

# **TASC II**

## **Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica**

### *Editors*

LARS NORGRÉN, WILLIAM R. HIATT

### *Associate Editors*

JOHN A. DORMANDY, MARK R. NEHLER

### *Contributing Editors*

KENNETH A. HARRIS E F. GERRY, R. FOWKES

### *Consulting Editor*

ROBERT B. RUTHERFORD

Realizzato in collaborazione con il Working Group TASC II

*Le seguenti Società hanno partecipato al Working Group TASC II e all'elaborazione delle linee guida attraverso la partecipazione di loro rappresentanti:*

MARK A. CREAGER, rappresentante American College of Cardiology

PETER SHEEHAN, rappresentante American Diabetes Association

JOSEPH M. CAPORUSSO, rappresentante American Podiatric Medical Association

KENNETH A. HARRIS, rappresentante Canadian Society for Vascular Surgery

JOHANNES LAMMER, MARC SAPOVAL, rappresentanti Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe

DENIS CLEMENT, rappresentante CoCaLis Collaboration

HENRIK SILLESEN, CHRISTOS LIAPIS, rappresentanti European Society for Vascular Surgery

NICHOLAAS C. SCHAPER, rappresentante International Diabetes Federation

SALVATORE NOVO, rappresentante International Union of Angiology

KEVIN BELL, rappresentante Interventional Radiology Society of Australasia

HIROSHI SHIGEMATSU, KIMIHIRO KOMORI, rappresentanti Japanese College of Angiology

CHRISTOPHER WHITE, KENNETH ROSENFELD, rappresentanti Society for Cardiovascular Angiography and Intervention

JOHN WHITE, rappresentante Society for Vascular Surgery

MAHMOOD RAZAVI, rappresentante Society of Interventional Radiology

MICHAEL R. JAFF, rappresentante Society for Vascular Medicine and Biology

JOHN V. ROBBS, rappresentante Vascular Society of Southern Africa

### *Ulteriori contributi alle linee guida*

ISABELLE DURAND-ZALESKI, per i consigli di economia sanitaria

EMILE MOHLER, rappresentante American College of Physicians

*Traduzione italiana a cura di Salvatore Novo, Giuseppina Novo, Concetta Mattina, Maria Cristina Mulè, Valentina Pitruzzella.*

## Introduzione

Il Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico (TASC) sul trattamento dell'arteriopatia periferica è stato pubblicato nel gennaio 2000<sup>1-3</sup> come risultato della cooperazione tra 14 società mediche e chirurgiche (chirurgia vascolare, cardiocirurgia, radiologia vascolare e cardiovascolare) in Europa e nel Nord America. Questo esauriente documento ha avuto un impatto importante tra gli specialisti della terapia vascolare. Negli anni successivi, l'argomento è stato approfondito con la pubblicazione del documento CoCaLis<sup>4</sup> e delle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sul trattamento dell'arteriopatia periferica (AOP)<sup>5</sup>. Intendendo continuare a rivolgersi a specialisti vascolari, ma anche a medici di medicina generale che vedono pazienti con AOP, la stesura di un altro Documento di Consenso è stata avviata nel 2004. Questo nuovo documento di consenso è stato sviluppato con una più ampia rappresentanza internazionale, includendo Europa, Nord America, Asia, Africa e Australia, e con una maggiore diffusione delle informazioni. Obiettivi di questo nuovo consenso sono di fornire un documento abbreviato (rispetto alla pubblicazione del 2000), per concentrarsi su aspetti chiave della diagnosi e della terapia, e di aggiornare le informazioni sulla base di nuove pubblicazioni e di più nuove linee guida, e non per aggiungere un ampio elenco di riferimenti bibliografici. Le dichiarazioni non referenziate possono essere riportate a condizione che siano consolidate nella pratica clinica quotidiana. Le raccomandazioni sono classificate in base ai livelli di evidenza. Dovrebbe essere sottolineato che la buona pratica clinica si basa su una combinazione di prove scientifiche descritte di seguito, preferenze dei pazienti e sulla disponibilità di strutture locali e di professionisti. La buona pratica comprende il riferimento a uno specialista appropriato.

### Sviluppo

I rappresentanti di 16 società provenienti da Europa, Nord America, Australia, Sud Africa e Giappone sono stati eletti dalle rispettive società e sono stati chiamati insieme nel 2004 per formare il nuovo gruppo di lavoro. Specialisti in economia sanitaria, nel mantenimento della salute e nella medicina basata sulle evidenze sono stati convocati per elaborare sul documento le seguenti sezioni: storia, epidemiologia e fattori di rischio; ge-

stione dei fattori di rischio; claudicatio intermittens (CI); ischemia critica degli arti (CLI); ischemia acuta degli arti (ALI); e tecnologie (interventi, rivascolarizzazione e imaging).

Il gruppo di lavoro ha esaminato la letteratura e, dopo un'ampia corrispondenza e riunioni, ha proposto una serie di progetti con chiare raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'AOP. Ogni società partecipante ha rivisto e commentato le proposte del Documento di Consenso, il membro rappresentativo di ogni società ha riportato queste opinioni all'attenzione del Working Group, in tale sede sono stati discussi tutti gli emendamenti, le aggiunte e le modifiche suggerite da ogni società partecipante ed è stato concordato il Documento di Consenso finale. Le società partecipanti sono state poi invitate a rivedere il documento finale e sottoscrivere il loro consenso al contenuto. Se un individuo delle società partecipanti non avesse accettato una specifica raccomandazione ciò sarebbe stato scritto nel documento finale. Quindi, salvo qualche esclusione, il Documento di Consenso rappresenta i punti di vista di tutte le società partecipanti. Rispetto al documento TASC originale, maggiore enfasi è data ai rapporti fra diabete e AOP. Il testo è presentato in modo che gli specialisti vascolari possano trovare la maggior parte delle informazioni di cui hanno bisogno, mentre i medici di medicina generale possano avere una guida per la diagnosi e le procedure diagnostiche, il riferimento dei pazienti e gli esiti aspettati in base alle varie opzioni di trattamento.

### Classificazione delle raccomandazioni

Le raccomandazioni e le dichiarazioni selezionate sono classificate secondo le linee guida emesse dalla ex US Agency for Health Care Policy and Research<sup>6</sup>, adesso denominata Agenzia per la Sanità e la Ricerca di Qualità.

Si sottolinea che la classe delle raccomandazioni è basata sul livello di evidenza disponibile, senza essere necessariamente correlata all'importanza clinica.

### Ringraziamenti

La formulazione di questo documento è stata supportata da un grant educazionale fornito dalla Sanofi-Aventis. Un ulteriore supporto alla pubblicazione del documento è stato inoltre fornito da Bristol-Myers Squibb. Lo sponsor non ha partecipato a nessuna delle discussioni né ha dato indicazioni nella preparazione di que-

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

ste linee guida. Il comitato esecutivo della TASC II ringrazia l'assistenza logistica e amministrativa della Medicus International, con grande apprezzamento del lavoro effettuato dalla Dr.ssa Barbara Byth.

## SEZIONE A

### EPIDEMIOLOGIA DELL'ARTERIOPATIA PERIFERICA

#### A1 Epidemiologia

La terapia del paziente con AOP deve essere pianificata tenendo conto dell'epidemiologia della malattia, della sua storia naturale e in particolare dei fattori di rischio modificabili per la malattia sistemica, nonché di quelli che predicono il deterioramento della circolazione dell'arto.

##### *A1.1 Incidenza e prevalenza dell'arteriopatia obliterante periferica asintomatica*

La prevalenza totale della malattia basata su test oggettivi, valutata in diversi studi epidemiologici, ha un range dal 3 al 10%, incrementandosi al 15-20% nei soggetti con più di 70 anni<sup>7-9</sup>. La prevalenza dell'AOP asintomatica della gamba può essere stimata usando misurazioni non invasive nella popolazione generale. Il test maggiormente utilizzato è la misurazione dell'indice di pressione sistolica caviglia-braccio (ABI) (per una discussione dettagliata sull'ABI, vedere sezione C2.1). Un ABI a riposo  $<0.90$  è causato da stenosi arteriose emodinamicamente significative e spesso è usato come definizione emodinamica di AOP. Nei soggetti sintomatici, un ABI  $<0.90$  ha una sensibilità del 95% nell'individuazione di un'angiografia positiva per AOP e una specificità di quasi il 100% nell'individuare soggetti sani. Utilizzando questo criterio diversi studi hanno ricercato i pazienti sintomatici e asintomatici per AOP nella stessa popolazione. Il rapporto tra questi è indipendente dall'età ed è di solito in un range di 1:3-1:4. L'Edinburgh Artery Study ha riscontrato, attraverso un esame eco-Doppler, che un terzo dei pazienti con AOP asintomatica ha un'occlusione completa di un'arteria principale della gamba<sup>10</sup>. Lo studio PARTNERS (PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival) ha valutato 6979 soggetti con AOP usando l'ABI (AOP definita da ABI  $<0.90$  o come precedente storia di rivascolarizzazione degli arti inferiori). Sono stati valutati soggetti di età  $\geq 70$  anni o di 50-69 anni con fattori di rischio per patologia vascolare (fumo, diabete) in 320 ambulatori di medicina generale degli Stati Uniti<sup>11</sup>. L'AOP è stata diagnosticata in 1865 pazienti, cioè nel 29% della popolazione totale. La claudicatio classica era presente nel 5.5% dei pazienti con AOP di nuova diagnosi e nel 12.6% dei pazienti con precedente diagnosi di AOP. La National Health and Nutritional Examination Survey recentemente ha riportato che su una popolazione non selezionata di 2174 soggetti di età  $\geq 40$  anni<sup>9</sup>, la prevalenza

di AOP, definita da un ABI  $\leq 0.90$ , era compresa fra 2.5% nel gruppo di età 50-59 anni a 14.5% nei soggetti  $>70$  anni (non ci sono informazioni sulla proporzione di soggetti con ABI  $<0.90$  con sintomi alle gambe). In studi autoptici di adulti non selezionati, il 15% degli uomini e il 5% delle donne che erano asintomatici aveva una stenosi  $\geq 50\%$  di un'arteria della gamba. È interessante confrontare ciò con la constatazione che il 20-30% dei soggetti con occlusione completa di almeno un'arteria coronaria all'autopsia è asintomatico. Alcune di queste apparenti contraddizioni per quanto riguarda i dati sulla prevalenza di AOP sintomatica sono dovuti alla metodologia, ma in sintesi si può concludere che per ogni paziente con AOP sintomatica ci sono da 3 a 4 soggetti con AOP che non soddisfano i criteri clinici per CI.

##### *A1.2 Incidenza e prevalenza dell'arteriopatia obliterante periferica sintomatica*

La CI (vedere sezione C1.1 per la definizione) è solitamente diagnosticata da una storia di dolore muscolare alle gambe durante esercizio che cessa dopo un breve riposo. Diversi questionari sono stati sviluppati ad uso epidemiologico. Nella ricerca di metodi per identificare la CI nella popolazione, deve essere ricordato che è il principale sintomo di AOP, ma l'entità di tale sintomo non sempre predice la presenza o l'assenza di AOP. Un paziente con AOP severa può non avere il sintomo della CI perché altre condizioni limitano l'esercizio o perché conduce una vita sedentaria. Al contrario, alcuni pazienti che sembrano avere CI non hanno AOP (per esempio, una stenosi spinale può dare sintomi simili a CI in assenza di patologia vascolare). Allo stesso modo, i pazienti con AOP molto lieve possono sviluppare sintomi solo quando fanno molta attività fisica.

L'incidenza annuale di CI è più difficoltosa da valutare e forse meno importante della sua prevalenza a differenza della CLI, che presenta un numero di pazienti relativamente molto inferiore. La prevalenza di CI appare in aumento dal 3% nei pazienti di 40 anni e al 6% in pazienti di 60 anni. Molti studi di popolazione hanno esaminato la prevalenza di CI e la Figura A1 mostra la prevalenza media calcolata in base al campione di popolazione dello studio. Nei soggetti più giovani, la claudicatio è più comune negli uomini, ma nei gruppi di maggiore età c'è poca differenza tra i due sessi. Studi di screening di popolazione hanno rilevato sorprendentemente che il 10-50% dei pazienti non ha mai consultato un medico per i loro sintomi.

##### *A1.3 Epidemiologia dell'arteriopatia obliterante in differenti gruppi etnici*

L'etnia non bianca è un fattore di rischio per AOP. L'etnia nera aumenta il rischio di oltre 2 volte e tale rischio non è spiegato da livelli più elevati di altri fattori di rischio quali diabete, ipertensione, obesità<sup>12</sup>. È stata descritta un'elevata prevalenza di arterite delle arterie distali nei giovani neri sudafricani.

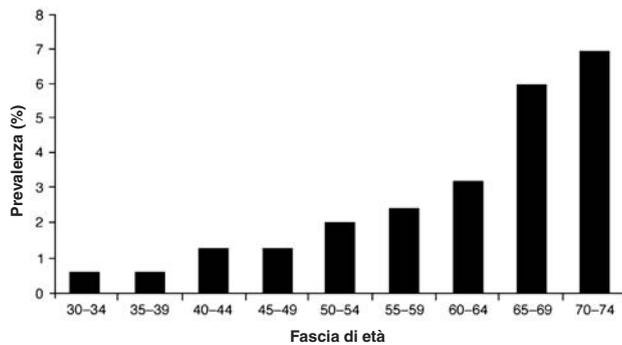


Figura A1. Prevalenza media della claudicatio intermittens (arteriopatía periferica sintomatica) basata su studi con ampia popolazione.

## A2 Fattori di rischio per arteriopatía obliterante periferica

Sebbene i vari fattori descritti in questa sezione siano normalmente indicati come fattori di rischio, nella maggior parte dei casi l'evidenza è solo per un'associazione. I criteri utilizzati a supporto di un fattore di rischio richiedono uno studio prospettico, controllato che mostri che, modificando quel fattore, si modifichi lo sviluppo o il decorso dell'AOP, come è stato mostrato per la cessazione del fumo o per il trattamento della dislipidemia. Il rischio può essere conferito da altre anomalie metaboliche o circolatorie associate al diabete.

### A2.1 Razza

Il National Health and Nutrition Examination Survey negli Stati Uniti ha rilevato che un ABI  $\leq 0.90$  era più comune nei neri non ispanici (7.8%) che nei bianchi (4.4%). Tale differenza nella prevalenza dell'AOP è stata confermata dallo studio GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy)<sup>13</sup>, che ha mostrato che essa non era spiegata da una diversa prevalenza dei classici fattori di rischio per l'aterosclerosi.

### A2.2 Sesso

La prevalenza di AOP, sintomatica e asintomatica, è leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne, in particolare nei più giovani. Nei pazienti con CI, il rapporto uomo-donna è tra 1:1-2:1. Tale rapporto in alcuni studi è di circa 3:1 negli stadi più severi della malattia come nella CLI cronica. Altri studi hanno mostrato una più equa distribuzione dell'AOP tra i due sessi e spesso una predominanza di donne con CLI.

### A2.3 Età

Il clamoroso incremento sia di incidenza che di prevalenza di AOP con l'età si evince dalla discussione precedente di epidemiologia (Figura A1).

### A2.4 Fumo

La relazione tra fumo e AOP è stata riconosciuta fin dal 1911, quando Erb ha riferito che la CI è 2-3 volte più comune tra i fumatori rispetto ai non fumatori. Inter-

venti di riduzione o eliminazione del fumo di sigaretta sono fortemente indicati nei pazienti con CI. È stato suggerito che l'associazione tra fumo e AOP può essere più forte di quella tra fumo e malattia coronarica (CAD). Inoltre, la diagnosi di AOP viene posta approssimativamente un decennio prima nei fumatori rispetto ai non fumatori. La severità dell'AOP tende ad aumentare con il numero di sigarette fumate. Forti fumatori hanno un rischio 4 volte superiore di sviluppare CI rispetto ai non fumatori. La cessazione del fumo è associata con un declino dell'incidenza di CI. Risultati dell'Edinburgh Artery Study<sup>10</sup> hanno mostrato un rischio relativo di 3.7 nei fumatori rispetto a 3.0 negli ex-fumatori (che avevano smesso da meno di 5 anni).

### A2.5 Diabete

Molti studi hanno mostrato un'associazione tra diabete mellito e lo sviluppo di AOP. Complessivamente, la CI è circa 2 volte più comune tra i pazienti diabetici che tra i non diabetici. Nei diabetici per ogni aumento dell'1% di emoglobina glicosilata ( $HbA_{1c}$ ) c'è un incremento corrispondente del 26% del rischio di AOP<sup>14</sup>. Negli ultimi 10 anni, un numero crescente di evidenze hanno suggerito che l'insulino-resistenza gioca un ruolo fondamentale nel raggruppamento dei fattori di rischio cardiometabolici, che includono iperglicemia, dislipidemia, ipertensione e obesità. L'insulino-resistenza è un fattore di rischio per AOP anche nei soggetti non diabetici, aumentando il rischio approssimativamente del 40-50%<sup>15</sup>. L'AOP nei pazienti con diabete è più aggressiva rispetto ai pazienti non diabetici, con precoce interessamento dei grandi vasi associato ad una neuropatia simmetrica distale. La necessità di un'amputazione maggiore è incrementata da 5 a 10 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici. A ciò contribuiscono la neuropatia sensoriale e la ridotta resistenza alle infezioni. Sulla base di queste osservazioni, l'Associazione Americana del Diabete raccomanda lo screening dell'AOP con ABI ogni 5 anni nei diabetici<sup>16</sup>.

### A2.6 Ipertensione

L'ipertensione è associata con tutte le forme di malattia cardiovascolare, compresa l'AOP. Tuttavia, il rischio relativo per lo sviluppo di AOP è più basso per l'ipertensione rispetto al diabete o al fumo.

### A2.7 Dislipidemia

Nello studio di Framingham, livelli di colesterolo a digiuno  $>7$  mmol/l (270 mg/dl) erano associati a un raddoppiamento dell'incidenza di CI, ma il livello di HDL era il migliore predittore di insorgenza di AOP. In un altro studio, i pazienti con AOP avevano livelli significativamente più alti di trigliceridi, di VLDL colesterolo, VLDL trigliceridi, VLDL proteine, IDL colesterolo, IDL trigliceridi e più bassi livelli di HDL rispetto ai controlli<sup>17</sup>. Sebbene alcuni studi abbiano mostrato che il colesterolo totale sia un potente fattore di rischio indipendente per AOP, altri non sono riusciti a conferma-

re tale associazione. È stato suggerito che il fumo di sigaretta può aumentare l'effetto dell'ipercolesterolemia. C'è evidenza che il trattamento dell'iperlipidemia riduca sia la progressione dell'AOP che l'incidenza di CI. È stata segnalata anche un'associazione tra AOP e ipertrigliceridemia, che si associa alla progressione delle complicanze sistemiche dell'AOP. La lipoproteina(a) è un fattore di rischio indipendente per AOP.

### A2.8 Marcatori infiammatori

Alcuni recenti studi hanno mostrato che la proteina C reattiva (PCR) era aumentata in soggetti asintomatici che nei successivi 5 anni sviluppavano l'AOP, rispetto a un gruppo controllo di pari età rimasto asintomatico. Il rischio di sviluppare l'AOP nel quartile più alto della PCR basale era il doppio rispetto al quartile più basso<sup>18</sup>.

### A2.9 Iperviscosità e ipercoagulabilità

Ematocrito aumentato e iperviscosità sono stati ritrovati in pazienti con AOP, forse come conseguenza del fumo. In diversi studi livelli aumentati di fibrinogeno, che è anche fattore di rischio per la trombosi, sono stati associati all'AOP. È stato mostrato che iperviscosità e ipercoagulabilità sono marcatori o fattori di rischio per una prognosi sfavorevole.

### A2.10 Iperomocisteinemia

La prevalenza di iperomocisteinemia è alta nella popolazione con patologia vascolare, confrontata con l'1% nella popolazione generale. L'iperomocisteinemia è rilevata nel 30% dei pazienti giovani con AOP. Diversi studi hanno dimostrato che l'iperomocisteinemia è un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi. Questa può essere un forte fattore di rischio sia per AOP che per CAD.

### A2.11 Insufficienza renale cronica

C'è un'associazione tra insufficienza renale e AOP; alcune evidenze suggeriscono che possa essere causale. Nello studio HERS (Heart and Estrogen/Progestin replacement Study), l'insufficienza renale, nella donna nel periodo postmenopausa, era indipendentemente associata a insorgenza di AOP<sup>19</sup>.

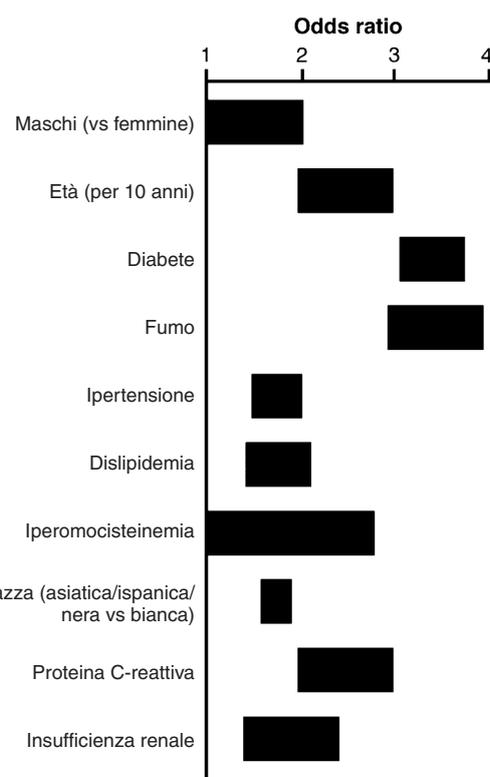
### A2.12 Riassunto

La Figura A2 riassume graficamente l'influenza approssimativa o l'associazione tra alcuni dei fattori di rischio citati e l'AOP, dando una visione globale delle evidenze esistenti.

## A3 Destino della gamba

### A3.1 Asintomatici

L'evidenza suggerisce che la progressione dell'AOP sottostante è identica tra i soggetti che hanno sintomi alla gamba e quelli che non li hanno. Non c'è niente che



**Figura A2.** Range approssimativo dell'odds ratio per i fattori di rischio dell'arteriopatia periferica. Il trattamento dei fattori di rischio e degli effetti sulla prognosi dell'arteriopatia periferica sono descritti nel capitolo B.

dimostri che il rischio di deterioramento locale, con progressione verso la CLI, sia dipendente dalla presenza o dall'assenza dei sintomi della CI. Lo sviluppo o meno dei sintomi dipende molto dal livello di attività del soggetto. Questo è il motivo per cui la presentazione iniziale di alcuni pazienti è la CLI, in assenza di qualsiasi precedente di CI. Pazienti che hanno una riduzione dell'ABI al di sopra della soglia ischemica di dolore a riposo, ma troppo sedentari per avere claudicatio, possono sviluppare CLI a causa di ferite provocate da traumi relativamente minori. In questo sottogruppo di pazienti è importante fare diagnosi in un momento in cui la cura dei piedi e il controllo dei fattori di rischio hanno il loro maggiore potenziale per migliorare la prognosi. Il declino funzionale nell'arco di 2 anni è associato al valore basale di ABI e ai sintomi dell'arto. Un più basso ABI era associato a un più rapido declino, per esempio al test del cammino in 6 min.

### A3.2 Claudicatio intermittens

Sebbene l'AOP sia progressiva in senso patologico, il suo decorso clinico, per quanto riguarda la gamba, è sorprendentemente stabile nella maggior parte dei casi. Tuttavia, il paziente sintomatico continua ad avere una disabilità funzionale significativa. Ampi studi di popolazione hanno fornito cifre più affidabili. Tutte le evidenze degli ultimi 40 anni, fin dal classico studio di Bloor, non hanno alterato materialmente l'impressione

che solo un quarto dei pazienti con CI andrà incontro a un deterioramento significativo. Questa stabilizzazione sintomatica può essere dovuta allo sviluppo di circoli collaterali, ad un adattamento metabolico del muscolo ischemico o ad una modificazione da parte del paziente del suo modo di camminare a favore di gruppi muscolari non ischemici. Il rimanente 25% dei pazienti con CI si deteriora in termini di stadio clinico; ciò è più frequente dopo il primo anno dalla diagnosi (7-9%) comparato con il 2-3% per ogni anno successivo. Questa stabilità clinica è rilevante per la percezione da parte dei pazienti della gravità della claudicatio<sup>20</sup>. Quando questi pazienti hanno una valutazione globale del loro stato funzionale, la distanza percorsa si ridurrà progressivamente nel tempo<sup>20</sup>.

Analisi recenti hanno evidenziato che l'amputazione maggiore è relativamente rara come esito di claudicatio, che solo dall'1 al 3.3% dei pazienti con CI necessita di un'amputazione maggiore dopo un periodo di 5 anni. Gli studi Basle e Framingham<sup>21,22</sup>, che sono due grandi studi che hanno valutato pazienti non selezionati, hanno rilevato che meno del 2% dei pazienti con AOP necessitano di un'amputazione. Sebbene l'amputazione sia il principale timore dei pazienti che hanno disturbi circolatori alle gambe, loro possono essere ras-

sicurati che questo è un evento improbabile, eccetto nei pazienti diabetici (Figura A3).

È difficile predire il rischio di deterioramento in un claudicante di recente diagnosi. I vari fattori di rischio menzionati nella sezione A2 probabilmente contribuiscono tutti alla progressione di AOP. Una variazione dell'ABI è probabilmente il migliore predittore individuale, perché se l'ABI di un paziente si deteriora rapidamente è probabile che continui a farlo anche in presenza di efficace trattamento. È stato mostrato che in pazienti con CI, il migliore predittore di deterioramento di AOP è un ABI minore 0.50 con un aumento del rischio di oltre due volte rispetto ai pazienti con ABI >0.50. Gli studi hanno anche indicato che, in questi pazienti con CI per i valori pressori più bassi alla caviglia (40-60 mmHg), il rischio di progressione verso un'ischemia severa o la perdita effettiva dell'arto è dell'8.5% per anno.

