a 5 anni da circa il 12% a circa il 6% ¹⁴.

Rivascolarizzazione

Il trattamento chirurgico

Gli aspetti tecnici della rivascolarizzazione chirurgica della carotide sono ben noti e standardizzati in tutto il mondo. L'anestesia può essere eseguita con tecnica generale o locale ^{20,21}, in base alla preferenza del medico e dei rischi clinici del paziente. Mentre l'anestesia generale è di solito preferita per i pazienti con difficile esposizione chirurgica (pazienti obesi, alta lesione della carotide), l'anestesia locale fornisce il vantaggio per un semplice e affidabile controllo neurologico.

La CEA standard viene eseguita tramite un'arteriotomia longitudinale del

bulbo carotideo attraverso l'individuazione di un piano sotto-avventiziale nella parte prossimale della placca della carotide comune. La placca è rimossa dalla carotide esterna e la dissezione è successivamente portata nella carotide interna, fino al raggiungimento di un segmento non malato dell'intima. Il controllo della vascolarizzazione cerebrale può essere eseguito in modo selettivo con il paziente sveglio o con tecniche di monitoraggio di perfusione cerebrale (EEG, spettroscopia a infrarossi, potenziali evocati, Doppler transcranico) o di routine, anche se non vi è alcuna prova sulla superiorità di una metodica rispetto all'altra ²¹. La chiusura dell'arteriotomia è effettuata con una sutura diretta (6-0 o 7-0) o, più comunemente, con l'uso di un supporto sintetico (Dacron, PTFE) o con un patch di vena autologa.

In caso di ridondanza della carotide interna, coiling o kinking, o semplicemente come un metodo alternativo per evitare la chiusura con patch, la tecnica di eversione può essere eseguita con una forte separazione della carotide interna dalla biforcazione e rimuovendo ancora la placca attraverso un piano sotto-avventiziale fino alla sua parte distale. La carotide interna è successivamente suturata dietro la biforcazione, accorciandola in caso di necessità ²².

Trattamento endovascolare

L'intervento endovascolare carotideo è sempre più utilizzato come trattamento alternativo per la malattia carotidea, in particolare nei pazienti ad alto rischio chirurgico. Nel corso degli ultimi anni, le complicanze neurologiche associate all'angioplastica carotidea e stenting (ACS) sono diminuite.

Le spiegazioni includono una maggiore esperienza degli operatori, l'ottimizzazione della terapia antiplastrica e il miglioramento dei materiali. In particolare, l'introduzione di sistemi di neuroprotezione, quali i filtri distali o i dispositivi di occlusione prossimale, hanno dimostrato un importante passo avanti ^{23,24}. Anche se non sono stati condotti studi randomizzati, per confrontare l'angioplastica carotidea e stenting con dispositivi di neuro protezione e non, esistono numerose evidenze cliniche che l'uso di tali dispositivi di protezione embolica riduca gli eventi neurologici periprocedurali ²⁵.

Stenting carotideo vs endoarterectomia: verso un consenso

Lo stenting carotideo è una potenziale alternativa all'endoarterectomia carotidea, ma non vi è ancora chiarezza se questa tecnica sia sicura come la chirurgia e se la protezione a lungo termine contro l'ictus sia simile a quella dell'intervento chirurgico.

Nel 2005, un riesame ²⁶ di dati disponibili provenienti da studi clinici controllati randomizzati (RCT), ha confrontato le due procedure in termini di rischio di morte, ictus (invalidante e non) e infarto cardiaco non fatale. Cinque trial, coinvolgenti 1269 pazienti, sono stati inclusi (Cavatas, Kentucky, Leicester, SAPPHIRE, Wallstents). In questa revisione sistematica nessuna differenza significativa, per i rischi maggiori, è stata trovata nei due trattamenti, ma la sostanziale eterogeneità dei trial ha precluso qualsiasi possibilità di escludere una differenza a favore di uno dei due trattamenti. Due RCT successivi (EVA-3S, SPACE) non sono stati in grado di chiarire la controversia. In EVA-3S ²⁷, l'endpoint primario (rischio di ictus o morte a 30 giorni) era del 3.9% per en-

doarterectomia e 9.6% per lo stenting carotideo basato sull'analisi del trattamento. Purtroppo, in EVA-3S i diversi livelli di esperienza dei medici interventisti, con una chiara prova del fatto che la formazione era sub ottimale nel braccio dello stenting carotideo, hanno sollevato tante preoccupazioni nella comunità scientifica, che non ha potuto oggettivamente giudicare la reale sicurezza della ACS. Nemmeno i dati dello studio SPACE hanno ²⁸ risolto il dibattito. Nonostante la sostanziale equivalenza del rischio randomizzato di morte o di ictus omolaterale ischemico a 30 giorni dopo la procedura (6.8% per ACS verso 6.3% per CEA), lo studio SPACE non è riuscito a dimostrare la non inferiorità dell'ACS rispetto alla CEA.