### A3.3 Ischemia critica degli arti

L'unico studio prospettico di popolazione affidabile riguardante l'incidenza di CLI ha mostrato 220 nuovi casi ogni anno per milione di popolazione<sup>23</sup>. Tuttavia, vi sono evidenze indirette provenienti da studi epidemiologici di prevalenza e stime basate su tassi di am-

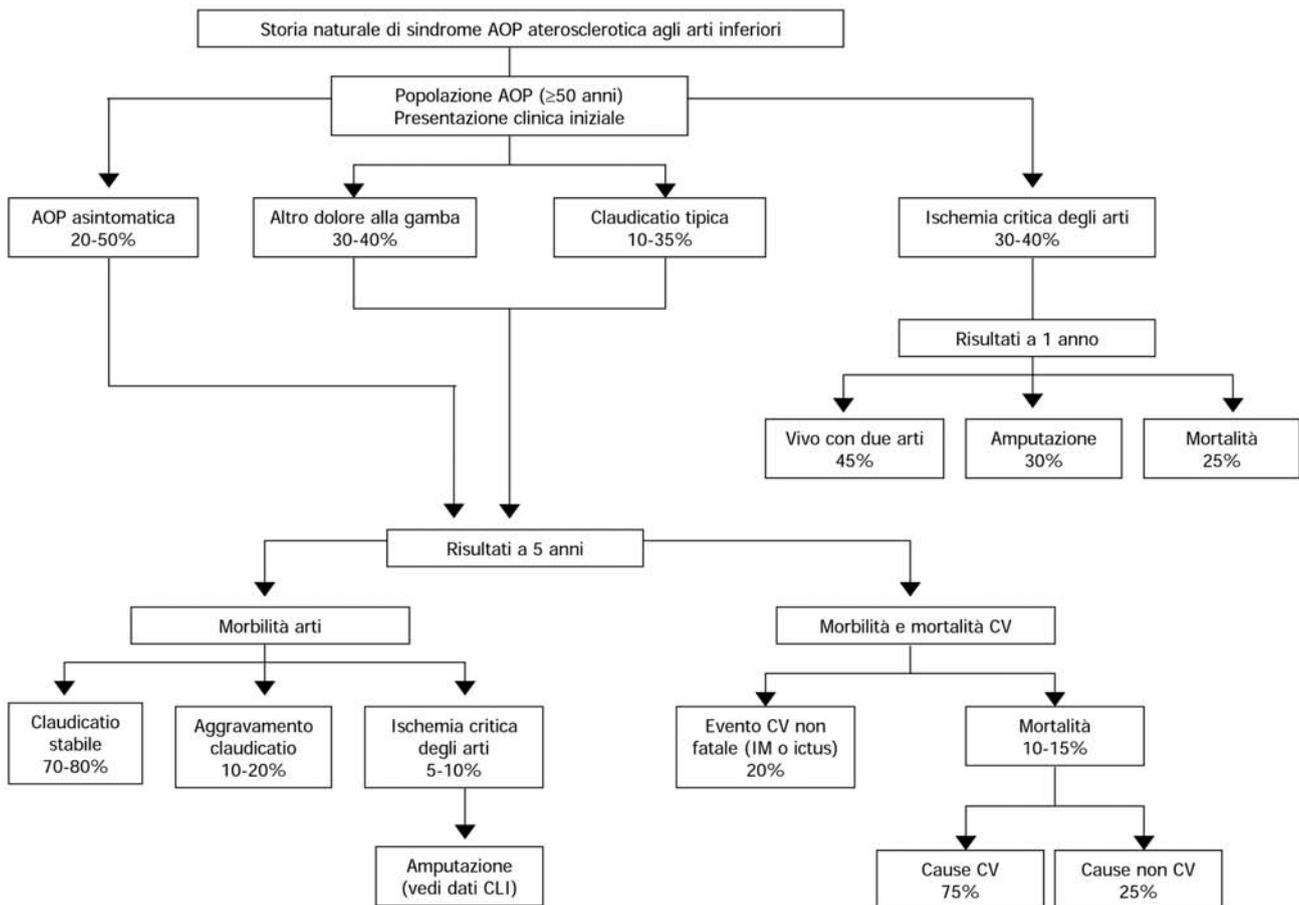
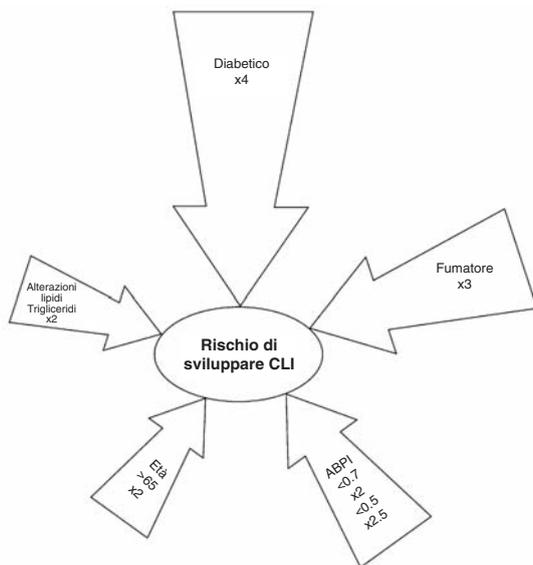


Figura A3. Destino del claudicante a 5 anni (adattato dalle linee guida ACC/AHA). AOP = arteriopatia periferica; CLI = ischemia critica degli arti; CV = cardiovascolare; IM = infarto miocardico. Riprodotta con il permesso da Hirsch et al. (J Am Coll Cardiolol 2006; 47: 1239-312).

putazione maggiore. Sorprendentemente, l'incidenza calcolata usando questi differenti metodi è molto simile. Ci saranno approssimativamente da 500 a 1000 nuovi casi di CLI ogni anno in Europa o nel Nord America per milione di popolazione.

Un certo numero di studi ha consentito un'analisi dei fattori di rischio che sembrano essere associati allo sviluppo di CLI (Figura A4). Questi fattori sembrano essere indipendenti e sono quindi, probabilmente additivi.

Non è possibile descrivere la storia naturale dei pazienti con CLI perché la maggior parte di questi riceve una qualche forma di trattamento attivo. Il trattamento dipende molto dal centro cui il paziente si rivolge. Diverse evidenze suggeriscono che approssimativamente la metà dei pazienti con CLI sarà sottoposto a qualche tipo di rivascolarizzazione, anche se in alcuni centri,



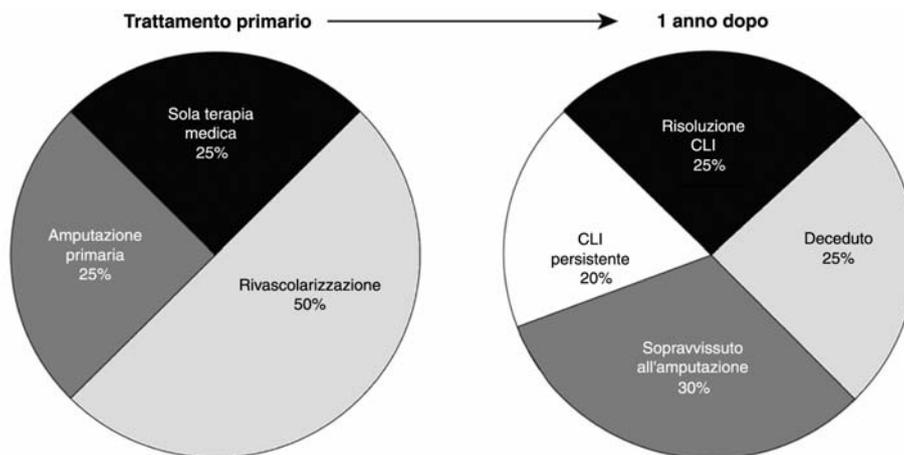
**Figura A4.** Importanza approssimativa degli effetti dei fattori di rischio sullo sviluppo di ischemia critica degli arti (CLI) in pazienti con arteriopatia periferica.

particolarmente interventistici, circa il 90% dei pazienti con CLI è trattato con tentativi di ricostruzione. La Figura A5 fornisce una stima del trattamento primario di questi pazienti globalmente e del loro stato dopo 1 anno.

Ci sono alcuni dati di buona qualità provenienti da trial multicentrici e di farmacoterapia per la CLI. Questi riguardano un sottogruppo di pazienti che non sono suscettibili di ricostruzione o in cui i tentativi di ricostruzione sono falliti (ciò riguarda pazienti che sono stati arruolati in trial clinici randomizzati e controllati di farmacoterapia verso placebo). I risultati di questo sottogruppo rivelano la terribile prospettiva che approssimativamente il 40% dei pazienti perderà le gambe entro 6 mesi e fino al 20% morirà (si noti che questi dati si riferiscono a un follow-up a 6 mesi che non può essere direttamente confrontato con i dati ad 1 anno).

### A3.4 Ischemia acuta degli arti

L'ALI dipende da una diminuzione della perfusione che si sviluppa improvvisamente, producendo nuovi sintomi e segni o peggiorandoli, spesso minacciando la vitalità dell'arto. La progressione dell'AOP dalla claudicatio al dolore a riposo, alle ulcere ischemiche o alla gangrena possono essere gradualmente o rapidamente progressive riflettendo un improvviso peggioramento della perfusione dell'arto. L'ALI può essere il risultato di un evento embolico o di una trombosi locale in pazienti precedentemente asintomatici. Ci sono poche informazioni sull'incidenza dell'ischemia acuta della gamba; alcuni registri nazionali e sondaggi regionali suggeriscono che l'incidenza è intorno a 140 per milione di soggetti per anno. L'ischemia acuta della gamba a causa di emboli è diminuita negli anni, possibilmente come conseguenza di un minore interessamento reumatico delle valvole cardiache e di un più diffuso impiego della terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale. Al contrario, l'incidenza di ischemia acuta trombotica della gamba si è incrementata. Anche con



**Figura A5.** Destino dei pazienti che presentano ischemia critica cronica della gamba. CLI = ischemia critica degli arti.

l'utilizzo estensivo delle più nuove tecniche endovascolari, comprese la trombolisi, la maggior parte delle evidenze pubblicate riportano un tasso di amputazione a 30 giorni dal 10 al 30%.

### A3.5 Amputazione

C'è una controversia in corso, spesso alimentata da dati retrospettivi non verificati su grandi e differenti popolazioni, sull'esistenza di una riduzione significativa delle amputazioni come risultato di un più ampio ricorso a procedure di rivascolarizzazione in pazienti con CLI. Accurati studi effettuati indipendentemente in Svezia, Danimarca e Finlandia suggeriscono che l'aumentata disponibilità e l'uso di interventi endovascolari e chirurgici hanno portato ad una significativa riduzione delle amputazioni per CLI. Nel Regno Unito il numero di amputazioni ha raggiunto un "plateau", riflettendo probabilmente un aumentato successo nel salvataggio dell'arto, ma studi precedenti compiuti negli Stati Uniti non hanno dimostrato benefici della rivascolarizzazione sul tasso di amputazione<sup>24</sup>.

Il concetto che tutti i pazienti che richiedono l'amputazione regolarmente progrediscono attraverso una claudicatio sempre più grave fino al dolore a riposo, alle ulcere e in ultima analisi all'amputazione non è corretto. È stato mostrato che più della metà dei pazienti che hanno avuto un'amputazione maggiore sotto al ginocchio per malattia ischemica non hanno avuto sintomi di ischemia alla gamba se non recentemente, come nei 6 mesi precedenti<sup>25</sup>. L'incidenza di amputazioni maggiori su un'ampia popolazione o su dati di rilevanza nazionale varia da 120 a 500 casi/milione/anno. Il rapporto amputazioni sotto il ginocchio/sopra il ginocchio è in ampi sondaggi di 1:1. Solo il 60% delle amputazioni sotto il ginocchio è fatto in prima intenzione, il 15% guarisce dopo procedure secondarie e il 15% necessita di essere convertito in un'amputazione al di sopra del ginocchio e il 10% muore nel periodo perioperatorio. La severa prognosi ad 1-2 anni è riassunta nella Figura A6.

## A4 Coesistenza di malattie vascolari

Poiché AOP, CAD e patologie vascolari cerebrali sono tutte manifestazioni dell'aterosclerosi, non è sorprendente che le tre condizioni si verifichino contemporaneamente.

### A4.1 Coronarie

Studi sulla prevalenza delle malattie cardiovascolari in pazienti con AOP mostrano che la storia, la valutazione clinica e l'elettrocardiogramma identificano una prevalenza di CAD e di patologia cerebrovascolare nel 40-60% di tali pazienti. Nello studio PARTNERS il 13% dei soggetti selezionati aveva un ABI  $\leq 0.90$  e non era sintomatico per CAD o per patologia cerebrale, il 16% aveva contemporaneamente AOP e CAD sintomatica o patologia cerebrovascolare, il 24% aveva una CAD sintomatica e una patologia cerebrale con un normale ABI<sup>11</sup>. Come per l'AOP asintomatica, la diagnosi di CAD dipende dalla sensibilità dei metodi utilizzati. Nel campo della medicina di base, approssimativamente metà di questi pazienti con diagnosi AOP presentava anche CAD e patologia cerebrovascolare; nei pazienti con AOP inviati in ospedale, la prevalenza di CAD probabilmente è più alta. L'estensione della coronaropatia valutata sia all'angiografia che alla tomografia computerizzata (TC) mediante misurazione del calcium score si correla con l'ABI; non sorprende, che i pazienti con CAD documentata abbiano una maggiore probabilità di AOP. La prevalenza di AOP nei pazienti con cardiopatia ischemica varia dal 10 al 30%. Studi autoptici hanno dimostrato che pazienti morti per infarto miocardico hanno una probabilità doppia di avere una stenosi significativa delle arterie iliaca e carotide rispetto ai pazienti morti per altre cause.

### A4.2 Malattia cerebrale

Il legame tra AOP e malattia cerebrale sembra essere più debole rispetto a quello con CAD. La malattia carotidea diagnosticata all'eco-Doppler si riscontra nel

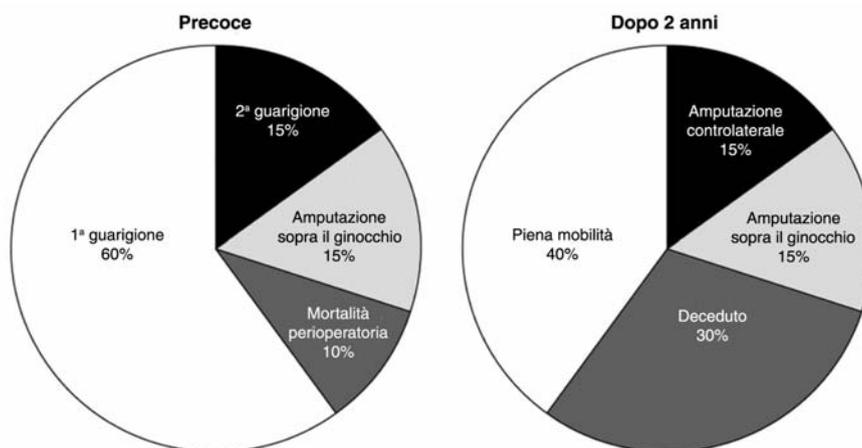


Figura A6. Destino dei pazienti con amputazione sotto il ginocchio.

26-50% dei pazienti con CI, ma solo il 5% dei pazienti con AOP avrà un evento cerebrovascolare. C'è anche una buona correlazione tra spessore dell'intima-media carotideo e ABI. La Figura A7 mostra semiquantitativamente il grado di sovrapposizione tra la malattia del circolo coronarico cerebrale e periferico. Nello studio REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)<sup>26</sup>, tra i pazienti con AOP sintomatica, il 4.7% aveva una CAD concomitante, l'1.2% una concomitante malattia cerebrovascolare e l'1.6% entrambe. Pertanto, circa il 65% dei pazienti con AOP ha evidenza clinica di altre malattie vascolari. Tuttavia, in uno studio prospettico di 1886 pazienti di età ≥62 anni solo il 37% dei soggetti non ha avuto evidenza di malattia in uno qualsiasi dei tre territori<sup>27</sup>.

#### A4.3 Renale

Alcuni studi hanno anche esaminato la prevalenza di stenosi dell'arteria renale in pazienti con AOP. La prevalenza di stenosi dell'arteria renale ≥50% varia dal 23 al 42% (rispetto alla prevalenza di stenosi dell'arteria renale in una popolazione generale di ipertesi, che è circa il 3%). Anche se non è stato studiato specificatamente, è molto probabile che la stenosi dell'arteria renale sia anche un fattore di rischio indipendente per mortalità in pazienti con AOP visto che la stenosi dell'arteria renale ≥50% si associa ad un rischio di mortalità 3.3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

### A5 Destino dei pazienti

#### A5.1 Pazienti asintomatici e pazienti claudicanti con arteriopatia periferica

Il rischio aumentato di eventi cardiovascolari in pazienti con AOP è correlato con la gravità della malattia alle gambe definito da una misurazione dell'ABI. Il tasso annuo complessivo di un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) è circa del 5-7%.

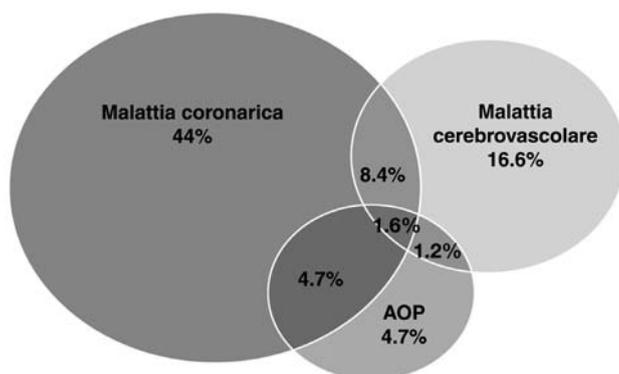


Figura A7. Tipica sovrapposizione delle malattie vascolari che interessano diversi territori<sup>26</sup>. Basata sui dati dello studio REACH. AOP = arteriopatia periferica.

Escludendo quelli con CLI, i pazienti con AOP hanno un'incidenza annua del 2-3% di infarto miocardico non fatale e il rischio di angina è circa 2-3 volte superiore a quello di una popolazione di età corrispondente. A 5, 10 e 15 anni il tasso di morbilità e mortalità da tutte le cause è, rispettivamente, del 30, 50 e 70% (Figura A3). La CAD è la più frequente causa di morte nei pazienti con AOP (40-60%), e la malattia cerebrovascolare è causa di morte nel 10-20% dei pazienti con malattie cerebrali. Altri eventi vascolari, soprattutto la rottura di aneurisma dell'aorta, causano circa il 10% dei decessi. Pertanto, solo il 20-30% di pazienti con AOP muore per cause non cardiovascolari.

Di particolare interesse sono gli studi in cui la differenza dei casi di mortalità tra i pazienti con CI e una popolazione controllo di età corrispondente è risultata in gran parte invariata nonostante la correzione dei fattori di rischio quali il fumo, l'iperlipidemia e l'ipertensione. Questi sorprendenti, ma coerenti, risultati suggeriscono che la presenza di AOP indica la presenza di un diffuso e grave grado di aterosclerosi sistemica che è responsabile di mortalità, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio. La Figura A8 riassume i risultati degli studi che confrontano il tasso di mortalità dei pazienti claudicanti con quello di una popolazione di controllo di pari età. Come atteso, le due linee divergono, il che indica che in media il tasso di mortalità dei pazienti claudicanti è 2.5 volte superiore a quello dei non claudicanti.

#### A5.2 Gravità dell'arteriopatia periferica e sopravvivenza

I pazienti con CLI cronica hanno una mortalità del 20% nel primo anno dopo l'esordio e i dati suggeriscono che a lungo termine il tasso di mortalità continua ad essere lo stesso. La mortalità a breve termine dei pazienti con ischemia acuta è del 15-20%. Una volta sopravvissuti all'episodio acuto, il tasso di mortalità seguirà quello del claudicante o del pazienti con CLI cronica, a seconda del risultato dell'episodio acuto.

C'è una forte correlazione tra ABI, come misura di

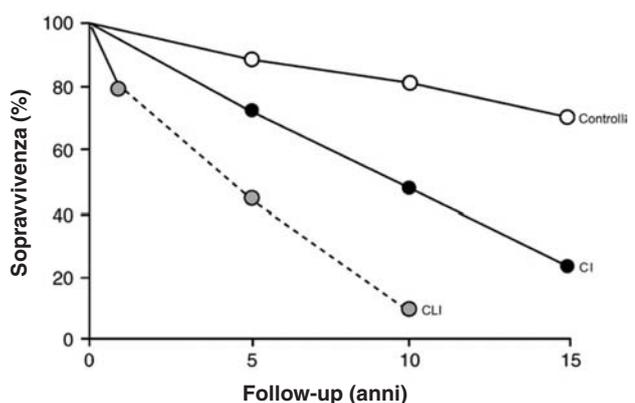
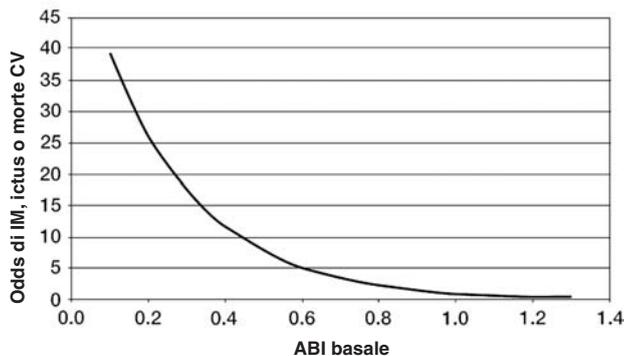


Figura A8. Sopravvivenza dei pazienti con arteriopatia periferica. CI = claudicatio intermittens; CLI = ischemia critica degli arti.



**Figura A9.** Odds degli eventi cardiovascolari regolato dall'indice caviglia-braccio (ABI)<sup>29</sup>. I dati del braccio placebo dello studio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*<sup>29</sup> mostrano una correlazione inversa tra ABI e rischio di eventi cardiovascolari maggiori. CV = cardiovascolare; IM = infarto miocardico. Riprodotta con il permesso da Mehler et al. (*Circulation* 2003; 107: 753-6).

gravità di AOP e mortalità. Numerosi studi, usando differenti cut-off, hanno dimostrato queste relazioni. Per esempio in uno studio di circa 2000 claudicanti, i pazienti con ABI <0.50 hanno avuto un rischio di mortalità doppio rispetto a quelli con ABI >0.50<sup>28</sup>. L'Edinburgh Artery Study ha anche dimostrato che l'ABI è un buon fattore predittivo di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, così come della mortalità totale in una popolazione non selezionata. È stato anche suggerito che vi è una relazione lineare tra ABI ed eventi cardiovascolari fatali e non fatali; ogni riduzione dell'ABI di 0.10 può essere associata ad un aumento del 10% nel rischio relativo di un evento vascolare maggiore. In uno studio riguardante pazienti con diabete di tipo 2, minore era l'ABI maggiore era il rischio di eventi cardiovascolari a 5 anni<sup>29</sup>.

## SEZIONE B

### TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO E DELLE MALATTIE CONCOMITANTI

#### B1 Fattori di rischio

##### *B1.1 Identificazione del paziente con arteriopatia periferica nella popolazione*

I pazienti con AOP hanno molti fattori di rischio aterosclerotico e malattia aterosclerotica diffusa che li rende marcatamente a rischio di eventi cardiovascolari in maniera simile ai pazienti con CAD nota<sup>30</sup>. Una riduzione della pressione sanguigna alla caviglia rispetto al braccio indica la presenza di aterosclerosi periferica, ed è un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari. Questo è stato recentemente valutato in una metanalisi di 15 popolazioni ed ha mostrato che un ABI ≤0.90 è fortemente correlato con la mortalità da tutte le cause indipendentemente dal Framingham risk score<sup>31</sup>. Pertanto, le attuali raccomandazioni provenienti da numerosi documenti, comprese le linee guida dell'ACC/AHA sull'AOP, identificano i pazienti con AOP

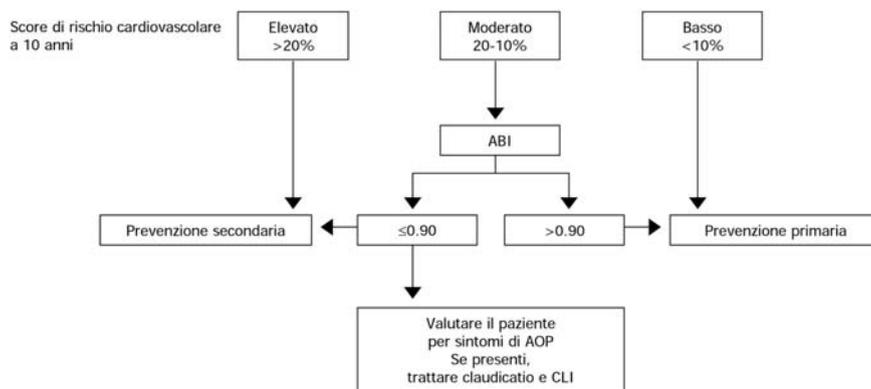
come una popolazione ad alto rischio che richiede una modificazione dei fattori di rischio e necessità di terapia antitrombotica<sup>5</sup>. Questa sezione si propone di fornire un approccio all'identificazione dell'AOP come mezzo per identificare una popolazione ad alto rischio e alla correzione di ciascuno dei principali fattori di rischio per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Più di due terzi dei pazienti con AOP sono asintomatici o ha sintomi atipici alla gamba e pertanto non può essere fatta diagnosi di malattia cardiovascolare sistemica. Inoltre, circa la metà dei pazienti con AOP non ha avuto un evento cardiovascolare maggiore. Pertanto, molti pazienti con AOP non sono individuati, con conseguente insufficiente identificazione e trattamento dei loro fattori di rischio aterosclerotici<sup>11</sup>.

La valutazione clinica iniziale dell'AOP comprende una storia anamnestica e un esame obiettivo. Una storia di CI è utile nel sollevare il sospetto di AOP, sebbene sottostimi significativamente la vera prevalenza di AOP. La presenza di polsi pedidei ha un valore predittivo negativo di oltre il 90% e può fare escludere la diagnosi in molti casi. Al contrario una pulsazione anormale (assente o diminuita) sovrastima significativamente la reale prevalenza di AOP. Così, un test obiettivo dovrebbe essere richiesto in tutti i pazienti con AOP sospetta. Il test di screening primario non invasivo per AOP è l'ABI (vedere sezione C2 per ulteriore discussione dell'ABI e dei criteri di screening). Nel contesto della medicina di base o nella comunità di una popolazione ad alto rischio i soggetti che dovrebbero essere considerati per uno screening dell'ABI sono: 1) soggetti con sintomi da sforzo alla gamba; 2) soggetti di 50-69 anni che hanno anche fattori di rischio cardiovascolare e tutti pazienti di età >70 anni; 3) soggetti con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni tra il 10 e il 20%, nei quali è giustificata un'ulteriore stratificazione del rischio. Calcolatori del rischio cardiovascolare sono di facile accesso, come lo score in Europa ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) e il Framingham per gli Stati Uniti ([www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol)).

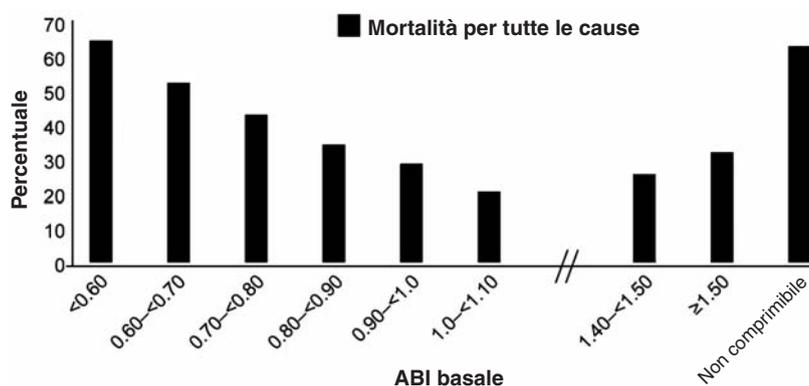
I pazienti con AOP, definita come ABI ≤0.90, sono ad alto rischio di eventi cardiovascolari (Figura B1). Come discusso nella sezione A, i tassi di mortalità nei pazienti con AOP sono in media del 2% annuo e il tasso di infarto miocardico non fatale, ictus e morte vascolare è del 5-7% per anno<sup>32,33</sup>. Inoltre, minore è l'ABI, maggiore è il rischio di eventi cardiovascolari, come mostrato in Figura B2<sup>34</sup>. Un simile aumento del rischio di mortalità è stato anche osservato in pazienti con ABI aumentato, come mostrato nella Figura B2. Pertanto, un ABI alterato identifica una popolazione ad alto rischio che necessita di una modificazione aggressiva dei fattori di rischio e di terapia antiaggregante.

##### *B1.2 Modificazione dei fattori di rischio per l'aterosclerosi*

Come evidenziato in precedenza, i pazienti con AOP hanno multipli fattori di rischio cardiovascolari, che li



**Figura B1.** Algoritmo per l'uso dell'indice caviglia-braccio (ABI) nella valutazione del rischio sistemico nella popolazione. Prevenzione primaria: No alla terapia antiplastrinica; LDL (lipoproteine a bassa densità) <3.37 mmol/l (<130 mg/dl) eccetto nei diabetici dove l'obiettivo è <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) anche in assenza di malattia cardiovascolare (MCV); controllo ottimale della pressione arteriosa (<140/90 e <130/80 mmHg nei diabetici/nei pazienti con insufficienza renale). Prevenzione secondaria: terapia antiplastrinica; LDL <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) (<1.81 mmol/l [<70 mg/dl] nei pazienti ad alto rischio); controllo ottimale della pressione arteriosa (<140/90 mmHg e <130/80 mmHg nei diabetici/ nei pazienti con insufficienza renale). Vedere sezione B1.2 e il testo per i riferimenti bibliografici. Nei diabetici  $HbA_{1c}$  <7.0%. Vedere testo per i riferimenti bibliografici. AOP = arteriopatia periferica; CLI = ischemia critica degli arti.



**Figura B2.** Tutte le cause di mortalità rapportate all'indice caviglia-braccio (ABI) basale. Un'aumentata mortalità è stata osservata a valori di ABI <1.00 e >1.40<sup>34</sup>. Riprodotta con il permesso di Resnick et al. (Circulation 2004; 109: 733-9).

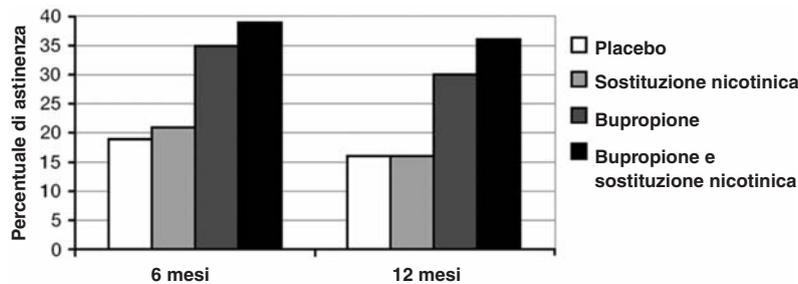
pongono ad un rischio aumentato di eventi. Questa sezione discuterà un approccio a ciascuno dei principali fattori di rischio di questa malattia.

### B1.2.1 Cessazione del fumo

Il fumo è associato ad un aumentato rischio di aterosclerosi periferica. Il numero dei pacchetti fumati per anno è associato alla severità della malattia, ad un aumentato rischio di amputazione, di occlusione di graft periferico e di mortalità. Tenuto conto di queste associazioni, la cessazione del fumo è stata una pietra miliare nella gestione dell'AOP così come nel caso della CAD<sup>35</sup>. Altri farmaci per smettere di fumare sono disponibili.

Nei pazienti di mezza età con ridotta funzione polmonare, un consiglio medico a smettere di fumare, accoppiato con un programma di cessazione formale, e una sostituzione nicotinic è associato ad una cessazione del 22% a 5 anni comparato con solo un tasso di cessazione del 5% con le consuete cure di gruppo<sup>36</sup>. Per 14 anni l'intervento di gruppo ha avuto un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza. Un certo nu-

mero di studi randomizzati ha supportato l'uso del bupropione in pazienti con malattia cardiovascolare, con una percentuale di astinenza a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente del 34, 27 e 22%, rispetto al gruppo placebo che aveva una percentuale di astinenza del 15, 11 e 9%<sup>37</sup>. La terapia combinata, bupropione e sostituzione nicotinic, ha dimostrato di essere più efficace della monoterapia (Figura B3)<sup>38</sup>. Così, un approccio pratico da parte del medico sarebbe quello di esortare ciascun paziente, durante ogni visita, a modificazioni comportamentali, terapia sostitutiva con nicotina e l'utilizzo di antidepressivi come il bupropione per ottenere i migliori tassi di cessazione. Il ruolo della cessazione del fumo nel trattamento dei sintomi di claudicatio non è chiara; alcuni studi hanno mostrato che la cessazione del fumo è associata ad un miglioramento della distanza percorsa, in alcuni, ma non in tutti i pazienti. Pertanto, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare principalmente per ridurre i rischi di eventi cardiovascolari, come quelli di progressione verso l'amputazione e la progressione della malattia, ma non dovrebbe essere promesso un miglioramento dei sinto-



**Figura B3.** Percentuale di astinenza con bupropione a lento rilascio, sostituzione nicotinic o entrambi, verso placebo<sup>38</sup>. Riprodotta con il permesso da Jorenby et al. (N Engl J Med 1999; 340: 685-91).

mi subito dopo la cessazione. Recenti studi hanno anche dimostrato un rischio 3 volte aumentato di occlusione del graft dopo intervento di bypass in pazienti che continuano a fumare, e una riduzione del rischio nei pazienti che hanno smesso di fumare<sup>39</sup>.

**Raccomandazione 1.** Cessazione del fumo nell'arteriopatia periferica

- Tutti i pazienti che fumano dovrebbero essere fortemente e ripetutamente esortati a smettere di fumare [B].
- Tutti i pazienti che fumano dovrebbero ricevere un programma di consulenza medica, incontri di gruppo e sostituzione nicotinic [A].
- La frequenza di cessazione dal fumo può essere aumentata con l'aggiunta di farmaci antidepressivi (bupropione) e dalla sostituzione nicotinic [A].

**B1.2.2 Perdita di peso**

I pazienti che sono sovrappeso (indice di massa corporea 25-30 kg/m<sup>2</sup>) o che sono obesi (indice di massa corporea >30 kg/m<sup>2</sup>) dovrebbero ricevere consulenza per ridurre il peso seguendo una dieta a basso introito di calorie, riduzione dell'introduzione di carboidrati e aumento dell'attività fisica.

**B1.2.3 Iperlipidemia**

I fattori di rischio indipendenti per AOP includono elevati livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, lipoproteina(a). Fattori che sono protettivi per lo sviluppo di AOP sono elevati livelli di HDL colesterolo e apolipoproteina (A1).

Evidenze dirette che supportano l'uso delle statine per abbassare i livelli di LDL colesterolo in pazienti con AOP provengono dall'Heart Protection Study (HPS)<sup>33</sup>. L'HPS ha arruolato oltre 20 500 soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari includendo 6748 pazienti con AOP; molti di questi non avevano una storia precedente di malattia cardiaca o ictus. I pazienti sono stati randomizzati a 40 mg di simvastatina, vitamine antiossidanti, con una continuazione di trattamenti o

placebo, usando uno schema terapeutico 2 x 2, con follow-up a 5 anni. Il gruppo trattato con simvastatina 40 mg mostrava una riduzione del 12% della mortalità totale, del 17% della mortalità vascolare, del 24% della cardiopatia ischemica, del 27% di ictus e del 16% di ri-vascularizzazioni non coronariche. Risultati simili sono stati ottenuti nel sottogruppo di pazienti con AOP, sia con che senza precedente di storia di cardiopatia ischemica. Inoltre, non vi era soglia di valore del colesterolo al di sotto del quale la terapia con statina non si associasse a benefici. Così l'HPS ha dimostrato che in pazienti con AOP (anche in assenza di un precedente infarto miocardico o ictus) l'abbassamento aggressivo del colesterolo LDL era associato ad una riduzione marcata di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus e morte vascolare). Una limitazione dell'HPS era che l'evidenza nell'AOP derivava dall'analisi di un sottogruppo di pazienti con AOP sintomatica. Nonostante queste limitazioni, tutti i pazienti con AOP dovrebbero avere livelli di colesterolo LDL <2.5 mmol/l (<100 mg/dl). Per raggiungere questi livelli di lipidi la modificazione della dieta dovrebbe essere l'approccio iniziale, ma in molti casi la dieta da sola non è in grado di ottenere i livelli "target" prima menzionati. Quindi si rende necessario il trattamento farmacologico.

Una più recente metanalisi di terapie con statine ha concluso che in un ampio spettro di pazienti la riduzione del colesterolo LDL di 1 mmol/L (38.6 mg/dL) era associata con una riduzione del 20% di eventi cardiovascolari maggiori<sup>40</sup>. Questo miglioramento non era dipeso dai livelli iniziali di lipidi (anche pazienti con lipidi nel range normale avevano risposto), ma dipendeva dal livello del rischio cardiovascolare. Così i pazienti con AOP sono ad alto rischio e sono stati inseriti come sottogruppo di questa metanalisi; la maggior parte di questi pazienti dovrebbe essere candidata alla terapia con statine.

Le raccomandazioni attuali per la gestione dei disordini lipidici in pazienti con AOP sono di raggiungere un colesterolo LDL <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) e di trattare elevati valori di trigliceridi e bassi valori di HDL<sup>41,42</sup>. Le recenti linee guida ACC/AHA raccomandano come obiettivo generale il raggiungimento di un livello di colesterolo LDL <2.59 mmol/l (100 mg/dl) in tutti i pazienti con AOP e in quelli ad alto rischio (defi-

niti come pazienti con malattia vascolare in più distretti), l'obiettivo dovrebbe essere un livello di colesterolo LDL <1.81 mmol/l (<70 mg/dl)<sup>5</sup>. In pazienti con AOP che hanno elevati livelli di trigliceridi in cui il colesterolo LDL non può essere calcolato correttamente, la raccomandazione è di raggiungere livelli di colesterolo non HDL inferiori a 3.36 mmol/L (<130 mg/dl)<sup>43</sup>, e in pazienti a rischio più elevato (con malattia vascolare in multipli territori vascolari) l'obiettivo è di avere livelli di colesterolo non HDL <2.56 mmol/l (<100 mg/dl).

**Raccomandazione 2. Controllo lipidico in pazienti con arteriopatia periferica (AOP)**

- In tutti i pazienti con AOP sintomatica, il colesterolo LDL deve essere ridotto a <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) [A].
- In pazienti con AOP e storia di malattia vascolare in altri territori vascolari è ragionevole ridurre i livelli di LDL a <1.81 mmol/l (<70 mg/dl) [B].
- Tutti i pazienti con AOP asintomatica e senza altre evidenze cliniche di malattia cardiovascolare dovrebbero tenere il colesterolo LDL a <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) [C].
- Nei pazienti con livelli elevati di trigliceridi in cui l'LDL non può essere calcolato correttamente, il valore di LDL dovrebbe essere misurato direttamente e trattato per raggiungere i valori di cui sopra. Alternativamente il colesterolo non HDL potrebbe essere calcolato considerando come "target" livelli di <3.36 mmol/l (<130 mg/dl) e in pazienti ad alto rischio il livello dovrebbe essere <2.59 mmol/l (<100 mg/dl) [C].
- Modificazioni dietetiche dovrebbero essere il primo intervento per controllare livelli di lipidi alterati [B].
- In pazienti sintomatici per AOP, le statine dovrebbero essere agenti di prima scelta per abbassare il colesterolo LDL e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari [A].
- I fibrati e/o la niacina dovrebbero essere considerati per aumentare i livelli di colesterolo HDL e abbassare i livelli di trigliceridi in pazienti con AOP che hanno anormali frazioni di questi lipidi [B].

I pazienti con AOP hanno comunemente disordini del colesterolo HDL e del metabolismo dei trigliceridi. L'uso dei fibrati in pazienti con coronaropatia che hanno livelli di colesterolo HDL <1.04 mmol/l (<40 mg/dl) e livelli di colesterolo LDL <3.63 mmol/l (>140 mg/dl) era associato ad una riduzione del rischio di infarto miocardico non fatale e morte cardiovascolare<sup>44</sup>. La niacina è un potente farmaco usato per aumentare i li-

velli di colesterolo HDL, con formulazione a rilascio prolungato fornendo un più basso rischio di vampate di calore e di tossicità epatica. Nei pazienti con AOP, la somministrazione di niacina è stata associata a regressione dell'aterosclerosi femorale<sup>45,46</sup> e ridotta progressione dell'aterosclerosi coronarica. Non è ancora noto se i fibrati e/o la niacina possano ridurre la progressione dell'aterosclerosi coronarica e il rischio di eventi cardiovascolari sistemici.

**B1.2.4 Ipertensione**

L'ipertensione è associata ad un rischio aumentato 2-3 volte per AOP. Le linee guida sull'ipertensione supportano un aggressivo trattamento della pressione in pazienti con aterosclerosi, che presentano AOP. In questo gruppo ad alto rischio, l'attuale raccomandazione è un target di pressione arteriosa <140/90 mmHg e <130/80 mmHg se il paziente è anche diabetico o ha insufficienza renale<sup>47,48</sup>.

**Raccomandazione 3. Controllo dell'ipertensione in pazienti con arteriopatia periferica (AOP)**

- Tutti i pazienti con ipertensione dovrebbero mantenere i valori pressori al di sotto di 140/90 mmHg o <130/80 mmHg se sono anche diabetici o hanno insufficienza renale [A].
- Dovrebbero essere seguite le linee guida del JNC VII e le linee guida europee ESC/ESH per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con AOP [A].
- I tiazidici e gli ACE-inibitori dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta per il trattamento della pressione in pazienti con AOP al fine di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari [B].
- I betabloccanti non sono controindicati in pazienti con AOP [A].

Per quanto riguarda la scelta del farmaco, tutti i farmaci che abbassano la pressione sono efficaci a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. I diuretici tiazidici sono agenti di prima scelta, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o i sartani dovrebbero essere usati in pazienti con nefropatia diabetica o con scompenso cardiaco congestizio, e i calcioantagonisti per i pazienti con ipertensione poco controllata. La maggior parte dei pazienti possono richiedere un trattamento plurifarmacologico per raggiungere i valori pressori "target". Gli ACE-inibitori hanno anche mostrato un beneficio nel trattamento dell'AOP in pazienti ad alto rischio. Questo è stato documentato da risultati provenienti dallo studio HOPE in 4046 pazienti con AOP<sup>49</sup>. In questo sottogruppo, c'era una riduzione del rischio del 22% in pazienti randomizzati a ramipril confrontati con placebo, che era in-

dipendente dall'abbassamento pressorio. Sulla base di questo risultato negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ha approvato che il ramipril ha benefici cardiovascolari in pazienti ad alto rischio, includendo quelli con AOP; quindi in termini di classe di farmaco, gli ACE-inibitori dovrebbero essere raccomandati in pazienti con AOP.

I betabloccanti erano stati precedentemente sconsigliati nel trattamento dell'AOP per la possibilità di peggiorare i sintomi di claudicatio. Tuttavia questa preoccupazione non è stata dimostrata da studi randomizzati; pertanto i betabloccanti possono essere utilizzati con ragionevole sicurezza in pazienti con claudicatio<sup>50</sup>. In particolare i pazienti con AOP che hanno anche una concomitante CAD possono avere una cardioprotezione aggiunta con agenti betabloccanti. Inoltre, questi ultimi possono essere presi in considerazione nel trattamento dell'ipertensione in pazienti con AOP.

**Raccomandazione 4.** *Controllo del diabete nell'arteriopatia periferica (AOP)*

- I pazienti con diabete e AOP dovrebbero ricevere un controllo aggressivo della glicemia mantenendo i livelli di HbA<sub>1c</sub> <7% o il più vicino possibile al 6% [C].

**B1.2.5 Diabete (vedere anche sezione D2.4)**

Il diabete aumenta il rischio di AOP di circa 3-4 volte e il rischio di claudicatio di 2 volte. La maggior parte dei pazienti con diabete hanno altri fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione, dislipidemie) che contribuiscono allo sviluppo di AOP. Il diabete è anche associato alla neuropatia periferica e a una ridotta resistenza alle infezioni che porta ad un aumentato rischio di ulcere ai piedi ed infezione ai piedi. Diversi studi su entrambi i tipi di diabete hanno dimostrato che l'abbassamento aggressivo della glicemia può prevenire le complicanze microvascolari (particolarmente retinopatia e nefropatia); questo non è stato dimostrato per l'AOP, principalmente perché gli studi condotti fino ad oggi per esaminare il controllo glicemico nei diabetici non erano disegnati né avevano la potenza per esaminare tali endpoint nei pazienti con AOP<sup>51,52</sup>. L'orientamento corrente dell'American Diabetes Association raccomanda di mantenere i livelli di HbA<sub>1c</sub> <7% come obiettivo per il trattamento del diabetico in generale, ma sottolinea che i livelli di HbA<sub>1c</sub> dovrebbero essere più vicini possibile al normale (6%), senza che si abbia significativa ipoglicemia nel paziente considerato individualmente. Tuttavia non è chiaro se il raggiungimento di questo obiettivo possa proteggere efficacemente la circolazione periferica o prevenire l'amputazione<sup>53</sup>. Un singolo studio in pazienti con diabete tipo 2 e storia di malattia cardiovascolare non ha dimostrato il beneficio dell'abbassamento della glicemia con pioglitazone,

agente insulino-sensibilizzante sull'endpoint primario dello studio (morbilità e mortalità cardiovascolare), ma ha mostrato una riduzione del rischio di endpoint secondari quali infarto miocardico, ictus e morte vascolare<sup>51-54</sup>. Ulteriori studi saranno necessari per definire il ruolo di agenti insulino-sensibilizzanti nella gestione delle complicanze cardiovascolari del diabete in pazienti con AOP.

**B1.2.6 Omocisteina**

Un elevato livello di omocisteina è un fattore di rischio indipendente per AOP. Mentre il supplemento di vitamina B e/o folati può ridurre i livelli di omocisteina, mancano evidenze forti che ciò possa produrre benefici nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Due studi riguardanti il supplemento con vitamina B e acido folico in pazienti con AOP non hanno dimostrato benefici, cosicché questa terapia non può essere raccomandata<sup>55,56</sup>.

**Raccomandazione 5.** *Uso di folati nell'arteriopatia periferica (AOP)*

- I pazienti con AOP ed evidenza di altre malattie cardiovascolari non dovrebbero ricevere folati per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari [B].

**B1.2.7 Infiammazione**

I marcatori di infiammazione sono stati associati con lo sviluppo di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari. In particolare, la PCR è associata indipendentemente all'AOP.

**B1.2.8 Terapia antiplastrinica**

L'acido acetilsalicilico (ASA) è ben riconosciuto come farmaco antiaggregante per la prevenzione secondaria e presenta evidenti vantaggi in pazienti con malattia cardiovascolare. Numerose pubblicazioni provenienti dall'Antithrombotic Trialists' Collaboration hanno concluso che i pazienti con malattia cardiovascolare presenteranno una riduzione del rischio di successivi eventi cardiovascolari del 25% grazie all'uso di ASA<sup>57</sup>. Questi risultati possono essere applicati particolarmente a pazienti con CAD e malattia cerebrale. Una più recente metanalisi ha anche dimostrato chiaramente che una bassa dose di ASA (75-160 mg) è protettiva, e probabilmente più sicura in termini di sanguinamento gastrointestinale rispetto a dosi più alte. Così, le raccomandazioni attuali favorirebbero fortemente l'uso di basse dosi di ASA nei pazienti con malattia cardiovascolare. Tuttavia, la metanalisi Antithrombotic Trialists' Collaboration non ha trovato una riduzione statisticamente significativa di eventi cardiovascolari in pazienti con AOP trattati con ASA che non avevano altra evidenza di malattia vascolare in altri ter-

ritori<sup>58</sup>. In una più recente metanalisi che valutava più trial in cui i pazienti con AOP sono stati trattati non solo con ASA ma anche con clopidogrel, ticlopidina, dipyridamolo e picotamide, vi è stata una riduzione significativa del 23% di eventi ischemici in tutti i sottogruppi di pazienti con AOP. I farmaci antiaggreganti sono indicati chiaramente nella gestione globale dell'AOP, anche se l'efficacia dell'ASA è unanimemente riconosciuta quando l'AOP e malattia cardiovascolare coesistono<sup>59</sup>.

La picotamide, farmaco antiaggregante che inibisce la sintesi del trombossano A<sub>2</sub> e antagonizza i recettori del trombossano, determina una riduzione della mortalità nel sottogruppo di pazienti con AOP che sono anche diabetici<sup>60</sup>. In questo studio, il farmaco ha ridotto significativamente tutte le cause di mortalità a 2 anni ma non l'incidenza di eventi cardiovascolari non fatali. Sulla base di questi dati può essere raccomandato l'uso della picotamide.

In aggiunta all'ASA, le tienopiridine sono una classe di antiaggreganti studiata in pazienti con malattie cardiovascolari. La ticlopidina è stata valutata in diversi studi clinici in pazienti con AOP ed è stato riportato che riduce il rischio di infarto miocardico, ictus e morte vascolare<sup>61</sup>. Tuttavia, l'utilità clinica della ticlopidina è limitata da effetti collaterali quali neutropenia e trombocitopenia. Il clopidogrel è stato studiato nello studio CAPRIE ed è stato dimostrato che è efficace nella popolazione sintomatica per AOP a ridurre il rischio di infarto miocardico, ictus e morte vascolare. Il beneficio globale in questo particolare gruppo era una riduzione del 24% del rischio relativo rispetto all'uso di ASA<sup>32</sup>. Ciò indica che è necessario trattare 87 pazienti con clopidogrel rispetto ad ASA per prevenire un evento. Il clopidogrel ha un profilo di sicurezza simile ad ASA, con rare segnalazioni di trombocitopenia. I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico hanno un rischio aumentato di sanguinamento quando assumono antitrombotici, inclusi eparina, ASA o clopidogrel. Così, la sospensione temporanea di questi farmaci dovrebbe essere individualizzata in base al tipo di intervento chirurgico, endovascolare/rivascolarizzazione per ridurre il rischio di sanguinamento.

Recenti pubblicazioni in pazienti con sindrome coronarica acuta suggeriscono che la combinazione terapeutica ASA e clopidogrel è più efficace rispetto al solo ASA, ma con un rischio di sanguinamento maggiore<sup>62</sup>. Uno studio recente del clopidogrel combinato con ASA (verso ASA da solo) è stato eseguito in una popolazione ad alto rischio di pazienti con malattia cardiovascolare confermata (incluso AOP) e in pazienti senza storia di malattia cardiovascolare che avevano molti fattori di rischio. Questo studio ha mostrato che non c'è un beneficio globale attraverso la combinazione di antiplastrinici in confronto con ASA da solo riguardo a infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare<sup>63</sup>. Pertanto la doppia antiaggregazione non può essere raccomandata in pazienti

con AOP stabile, e quindi se si prende in considerazione il clopidogrel, questo dovrebbe essere usato in monoterapia.

#### **Raccomandazione 6. Terapia antiplastrinica nell'arteriopatia periferica (AOP)**

- A tutti i pazienti sintomatici con o senza storia di altre malattie cardiovascolari dovrebbe essere prescritta una terapia antiplastrinica a lungo termine per ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare [A].
- L'ASA è efficace in pazienti con AOP che hanno evidenza clinica di altre forme di malattie cardiovascolari (coronarica, carotidea) [A].
- L'uso di ASA può essere preso in considerazione in pazienti con AOP che non hanno evidenza clinica di altre forme di malattie cardiovascolari [C].
- Il clopidogrel è efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari in un sottogruppo di pazienti con AOP sintomatica, con o senza evidenza clinica di altre malattie cardiovascolari [B].

## **B2 Gestione economica e sanitaria dei fattori di rischio**

Per tutti i fattori di rischio, inclusa la cessazione del fumo, gli interventi più efficaci anche in termini di costo-beneficio sono quelli che combinano azioni regolamentate dal governo con interventi di prevenzione individualizzati. In altre parole, le leggi che riducono la quantità di sale aggiunto nei prodotti alimentari e che incrementano le tasse sul tabacco sono più efficaci degli interventi di prevenzione da soli, ma una combinazione di questi sarebbe ottima<sup>64</sup>.

Il problema del trattamento dei fattori di rischio riguarda l'impatto, sul bilancio generale, del rinforzare il rispetto delle linee guida pubblicate. Ciò è dovuto alle grandi dimensioni della popolazione a rischio e alla difficoltà di organizzare il follow-up dei pazienti cronici trattati da numerosi professionisti sanitari. Un'ulteriore difficoltà per i contribuenti è che i benefici sanitari ed economici sono ritardati mentre le risorse per il trattamento devono essere impiegate subito. Studi sulla dislipidemia, diabete e ipertensione hanno mostrato che la conformità con le linee guida è efficace in termini di costi, entro il range di 20-30 000\$ per anno di vita guadagnato. Questo vale quando diversi fattori di rischio sono associati<sup>65,66</sup>.

L'efficacia e il rapporto costo-efficacia di un numero di interventi riguardanti lo stile di vita, inclusi la cessazione del fumo, l'attività fisica e la dieta sono stati valutati dalla Cochrane Collaboration.

### **B2.1 Costo-efficacia degli interventi di cessazione del fumo**

Per la cessazione del fumo, l'intervento dei professionisti nella diagnosi e negli interventi (inclusi appuntamenti di follow-up, terapie di gruppo e di gomme alla nicotina) è migliorato con il training, anche se l'effetto globale sul tasso di cessazione è modesto. Tuttavia il training può essere costoso e, semplicemente fornendo programmi per i professionisti sanitari, senza affrontare i vincoli imposti dalle condizioni in cui si pratica, è improbabile che vi sia un sapiente utilizzo delle risorse per le cure sanitarie<sup>67</sup>. Consigliare i pazienti ad usare i servizi telefonici è una strategia efficace<sup>67</sup>.

Il costo del singolo consiglio è stimato di 5\$ per paziente, mentre il costo della consulenza è stimato di 51\$ per paziente. Agenti farmacologici in aggiunta alla consulenza possono incrementare il tasso di cessazione e sono efficaci in termini di costi: supponendo che a lungo termine chi smette di fumare aumenta la sua aspettativa di vita in media di 2 anni, il rapporto costo-efficacia di un intervento farmacologico aggiunto varia da 1 a 3000\$ per ogni anno di vita guadagnato<sup>68</sup>.

### **B2.2 Costo-efficacia degli interventi mediante esercizio fisico**

Gli interventi basati sull'esercizio sono eterogenei includendo consulenze/consigli dati singolarmente o in gruppo; attività fisica autogestita o prescritta, supervisionata o non supervisionata; effettuata al domicilio o presso strutture; supporto fornito di presenza o telefonicamente; materiale di insegnamento/motivazione scritto e materiale educativo cartaceo e autocontrollo. Gli interventi possono essere effettuati da uno o più figure professionali includendo medici, infermieri, educatori sanitari, consiglieri, istruttori, allenatori e osservatori. Gli interventi hanno un effetto positivo di moderata entità nell'incrementare l'attività fisica, l'allenamento cardiorespiratorio almeno nel breve-medio termine<sup>69</sup>. Ipotizzando un'aderenza del 50% nel primo anno e del 30% negli anni successivi, il rapporto costo-efficacia dell'esercizio fisico non visionato è <12 000\$ per anno di vita guadagnato. L'esercizio supervisionato ha un rapporto costo-efficacia che va da 20 000 a 40 000\$ per anno di vita guadagnato (le strategie sono più efficaci negli uomini anziani con fattori di rischio multipli)<sup>70</sup>.