Qualcosa di più affidabile è emerso recentemente dall'analisi dei risultati a medio termine dello stenting carotideo rispetto all'endoarterectomia: sia nello SPACE (due anni di follow-up) ²⁹ che nell'EVA -3S (quattro anni di follow-up) ³⁰ i risultati suggeriscono che lo stenting carotideo è efficace quanto l'endoarterectomia per la prevenzione a medio termine dell'ictus omolaterale.

In questa situazione di conflitto, dove i dati sono a volte inutili o fuorvianti, e molte critiche sono state sollevate contro la metodologia di studio applicata nei RCT, è piuttosto difficile stabilire un chiaro consenso.

In assoluta mancanza di prove definitive, ed in favore di un approccio incentrato sul paziente, possiamo riassumere il ruolo della CEA e dell'ACS nei seguenti concetti:

- l'unica e vera indicazione al trattamento della stenosi carotidea è per la prevenzione dell'ictus;
- nelle lesioni sintomatiche ed asintomatiche, il rischio di ictus associato a qualsiasi tipo di intervento profilattico non deve superare il rischio inerente al corso naturale dell'arteriosclerosi carotidea;
- non vi sono attualmente prove sufficienti che inducano a non raccomandare l'endoarterectomia come il trattamento di elezione per la stenosi carotidea;
- l'ACS, eseguita con sistemi di protezione embolica da un operatore esperto, deve essere considerata come una valida alternativa alla chirurgia per i pazienti ad alto rischio per la CEA;
- prima di ampliare le indicazioni per l'ACS a una popolazione a basso rischio bisognerebbe attendere i risultati di studi randomizzati in corso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Tsiskaridze A, Devuyst G, de Freitas GR, van Melle G, Bogousslavsky J.* Stroke with internal carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2001; 58(4):605-9
- 2) *Colgan MP, Strode GR, Sommer JD, Gibbs JL, Sumner DS.* Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers. *J Vasc Surg* 1988; 8(6):674-8
- 3) *Kurvers HA, van der Graaf Y, Blankensteijn JD, Visseren FL, Eikelboom BC.* Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only. *J Vasc Surg* 2003; 37(6):1226-33
- 4) *Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al.* Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic

- stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003; 108(10):1278-90
- 5) *Chambers BR, Norris JW*. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986; 315(14):860-5
 - 6) *Fisher ES, Malenka DJ, Solomon NA, Bubolz TA, Whaley FS, Wennberg JE*. Risk of carotid endarterectomy in the elderly. *Am J Public Health* 1989; 79(12):1617-20
 - 7) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325(7):445-53
 - 8) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337(8752):1235-43
 - 9) *Chambers BR, Donnan GA*. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4): CD001923
 - 10) *Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al*. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37(2):577-617
 - 11) *Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al*. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361(9352):107-16
 - 12) *Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ*. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363(9413):915-24
 - 13) *Hobson RW, 2nd, Mackey WC, Ascher E, Murad MH, Calligaro KD, Comerota AJ, et al*. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2008; 48(2):480-6
 - 14) *Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al*. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9420):1491-502
 - 15) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995; 273(18):1421-8
 - 16) *McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG, Messina LM, Eslami MH*. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004. *J Vasc Surg* 2007; 46(6):1112-18
 - 17) *Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J*. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103(7):926-33
 - 18) *Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR*. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26(2):115-29
 - 19) *Rothwell PM, Goldstein LB*. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004; 35(10):2425-7
 - 20) *Bond R, Warlow CP, Naylor AR, Rothwell PM*. Variation in surgical and anaesthetic technique and associations with operative risk in the European carotid surgery trial: implications for trials of ancillary techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23(2):117-26

- 21) *Girn HR, Dellagrammaticas D, Laughlan K, Gough MJ.* Carotid endarterectomy: technical practices of surgeons participating in the GALA trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(4):385-9
- 22) *Byrne J, Feustel P, Darling RC, 3rd.* Primary closure, routine patching, and eversion endarterectomy: what is the current state of the literature supporting use of these techniques? *Semin Vasc Surg* 2007; 20(4):226-35
- 23) *Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S, Braunlich S, Olenburger T, Biamino G, et al.* Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(10):1966-9
- 24) *Reimers B, Sievert H, Schuler GC, Tubler T, Diederich K, Schmidt A, et al.* Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid artery stenting: results from a prospective multicenter registry. *J Endovasc Ther* 2005; 12(2):156-65
- 25) *Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB.* Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; 34(3):813-9
- 26) *Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM.* Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005; 36(4):905-11
- 27) *Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355(16):1660-71
- 28) *Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368(9543):1239-47
- 29) *Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):893-902
- 30) *Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al.* Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):885-892