### **B2.3 Costo-efficacia degli interventi farmacologici**

È difficile raccomandare un farmaco rispetto ad un altro per la modifica dei fattori di rischio considerando il rapporto costo-beneficio, perché i prezzi del farmaco sono soggetti a variazioni tra paesi e nel corso del tempo. Anche se questo è vero per tutti gli interventi, il caso di un farmaco più recente usato nella prevenzione dei fattori di rischio cardiaco è particolare in quanto i benefici medici di un trattamento rispetto ad un altro sono piccoli e quindi il rapporto costo-efficacia è fortemente dipendente dal prezzo del farmaco. L'analisi globale costo-efficacia sulla riduzione del rischio di malat-

tie cardiovascolari<sup>63</sup> ha evidenziato che il trattamento con una combinazione di statina, betabloccante, diuretico e ASA era molto più efficace nell'evitare morte e invalidità. Qualora si prendano in considerazione antiaggreganti orali, presupponendo un costo massimo di 20 000-40 000€ per un ulteriore miglioramento della qualità della vita annuo (QALY), il clopidogrel potrebbe essere considerato dotato di un buon rapporto costo-efficacia per trattamenti della durata di 2 anni in pazienti con AOP. Per una durata del trattamento a vita il clopidogrel potrebbe essere considerato in termini di costo-efficacia più favorevole dell'ASA se non si considerano gli effetti del trattamento sui decessi non vascolari<sup>71</sup>.

Poiché recenti studi hanno spesso fallito nel dimostrare un beneficio sulla mortalità, l'efficienza dei trattamenti farmacologici è stata misurata in "costo per evento maggiore allontanato" ed è quindi non paragonabile "al costo per anno di vita acquisito", anche se c'è una relazione tra le due. Per esempio, il rapporto costo-efficacia di 40 mg/die di simvastatina in pazienti ad alto rischio è di 4500€ (IC 95% 2300-7400) per ogni evento vascolare maggiore evitato, ma il risultato è altamente influenzato dal costo della statina. In questo contesto, è probabile che l'uso di una statina generica si rivelerebbe più vantaggioso<sup>72</sup>.

Per pazienti ad alto rischio cardiovascolare, l'uso di ACE-inibitori appare molto efficace in termini di costi in molti paesi, come dimostrano i risultati dello studio HOPE: meno di 10 000\$ per ogni caso evitato nei vari paesi sviluppati dove sono state effettuate le analisi economiche<sup>73</sup>.

In conclusione, la strategia scelta per la gestione del rischio può differire a seconda che si tratti di prospettive individuali o di popolazione. In una prospettiva di popolazione con obiettivo di sostenibilità e di accesso, gli interventi pubblici da preferire sono la riduzione del fumo, dell'apporto di sale e di grassi combinata con la prescrizione di farmaci generici a basso prezzo. Se è considerata una prospettiva individuale i farmaci più recenti e più costosi offrono ulteriori benefici per la salute.

## **B3 Aspetti futuri per il controllo dei fattori di rischio ischemico**

È chiaro che riducendo il livello di ogni fattore di rischio, quali pressione arteriosa e colesterolo LDL, la prognosi può migliorare. Tuttavia non è chiaro quali siano i valori ottimali nella popolazione generale e nell'individuo con malattia. Gli studi futuri sono anche necessari per definire le linee guida nelle diverse presentazioni cliniche: la pressione arteriosa dovrebbe essere abbassata a 140/90 mmHg in pazienti con AOP, o dovrebbe essere ancora più bassa? Tali valori sono validi anche per l'ischemia critica della gamba? C'è una curva a forma di J (un rischio aumentato a valori di pressione molto bassa)? Modificare più fattori di rischio è

almeno tanto vantaggioso quanto modificarne uno solo? Una combinazione terapeutica con diversi farmaci sarà inevitabile. Tuttavia, qual è la compliance dei pazienti che devono seguire tale terapia di associazione? Gli studi futuri dovrebbero chiarire se una “polipillola” (diversi farmaci in una sola pillola) potrà aiutare a ottenere una migliore modificazione dei fattori di rischio. Dovrebbero essere fatti dei calcoli concernenti il rapporto tra i costi della terapia di associazione terapeutica e il cambiamento della prognosi a lungo termine. Il diabete aumenta il rischio cardiovascolare globale; gli attuali obiettivi per abbassare la pressione arteriosa e controllare l’assetto lipidico sono sufficienti per controllare questo rischio? Sono necessari degli studi per dimostrare se la scelta dei farmaci antipertensivi deve essere guidata dalla loro influenza sulla resistenza all’insulina o su altri parametri metabolici. Sta diventando evidente che i processi infiammatori svolgono un ruolo importante nell’aterosclerosi. Non è ancora chiaro se i farmaci che hanno come “target” l’infiammazione cronica (antibiotici) potrebbero aggiungere alla gestione dei fattori di rischio tradizionali un contributo circa il controllo della progressione dell’aterosclerosi.

#### B4 Coesistenza di malattia coronarica

La prevalenza di CAD in pazienti con AOP è alta e aumenta fortemente il rischio di mortalità cardiaca e di morbilità in questi pazienti (vedere sezione A4.1)<sup>4,26</sup>. Quindi tutti i pazienti con AOP dovrebbero essere considerati ad alto rischio per CAD clinicamente significativa, per la quale esistono diverse linee guida<sup>74,75</sup>. I pazienti dovrebbero essere quindi valutati per evidenziare la CAD.

La decisione di trattare una CAD coesistente dovrebbe basarsi sulle attuali terapie standard e i pazienti che hanno sintomi instabili (sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco) dovrebbero consultare un cardiologo per un’appropriata diagnosi e terapia. Per i pazienti con CAD stabile, il trattamento dovrebbe essere guidato dalla severità dei sintomi e dalle condizioni di comorbilità. Molti pazienti con gravi sintomi cardiaci richiederanno angiografia coronarica per determinare il mezzo più appropriato per la rivascolarizzazione<sup>76</sup>. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere un’appropriata terapia medica per il trattamento dei sintomi e dei fattori di rischio aterosclerotici.

Gli score di valutazione cardiaca possono essere utili riguardo a pazienti che devono essere considerati per la rivascolarizzazione periferica. Nei pazienti con score ad alto rischio, le attuali linee guida raccomandano una valutazione del paziente per una possibile rivascolarizzazione coronarica. Tuttavia, nello studio Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP), la rivascolarizzazione coronarica non ha ridotto la mortalità globale o l’infarto miocardico perioperatorio in pazienti con malattia vascolare periferica che sono stati considerati ad alto rischio per complicanze periopera-

torie e che avevano una CAD significativa<sup>77</sup>. Inoltre, i pazienti che hanno subito una rivascolarizzazione coronarica hanno più tempo per un intervento vascolare rispetto a pazienti che non lo hanno effettuato. Pertanto, la strategia di una rivascolarizzazione coronarica precedente all’intervento di chirurgia vascolare non dovrebbe essere perseguita.

Nella maggior parte dei pazienti l’uso perioperatorio di agenti betabloccanti è associato a un ridotto rischio cardiovascolare. Recenti studi hanno mostrato che i betabloccanti come il bisoprololo riducono significativamente il rischio di eventi cardiovascolari durante l’intervento chirurgico e dopo<sup>78,79</sup>. Oltre il controllo dei sintomi di ischemia miocardica, il trattamento con betabloccanti influenza favorevolmente la prognosi di questi pazienti<sup>80</sup>.

#### B5 Coesistenza di malattia carotidea

Anche la prevalenza di malattia carotidea in pazienti con AOP è alta e i pazienti con AOP hanno un rischio aumentato di eventi cerebrovascolari. La valutazione della circolazione carotidea dovrebbe essere indicata sulla base di una storia di attacco ischemico transitorio o ictus. Ulteriori valutazioni e l’indicazione a un intervento di rivascolarizzazione dovrebbero basarsi sulle attuali linee guida<sup>81,82</sup>.

##### **Raccomandazione 7.** *Trattamento della malattia coronarica (CAD) in pazienti con malattia vascolare periferica*

- Pazienti con evidenza clinica di CAD (angina, insufficienza cardiaca congestizia) dovrebbero essere valutati e gestiti secondo le linee guida attuali [C].
- I pazienti con AOP e indicazione a chirurgia vascolare possono essere sottoposti a ulteriore stratificazione del rischio e quelli ad alto rischio devono essere gestiti in base alle attuali linee guida per la rivascolarizzazione coronarica [C].
- La rivascolarizzazione coronarica di routine in previsione dell’intervento vascolare non è raccomandata [A].

##### **Raccomandazione 8.** *Uso di agenti betabloccanti prima dell’intervento di chirurgia vascolare*

- In assenza di controindicazioni, i betabloccanti dovrebbero essere somministrati perioperatoriamente a pazienti con AOP che devono essere sottoposti a intervento di chirurgia vascolare al fine di ridurre la morbilità e la mortalità cardiaca [A].

**Raccomandazione 9.** *Trattamento della malattia carotidea in pazienti con arteriopatia periferica (AOP)*

- Il trattamento della malattia carotidea sintomatica in pazienti con AOP dovrebbe essere basato sulle attuali linee guida [C].

## B6 Coesistenza di malattia renale

I pazienti con AOP sono a rischio aumentato di ipertensione renovascolare. Il trattamento del paziente con AOP e malattia renale aterosclerotica è incentrato sul controllo dell'ipertensione e sulla conservazione della funzione renale. In tali casi, la valutazione e il trattamento dovrebbero essere basati sulle attuali linee guida<sup>5,83,84</sup>.

Questi pazienti dovrebbero essere valutati da uno specialista dell'area cardiovascolare.

**Raccomandazione 10.** *Trattamento della malattia renale nei pazienti con arteriopatia periferica (AOP)*

- Qualora si sospetti in pazienti con AOP una malattia dell'arteria renale evidenziata da ipertensione scarsamente controllata o da insufficienza renale, i pazienti dovrebbero essere trattati in accordo alle attuali linee guida ed essere valutati da uno specialista dell'area cardiovascolare [C].

## SEZIONE C

### CLAUDICATIO INTERMITTENS

## C1 Caratterizzazione dei pazienti

### **C1.1 Definizione della claudicatio intermittens e dei sintomi alla gamba nell'arteriopatia periferica**

La maggior parte dei pazienti con AOP hanno limitate prestazioni fisiche e abilità di camminare. Di conseguenza, l'AOP è associata a ridotta funzione fisica e qualità di vita. In pazienti con AOP, il sintomo classico è la CI, che è un dolore muscolare agli arti inferiori riproducibile con l'esercizio e alleviato dal riposo entro 10 min. I pazienti possono descrivere affaticamento muscolare, dolore o crampi da sforzo che sono alleviati dal riposo. I sintomi sono più comunemente localizzati al polpaccio, ma possono anche interessare la coscia o i glutei. Una tipica claudicatio si verifica in un massimo di un terzo di tutti i pazienti con AOP. Significativamente, i pazienti senza claudicatio classica han-

no limitazioni nel camminare che possono essere associate a sintomi atipici o ad assenza di essi<sup>85</sup>. Sintomi tipici di claudicatio possono non verificarsi nei pazienti che hanno comorbilità che impediscono attività sufficiente a produrre sintomi all'arto (IC congestizia, malattia polmonare grave, malattia muscolo-scheletrica) o in pazienti che sono così decondizionati da non effettuare esercizio fisico. Pertanto, i pazienti sospettati di avere AOP dovrebbero essere interrogati circa le limitazioni che accusano durante l'esercizio che coinvolga gli arti inferiori e che limiti la loro capacità di camminare.

L'AOP è causata da aterosclerosi che conduce a stenosi arteriosa ed occlusione dei vasi principali che riforniscono le estremità inferiori. I pazienti con CI hanno normale flusso sanguigno a riposo (e, quindi, non hanno sintomi a riposo). Con l'esercizio, lesioni occlusive dei vasi che irrorano i muscoli della gamba limitano l'incremento del flusso sanguigno, determinando una mancata corrispondenza tra apporto di ossigeno e domanda metabolica muscolare, che è associata con i sintomi di claudicatio. Anomalie metaboliche acquisite ai muscoli delle estremità inferiori possono contribuire a ridurre le prestazioni fisiche nei pazienti con AOP.

### **C1.2 Diagnosi differenziale**

La Tabella C1 mostra la diagnosi differenziale della CI; la Tabella C2 mostra le potenziali cause di lesioni occlusive delle arterie degli arti inferiori che possono causare claudicatio.

### **C1.3 Esame obiettivo**

L'esame obiettivo dovrebbe valutare il sistema circolatorio nel suo complesso. Le componenti chiave dell'esame generale includono la misurazione della pressione arteriosa in entrambe le braccia, la valutazione di soffi cardiaci, ritmo di galoppo o aritmie, e la palpazione per ricercare un aneurisma dell'aorta addominale (che, tuttavia, non lo esclude). Aspetti meno specifici dell'esame obiettivo per AOP includono i cambiamenti di colore e di temperatura della cute dei piedi, l'atrofia muscolare dovuta all'inabilità all'esercizio, crescita dei peli ridotta e lenta crescita delle unghie. La presenza di soffi alla carotide, all'aorta o alla femorale possono nascere da turbolenze e suggerisce un'arteriopatia significativa. Tuttavia, l'assenza di un soffio non esclude la malattia arteriosa.

La valutazione specifica dei vasi periferici richiede la palpazione dei polsi delle arterie carotide, brachiale, radiale, ulnare, femorale, poplitea, pedidia dorsale e tibiale posteriore. L'arteria tibiale posteriore è palpata al malleolo mediale. In un piccolo numero di adulti sani, la pulsazione della pedidia dorsale, sul dorso del piede, può essere assente a causa di una diramazione dell'arteria tibiale anteriore a livello della caviglia. In questa situazione il polso della tibiale anteriore può essere rilevato e valutato alla caviglia. Inoltre, il ramo terminale dell'arteria peroneale può essere palpato al

**Tabella C1.** Diagnosi differenziale di claudicatio intermittens (CI).

Condizione	Localizzazione	Prevalenza	Caratteristiche	Effetti dell'esercizio	Effetti del riposo	Effetti della posizione	Altre caratteristiche
CI polpaccio	Muscoli polpaccio	3-5% della popolazione adulta	Crampi o dolore	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Sintomi atipici dopo esercizio
CI coscia e glutei	Glutei, anca, coscia	Rara	Crampi o dolore	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Impotenza Normale polso pedidio con stenosi iliaca isolata
CI piede	Arco plantare	Rara	Dolore intenso durante esercizio	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Può anche manifestarsi come parestesia
Sindrome compartimentale	Muscoli polpaccio	Rara	Dolore acuto persistente	Dopo ripetuto esercizio	Regredisce molto lentamente	Sollievo con l'elevazione	Tipica degli atleti molto muscolosi
Claudicatio venosa	Tutta la gamba, peggiore al polpaccio	Rara	Dolore acuto persistente	Dopo una camminata	Regredisce lentamente	Sollievo accelerato con l'elevazione	Storia di trombosi femoro-iliaca, segni di congestione venosa, edema
Compressione della radice nervosa	Irradiazione lungo la gamba	Comune	Dolore lancinante	Causata dalla posizione seduta, eretta o dalla camminata	Spesso presente a riposo	Migliora con il cambio della posizione	Storia di mal di schiena Peggiora in posizione seduta Sollievo in posizione supina o seduta
Cisti di Baker	Dietro al ginocchio, polpaccio basso	Rara	Gonfiore, flaccidità	Con l'esercizio	Presente a riposo	Nessuno	Non intermittente
Artrite dell'anca	Anca laterale, coscia	Comune	Crampi o dolore	Dopo livelli variabili di esercizio	Sollievo non immediato	Migliora indipendentemente dal peso	Sintomi variabili Storia degenerativa di artrite
Stenosi spinale	Spesso entrambi i glutei, gamba posteriore	Comune	Dolore e stanchezza	Può imitare la CI	Sollievo variabile, ma con tempi lunghi	Sollievo con flessione della colonna lombare	Peggiora in posizione eretta e con distensione della colonna
Artrite piede/caviglia	Caviglia, arco plantare	Comune	Dolore	Dopo livelli variabili di esercizio	Sollievo non immediato	Può migliorare indipendentemente dal peso	Variabile, correlata al grado di attività e presente a riposo

**Tabella C2.** Potenziali cause di lesioni occlusive delle arterie degli arti inferiori che possono causare claudicatio.

Aterosclerosi (arteriopatia periferica)
Arterite
Coartazione dell'aorta congenita o acquisita
Endofibrosi dell'arteria iliaca esterna (sindrome dell'arteria iliaca nei ciclisti)
Displasia fibromuscolare
Embolia periferica
Aneurisma popliteo (associato a tromboembolia)
Cisti avventiziale dell'arteria poplitea
Intrappolamento dell'arteria poplitea
Tumori vascolari primari
Pseudoxantoma elasticum
Pregresso trauma o danno da irradiazione
Malattia di Takayasu
Tromboangioite obliterante (morbo di Buerger)
Trombosi di un'arteria sciatica persistente

malleolo laterale. Per semplicità, le pulsazioni possono essere classificate da 0 (assente), 1 (diminuita) e 2 (normale). Una pulsazione rilevante alla femorale o alla poplitea dovrebbe sollevare il sospetto di un aneurisma. Una diminuita o assente pulsazione femorale suggerisce un'occlusione dell'asse aorto-iliaco, che riduce il flusso all'arto. Al contrario, una normale pulsazione femorale con assenza di pulsazione al piede, suggerisce una significativa arteriopatia obliterante nella gamba con afflusso preservato. Le pulsazioni dovrebbero essere valutate in entrambe le gambe e le anomalie delle pulsazioni correlate con sintomi alla gamba in modo da determinare il lato interessato dalla malattia.

**Raccomandazione 11.** *Anamnesi ed esame obiettivo in pazienti con sospetta arteriopatia periferica (AOP)*

- Individui con fattori di rischio per AOP, sintomi all'arto da sforzo o ridotta funzione dell'arto dovrebbero sottoporsi a valutazione della storia vascolare per valutare i sintomi di claudicatio o altri sintomi che limitano la capacità di camminare [B].
- I pazienti a rischio per AOP o i pazienti con ridotta funzione dell'arto dovrebbero ricevere una valutazione dei polsi vascolari periferici [B].
- I pazienti con storia o esame suggestivi di AOP dovrebbero essere valutati mediante test obiettivi, incluso l'ABI [B].

I pazienti con un'occlusione isolata di un ramo dell'iliaca interna (ipogastrica) possono avere pulsazioni femorali e pedie normali a riposo e dopo esercizio, ma claudicatio alle natiche (e impotenza nei maschi). Sintomi simili possono verificarsi in pazienti con ste-

nosi dell'arteria iliaca comune o esterna. Questi pazienti possono anche avere normale pulsazione a riposo, ma perdita della pulsazione pedidia dopo esercizio. La perdita della pulsazione pedidia coincide con un calo di pressione alla caviglia dovuto all'incapacità dei grandi vasi (in presenza di malattia occlusiva) di fornire un flusso sufficiente per mantenere la pressione distale con vasodilatazione muscolare durante l'esercizio.

Nonostante l'utilità della valutazione dei polsi, il riscontro di assenza di pulsazione pedidia tende a sovra-diagnosticare l'AOP, mentre se il sintomo della claudicatio classica è usato per identificare l'AOP, esso tende a sottodiagnosticare l'AOP<sup>86</sup>. Quindi, in pazienti con AOP sospetta, la diagnosi di AOP deve essere confermata con test non invasivi usando l'ABI o altre tecniche emodinamiche o di imaging descritti di seguito.

## C2 Diagnosi e valutazione dei pazienti con arteriopatia periferica

### C2.1 Misurazioni della pressione alla caviglia (indice caviglia-braccio)

La misurazione della pressione alla caviglia è divenuta una parte standard della valutazione iniziale dei pazienti con sospetta AOP. Un metodo comune di misurazione utilizza uno sfigmomanometro a bracciale di 10-12 cm posto al di sopra della caviglia e uno strumento Doppler usato per misurare la pressione sistolica della tibiale posteriore e della pedidia dorsale di ciascuna gamba. Queste pressioni sono poi rapportate alle pressioni brachiali di ciascun braccio per formare l'ABI. La gamba-indice è considerata la gamba con ABI più basso.

L'ABI fornisce informazioni considerevoli. Un ABI ridotto in pazienti sintomatici conferma l'esistenza di malattia vascolare occlusiva emodinamicamente significativa nel distretto compreso tra cuore e caviglia, un più basso ABI indica una maggiore severità emodinamica della malattia occlusiva. L'ABI può servire come ausilio nella diagnosi differenziale in quei pazienti che presentano dolore alla gamba connesso all'esercizio da cause non vascolari che avranno una normale pressione alla caviglia a riposo e dopo esercizio. Nei pazienti con AOP che non hanno claudicatio classica (sono asintomatici o hanno sintomi atipici) un ABI ridotto è associato fortemente a ridotta funzione dell'arto. Questo è definito da una ridotta velocità di cammino o una più breve distanza percorsa al test dei 6 min. Da una prospettiva sistemica, un ABI ridotto è un potente predittore di rischio di eventi cardiovascolari futuri, come discusso nella sezione B1.1. Questo rischio è correlato al grado di riduzione dell'ABI (un ABI più basso predice un rischio più alto) ed è indipendente dagli altri fattori di rischio standard. L'ABI quindi ha il potenziale di provvedere ad una stratificazione addizionale del rischio in pazienti con rischio,

secondo la carta di Framingham, del 10-20% a 10 anni; in questi casi il riscontro di un ABI anormale potrebbe spostare il paziente verso un livello di rischio più alto che necessita di prevenzione secondaria, mentre un ABI normale potrebbe abbassare la stima del rischio indicando la necessità di una prevenzione primaria (Figura B1).

L'ABI dovrebbe diventare una misurazione di routine nella pratica della medicina di base. Usato in questo contesto come screening dei pazienti di 50-69 anni che sono anche diabetici o fumatori o come screening di tutte le persone di età >70 anni ha evidenziato una prevalenza di AOP del 29%. La riproducibilità dell'ABI varia in letteratura, ma è abbastanza significativo che si rilevi una variazione di 0.15 in una misurazione isolata in una visita standard perché sia considerata clinicamente rilevante, o >0.10 se associata ad un cambiamento di stato clinico. Punto tipico di cut-off per la diagnosi di AOP è un ABI ≤0.90 a riposo. Il valore di un ABI ridotto è così riassunto:

- conferma la diagnosi di AOP,
- rileva AOP significativa in soggetti asintomatici (sedentari),
- è usato nella diagnosi differenziale di sintomi alla gamba per identificare un'eziologia vascolare,
- identifica i pazienti con ridotta funzione dell'arto (incapacità a percorrere una determinata distanza o di camminare alla velocità usuale),
- fornisce informazioni chiave sulla prognosi a lungo termine, con un ABI ≤ 0,90 associato ad un rischio 3-6 volte maggiore di mortalità cardiovascolare,
- fornisce un'ulteriore stratificazione del rischio, indicando un ABI più basso una prognosi peggiore,
- si associa fortemente a malattia coronarica e cerebrale,
- può essere utilizzato per un'ulteriore stratificazione del rischio in pazienti con rischio secondo lo score di Framingham tra il 10 e il 20%.

**Raccomandazione 12.** *Raccomandazioni per lo screening dell'indice caviglia-braccio (ABI) per rilevare l'arteriopatia periferica nel singolo paziente*

Un ABI dovrebbe essere misurato in:

- Tutti i pazienti che hanno sintomi da sforzo alla gamba [B].
- Tutti i pazienti di 50-69 anni che hanno fattori di rischio cardiovascolare (particolarmente diabete o fumo) [B].
- Tutti i pazienti di età ≥70 anni indipendentemente dagli altri fattori di rischio [B].
- Tutti i pazienti con Framingham risk score del 10-20% [C].

In alcuni pazienti con diabete, insufficienza renale o altre malattie che causano calcificazioni vascolari i va-

si tibiali alla caviglia diventano non comprimibili. Questo porta ad una falsa elevazione della pressione alla caviglia. Questi pazienti tipicamente hanno un ABI >1.40 ed in alcuni di questi pazienti, il segnale Doppler alla caviglia non può essere oblitterato spesso anche con una pressione del manicotto di 300 mmHg. In questi pazienti ulteriori test diagnostici non invasivi dovrebbero essere eseguiti per valutare se il paziente ha un'AOP. Test alternativi includono la misurazione della pressione arteriosa all'alluce, registrazione del volume di polso, pulsossimetria o imaging vascolare (più comunemente con eco-Doppler). Quando uno di questi test è anormale può essere fatta diagnosi di AOP attendibilmente.

### **C2.2 Test ergometrico per stabilire la diagnosi di arteriopatia periferica**

Come discusso prima, i pazienti con claudicatio che presentano una stenosi iliaca isolata possono non avere alcun calo della pressione al di là della stenosi a riposo e, quindi, un normale ABI a riposo. Tuttavia, l'aumentata velocità di flusso indotta dall'esercizio potrà rendere tali lesioni emodinamicamente significative. A queste condizioni l'esercizio indurrà una riduzione dell'ABI che può essere rilevato nell'immediato periodo di recupero e quindi far porre la diagnosi di AOP. La procedura richiede una misurazione iniziale dell'ABI a riposo. Al paziente viene poi chiesto di camminare [tipicamente su un treadmill a 3.2 km/h (2 mph), con una inclinazione del 10-12%] fino a quando si verifica dolore di claudicatio (o fino a un massimo di 5 min); successivamente, la pressione alla caviglia viene nuovamente misurata. Una riduzione dell'ABI del 15-20% è diagnostica di AOP. Se non è disponibile un treadmill l'esercizio può essere effettuato salendo i gradini o percorrendo il corridoio.

### **C2.3 Test alternativi in pazienti che non possono eseguire il test al treadmill**

Ad alcuni gruppi di pazienti non dovrebbe essere richiesto il treadmill test, inclusi quelli che hanno stenosi aortica severa, ipertensione non controllata o pazienti con altre comorbilità che limitano l'esercizio, includendo l'insufficienza cardiaca congestizia avanzata o la malattia polmonare ostruttiva<sup>87</sup>.

I pazienti che non possono eseguire l'esercizio su tappeto possono essere testati con un'attiva flessione plantare del piede. Essa ha dimostrato un'eccellente correlazione con il treadmill test e potrebbe essere considerata una valida alternativa a questo. Una seconda alternativa consiste nel gonfiare un manicotto a livello della coscia ben al di sopra della pressione sistolica per 3-5 min, producendo un analogo grado di iperemia reattiva. La riduzione della pressione alla caviglia nei 30 s dopo lo sgonfiaggio del bracciale corrisponde approssimativamente a quella osservata 1 min dopo l'insorgenza della claudicatio sul tappeto.

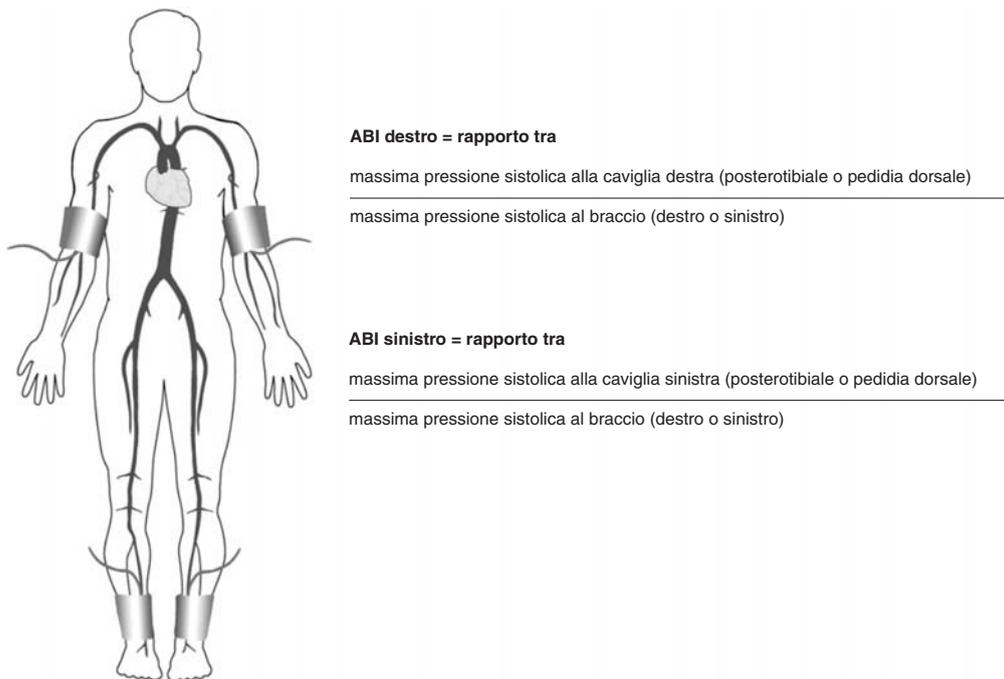


Figura C1. Misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI).

Purtroppo molti pazienti non tollerano il dolore associato con tale grado e durata di insufflazione del mannicotto, e nei moderni laboratori vascolari esso è eseguito raramente.

La discussione di ulteriori test diagnostici per stabilire la diagnosi di AOP si trova nella sezione G.

La Figura C2 mostra un algoritmo per la diagnosi di AOP.

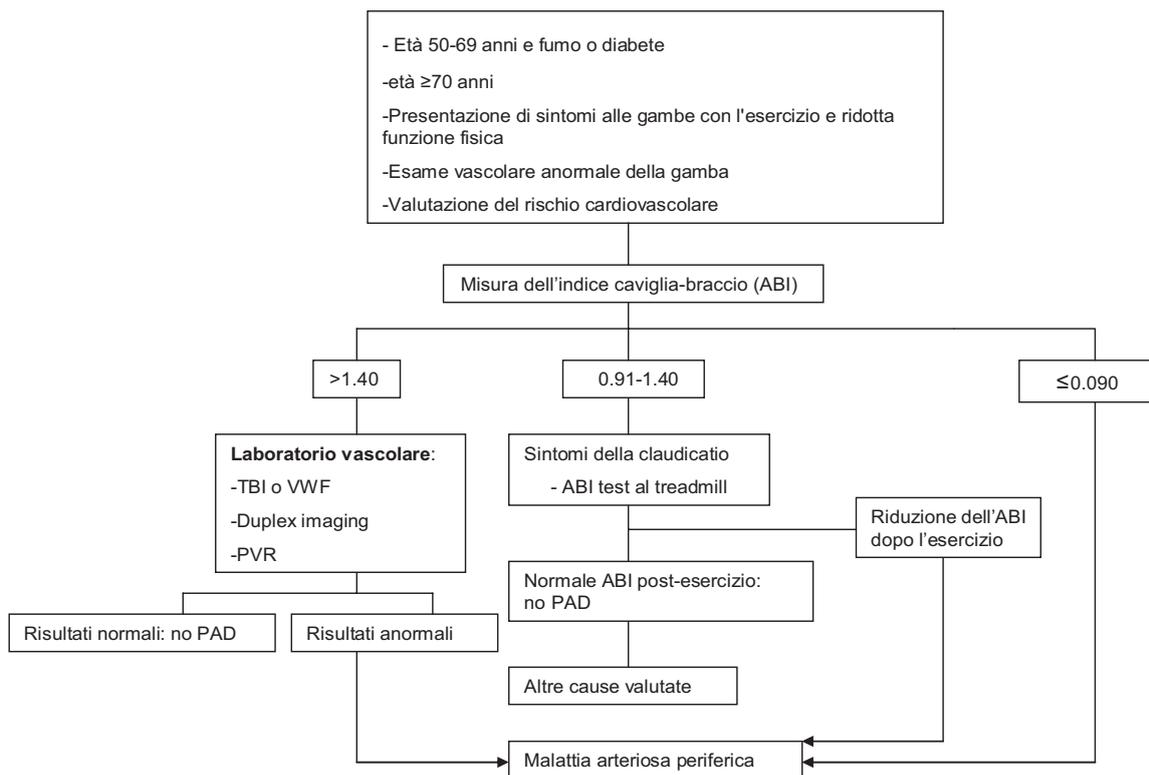


Figura C2. Algoritmo per la diagnosi di arteriopatia periferica (AOP). PVR = valutazione del volume del polso; TBI = indice alluce-braccio; VWF = morfologia dell'onda sfingica. Riprodotta con il permesso da Hiatt (N Engl J Med 2001; 44: 1608-21).

**Raccomandazione 13.** *Determinanti del successo del trattamento della claudicatio intermittens*

L'accertamento degli outcome riguardanti il paziente (includenti una storia focalizzata sul cambiamento dei sintomi) è il punto più importante; tuttavia, se sono richieste misurazioni quantitative possono essere usate le seguenti:

1. le misure obiettive includono un aumento nella capacità dell'esercizio massimale al treadmill [B].
2. le misure riguardanti il paziente includerebbero un questionario sul miglioramento dello stato di salute specifico della malattia; o un questionario generico sullo stato di salute relativo alla capacità fisica [B].

### **C3 Valutazione del trattamento della claudicatio intermittens nella pratica clinica**

La CI è una forma di AOP che limita profondamente la capacità del paziente di camminare e di conseguenza è associata ad una ridotta performance fisica. Questa riduzione nella performance fisica può essere facilmente quantificata mediante il treadmill test che valuta il tempo di insorgenza del dolore di claudicatio (insorgenza di claudicatio) e il tempo massimo di cammino. Il treadmill test consente inoltre al medico di stabilire se l'esercizio determina l'insorgenza di un dolore tipico di claudicatio o di altri sintomi che limitano l'esercizio. Questa valutazione può anche guidare la terapia, perché se la claudicatio non è il principale sintomo che limita l'esercizio fisico allora non sono indicate terapie specifiche per la claudicatio. Una volta stabilito che la claudicatio è il sintomo principale che limita l'esercizio, allora il principale obiettivo terapeutico diviene quello di alleviare i sintomi durante la deambulazione, migliorare la performance fisica e le attività sociali. Un trattamento appropriato della claudicatio deve affrontare la disabilità dell'arto inferiore e il coinvolgimento sistemico della malattia. Idealmente, il trattamento darà luogo a un miglioramento della condizione vascolare di entrambi gli arti inferiori e ridurrà il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Nei trial clinici sulla terapia della claudicatio, l'endpoint primario è di solito il tempo/distanza massimi di cammino percorso al treadmill o il tempo/distanza per l'insorgenza di claudicatio<sup>88</sup>. Gli stessi parametri possono essere utilizzati per determinare i benefici clinici della terapia nel singolo paziente. In aggiunta, modifiche del Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36) o del Walking Impairment Questionnaire (WIQ) servono come misure paziente-specifiche per valutare l'effetto del trattamento. Una valutazione completa dei risultati del trattamento nel claudicante richiede inoltre l'uso di parametri sia clinici che paziente-specifici.

### **C4 Trattamento della claudicatio intermittens**

#### **C4.1 La strategia complessiva e il trattamento di base per la claudicatio intermittens**

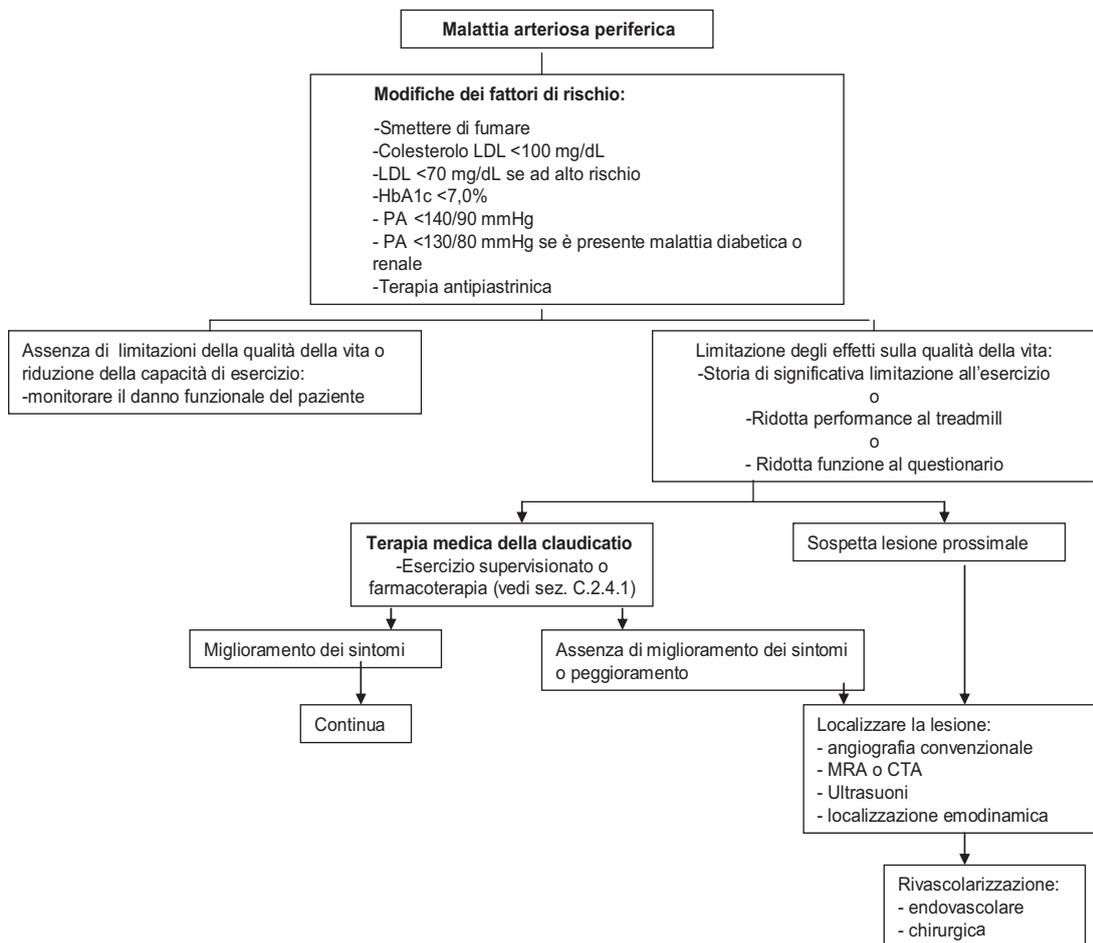
##### **C4.1.1 La strategia complessiva**

I pazienti con claudicatio hanno un'ischemia reversibile del muscolo mentre camminano, caratterizzata da crampi e ischemia nel muscolo affetto. Questi sintomi danno luogo ad una limitazione severa durante la performance dell'esercizio e nell'abilità di camminare. La limitazione all'esercizio è associata a una marcata riduzione della distanza percorsa, della velocità di cammino e della funzione globale. I pazienti con claudicatio sono limitati fisicamente e, perciò, lo scopo del trattamento è alleviare i sintomi, migliorare la performance dell'esercizio e le capacità funzionali quotidiane. L'approccio iniziale al trattamento dei sintomi dell'arto dovrebbe focalizzarsi su un esercizio strutturato e, in pazienti selezionati, sulla farmacoterapia per trattare la limitazione all'esercizio della claudicatio (la modifica dei fattori di rischio e la terapia antiplastrinica sono indicate per diminuire il rischio di eventi cardiovascolari e migliorare la sopravvivenza). La mancata risposta all'esercizio e/o alla farmacoterapia condurrebbe al livello decisionale successivo che consiste nel considerare la rivascularizzazione dell'arto. Tuttavia, nei pazienti in cui è sospetta una lesione prossimale (claudicatio a livello delle natiche, e ridotto o assente polso femorale) il paziente potrebbe essere considerato per la rivascularizzazione senza essere sottoposto prima ad un'intensa terapia medica. La strategia complessiva è sintetizzata nella Figura C3.

##### **C4.1.2 La riabilitazione all'esercizio**

Nei pazienti con claudicatio, c'è una quantità considerevole di evidenze a sostegno dei benefici clinici di un programma di esercizio sorvegliato nel migliorare l'esecuzione dell'esercizio e l'abilità a camminare. Questo punto è stato completamente rivisto, sia in termini di meccanismo dell'effetto dell'allenamento, che nelle linee guida pratiche per il programma di esercizio<sup>89,90</sup>. Alcuni studi hanno suggerito che è necessaria una supervisione di un certo livello per realizzare risultati ottimali (le raccomandazioni generiche non ben strutturate date dal medico pare non diano luogo ad alcun beneficio clinico). Negli studi prospettici basati sull'esercizio controllato condotto per 3 mesi o più, ci sono chiari aumenti nella performance dell'esercizio al treadmill e una diminuzione della gravità del dolore da claudicatio durante l'esercizio<sup>91</sup>.

I predittori della risposta al programma di allenamento includono il raggiungimento di un alto livello di dolore da claudicatio durante le sedute di allenamento e 6 mesi o più di allenamento formale e passeggiate (rispetto alle altre modalità di allenamento). Il training al treadmill si è dimostrato più efficace di un training intensivo o di modalità di training combinate. Tuttavia,



**Figura C3.** *Trattamento strategico complessivo dell'arteriopatia periferica. CTA = angio-tomografia; HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicosilata; LDL = lipoproteine a bassa densità; MRA = angio-risonanza; PA = pressione arteriosa. Riprodotta con il permesso di Hiatt (N Engl J Med 2001; 44: 1608-21).*

differenti modalità di allenamento all'esercizio sono state utilizzate includendo un esercizio al cicloergometro degli arti superiori che è associato a una risposta al training. I meccanismi di risposta all'esercizio di training sono stati esaminati preventivamente ed includono miglioramenti dell'efficienza nel camminare, della funzione endoteliale e adattamenti metabolici del muscolo scheletrico<sup>90</sup>.

La prescrizione dell'esercizio dovrebbe essere basata su sessioni di esercizio che vengono svolte 3 volte la settimana, cominciando con 30 min di training, aumentando poi approssimativamente le sessioni ad 1 ora. Durante la sessione di training, l'esercizio al treadmill è compiuto ad una velocità e inclinazione tali da indurre la claudicatio entro 3-5 min. Il paziente deve smettere di camminare quando il dolore da claudicatio è considerato moderato (si verificherà una risposta al training meno ottimale quando il paziente si fermerà all'inizio della claudicatio). Il paziente allora dovrebbe riposarsi finché la claudicatio non sia diminuita, dopodiché il paziente dovrebbe riprendere a camminare fino a quando il dolore della claudicatio moderata si ripresenti. Questo ciclo di esercizio e riposo dovrebbe essere di almeno 35 min all'inizio del programma ed aumentare

a 50 min quando il paziente si sente meglio con le sessioni di esercizio (ma evitando sempre la fatica eccessiva e il disagio alla gamba). Nelle visite successive, la velocità o l'inclinazione del treadmill vengono aumentati se il paziente è capace di camminare per 10 min o più ad un carico di lavoro più basso senza arrivare al dolore moderato da claudicatio. Sia la velocità che l'inclinazione, possono essere aumentati, ma in particolare l'aumento dell'inclinazione è raccomandato se il paziente può già camminare a 2 mph (3.2 km/h). Un ulteriore obiettivo del programma è aumentare la velocità di cammino del paziente al di sopra di 3.0 mph (4.8 km/h) rispetto alla velocità media di cammino del paziente con AOP che è di 1.5-2.0 mph (approssimativamente 2.4-3.2 km/h).

Molti pazienti possono avere controindicazioni all'esercizio (severa CAD, limitazioni muscolo-scheletriche o danni neurologici). Altri pazienti possono non essere disposti a partecipare alle sessioni supervisionate se vivono molto lontano dalla sede dove si effettua l'esercizio, se un programma adatto di riabilitazione non è disponibile nella loro zona, o se le spese a cui sono esposti sono troppo alte. La prevalenza di controindicazioni ad un programma di esercizio varia dal 9 al

34% secondo la popolazione studiata. La limitazione maggiore all'esercizio riabilitativo è la scarsa disponibilità di assegnare i pazienti ad un programma sorvegliato. Sebbene la terapia fisica sia di efficacia provata, alcuni pazienti non vogliono continuare con un programma di esercizio per mantenere il beneficio. In aggiunta, un programma di esercizio per la claudicatio, in un paziente con diabete che ha neuropatia distale severa, può aggravare lesioni al piede in assenza di una calzatura appropriata.

**Raccomandazione 14.** *L'esercizio-terapia nella claudicatio intermittens*

- L'esercizio sorvegliato dovrebbe essere reso disponibile come parte del trattamento iniziale per tutti i pazienti con AOP [A].
- I programmi più efficaci impiegano esercizi al treadmill o percorsi di camminata che sono di intensità sufficiente per indurre la claudicatio, seguiti dal riposo, nel corso di una sessione di 30-60 min. Le sessioni di esercizio sono tipicamente svolte 3 volte alla settimana per 3 mesi [A].

**C4.2 La farmacoterapia per la claudicatio intermittens**

I pazienti con CI dovrebbero tutti ricevere farmaci e modificazioni dello stile di vita per correggere i loro fattori di rischio cardiovascolare e trattare le comorbidità al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari (l'infarto miocardico, l'ictus e la morte) connessi all'aterosclerosi. Tuttavia, questo approccio tipicamente non offre una riduzione significativa o l'eliminazione dei sintomi della claudicatio. La terapia farmacologica della claudicatio prevede, per il sollievo dei sintomi, farmaci diversi rispetto a quelli utilizzati per la riduzione del rischio (un'eccezione può essere la terapia ipocolesterolemizzante). Diverse categorie di farmaci sono state ad ogni modo proposte per il sollievo dei sintomi, con livelli diversi di evidenza a supporto del loro uso. Non tutti i farmaci presentati in questa sezione sono universalmente disponibili; così il ricorso a certi agenti può essere limitato in alcuni paesi. Infine, le opzioni terapeutiche attuali non offrono lo stesso grado di beneficio di un programma di esercizio sorvegliato o di una rivascolarizzazione efficace.

**C4.2.1 I farmaci con evidenza di utilità clinica nella claudicatio**

Da notare che non tutti questi farmaci sono disponibili in ogni paese.

**Cilostazolo.** Il cilostazolo è un inibitore della fosfodiesterasi III con attività vasodilatatrice, metabolica e an-

tipiastrinica. I benefici di questo farmaco sono stati descritti in una metanalisi di sei trial randomizzati e controllati, che includevano 1751 pazienti, 740 che assumevano placebo, 281 cilostazolo 50 mg 2 volte al giorno (bid) e 730 cilostazolo 100 mg bid. I 73 pazienti che avevano assunto cilostazolo 150 mg bid e i 232 trattati con pentossifillina 400 mg 3 volte al giorno (tid) furono esclusi dall'analisi<sup>92</sup>. Questa analisi ha dimostrato il netto beneficio del cilostazolo sul placebo sull'endpoint primario rappresentato dalla performance massima al treadmill, in un range di 50-70 m, in base al tipo di test da sforzo effettuato. Il trattamento con cilostazolo ha avuto anche come risultato un miglioramento complessivo e significativo nella qualità della vita misurato dal WIQ e dallo SF-36. In uno studio che ha paragonato il cilostazolo alla pentossifillina, il cilostazolo era più efficace<sup>93</sup>. Gli effetti collaterali includevano mal di testa, diarrea e palpitazioni. Un'analisi complessiva sulla sopravvivenza dei 2702 pazienti ha rivelato che la percentuale di eventi cardiovascolari gravi e di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause erano simili tra i gruppi con trattati con farmaci e placebo<sup>94</sup>. Tuttavia, dal momento che il farmaco è nella classe dei farmaci inibitori della fosfodiesterasi III, non dovrebbe essere dato a pazienti con evidenza di scompenso cardiaco congestizio a causa di un possibile aumento del rischio di mortalità. Questo farmaco ha la migliore evidenza complessiva di beneficio nel trattamento dei pazienti con claudicatio.

**Naftidrofurile.** Il naftidrofurile è stato disponibile per il trattamento della CI per più di 20 anni in molti paesi europei. È un antagonista della 5-idrossitriptamina di tipo 2 e può migliorare il metabolismo del muscolo e ridurre l'aggregazione di eritrociti e piastrine. In una metanalisi di cinque studi che includevano un totale di 888 pazienti con CI, il naftidrofurile ha aumentato la distanza di cammino libero dal dolore del 26% paragonata al placebo ( $p < 0.003$ )<sup>95</sup>. Risultati simili, che mostrano benefici nello svolgimento dell'esercizio al treadmill e sulla qualità della vita, furono confermati in tre recenti studi su 1100 pazienti seguiti per 6-12 mesi<sup>96-98</sup>. In tutti e tre gli studi è stata somministrata la stessa dose di 600 mg/die. Gli effetti collaterali erano minori e non differenti dal placebo; il più delle volte gli effetti collaterali che si verificavano nei diversi studi erano lievi disturbi gastrointestinali.

**C4.2.2 Farmaci con evidenza in supporto dell'utilità clinica nella claudicatio**

**La carnitina e la propionil-L-carnitina.** I pazienti con malattia arteriosa periferica sviluppano alterazioni metaboliche nei muscoli scheletrici degli arti inferiori. Così la claudicatio non è semplicemente il risultato di un ridotto flusso ematico, ma le alterazioni del metabolismo del muscolo scheletrico sono parte della fisiopatologia della malattia. La L-carnitina e la propionil-

L-carnitina interagiscono con il metabolismo ossidativo del muscolo scheletrico; questi farmaci sono associati ad un' aumentata performance durante l' esercizio al treadmill. La propionil-L-carnitina era più efficace della L-carnitina nel migliorare la distanza di cammino durante l' esercizio al treadmill. In due trial multicentrici con un totale di 730 pazienti, la distanza di cammino iniziale e massima durante l' esercizio al treadmill è migliorata più con propionil-L-carnitina che con placebo<sup>99,100</sup>. Il farmaco ha migliorato anche la qualità della vita e aveva minimi effetti collaterali rispetto al placebo. Ulteriori trial in una vasta popolazione di pazienti con claudicatio saranno necessari per stabilire l' efficacia complessiva e i benefici clinici di questi farmaci.

*I farmaci ipolipemizzanti.* I pazienti con AOP hanno alterazioni metaboliche ed endoteliali secondarie alla loro aterosclerosi, che possono essere migliorate dalla terapia con statine. Ci sono molti studi promettenti che valutano gli effetti delle terapie con statine sulla performance dell' esercizio. Sebbene i risultati siano preliminari, la positività di molti trial suggerisce che sono necessari ulteriori studi<sup>101,102</sup>. Per determinare i benefici clinici di queste evidenze, quali la prevenzione della progressione della malattia oltre che il sollievo dei sintomi, sono in corso degli studi.

#### C4.2.3 Farmaci con insufficiente evidenza di utilità clinica nella claudicatio

*Pentossifillina.* La pentossifillina abbassa i livelli del fibrinogeno, migliora la deformabilità dei globuli rossi e bianchi e riduce così la viscosità del sangue. Mentre i primi trial erano positivi sul miglioramento dell' endpoint dell' esercizio al treadmill, in un secondo tempo alcuni studi dimostrarono che la pentossifillina non era più efficace del placebo nel migliorare la distanza di cammino percorsa al test da sforzo o lo status funzionale stimato dai questionari. Molte metanalisi hanno concluso che il farmaco è associato a modesti aumenti della distanza di cammino percorsa al treadmill rispetto al placebo, ma i benefici clinici complessivi erano discutibili<sup>103-105</sup>. I benefici clinici della pentossifillina nel migliorare la qualità della vita del paziente non sono stati valutati complessivamente. Sebbene la tollerabilità del farmaco sia accettabile, non vi sono database ampi riguardo alla sicurezza della pentossifillina.

*Emodiluizione isovolemica.* L' emodiluizione isovolemica è stata presa in considerazione per il trattamento della claudicatio, presumibilmente perché riduce la viscosità del sangue intero, ma è ancora incerto se l' aumento del flusso del sangue compensi la riduzione della capacità del sangue di trasportare l' ossigeno. I trial a sostegno di questa terapia, che è solo di interesse storico, sono insufficienti.

*Agenti antitrombotici.* L' ASA e gli altri agenti antiplastrinici (il clopidogrel) sono importanti nel trattamento a lungo termine di pazienti con AOP per ridurre il loro rischio di eventi cardiovascolari con un' efficacia ben stabilita. Tuttavia, nessuno studio ha mostrato un beneficio dei farmaci antiplastrinici o anticoagulanti nel trattamento della claudicatio<sup>106</sup>.

*Vasodilatatori.* I vasodilatatori arteriosi costituiscono la prima classe di agenti usati per trattare la claudicatio. Alcuni esempi includono farmaci che inibiscono il sistema nervoso simpatico (gli alfabloccanti), vasodilatatori diretti (la papaverina), agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici (il nilidrine), bloccanti dei canali del calcio (la nifedipina) e ACE-inibitori. Questi farmaci non hanno mostrato di avere efficacia clinica in trial randomizzati e controllati<sup>107</sup>. Ci sono molti motivi teorici per i quali i vasodilatatori non possono essere efficaci, includendo l' eventualità che i farmaci vasodilatatori possano creare un fenomeno di furto dilatando vasi in tessuti normalmente perfusi, spostando così la distribuzione del flusso di sangue lontano dai muscoli irrorati da arterie ostruite.

*L-arginina.* La L-arginina ha la capacità di migliorare l' ossido nitrico endotelio-derivato e, così, di migliorare la funzione endoteliale. Uno studio di supplemento nutrizionale con L-arginina ha migliorato il tempo di cammino libero dal dolore ma non il tempo massimo di cammino<sup>108</sup>. Tuttavia, un recente studio sul trattamento con L-arginina nell' infarto miocardico acuto non ha mostrato nessun beneficio clinico ed un eccesso di mortalità<sup>108</sup>. Sarebbero necessari ulteriori studi per determinare se questo trattamento abbia un beneficio e un rischio accettabile.

*Inibitori dell' acil-coenzima A colesterolo acetiltransferasi.* I farmaci in questa classe possono ridurre l' accumulo di colesterolo nella placca arteriosa, modificando così la storia naturale dell' aterosclerosi. Uno studio con avasimibe nella claudicatio non ha dimostrato chiare evidenze di efficacia, ma possibili effetti avversi sui livelli di colesterolo LDL<sup>109</sup>.

*Antagonisti della 5-idrossitriptamina.* La ketanserina è un antagonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>2</sub> della serotonina che abbassa la viscosità ematica e ha anche proprietà vasodilatatrici e antiplastriniche. Trial controllati su questo farmaco non si sono mostrati efficaci nel trattamento della claudicatio<sup>110</sup>. Rilevante è il fatto che il farmaco è stato associato a un rischio aumentato di mortalità in un sottogruppo di pazienti trattati con diuretici, precludendo il suo impiego per qualsiasi indicazione<sup>111</sup>.

AT-1015 è un antagonista selettivo della 5-idrossitriptamina che è studiato a dosaggi multipli nella claudicatio. Il farmaco era inefficace e c' erano problemi di tossicità alle dosi più alte. Pertanto, questo farmaco non può essere raccomandato<sup>112</sup>.

Il sarpogrelato ha mostrato promettenti risultati in 364 pazienti studiati per 32 settimane senza problemi di sicurezza<sup>113</sup>. Ulteriori trial saranno necessari per determinare i benefici complessivi e la sicurezza dei farmaci di questa classe.

**Prostaglandine.** Le prostaglandine sono state usate in diversi studi condotti in pazienti con CLI con un certo successo nella guarigione della ferita e nella preservazione dell'arto. Nei pazienti con claudicatio, la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) è stata meglio studiata. La somministrazione endovenosa di un precursore della PGE<sub>1</sub> ha mostrato effetti positivi sulla performance al treadmill<sup>114</sup>. Molti studi sono stati compiuti con bera-prost orale. Mentre c'era un trial positivo in Europa, c'è n'è stato uno negativo negli Stati Uniti<sup>115,116</sup>. Sebbene la somministrazione endovenosa di PGE<sub>1</sub> possa avere modesti benefici, l'evidenza complessiva non supporta l'uso di questa classe di farmaci nella claudicatio.

**Buflomedil.** Il buflomedil ha effetti alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>-adrenolitici che danno luogo a vasodilatazione. Questo farmaco ha anche effetti antiplastrinici, migliora la deformabilità dei globuli rossi e antagonizza debolmente i canali del calcio. Due studi relativamente piccoli hanno mostrato effetti marginalmente positivi sulla performance al treadmill<sup>117,118</sup>. Tuttavia, preoccupazioni sono state rilevate sul "bias" di pubblicazioni di soli trial positivi. Pertanto, l'evidenza è insufficiente per supportare l'uso di tale agente in questo momento.

**Defibrotide.** Il defibrotide è un polideossiribonucleotide con proprietà antitrombotiche ed emoreologiche. Diversi piccoli studi suggeriscono un beneficio clinico, ma un maggior numero di trial sarebbe necessario per capire meglio i benefici clinici ed alcuni rischi della terapia<sup>119-121</sup>.

**Altri agenti.** Molti studi hanno valutato il ruolo della vitamina E, della terapia chelante, degli acidi grassi omega 3, del ginko-biloba e di una diminuzione dei livelli di omocisteina nel trattamento della claudicatio. Nessuna di queste terapie si è dimostrata efficace.

**Raccomandazione 15.** *La farmacoterapia per i sintomi di claudicatio intermittens*

- Un ciclo di cilostazolo da 3 a 6 mesi dovrebbe essere la terapia farmacologica di prima scelta per il sollievo dei sintomi della claudicatio, sulla scorta dell'evidenza mostrata sia nel miglioramento della performance dell'esercizio al treadmill che della qualità di vita [A].
- Il naftidrofurile può anche essere preso in considerazione per il trattamento dei sintomi della claudicatio [A].

**C5 Trattamenti futuri per la claudicatio**

**I fattori di crescita angiogenetici.** Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e il fattore di crescita dei fibroblasti (bFGF) basale sono agenti mitogeni che stimolano lo sviluppo di nuovi vasi. Quando la proteina bFGF veniva somministrata a livello intra-arterioso, i pazienti con claudicatio avevano un miglioramento nella performance dell'esercizio<sup>122</sup>. Nuove applicazioni rilasciano l'agente come terapia genica mediante un vettore virale per via intramuscolare. Sfortunatamente, gli studi iniziali non hanno mostrato risultati positivi con il VEGF<sup>123</sup>. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per chiarire l'efficacia complessiva e i modi e la frequenza di somministrazione dei fattori angiogenetici nel trattamento della claudicatio.

**SEZIONE D**  
**ISCHEMIA CRONICA CRITICA DEGLI ARTI**

**D1 Nomenclatura e definizioni**

La CLI è una manifestazione dell'AOPAOP che include i pazienti con dolore ischemico cronico tipico a riposo (Tabella D1, classificazioni di Fontaine e Rutherford) o pazienti con lesioni ischemiche trofiche, ulcere o gangrena. Il termine CLI dovrebbe essere usato solamente per i pazienti con malattia ischemica cro-

**Tabella D1.** Classificazione dell'arteriopatia periferica: stadiazione di Fontaine e classificazione di Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
I	Asintomatico	0	0	Asintomatico
IIa	Claudicatio lieve	I	1	Claudicatio lieve
IIb	Claudicatio moderata-severa	I	2	Claudicatio moderata
		I	3	Claudicatio severa
III	Dolore ischemico a riposo	II	4	Dolore ischemico a riposo
IV	Ulcere o gangrena	III	5	Minore perdita tissutale
		III	6	Maggiore perdita tissutale

nica, definita come la presenza di sintomi per più di 2 settimane. È importante notare che in questa sezione ci sono dati disponibili limitati rispetto ad altre sezioni. Le popolazioni con CLI sono difficili da studiare per il gran numero di pazienti persi durante il follow-up o morti negli studi longitudinali; ciò determina la raccolta di dati incompleti.

La diagnosi di CLI dovrebbe essere confermata dall'ABI, dalla pressione sistolica del dito del piede o dalla tensione di ossigeno transcutanea. Il dolore ischemico a riposo si verifica più comunemente al di sotto di una pressione alla caviglia di 50 mmHg o una pressione del dito del piede <30 mmHg. Altre cause di dolore a riposo devono, pertanto, essere considerate in un paziente con una pressione alla caviglia >50 mmHg, anche se la CLI potrebbe essere la causa.

Alcune ulcere sono completamente di eziologia ischemica; altre inizialmente hanno altre cause (traumatiche, venose o neuropatiche) ma non guariscono a causa della gravità dell'AOP sottostante. La guarigione richiede una risposta infiammatoria e un'ulteriore perfusione rispetto a quella necessaria per la pelle integra e i tessuti sottostanti. I livelli di pressione al dito del piede e alla caviglia necessari per la guarigione sono pertanto più alti che le pressioni rilevate nel dolore ischemico a riposo. Per i pazienti con ulcere o gangrena, la presenza di CLI è suggerita da una pressione alla caviglia <70 mmHg o da una pressione sistolica al dito del piede <50 mmHg (ciò è importante per capire che non c'è un consenso completo riguardante i parametri emodinamici vascolari utilizzati per fare la diagnosi di CLI).

**Raccomandazione 16.** *Definizione clinica di ischemia critica degli arti (CLI)*

- Il termine di CLI dovrebbe essere usato in tutti i pazienti con dolore ischemico cronico a riposo, ulcere o gangrena attribuibili alla malattia occlusiva arteriosa obiettivamente provata. Il termine CLI implica cronicità ed è distinto dall'ischemia acuta dell'arto [C].

**D1.1 Pazienti ritenuti a rischio per ischemia critica degli arti**

Un sottogruppo di pazienti con AOP ricade al di fuori della definizione sia di claudicatio che di CLI. Questi pazienti hanno AOP severa con pressioni di perfusione basse e basse pressioni sistoliche alla caviglia, ma sono asintomatici. Sono di solito sedentari e, pertanto, non presentano claudicatio, oppure possono avere neuropatia diabetica e riduzione della percezione del dolore. Questi pazienti sono ritenuti a rischio per lo sviluppo clinico di CLI. La storia naturale di questo sottogruppo con AOP severa non è ben caratterizzata, ma ci si attende un eccesso di mortalità e di ricorso all'amputazione. Il termine di ischemia cronica subclinica è stato attribuito a questo sottogruppo.

La storia naturale di claudicatio documenta che pochi pazienti progrediscono a CLI. Molti pazienti che presentano CLI sono asintomatici prima del suo sviluppo<sup>54</sup>. Tuttavia, le indagini in questo campo sono carenti, chiaramente, per i pazienti asintomatici che possono essere diagnosticati soltanto mediante una misurazione più routinaria dell'ABI.

**D1.2 Prognosi**

È importante diagnosticare la CLI perché conferisce un alto rischio di perdita dell'arto e di eventi vascolari fatali e non fatali, infarto miocardico e ictus. In generale, la prognosi è peggiore rispetto a quella dei pazienti con CI. Studi osservazionali di pazienti con CLI che non erano candidati alla rivascolarizzazione suggeriscono che 1 anno dopo l'insorgenza della CLI, soltanto la metà circa dei pazienti sopravvive senza un'amputazione maggiore, anche se alcuni di questi hanno dolore a riposo, gangrena o ulcere (vedere sezione A). Approssimativamente il 25% muore e il 25% richiede un'amputazione maggiore. La loro prognosi è in molti casi simile a quella di alcuni tumori maligni. La diagnosi di CLI predice così una scarsa prognosi per la vita e per l'arto. I pazienti dovrebbero essere trattati con modifiche aggressive dei loro fattori di rischio cardiovascolari e con terapia antiplastrinica. Ultimamente è emerso che molte delle cure prestate ai pazienti con CLI sono palliative, pertanto è molto importante prendere in considerazione la rivascolarizzazione o l'amputazione.

**Raccomandazione 17.** *Modifica del rischio cardiovascolare nell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- I pazienti con CLI dovrebbero modificare aggressivamente i loro fattori di rischio cardiovascolare [A].

**D2 Presentazione e valutazione clinica**

**D2.1 Il dolore**

La CLI è dominata da dolore al piede (eccetto nei pazienti diabetici, in cui la sensazione di dolore superficiale potrebbe essere alterata e potrebbero provare solamente dolori ischemici profondi, come la claudicatio al polpaccio e il dolore ischemico a riposo). Nella maggior parte dei casi, il dolore al piede è intollerabilmente severo; esso può rispondere a modificazioni posturali del piede, ma altre volte risponde solo agli oppiacei. Il dolore è causato dall'ischemia, dalla perdita di tessuto, dalla neuropatia ischemica o da una combinazione di questi; esso si verifica o si aggrava con la riduzione della pressione di perfusione. Nella maggior parte dei casi, la capacità di camminare è severamente disunita, diventando spesso quasi impossibile camminare.

Il dolore ischemico a riposo si verifica maggiormente di notte, quando l'arto non è per lungo tempo in una posizione declive, ma in casi gravi può essere continuo. Il dolore è localizzato nella parte distale del piede o nelle vicinanze di un'ulcera ischemica o di un dito del piede gangrenoso. Il dolore spesso sveglia di notte i pazienti e li costringe a strofinare il piede, alzarsi, o a fare una breve passeggiata in giro per la stanza. Il sollievo parziale può essere ottenuto dalla posizione declive, mentre l'elevazione e il freddo aumentano la gravità del dolore. Spesso i pazienti dormono con la loro gamba ischemica penzoloni dal bordo del letto, o sedendosi su una poltrona; come conseguenza si sviluppa edema alla caviglia e al piede. In casi gravi, il sonno diviene impossibile perché il dolore insorge soltanto dopo un breve periodo di riposo supino, causando in molti pazienti un ulteriore progressivo declino delle loro condizioni generali fisiche e psicologiche.

Il dolore ischemico a riposo è spesso accompagnato da dolore causato da neuropatia ischemica periferica, il cui meccanismo non è ben stabilito. Questo determina un dolore lancinante severo e acuto che non segue necessariamente la distribuzione anatomica dei nervi ma di solito è più pronunciato nelle parti distali dell'arto. Il dolore spesso si verifica di notte, con episodi che durano da minuti ad ore, ma un dolore costante e continuo rimane sempre di sottofondo. Il dolore ischemico a riposo non deve essere confuso con il dolore neuropatico (vedere sezione D4.1).

### D2.2 Ulcera e gangrena

I pazienti con CLI possono presentare anche ulcere ischemiche o gangrena. È importante notare che alcuni pazienti possono progredire dal dolore a riposo alla perdita di tessuto. Comunque, in molti pazienti, in particolare quelli con neuropatia diabetica, la presentazione iniziale avviene con un'ulcera neuroischemica o gangrena. Ci sono differenze significative tra pazienti con e senza diabete, in questa fase della CLI; queste sono delineate nella sezione D2.4 che è dedicata specificamente alle ulcere del piede diabetico.

La gangrena colpisce di solito le dita o, in un paziente costretto a letto, il tallone (poiché questo è un punto di pressione). In casi gravi, la gangrena può coinvolgere le parti distali dell'avampiede. Essa è indotta di solito da un trauma locale minore. La pressione locale (l'uso di scarpe non appropriate) o lo sviluppo di calore localmente (che aumenta le richieste metaboliche) possono anche condurre ad ulcera e alla formazione di gangrena su altre sedi del piede o della gamba. Il tessuto gangrenoso, se non infetto, può formare un'escara, può restringersi ed eventualmente mummificare e, se la circolazione sottostante è adeguata (o è stato fatto un trattamento adeguato) per sostenere il processo, può seguire l'amputazione spontanea. A differenza delle lesioni aterosclerotiche focali e prossimali di AOP trovate tipicamente negli altri pazienti ad alto rischio, nei pazienti con CLI e diabete le lesioni occlusive risultano solita-

mente più diffuse e distali, soprattutto per quanto riguarda le arterie infragenicolate. È importante notare che l'AOP in pazienti con diabete è accompagnata di solito da neuropatia periferica con danneggiamento del feedback sensitivo e attivazione della progressione silente del processo ischemico. Così, un paziente con diabete e grave AOP asintomatica potrebbe avere anche un evento di fondamentale importanza che conduce ad un'ulcera ischemica acuta e ad una situazione minacciante l'arto. Un esempio comune è l'uso di scarpe nuove, strette o indossate male in un paziente con neuropatia. Così, di solito, un paziente asintomatico non diagnosticato può passare, improvvisamente, alla fase di CLI. Attraverso l'identificazione di un paziente con malattia subclinica e l'istituzione di misure preventive, può essere possibile evitare la CLI o almeno ricorrere a cure precoci se il paziente sviluppa CLI.

### D2.3 Diagnosi differenziale delle ulcere

La maggioranza delle ulcere della parte bassa della gamba, sopra la caviglia, ha un'origine venosa mentre le ulcere del piede sono dovute più probabilmente all'insufficienza arteriosa (Figura D1).

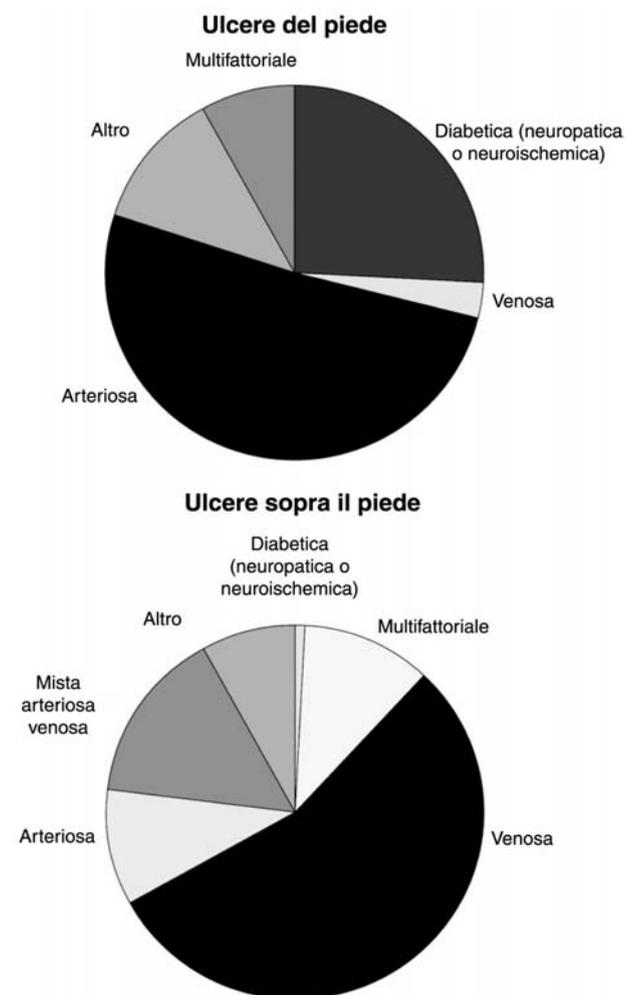


Figura D1. Frequenza approssimativa delle varie eziologie dell'ulcera.

La Tabella D2 delinea le caratteristiche comuni delle ulcere del piede e della gamba.

**D2.4 Le ulcere del piede diabetico**

Mentre la CLI è un fattore di rischio significativo per la non guarigione delle ulcere del piede diabetico, essa non è il solo fattore maggiore associato allo sviluppo delle lesioni del piede diabetico. Le ulcere del piede diabetico sono discusse separatamente in questa sezione. La Figura D2 dimostra la distribuzione delle ulcere del piede diabetico. Le complicanze del piede diabetico sono la causa più comune delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori nel mondo. Si stima che il 15% delle persone con diabete svilupperà un'ulcera del piede durante la loro vita e approssimativamente il 14-24% delle persone con un'ulcera del piede richiederà un'amputazione. L'85% delle amputazioni può essere prevenuto dalla diagnosi precoce e da un appropriato trattamento<sup>124</sup>. I fattori di rischio per la formazione dell'ulcera includono la neuropatia periferica, che porta ad un piede insensibile e alla deformazione strutturale del piede. Si stima che approssimativamente il 30% delle persone con diabete hanno forme di neuropatia diabetica da lievi fino a severe. Molte ulcere del piede diabetico e amputazioni degli arti inferiori possono essere prevenute tramite la precoce identificazione del paziente a rischio e alla cura preventiva del piede, sia ad opera dei sanitari che del paziente, come descritto nella sezione D6 sulla prevenzione della CLI.

**D2.4.1 I "pathways" dell'ulcerazione**

Il più comune "pathway" associato allo sviluppo di ulcere diabetiche include: la neuropatia (perdita della sensazione protettiva), associata a punti di pressione (deformità del piede) e ad attività ripetitive<sup>126</sup>. I difetti del nervo motore e la mobilità limitata dell'articolazione possono provocare la deformità del piede, con punti di pressione ulteriormente predisponenti il paziente a lesioni del piede. Conseguenze della neuropatia autonoma includono la perdita di traspirazione, la fissurazione della pelle asciutta e l'incremento dello shunt arterovenoso. La guarigione richiede un miglioramento della perfusione a livelli tali da mantenere la pelle intatta.

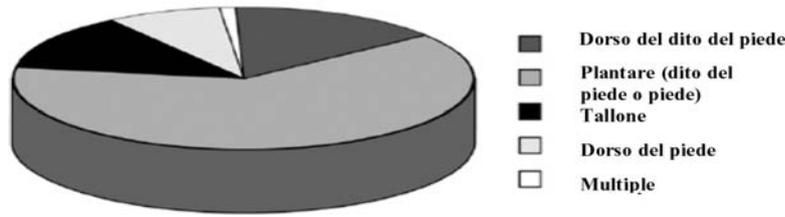
**D2.4.2 Tipi di ulcere e presentazione**

Le ulcerazioni del piede diabetico possono essere divise in tre grandi categorie: ulcere ischemiche, neuroischemiche e neuropatiche. La presentazione delle ulcere classiche neuropatiche e ischemiche è rappresentata nella Tabella D3. Sebbene la maggior parte delle ulcere diabetiche siano neuropatiche (Figura D3), l'ischemia deve essere esclusa in tutte le ulcere dato il suo impatto maggiore sull'outcome. Tutti i pazienti con ulcera al piede dovrebbero sottoporsi ad un accertamento obiettivo del loro status vascolare alla prima presentazione e regolarmente; l'accertamento dovrebbe inclu-

**Tabella D2.** Caratteristiche delle ulcere comuni del piede e della gamba.

Origine	Causa	Localizzazione	Dolore	Manifestazione	Ruolo della rivascularizzazione
Arteriosa	AOP severa, morbo di Buerger	Dito del piede, piede, caviglia	Grave	Di vario tipo, colorito pallido, pelle asciutta	Importante
Venosa	Insufficienza venosa	Malleolare, mediale	Lieve	Irregolare, colorito roseo, pelle umida	Nessuno
Mista artero/venosa	Insufficienza venosa + AOP	Usualmente malleolare	Lieve	Irregolare, colorito roseo	Se non guarisce
Infarto della pelle	Malattia sistemica, embolismo	Terzo inferiore della gamba, malleolare	Grave	Piccole, spesso multiple	Nessuna
Neuropatica	Neuropatia diabetica, da deficit di vitamine, ecc.	Superficie plantare/del piede (in relazione al peso), associata a deformità	Nessuno	Vicino al callo, spesso profonda, infetta	Nessuna
Neuroischemica	Neuropatia diabetica + ischemia	Localizzazione sia per l'ischemica che per la neuroischemica come l'arteriosa	Ridotto a causa della neuropatia	Come l'arteriosa	Come l'arteriosa

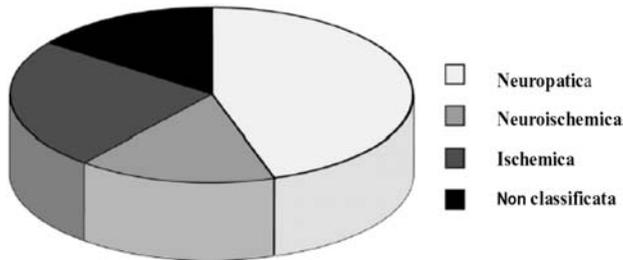
AOP = arteriopatia periferica.



**Figura D2.** Distribuzione delle ulcere del piede diabetico<sup>125</sup>. Copyright © 1999 American Diabetes Association da *Diabetes Care* 1999; 22: 157-62. Modificata con il permesso dell'American Diabetes Association.

**Tabella D3.** Sintomi e segni delle ulcere neuropatiche in rapporto alle ulcere ischemiche.

Ulcere neuropatiche	Ulcere ischemiche
Assenza di dolore	Dolore
Polso normale	Polso assente
Margini regolari, in apparenza non colpiti	Margini regolari
Spesso localizzati sulla superficie plantare del piede	Localizzati comunemente sulle dita del piede, margini glabri
Presenza di calli	Calli assenti o infrequenti
Perdita della sensibilità, dei riflessi e della capacità vibratoria	Variabile orientamento del sensorio
Incremento del flusso ematico (shunt atrioventricolare)	Riduzione del flusso ematico
Vene dilatate	Vene collassate
Piede asciutto, caldo	Piede freddo
Deformità ossea	Assenza di deformità ossea
Aspetto roseo	Pallido, cianotico



**Figura D3.** Prevalenza relativa delle differenti eziologie dell'ulcera diabetica<sup>127</sup>.

dere la storia (la claudicatio), i polsi e la valutazione dell'ABI. L'esame del polso da solo costituisce una valutazione vascolare inadeguata in questi pazienti. Tutti i pazienti diabetici con ulcera del piede dovrebbero essere valutati ulteriormente nel laboratorio vascolare (vedere sezione G).

Un aumentato flusso di shunt arterovenoso, dovuto ad una neuropatia autonoma, può dare l'effetto di un piede relativamente caldo, rassicurando erroneamente il clinico. Questi dovrebbe essere consapevole dell'incompressibilità relativa delle arterie calcifiche distali in un diabetico, così che l'ABI può essere entro limiti normali. A causa della possibilità di un ABI erroneamente elevato, l'importanza delle pressioni del dito del piede e la misurazioni della tcPO<sub>2</sub> non possono essere sottovalutate (vedere sezione D5). Alcuni pazienti hanno segnali chiari di CLI, per esempio una pressione al dito del piede o una tcPO<sub>2</sub> <30 mmHg, mentre altri hanno un flusso ematico meno ridotto, per esempio pressioni

del dito del piede tra 30 e 70 mmHg, ma tuttavia non si riesce a guarire le lesioni del piede.

Sintomi e segni delle ulcere neuropatiche in contrapposizione alle ulcere ischemiche appaiono nella Tabella D3.

**Raccomandazione 18.** Valutazione dell'arteriopatia periferica (AOP) nei pazienti con diabete

- Tutti i pazienti diabetici con un'ulcerazione dovrebbero essere valutati per AOP mediante test obiettivo [C].

**D3 La fisiopatologia macrocircolatoria dell'ischemia critica degli arti**

La CLI si verifica quando le lesioni arteriose riducono il flusso di sangue a tale livello che i requisiti nutritivi dei tessuti non possono essere soddisfatti. Questo è causato di solito da malattie arteriose occlusive a multi livelli<sup>128</sup>. In alcuni casi, le conseguenze emodinamiche delle lesioni arteriose possono essere accompagnate da una portata cardiaca ridotta.

La CLI è ritenuta in molti casi il risultato di una malattia occlusiva arteriosa multisegmentale. Rendersi conto di ciò è la cosa più importante nella gestione dei pazienti con presunto dolore a riposo, così come rendersi conto dell'influenza della circolazione sulla sin-

drome del dolore, in particolare in pazienti con neuropatia.

- Pazienti con malattia diffusa multisegmentale, sia sopra che infrainguinale hanno problemi significativi di management, poiché la rivascolarizzazione prossimale può non rimanere pervia a causa della mancanza di “outflow” arterioso in assenza di ulteriori procedure infrainguinali. Il rischio di non guarigione è notevole, a causa di una malattia occlusiva prossimale, nel caso si renda necessaria un’amputazione maggiore.
- Nei pazienti diabetici, le arterie prossimali rispetto all’articolazione del ginocchio sono spesso risparmiate o moderatamente malate, e la maggior parte delle occlusioni si verificano al tronco peroneale tibiale e distalmente. Spesso, l’arteria peroneale e l’arteria pedidia dorsale sono aperte al di là di queste occlusioni e servono come “target” potenziali distali per un bypass.

### **D3.1 La microcircolazione cutanea**

La microcircolazione cutanea è sotto molti aspetti particolare, è molto rilevante che il flusso di sangue capillare nutritivo rappresenti approssimativamente solo il 15% del flusso di sangue normale totale del piede, mentre la rimanente parte ha una funzione soltanto termoregolatoria non nutritiva. I pazienti con CLI sviluppano difetti del microcircolo comprendenti disfunzione endoteliale, alterazioni dell’emoreologia, attivazione dei globuli bianchi e infiammazione. La funzione normale della microcircolazione cutanea può essere considerata sotto due aspetti: un complesso sistema regolatore di flusso microvascolare ed una serie di meccanismi di difesa. Il sistema regolante il flusso microvascolare include meccanismi neurogenici estrinseci, mediatori locali intrinseci e la modulazione dei fattori umorali e cellulari circolanti. L’endotelio partecipa anche alla regolazione del flusso con la liberazione di mediatori vasodilatatori come la prostaciclina e l’ossido nitrico e diversi fattori contrattili endotelio derivati (l’endotelina). In aggiunta al sistema regolante il flusso microvascolare, ci sono altri meccanismi di difesa microvascolare. Nella CLI, c’è una cattiva distribuzione del microcircolo cutaneo in aggiunta alla riduzione del flusso totale di sangue. L’importanza della risposta del microcircolo locale in pazienti con CLI è suggerita dall’ampia sovrapposizione dei valori della pressione sanguigna della caviglia e del dito del piede, che sono determinanti della macrocircolazione, in pazienti con e senza CLI.

Gli studi al microscopio dei capillari hanno confermato una distribuzione eterogenea del flusso microcircolatorio della pelle. Ciò è accompagnato anche da una riduzione nella  $tcPO_2$ <sup>129</sup>.

Riassumendo, anche se l’AOP è il principale problema nei pazienti con CLI, la bassa pressione tissutale di perfusione avvia un numero di complesse risposte della microcircolazione locale che possono contribuire al dolore a riposo e a lesioni trofiche. Molti di questi processi possono essere interpretati come una ri-

sposta inappropriata del meccanismo regolatorio del flusso microcircolatorio e dei suoi normali meccanismi di difesa. Perciò, anche se lo scopo primario del trattamento deve essere la correzione dell’AOP, il tentativo di modificare e normalizzare farmacologicamente le alterazioni microcircolatorie può migliorare i risultati della rivascolarizzazione ed essere una scelta nei pazienti in cui la rivascolarizzazione è impossibile o è fallita.

## **D4 Diagnosi differenziale del dolore ischemico a riposo**

Le varie cause del dolore al piede che possono essere confuse per dolore ischemico a riposo sono considerate nel loro ordine di frequenza approssimativo.

### **D4.1 La neuropatia diabetica**

La neuropatia diabetica dà luogo di solito ad una riduzione della sensibilità. In alcuni pazienti la neuropatia può dare un grave dolore al piede, seriamente disabilitante. Questo spesso è descritto come sensazione urente e lancinante, soprattutto di notte, che lo rende di più difficile distinzione dal dolore a riposo atipico ischemico (è da notare che questo tipo di dolore si verifica solitamente nella prima fase “neuritica” della neuropatia diabetica, prima che la neuropatia diabetica sia riconosciuta clinicamente). Le caratteristiche diagnostiche che possono essere utili per la distinzione della neuropatia diabetica dal dolore ischemico a riposo sono la distribuzione simmetrica in entrambe le gambe, l’associazione con ipersensibilità cutanea e l’impossibilità di alleviare il dolore attraverso la posizione declive del piede. Il paziente può avere altri segni di neuropatia diabetica come una riduzione della sensibilità vibratoria e dei riflessi.

### **D4.2 La sindrome del dolore regionale complesso**

I pazienti con sindrome di dolore regionale complesso (precedentemente chiamata causalgia o distrofia simpatica riflessa) sono spesso inviati a specialisti vascolari per la valutazione della loro circolazione degli arti. In generale, la circolazione è adeguata (ABI e TBI = indice alluce-braccio normali). Una forma di sindrome di dolore regionale complesso è causata da un improvviso danno ischemico ai nervi periferici che può essere associato a una rivascolarizzazione ritardata e, quindi, può essere classificata come una complicanza postoperatoria. Questa è una delle rare condizioni in cui può essere indicata la simpatectomia lombare.

### **D4.3 La compressione della radice nervosa**

Una serie di condizioni spinali può dare luogo a una compressione della radice del nervo, generando un dolore continuo, tipicamente associato a mal di schiena e ad una distribuzione del dolore lungo uno dei dermatomeri lombosacrali.

#### **D4.4 Neuropatie sensitive periferiche diverse dalla neuropatia diabetica**

Alcune condizioni che generano neuropatia sensitiva isolata possono produrre dolore al piede che può essere confuso con il dolore ischemico a riposo. La neuropatia periferica a differenza della neuropatia diabetica può essere causata da un deficit di vitamina di B12, o siringomielia. Anche la lebbra può raramente dar luogo ad un'ulcera neuropatica. L'eccesso di alcol, le tossine ed alcuni farmaci usati comunemente, come alcuni agenti chemioterapici, possono produrre in rare occasioni una neuropatia periferica.

#### **D4.5 Crampi notturni**

I crampi notturni, sono l'opposto rispetto alla sindrome delle gambe senza riposo, sono molto comuni e occasionalmente difficili da diagnosticare. Sono di solito associati a spasmo muscolare e spesso interessano il polpaccio, molto raramente il piede. Possono essere associati a insufficienza venosa cronica, ma la loro causa precisa è ignota.

#### **D4.6 Morbo di Buerger (tromboangiite obliterante)**

Il morbo di Buerger può presentarsi anche con un dolore a riposo nelle dita del piede o al piede, di solito nei giovani fumatori e non è più visto esclusivamente nei pazienti maschi. La fisiopatologia è l'ischemia distale dell'arto, dovuta a un processo vascolare occlusivo, infiammatorio, che interessa sia le arterie che le vene.

#### **D4.7 Miscellanea**

Una serie di altre condizioni miscelanee può causare dolore al piede, includendo le malattie locali infiammatorie come la gotta, l'artrite reumatoide, il neuroma digitale, la compressione del tunnel del nervo tarsale o la fascite plantare.

### **D5 Indagini sull'ischemia critica degli arti**

#### **D5.1 Esame obiettivo**

Poiché la maggior parte dei pazienti con CLI non ha sofferto di sintomi di AOP in precedenza (CI) è importante pensare alla diagnosi di CLI quando si esamina qualsiasi paziente con dolore alla gamba o sviluppo di un'ulcera.

Un primo passo è documentare la localizzazione e la qualità del polso. Gli altri risultati meno specifici possono includere la perdita dei peli, l'atrofia del muscolo, l'atrofia dei tessuti sottocutanei e cutanei, la fissurazione della pelle secca, la discolorazione e l'ipermia subordinata.

In pazienti con ulcere ci possono essere altre eziologie oltre la malattia arteriosa (Figura D1 e Tabella D2). Il gonfiore è di solito caratteristico solamente quando c'è un'infezione attiva o dolore a riposo che impedisce ai pazienti di alzare il loro piede dal letto di notte.

#### **D5.2 Indagini**

- Indagini generali sulla malattia aterosclerotica (vedere sezione B).
- Fisiologiche - conferma della diagnosi e quantificazione del flusso arterioso:
  - pressione alla caviglia. In pazienti con ulcere ischemiche la pressione alla caviglia è tipicamente 50-70 mmHg ed in pazienti con dolore ischemico a riposo essa è tipicamente 30-50 mmHg
  - pressioni all'alluce. Bisogna misurare le pressioni all'alluce nei pazienti diabetici (livello critico <50 mmHg)
  - tcPO<sub>2</sub> (livello critico <30 mmHg)
  - indagini sulla microcircolazione (di solito usata come uno strumento di ricerca). La CLI è associata a flusso totale ridotto, a maldistribuzione del flusso e ad attivazione dei processi infiammatori. Una combinazione di prove per valutare la guarigione e quantificare il flusso deve essere indicata, a causa della ridotta sensibilità e specificità del singolo test. Le indagini includono:
    - capillaroscopia
    - videomicroscopia a fluorescenza
    - flussimetria laser Doppler
    - anatomiche (imaging). Si rimanda alla sezione G.

#### **Raccomandazione 19. Diagnosi di ischemia critica degli arti (CLI)**

- La CLI è una diagnosi clinica ma dovrebbe essere sostenuta da indagini obiettive [C].

#### **Raccomandazione 20. Indicazioni per la valutazione dell'ischemia critica degli arti**

- Tutti i pazienti con sintomi di dolore ischemico a riposo o ulcere del piede dovrebbero essere valutati per CLI [B].

### **D6 Prevenzione dell'ischemia critica degli arti**

Come in tutte le forme di aterosclerosi sistemica, la scoperta precoce di AOP e il trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolari dovrebbero ridurre l'incidenza e la gravità delle CLI. Per esempio, lo smettere di fumare è associato ad una riduzione del rischio di progressione dagli stadi più precoci dell'AOP alla CLI<sup>130</sup> (vedere sezione B).

#### **D6.1 Fattori di rischio per il piede**

La precoce identificazione del paziente a rischio per CLI è essenziale per riconoscere i problemi potenziali e sviluppare le strategie di intervento preventive per evitare le complicanze. Pazienti con AOP aterosclerotici

ca, malattia di Buerger, diabete e qualsiasi altra condizione che può provocare una perdita della sensibilità protettiva del piede o interferire con la guarigione delle ferite sono a rischio per lo sviluppo di ulcere e futura amputazione. Le persone con diabete presentano un rischio più alto di sviluppare complicanze agli arti inferiori. Un esame completo del piede aiuterà a identificare quei pazienti che sono a rischio. Quando un individuo è classificato ad alto rischio, dovrebbe essere compiuta, ad ogni visita, un'ispezione visiva del piede e dovrebbe essere raccomandato un ulteriore approfondimento presso uno specialista per la cura del piede.

### D6.2 Il ruolo della neuropatia periferica

La perdita della sensibilità protettiva o la neuropatia periferica espongono il paziente a rischio più alto per lo sviluppo di complicanze al piede. Le deformità del piede possono essere il risultato di una neuropatia motoria. Perciò, il riconoscimento delle deformità strutturali, come le dita del piede a martello o borsite, o della biomeccanica alterata, come presenza di un callo causato dalla prominente deformità ossea, così come della limitata mobilità dell'articolazione, identifica il paziente ad alto rischio. La calzatura dovrebbe essere ispezionata per determinare se offre un appoggio adeguato e protezione per il piede. Un piede deformato dovrebbe calzare scarpe adatte; scarpe inadatte o poco appropriate danno un contributo maggiore allo sviluppo di ulcere del piede, soprattutto nelle persone con diabete.

Le strategie per la cura preventiva del piede in pazienti a rischio di sviluppare complicanze al piede sono essenziali per la conservazione dell'arto. Queste strategie includono l'educazione del paziente ed un trattamento idoneo per i pazienti ad alto rischio. I pazienti dovrebbero essere educati sull'importanza della cura personale dei piedi, includendo un'appropriata pulizia del piede e la scelta oculata della scarpa. La precoce scoperta dei problemi del piede ed un intervento preco-

ce possono diminuire la frequenza e la gravità delle complicanze agli arti inferiori. Sono consigliabili scarpe ortopediche morbide e fatte su misura piuttosto che scarpe correttive. Pertanto, i pazienti (o i loro familiari se la loro vista è danneggiata) a casa dovrebbero compiere quotidiane ispezioni del piede.

#### Raccomandazione 21. L'importanza della precoce identificazione dell'arteriopatia periferica (AOP)

- La precoce identificazione dei pazienti con AOP a rischio di sviluppare problemi al piede è essenziale per la preservazione dell'arto [C]. Questo può essere realizzato da un'ispezione quotidiana da parte dei pazienti o della loro famiglia e visite periodiche dallo specialista del piede.

## D7 Trattamento dell'ischemia critica degli arti

### D7.1 La strategia complessiva (Figura D4)

Gli obiettivi primari del trattamento della CLI sono alleviare il dolore ischemico, guarire le ulcere (neuro) ischemiche, prevenire la perdita dell'arto, migliorare la funzione e la qualità della vita del paziente e prolungare la sopravvivenza. Un risultato principale sarebbe la sopravvivenza libera da amputazione. Per realizzare questi obiettivi, la maggior parte dei pazienti avrà bisogno alla fine di una procedura di rivascolarizzazione, richiedendo quindi di essere inviata ad uno specialista vascolare. Altri interventi nella gestione dei pazienti con CLI sono interventi medici volti a controllare il dolore e l'infezione nella gamba ischemica, prevenire la progressione dell'aterosclerosi sistemica, e ottimizzare

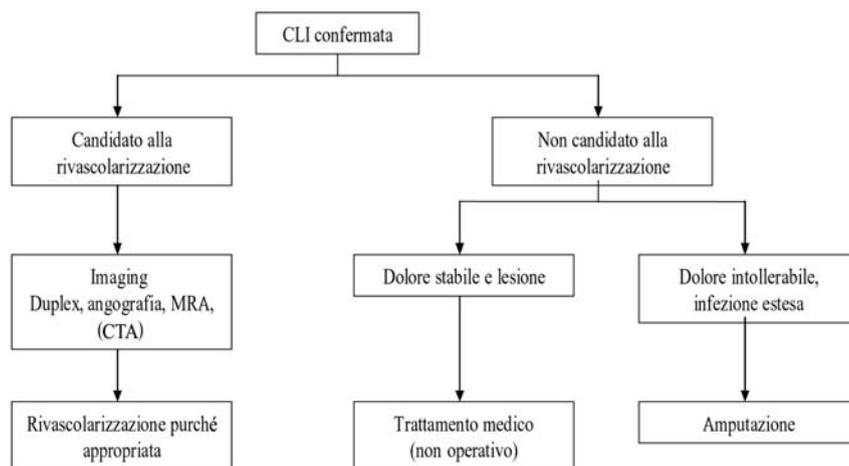


Figura D4. Algoritmo per il trattamento dei pazienti con ischemia critica degli arti (CLI). Le controindicazioni sono: pazienti non eleggibili alla rivascolarizzazione; rivascolarizzazione tecnicamente non eseguibile; assenza di beneficio (ulcere o gangrena molto estesa – vedere anche sezione D7.5). CTA = angio-tomografia; MRA = angio-risonanza.

la funzione cardiaca e respiratoria. Per alcuni pazienti con CLI con comorbidità grave o una chance molto limitata di successo della rivascolarizzazione, un'amputazione primaria può essere il trattamento più adatto. Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare è obbligatorio in pazienti con CLI così come in tutti i pazienti con AOP (vedere sezione B).

#### **D7.2 Trattamento di base: controllo del dolore**

Il trattamento del dolore è essenziale per migliorare la funzione e la qualità della vita. La caratteristica della CLI è il dolore ischemico a riposo e le ulcere dolorose. Il dolore di solito è localizzato sulla pelle e possibilmente alle strutture ossee. Il controllo del dolore è un aspetto critico nella gestione di questi pazienti. Idealmente, il sollievo dal dolore viene ottenuto dalla riperfusione dell'arto. Tuttavia, mentre viene programmata la rivascolarizzazione, un adeguato controllo del dolore deve essere un obiettivo del trattamento in tutti i pazienti. Inoltre, nei pazienti in cui la rivascolarizzazione non è una scelta, comunemente è necessario il sollievo dal dolore con narcotici.

I medici dovrebbero valutare regolarmente la gravità del dolore e l'adeguatezza della terapia analgesica in tutti i pazienti. I farmaci di prima scelta per la terapia del dolore dovrebbero includere l'uso di acetaminofene/paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei, sebbene questi ultimi siano raramente efficaci e siano richiesti frequentemente farmaci narcotici. Questi ultimi dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con ipertensione o insufficienza renale. Il controllo del dolore è di solito più efficace se l'analgesia è somministrata regolarmente piuttosto che su richiesta. Porre l'arto malato in posizione declive produce un sollievo parziale dal dolore ischemico in alcuni pazienti. Pertanto, l'inclinazione verso il basso del letto può essere una misura utile oltre all'analgesia. I pazienti con CLI spesso sono depressi e il controllo del dolore può essere migliorato dall'uso di farmaci antidepressivi.

#### **Raccomandazione 22.** *Valutazione precoce nell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- I pazienti con CLI dovrebbero essere inviati precocemente ad uno specialista vascolare nel corso della loro malattia per pianificare la scelta di una rivascolarizzazione [C].

#### **Raccomandazione 23.** *Approccio multidisciplinare del trattamento dell'ischemia critica degli arti*

- Un approccio multidisciplinare è ottimale per il controllo del dolore, dei fattori di rischio cardiovascolare e delle altre comorbidità [C].

#### **D7.3 La rivascolarizzazione**

La storia naturale della CLI è tale che l'intervento è indicato per salvare la porzione di arto integra e libera dal dolore. La scelta del trattamento dipende dalla condizione del paziente e dell'arto pre-morbilità così come dalla stima del rischio per l'intervento, basata sulle comorbidità, e dall'attesa di pervietà e di durata della ricostruzione. Nella CLI è frequentemente riscontrata una malattia multilivello. Deve essere ottenuto un adeguato "inflow" prima di intervenire sull'"outflow".

Dopo la rivascolarizzazione, l'ulcera, guarendo, può richiedere un ulteriore trattamento ottimizzabile con una collaborazione tra lo specialista vascolare e lo specialista nella cura del piede.

(Vedere anche sezione F).

#### **D7.4 La gestione delle ulcere**

Il trattamento del paziente con CLI e ulcere del piede necessita di un approccio multidisciplinare. Questi pazienti dovrebbero essere trattati secondo i seguenti principi.

**Riperfusione.** Il successo nel trattamento dell'ulcera del piede dipende dalla possibilità di migliorarne la perfusione. La fattibilità o meno di una procedura di rivascolarizzazione indirizzerà il trattamento successivo. Una procedura di rivascolarizzazione dovrebbe essere considerata se sono presenti segni chiari di CLI o se la guarigione non si verifica in un'ulcera neuroischemica nonostante un'ottimale riduzione del carico, un trattamento dell'infezione se presente, e una cura intensa della ferita. Dopo la rivascolarizzazione dovrebbero essere considerate la cura locale della ferita e procedure per il recupero del piede.

**Cura locale dell'ulcera e sollievo pressorio.** Prima di una procedura di rivascolarizzazione l'ulcera può essere trattata con una garza non aderente e dovrebbe essere ridotto il carico se c'è un aumento nella pressione o uno "shear stress". La riduzione del carico può essere realizzata con vari metodi includendo modifiche della scarpa, scarpe ortopediche e tecniche di ingessatura, a seconda della localizzazione dell'ulcera e della gravità dell'ischemia<sup>16,131,132</sup>. Una volta che la perfusione è migliorata, un'adeguata riduzione del carico diviene più importante poiché l'aumento del flusso di sangue non può compensare il trauma ripetitivo dei tessuti a causa di scarpe poco adatte. Il trattamento locale di un'ulcera vascolarizzata del piede può essere eseguito in molti modi ed esiste una moltitudine di prodotti. Un'accurata discussione su ciascun prodotto per la cura dell'ulcera va al di là dello scopo di questo documento, tuttavia bisognerebbe seguire i principi base della cura della ferita. Questi principi includono: la rimozione di tessuto necrotico/fibrotico dall'ulcera, il mantenimento di un ambiente umido nella ferita e l'eliminazione dell'infezione, come riportato sotto.

**Trattamento dell'infezione.** L'infezione locale è una complicanza grave di un'ulcera neuroischemica, poiché essa tende a svolgere un decorso più severo e dovrebbe essere trattata urgentemente. I segnali della tossicità sistemica, come la febbre o la PCR elevata, non sono comuni. L'infezione dovrebbe essere identificata al più presto possibile, valutata la sua gravità e trattata aggressivamente. Le infezioni gravi del piede in pazienti diabetici sono spesso polimicrobiche da cocchi gram+, gram- ed organismi anaerobici<sup>133</sup>. Una volta posta la diagnosi clinica di infezione e ottenute le colture dalla ferita, il trattamento antibiotico empirico deve immediatamente essere iniziato. La terapia antibiotica a largo spettro può essere aggiustata una volta che i microrganismi responsabili siano stati identificati e siano stati ottenuti i risultati dell'antibiogramma. Una crescente preoccupazione è legata all'aumento dell'incidenza di stafilococco aureo resistente a molti farmaci, che è stato del 30% in alcuni studi<sup>134</sup>. Il trattamento di un'infezione grave include di solito anche il drenaggio e la toilette del tessuto necrotico. La terapia antibiotica è considerata importante nella prevenzione dell'ulteriore diffusione dell'infezione in pazienti con CLI. Una volta che l'infezione acuta è sotto controllo, una procedura di rivascolarizzazione può essere compiuta in un secondo momento.

**Raccomandazione 24.** *Trattamento ottimale per i pazienti con ischemia critica degli arti (CLI)*

- La rivascolarizzazione è il trattamento ottimale per pazienti con CLI [B].

**Raccomandazione 25.** *Trattamento delle infezioni nell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- La terapia antibiotica sistemica è richiesta nei pazienti con CLI che sviluppano cellulite o infezione estesa [B].

**Procedure di salvataggio.** Il salvataggio dell'arto dopo rivascolarizzazione è definito come la preservazione di parte o di tutto il piede. Dopo che è stata effettuata una procedura di rivascolarizzazione, dovrebbe eseguirsi un tentativo di salvataggio del piede. È stato suggerito un periodo di attesa di almeno 3 giorni, ciò permette un tempo sufficiente per il ripristino della perfusione e per il verificarsi della demarcazione.

Il ripristino di una circolazione adeguata, l'estensione dell'infezione, e la preservazione di una certa integrità funzionale del piede sono i fattori considerati nella scelta della procedura di salvataggio del piede. Le procedure di salvataggio del piede possono essere divise in due categorie. La prima categoria comprende

l'amputazione di una parte del piede. La Tabella D4 mostra i diversi livelli di amputazione del piede.

La storia naturale di un'amputazione minore del piede deve essere considerata quando si sceglie l'appropriato livello di amputazione per spiegare i cambiamenti susseguenti nella forza meccanica e nella pressione sul piede. Per esempio, un'amputazione dell'alluce o della prima articolazione può risultare in un aumento del vettore di forza sulla seconda articolazione (attraverso l'asse metatarsale). L'aumento della forza che attraversa la seconda articolazione può provocare una contrattura del secondo dito, conducendo ad una pressione aumentata ad entrambe le aree submetatarsali prossimali e distali del dito del piede. Questi cambiamenti della pressione richiedono una scarpa adatta e modifiche nella suola per evitare complicanze del piede. Una percentuale alta di pazienti con un'amputazione dell'alluce o della prima articolazione va incontro a una seconda amputazione o sullo stesso piede o sul piede controlaterale.

L'amputazione delle dita laterali del piede e delle articolazioni (quarto e quinto dito) non provoca lo stesso aumento della forza meccanica e della pressione sulle dita adiacenti. Sulla base di quanto detto, le considerazioni sull'uso della scarpa e sulle modifiche della suola interna sono diverse con questo scenario.

Quando sono coinvolte articolazioni multiple o l'ischemia è prossimale al metatarsale superiore, ma distale all'articolazione tarsometatarsale, dovrebbe essere considerata un'amputazione di metà del piede. Un'amputazione transmetatarsale offre un moncone adeguato per camminare con una piccola scarpa e modifiche nella suola interna.

La seconda categoria di salvataggio del piede comporta il "debridement" delle ferite, inclusa l'incisione dell'osso. Queste procedure permettono al piede di mantenere il suo aspetto generale esterno, ma disturbano l'architettura interna provocando un aumento della pressione. Le procedure di salvataggio che possono essere usate nel piede rivascolarizzato includono l'esostectomia, l'artroplastica, l'incisione del metatarsale superiore e la calcaneotomia.

**Controllo del diabete e trattamento della comorbilità.**

Come in tutti i pazienti con diabete, quelli con concomitante CLI dovrebbero avere un'ottimizzazione del controllo della glicemia. I pazienti diabetici con ulcera neuroischemica al piede frequentemente hanno uno scarso status di salute. Fattori che possono avere un impatto negativo sulla guarigione della ferita quali lo

**Tabella D4.** Diversi livelli di amputazione locale del piede.

---

Digitale (parziale o totale)
Articolazioni (digitale o metatarsale)
Porzione mediale del piede (transmetatarsale, tarso-metatarsale, tarsale trasverso)
Caviglia

---

scompenso cardiaco o uno scarso stato nutrizionale dovrebbero essere valutati e trattati adeguatamente.

**Raccomandazione 26.** *La cura multidisciplinare dell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- I pazienti con CLI che sviluppano ulcerazioni al piede richiedono una cura multidisciplinare per evitare la perdita dell'arto [C].

### D7.5 L'amputazione

L'amputazione maggiore (sopra la caviglia) nelle CLI è necessaria ed indicata quando c'è un'infezione grave che minaccia la vita del paziente, quando il dolore a riposo non può essere controllato, o quando la necrosi estesa ha distrutto il piede. Usando questi criteri, il numero delle amputazioni maggiori dell'arto dovrebbe essere limitato.

L'amputazione primaria è definita come amputazione dell'estremità ischemica inferiore senza un tentativo antecedente di rivascolarizzazione. L'amputazione è considerata come terapia primaria per l'ischemia della parte più bassa dell'arto solamente in casi selezionati. La malattia arteriosa non suscettibile di ricostruzione è generalmente dovuta alla natura progressiva della sottostante malattia aterosclerotica occlusiva.

La rivascolarizzazione degli arti inferiori rimane il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con significativa malattia arteriosa occlusiva.

La malattia vascolare non suscettibile di ricostruzione è divenuta l'indicazione più comune per l'amputazione secondaria, e riguarda quasi il 60% dei pazienti. L'amputazione secondaria è indicata quando l'intervento vascolare non è più possibile o quando l'arto continua a deteriorarsi nonostante la presenza di una ricostruzione pervia. L'infezione persistente, nonostante estesa ricostruzione vascolare, è la seconda diagnosi più comune.

Molte amputazioni possono essere prevenute e gli arti preservati attraverso un trattamento di salvataggio dell'arto dalla necrosi ischemica con antibiotici, la rivascolarizzazione e la chiusura della ferita che può ren-

dere necessario l'uso di lembi di tessuto muscolare per coprire i difetti tissutali maggiori. Dall'altro lato, è importante notare come l'amputazione possa restituire un'accettabile qualità della vita, specialmente se è previsto un trattamento prolungato con scarsa probabilità di guarigione. I pazienti anziani non ambulatoriali con CLI rappresentano un gruppo particolarmente difficile. Questi pazienti hanno frequentemente contratture da flessione che sono la conseguenza del dolore prolungato. La ricostruzione vascolare non restituisce a questi pazienti un arto stabile e funzionante, e quindi l'amputazione primaria diviene una scelta ragionevole<sup>135</sup>. Pertanto, una questione importante è l'identificazione di quel sottogruppo di pazienti con CLI in cui l'amputazione può essere più utile di un tentativo di rivascolarizzazione. Dovrebbero essere considerati aspetti tecnici, il problema della guarigione della ferita del piede e le comorbilità dei pazienti.

L'obiettivo implicito dell'amputazione è ottenere la guarigione primaria dell'arto inferiore mediante una resezione più distale possibile. La spesa energetica per la deambulazione aumenta all'aumentare dell'estensione dell'amputazione dal polpaccio alla coscia. La conservazione dell'articolazione del ginocchio ed una lunghezza significativa della tibia permettono l'uso di protesi leggere, minimizzano l'energia per la deambulazione, ed abilitano pazienti anziani o più fragili a camminare da soli<sup>136</sup>. Pertanto, il livello più basso di amputazione che consentirà la guarigione è il sito ideale per la resezione dell'arto.

La guarigione primaria ininterrotta del moncone al di sotto del ginocchio si ha in circa l'80% dei casi, e del moncone sopra il ginocchio in circa 90% dei casi, qualora il livello di amputazione sia stabilito mediante una valutazione clinica<sup>137</sup>. La misura della tcPO<sub>2</sub> combinata con la valutazione clinica può essere utile per predire la guarigione a vari livelli di amputazione<sup>138</sup>. I numeri dei centri specializzati sono migliori dei numeri dei centri generici come mostrato nella Figura A6. Le amputazioni hanno risultati variabili e sono più rischiose nelle amputazioni più prossimali. Lo status ambulatoriale dei pazienti dopo l'amputazione è mostrato nella Tabella D5.

**Tabella D5.** Stato ambulatoriale dopo 6-12 mesi dall'amputazione.

Autore (anno)	N.	Percentuale di pazienti trattati con protesi	Percentuale ambulatoriale*	Commenti
Ruckley (1991) <sup>139</sup>	191	80	74	Trial randomizzato
Siriwardena (1991) <sup>140</sup>	267	–	63	Dati US VAMC
Hagberg (1992) <sup>141</sup>	24	100	96	
Houghton (1992) <sup>142</sup>	193	–	16	20% perso al follow-up
Stirnemann (1992) <sup>143</sup>	126	70	70	Bypass primario vs fallito
McWhinnie (1994) <sup>144</sup>	61	66	52	
Nehler (2003) <sup>145</sup>	94	–	39	11% perso al follow-up

VAMC = Veterans Affairs Medical Center. \* gli intervalli di tempo del postoperatorio sono di 6-12 mesi nelle amputazioni sotto il ginocchio. I modesti risultati ambulatoriali sono dovuti a: 1) mortalità prima della riabilitazione; 2) impossibilità di guarigione nelle amputazioni sotto il ginocchio; 3) impossibilità di completare un programma di riabilitazione.

Un'amputazione maggiore, sopra il piede, richiederà una protesi. È necessaria una tecnica particolarmente precisa per assicurare un moncone ben formato e ben perfuso con le estremità sezionate delle ossa ricoperte da tessuto molle. Le amputazioni maggiori sono generalmente eseguite al di sotto del ginocchio (preferite) o sopra il ginocchio in rapporto al livello di occlusione arteriosa ed all'ischemia tissutale. Un ritorno alla deambulazione indipendente è una sfida fondamentale per i pazienti che subiscono un'amputazione maggiore degli arti inferiori. I pazienti con un moncone di amputazione al di sotto del ginocchio ben guarito hanno una maggiore probabilità di deambulazione indipendente con una protesi rispetto a quelli con un'amputazione sopra al ginocchio che hanno una possibilità di deambulazione indipendente <50%.

**Raccomandazione 27.** *Decisione di amputazione nell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- La decisione di amputare e la scelta del livello dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di guarigione, la riabilitazione e il miglioramento della qualità della vita [C].

**D7.6 La farmacoterapia nell'ischemia critica degli arti**

Quando l'intervento a cielo aperto o endovascolare non è tecnicamente possibile o ha fallito, la domanda che si pone è se il trattamento farmacologico sia una scelta. Le conseguenze della riduzione della pressione di perfusione nella microcircolazione distale devono essere superate. È più probabile che la farmacoterapia o qualsiasi altro trattamento che produce miglioramenti anche modesti nella circolazione, abbia successo in pazienti che erano asintomatici prima di sviluppare una lesione del piede e in quelli con lesioni del piede poco profonde in cui il livello di ischemia è limitato ai margini (quelli con pressioni di perfusione borderline).

**D7.6.1 I prostanoidi**

I prostanoidi prevengono l'attivazione delle piastrine e dei leucociti e proteggono l'endotelio vascolare, ciò potrebbe avere un ruolo nel trattamento delle CLI. Questi farmaci sono somministrati per via parenterale per molte settimane. Gli effetti collaterali includono vampate di calore, mal di testa e ipotensione transitoria. Sono stati pubblicati nove trial randomizzati in doppio cieco sul trattamento con prostanoidi<sup>146-154</sup>. Tre studi sulla PGE<sub>1</sub> hanno mostrato un beneficio nella riduzione delle dimensioni dell'ulcera, ma questi studi non hanno mostrato conseguenze favorevoli su altri endpoint clinici critici. Sono stati eseguiti sei studi sull'analogo della PGI<sub>2</sub>, l'iloprost, ma non tutti hanno dimostrato risultati positivi. Una metanalisi dei dati ha dimostrato che i pazienti con trattamento attivo avevano una probabilità superiore di

sopravvivenza (55 vs 35%) e di conservare entrambe le gambe, durante il periodo di follow-up. Nella pratica clinica, l'iloprost sembra essere di beneficio in circa il 40% dei pazienti in cui la rivascolarizzazione non è possibile. In un trial recente sul lipo-ecraprost verso il placebo, questo prostanoidi non riuscì a ridurre la morte e l'amputazione durante i 6 mesi di follow-up<sup>155</sup>. La predizione della risposta è, comunque, difficile e per quanto detto i prostanoidi sono usati raramente.

**D7.6.2 Vasodilatatori**

I vasodilatatori ad azione diretta non hanno impiego, poiché essi aumentano prima di tutto il flusso di sangue nelle aree non ischemiche.

**D7.6.3 Farmaci antiplastrinici**

Anche se il trattamento a lungo termine con ASA e ticlopidina può ridurre la progressione dell'aterosclerosi femorale ed esercitare un effetto benefico sulla pervietà del bypass periferico (review Cochrane<sup>156</sup>), non c'è nessuna evidenza che questi farmaci migliorino i risultati nella CLI. Comunque, come in tutti i pazienti con AOP, i farmaci antiplastrinici riducono il rischio di eventi vascolari e sistemici.

**D7.6.4 Anticoagulanti**

L'eparina non frazionata è frequentemente usata come profilassi e come trattamento adiuvante nelle procedure chirurgiche e vascolari, ma non è stata studiata nella CLI. Due studi hanno valutato l'eparina a basso peso molecolare in pazienti con CLI e ulcere. Questi trial erano negativi. Gli antagonisti della vitamina K non sono stati sperimentati per il trattamento dei sintomi della CLI.

Gli agenti fibrinolitici non hanno dimostrato di migliorare la guarigione delle ulcere ischemiche o ridurre il numero delle amputazioni.

**D7.6.5 Farmaci vasoattivi**

La Cochrane review<sup>157</sup> ha valutato otto trial sul naftidrofuril endovenoso nella CLI. Il farmaco non era efficace nel ridurre i sintomi della CLI. La pentossifillina è stata valutata in due studi controllati verso placebo in pazienti con CLI, con risultati non conclusivi<sup>158,159</sup>.

**Raccomandazione 28.** *L'uso di prostanoidi nell'ischemia critica degli arti (CLI)*

- Studi precedenti con prostanoidi hanno suggerito un miglioramento della guarigione delle ulcere ischemiche e una riduzione delle amputazioni nella CLI [A].
- Tuttavia, i recenti trial non sostengono il beneficio dei prostanoidi nel promuovere la sopravvivenza libera da amputazione [A].
- Non ci sono altre farmacoterapie che possono essere raccomandate per il trattamento della CLI [B].

## **D7.7 Altri trattamenti**

### **D7.7.1. L'ossigeno iperbarico**

La Cochrane review<sup>160</sup> ha concluso che la terapia iperbarica riduce significativamente il rischio di una amputazione maggiore nei pazienti con ulcere diabetiche. Tuttavia, i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela a causa dei difetti metodologici. Altre patologie correlate all'AOP e al diabete non sono state valutate usando questo tipo di trattamento. Perciò, data l'assenza di un beneficio provato e l'alto costo, questa terapia non è generalmente raccomandata. L'ossigeno iperbarico può essere considerato in pazienti selezionati con ulcere ischemiche che non hanno risposto o non sono candidati alla rivascolarizzazione.

### **D7.7.2 La stimolazione del midollo spinale**

La Cochrane review<sup>161</sup>, analizzando sei studi che includevano pazienti con CLI, ha concluso che la stimolazione del midollo spinale è significativamente più efficace rispetto al trattamento conservativo nel migliorare la salvezza dell'arto in pazienti senza indicazione alla ricostruzione vascolare.

## **D8 Economia sanitaria**

Studi pubblicati sul costo del trattamento della CLI forniscono dati sulla rivascolarizzazione chirurgica, sull'angioplastica percutanea transluminale (PTA), sullo stenting e sull'amputazione primaria<sup>162-166</sup>. Qualunque sia il trattamento considerato, i costi sono moltiplicati di un fattore da 2 a 4 quando la procedura inizialmente progettata fallisce, per esempio l'angioplastica che necessita di immediato o successivo grafting crociato, bypass che richieda revisione dopo trombosi o amputazione secondaria, e quando sono presenti comorbilità renali e polmonari o complicanze. I risultati sono conformi nei vari paesi, anche se i costi individuali delle procedure cambiano. L'ordine di grandezza per il costo della PTA è 10 000\$ (20 000\$ se la procedura fallisce immediatamente o più tardi), il costo per l'innesto di bypass è 20 000\$ (40 000\$ se è richiesta la revisione), il costo per l'amputazione è 40 000\$. Aggiungendo la riabilitazione i costi generalmente saranno raddoppiati.

## **D9 Aspetti futuri del trattamento dell'ischemia critica degli arti**

La caratteristica più impressionante della CLI è la cattiva prognosi sia per la vita e che per le conseguenze sull'arto, indipendentemente dal trattamento impiegato. Ciò avviene perché la maggior parte dei pazienti hanno un'aterosclerosi generalizzata. Perciò si può comprendere che importanza abbia una scelta realistica del tipo di trattamento per il singolo paziente. Una rivascolarizzazione riuscita può ridurre il dolore e mi-

gliorare la qualità della vita per un periodo limitato di tempo, ma frequentemente questo scopo non si realizza. L'amputazione può essere una buona alternativa per ridurre il dolore, sebbene i pazienti amputati possano avere anche un'aspettativa di vita più ridotta. Un trattamento medico per modificare il rischio cardiovascolare è raccomandato per tutti i pazienti, mentre il trattamento sintomatico dell'arto deve essere personalizzato.

Trial preliminari di trasferimento genico intramuscolare utilizzando plasmidi puri di DNA codificante per il phVEGF165 hanno dato risultati promettenti sui sintomi della CLI mentre altri erano negativi<sup>167</sup>. Molti trial che utilizzano vettori virali per aumentare l'efficienza del trasferimento genico sono in corso. Inoltre, il VEGF, il fattore di crescita dei fibroblasti, l'angiopoietina e altri fattori di crescita sono in fase di studio<sup>168</sup>. Trial preliminari di iniezione intramuscolare di cellule autologhe mononucleari di midollo osseo per stimolare la crescita vascolare<sup>169</sup> sono stati promettenti. La maggior parte dei trial sono in fase I o II e l'uso appropriato della terapia genica nella pratica vascolare deve essere ancora provato.

In conclusione, c'è un basso livello di evidenza sulla stimolazione del midollo spinale per migliorare gli outcome di pazienti con CLI, se la rivascolarizzazione non dovesse essere possibile. Il trattamento con prostanoïdi può essere anche di qualche utilità; comunque, soltanto un campione limitato di pazienti risponderà a questo trattamento, come già detto. Altre terapie farmacologiche non hanno mostrato buoni risultati<sup>170,171</sup>. La terapia genica ha mostrato un'efficacia precoce promettente, ma sono necessari ulteriori trial.

## **SEZIONE E**

### **ISCHEMIA ACUTA DEGLI ARTI**

## **E1 Definizione e nomenclatura dell'ischemia acuta degli arti**

### **E1.1 Definizione/eziologia dell'ischemia acuta degli arti**

L'ALI è caratterizzata da un'improvvisa riduzione della perfusione degli arti che determina una potenziale minaccia per la vitalità dell'arto stesso. L'esordio è normalmente fino a 2 settimane dall'evento acuto. La Figura E1 mostra la frequenza delle diverse eziologie di ALI. Il timing di presentazione è correlato alla severità dell'ischemia e all'inizio della terapia. I pazienti con embolia, traumi, aneurismi periferici con emboli, occlusioni dei vasi ricostruiti tendono ad un esordio più precoce (ore) dovuto alla mancanza di circoli collaterali, all'estensione della trombosi a valle, o ad entrambi i meccanismi. D'altro canto, gli esordi più tardivi – nel giro di giorni – riguardano quei casi di trombosi ex-novo od occlusione delle ricostruzioni (Figura E2).

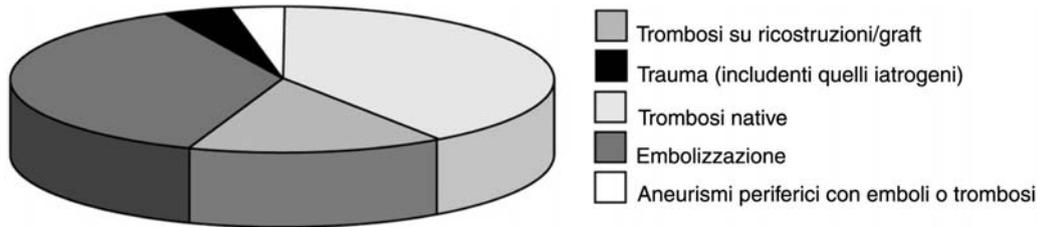


Figura E1. Eziologia dell'ischemia acuta degli arti (estratto da Berridge et al. 2002 e da Campbell et al. 1998<sup>172,173</sup>)

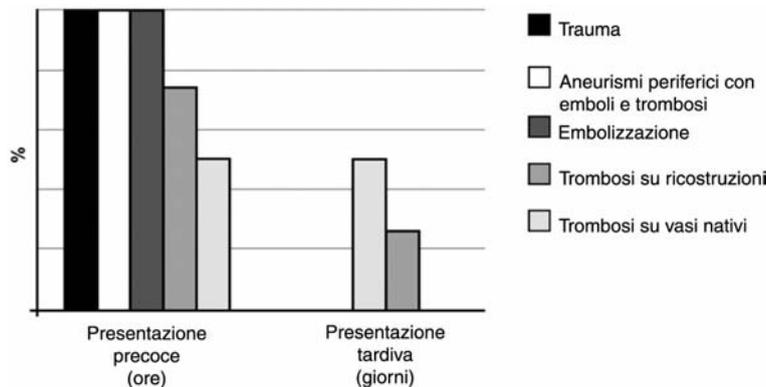


Figura E2. Tempo di presentazione in relazione all'eziologia.

## E2 Valutazione

### E2.1 Valutazione clinica dell'ischemia acuta degli arti

#### E2.1.1 Anamnesi

La raccolta dell'anamnesi avrebbe due principali scopi: indagare sui sintomi relativi alla presenza e alla severità dell'ischemia (malattia attuale) e ottenere informazioni anamnestiche (storia di claudicatio, recente intervento su arterie prossimali o cateterizzazione diagnostica cardiaca), risalire all'eziologia, diagnosi differenziale e presenza di malattie concomitanti.

**Malattia attuale.** I sintomi della ALI riguardano principalmente il dolore e la funzione. Devono essere indagate la rapidità e il momento di comparsa del dolore, la sua localizzazione e intensità, l'eventuale peggioramento. La durata e l'intensità del dolore e la presenza di alterazioni della sensibilità e della motilità sono molto importanti per le successive decisioni cliniche e per stabilire l'urgenza dell'eventuale rivascolarizzazione. Per esempio, la trombolisi può essere meno efficace per le trombosì risalenti a più di 2 settimane rispetto alle trombosì più acute (secondo un'analisi dei dati dello studio STILE<sup>174</sup>).

**Anamnesi remota.** È importante chiedere se il paziente ha avuto in passato dolore alla gamba (storia di claudicatio), se ha subito interventi per "problemi di circolazione" in passato, e se ha avuto diagnosi di malattie cardiache (per esempio fibrillazione atriale) o aneurismi

(possibile fonte emboligena). Il paziente, inoltre, deve informare sull'eventuale presenza di malattie concomitanti o di fattori di rischio per aterosclerosi (ipertensione, diabete, abitudine al fumo, dislipidemia, familiarità positiva per malattie cardiovascolari, ictus, alterazioni della coagulazione o amputazioni). Una più completa discussione dei fattori di rischio si trova nella sezione A.

#### E2.1.2 Esame obiettivo

Le caratteristiche della ALI includono le 5 "P":

- **Pain** (dolore): momento di insorgenza, localizzazione e intensità, variabilità nel tempo.
- **Pulselessness** (assenza di polsi): l'accuratezza della palpazione dei polsi del piede è variabile e, quindi, l'assenza dei polsi è suggestiva ma non diagnostica di ALI e la sua presenza non la esclude. La misurazione della pressione sanguigna alla caviglia potrebbe essere agevole (tecnica descritta nella sezione C). Di solito si ottiene una bassa pressione o segnale assente al Doppler. Se eseguito correttamente, trovare segni di mancato flusso è altamente compatibile con la diagnosi di ALI.
- **Pallor** (pallore): il cambiamento di colore e della temperatura sono caratteristiche comuni nella ALI (sebbene la temperatura può essere influenzata dalle condizioni ambientali); tali segni sono più caratteristici se differenti rispetto all'arto controlaterale. Il riempimento venoso può essere lento o assente.
- **Paresthesia** (parestesia): è presente in più della metà dei pazienti.
- **Paralysis** (paralisi): è uno scarso segno prognostico.

**Raccomandazione 29.** *Valutazione dell'ischemia acuta degli arti (ALI)*

- Per l'inaccuratezza della palpazione dei polsi e dell'esame obiettivo, tutti i pazienti con sospetta ALI dovrebbero fare una valutazione Doppler dei polsi periferici al momento dell'esordio della sintomatologia per determinare la presenza di flusso [C].

**E2.1.3 Classificazione clinica dell'ischemia acuta degli arti**

La principale valutazione da fare mediante la storia clinica e l'esame obiettivo riguarda la severità della ALI, che è importante per le più immediate decisioni sul trattamento. L'arto è vitale (se non c'è ulteriore progressione della severità dell'ischemia), la sua vitalità è in pericolo (se la perfusione non è ristabilita velocemente), o ci sono alterazioni irreversibili che precludono al recupero del piede?

Le tre cose che aiutano a distinguere gli arti "in pericolo" da quelli "vitali" sono (Tabella E1):

- presenza di dolore a riposo,
- perdita della sensibilità, o
- debolezza muscolare.

Rigidità muscolare, flaccidità, o riscontro di dolore al movimento passivo sono segni tardivi di ischemia avanzata e probabile perdita tissutale.

**Raccomandazione 30.** *Casi di sospetta ischemia acuta degli arti (ALI)*

- Tutti i pazienti con sospetta ALI dovrebbero essere valutati da uno specialista vascolare che possa prendere immediate decisioni ed eseguire rivascolarizzazioni al fine di evitare danni irreversibili a carico di nervi e muscoli che possono verificarsi nel giro di ore [C].

I dati presentati sintetizzano sia i dati dei registri che dei trial clinici e mostrano la frequenza di presentazione delle differenti categorie di ischemia acuta degli arti (Figura E3).

- Categoria III: tutti i pazienti dai registri sottoposti ad amputazione.
- Categoria II: tutti i pazienti dai trial randomizzati con perdita della sensibilità.
- Categoria I: tutti i pazienti dai trial randomizzati senza perdita della sensibilità.

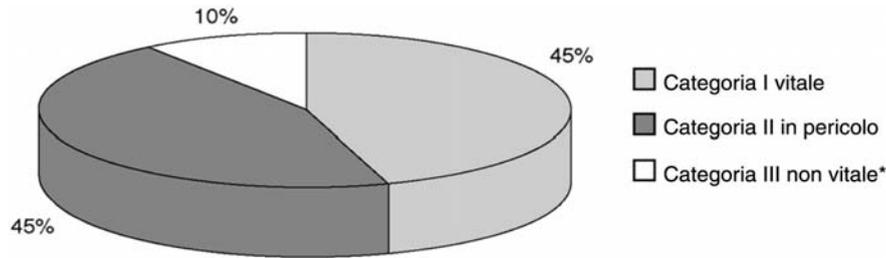
**E2.1.4. Diagnosi differenziale di ischemia acuta degli arti**

Ci sono tre livelli di diagnosi differenziale nella ALI:  
1. C'è una condizione che mima un'occlusione arteriosa?

**Tabella E1.** Distinzione degli arti inferiori a rischio da quelli vitali<sup>175</sup>.

Categoria	Descrizione/prognosi	Caratteristiche		Segnali Doppler*	
		Perdita della sensibilità	Debolezza muscolare	Arterioso	Venoso
I. Vitale	Non a rischio immediato	Assente	Assente	Uditibile	Uditibile
II. A rischio a. marginale b. immediato	Recuperabile se prontamente trattato Recuperabile con immediata rivascolarizzazione	Minima (dita piede) o assente Più estesa delle dita, associata a dolore a riposo	Assente Minima, moderata	Non udibile (spesso) Non udibile (di solito)	Uditibile Uditibile
III. Irreversibile	Perdita tissutale maggiore o danno nervoso permanente inevitabile	Profonda, completa (come da anestesia)	Profonda, paralisi (rigidità)	Non udibile	Non udibile

\* ottenere un valore di pressione alla caviglia è molto importante. Tuttavia, nell'ischemia acuta degli arti severa, la velocità di flusso sanguigno nelle arterie malate può essere così bassa da non produrre nessun segnale al Doppler (vedi sezione C per la descrizione della tecnica). Distinguere tra i segnali di flusso arteriosi e venosi è di vitale importanza: i segnali di flusso arterioso avranno un suono ritmico (sincrono con il ritmo cardiaco), mentre i segnali di flusso venoso sono più costanti e possono essere influenzati dagli atti del respiro o essere aumentati da compressioni distali (attenzione a non comprimere i vasi con la sonda). Riprodotta con il permesso da Rutherford et al. (J Vasc Surg 1997; 26: 517-538).



**Figura E3.** *Categorie di presentazione dell'ischemia acuta degli arti. \* alcuni di questi pazienti sono moribondi. In alcuni casi questo gruppo rappresenta oltre il 15%.*

2. Ci sono altre cause non aterosclerotiche di occlusione arteriosa presenti e, se no,

3. È un'ischemia causata da trombosi o embolia?

Le condizioni che possono causare o mimare un'occlusione arteriosa acuta sono elencate nella Tabella E2.

**Trauma arterioso o dissezione.** È chiaro che non è difficile la diagnosi di trauma arterioso, ma il trauma iatrogeno, soprattutto in seguito a cateterismi, è spesso trascurato. Sarebbe da considerare in tutti i pazienti ospedalizzati sottoposti a procedure diagnostiche o a trattamenti invasivi che si presentano con occlusione della arteria femorale.

La dissezione dell'aorta toracica può progredire distalmente e interessare l'aorta addominale fino all'arteria iliaca. Dolore interscapolare o alla schiena associa-

to ad ipertensione potrebbe indicare dissezione dell'aorta toracica, a volte mascherata da altri eventi o dalla scarsa attendibilità della storia anamnestica fornita dal paziente. Dobbiamo considerarlo di fronte ad un'occlusione acuta uni o bilaterale dell'iliaca.

**Ergotismo.** L'ergotismo è raro. Può colpire qualsiasi arteria e può progredire verso la trombosi, ma raramente si presenta come un arto ischemico a rischio.

**Arteriopatia HIV-correlata.** I pazienti HIV-positivi con severa compromissione del sistema immunitario e con linfociti CD4+ <250/cm<sup>3</sup> possono sviluppare ischemia acuta agli arti superiori o inferiori. Questo processo coinvolge le arterie distali con infiltrati cellulari acuti e cronici nei vasa vasorum e proteine virali nei linfociti. Occasionalmente, si trova un focus ipercoagulabile, ma all'origine l'occlusione sembra essere dovuta ad una vasculopatia sottostante. Le terapie standard includono trombectomie, bypass e trombolisi, con alta incidenza di riocclusione e amputazione.

**Cisti avventiziale e intrappolamento dell'arteria poplitea.** La cisti avventiziale della poplitea e l'intrappolamento della poplitea possono essere scoperti prima che inducano trombosi se causano claudicatio, ma qualche volta la prima manifestazione è la trombosi. Come un aneurisma della poplitea trombizzato, il grado di ischemia è spesso severo. L'intrappolamento della poplitea colpisce soggetti più giovani, ma la cisti avventiziale della poplitea può presentarsi in soggetti di età più avanzata e può essere indistinguibile dall'AOP. L'assenza di fattori di rischio aterosclerotici e la sede dell'ostruzione, meglio accertati da indagini eco-Doppler, ne suggeriscono l'eziologia.

**Aneurisma dell'arteria poplitea trombizzato.** L'aneurisma dell'arteria poplitea trombizzata è spesso confuso con l'embolia arteriosa acuta. L'arteria poplitea è l'unica arteria che attraversa assialmente il ginocchio. L'ischemia severa si ha o a causa di trombosi in assenza di precedenti stenosi arteriose e in assenza di circoli collaterali oppure a causa di fenomeni embolici sintomatici o asintomatici che impediscono il flusso a livello tibiale. Poiché nel 50% dei casi gli aneurismi della poplitea sono bilaterali, scoprire un'importante pulsazione a livel-

**Tabella E2.** Diagnosi differenziale dell'ischemia acuta degli arti.

Condizioni che mimano un'ischemia acuta degli arti*	
Shock sistemico (specie se associato a malattia cronica occlusiva)	
Phlegmasia cerulea dolens	
Neuropatia compressiva acuta	
Trauma arterioso	
Diagnosi differenziale dell'ischemia acuta degli arti (oltre che l'AOP acuta)	
Dissezione aortica/arteriosa	
Arterite con trombosi (arterite a cellule giganti, tromboangiite obliterante)	
Arteriopatia HIV-correlata	
Trombosi spontanee associate a stato di ipercoagulabilità	
Cisti avventiziale della poplitea con trombosi	
Intrappolamento della poplitea con trombosi	
Vasospasmo con trombosi (ergotismo)	
Sindrome compartimentale	
AOP acuta	
Trombosi di un'arteria stenotica aterosclerotica	
Trombosi di un graft arterioso	
Embolie a partenza da: cuore, aneurismi, placche o stenosi critiche (inclusi emboli di colesterolo o ateroremboli secondari a procedure endovascolari)	
Aneurismi trombizzati con o senza embolizzazione	

AOP = arteriopatia periferica. \* due delle tre condizioni (trombosi venosa profonda, neuropatia) che possono mimare occlusione arteriosa dovrebbero essere caratterizzate dalla presenza di polsi arteriosi, a meno che la malattia arteriosa cronica periferica occulta non esistesse prima dell'evento acuto. La bassa gittata cardiaca rende più evidente l'ischemia cronica arteriosa in termini di sintomi e segni fisici.

lo della poplitea nell'arto controlaterale aiuta a risalire alla diagnosi. Tali pazienti inoltre tendono ad avere arterie femorali dilatate e aneurismi dell'aorta addominale. Nel dubbio si ricorre ad indagine ultrasonografiche per confermare più velocemente la diagnosi.

**Tromboembolismo.** L'embolia arteriosa va sospettata in pazienti con aritmie atriali (flutter/fibrillazione), scompenso cardiaco congestizio, o patologie valvolari. Una causa rara può essere l'embolizzazione paradossa in pazienti con tromboembolie venose e shunt intracardiaci. L'arto controlaterale è spesso normale. I pazienti di solito non hanno avuto storia di claudicatio. All'arteriografia si vedono multiple aree con difetto di riempimento (soprattutto alle biforcazioni), morfologia compatibile con un embolo (segno del menisco), assenza di circoli collaterali e di segni di malattia aterosclerotica in altri distretti. L'ecocardiografia (spesso transesofagea) viene usata per individuare la fonte emboligena.

**Ateroembolismo.** Emboli di cristalli di colesterolo e di altri detriti staccatesi da placche aterosclerotiche friabili in arterie prossimali possono migrare distalmente e provocare infarti tissutali. Sebbene chiamata "sindrome del dito blu" per la presenza di lesioni cianotiche sulle dita dei piedi dei pazienti affetti, anche altri organi come i reni, intestino e pancreas possono esserne affetti.

**Segmenti arteriosi trombizzati.** Spesso la trombosi insorge nei tratti vascolari sede di aterosclerosi. Tali pazienti hanno spesso storia di claudicatio e l'arto controlaterale presenta un anormale flusso sanguigno. Alcuni stati di ipercoagulabilità, come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi o la trombocitopenia da eparina, possono indurre trombosi *in situ*, da considerare in pazienti senza altri fattori di rischio per patologia vascolare.

**Trombosi su bypass arterioso.** Pazienti con trombosi su bypass arterioso hanno una storia di malattia vascolare, cicatrici sugli arti da pregresso intervento chirurgico e un graft trombizzato può essere visualizzato ecograficamente.

**Sindrome compartimentale.** Vedere sezione E3.7.1.

## **E2.2 Indagini diagnostiche nell'ischemia acuta degli arti**

I pazienti con ALI dovrebbero essere valutati allo stesso modo dei pazienti con sintomi cronici (vedere sezione G) ma la severità e la durata dell'ischemia al momento dell'esordio raramente consentono di farlo. Teoricamente, tutti i pazienti con ALI dovrebbero essere studiati con tecniche di imaging, però le condizioni cliniche e la necessità di cure appropriate possono impedire di eseguire tali indagini.

### **E2.2.1 Altri esami di laboratorio di routine**

I seguenti esami di laboratorio dovrebbero essere eseguiti nei pazienti con ALI: ECG, chimica clinica, emo-

cro completo, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale e creatininasasi. Nei pazienti con sospetto stato di ipercoagulabilità, bisogna eseguire anche il dosaggio di anticorpi anticardiolipina, omocisteina, anticorpi anti-fattore piastrinico IV.

### **E2.2.2 Imaging - arteriografia**

L'arteriografia è la migliore metodica per individuare la sede dell'ostruzione e visualizzare l'albero arterioso distale. Consente di identificare i pazienti che beneficeranno di più del trattamento percutaneo piuttosto che dell'embolectomia o di procedure di rivascolarizzazione a cielo aperto. In caso di ischemia che mette a rischio un arto, occorre valutare se il ritardo conseguente all'esecuzione dell'angiografia nel reparto adatto sia tollerabile. L'angiografia è particolarmente indicata quando si opta per un trattamento percutaneo.

### **E2.2.3 Altre tecniche di imaging**

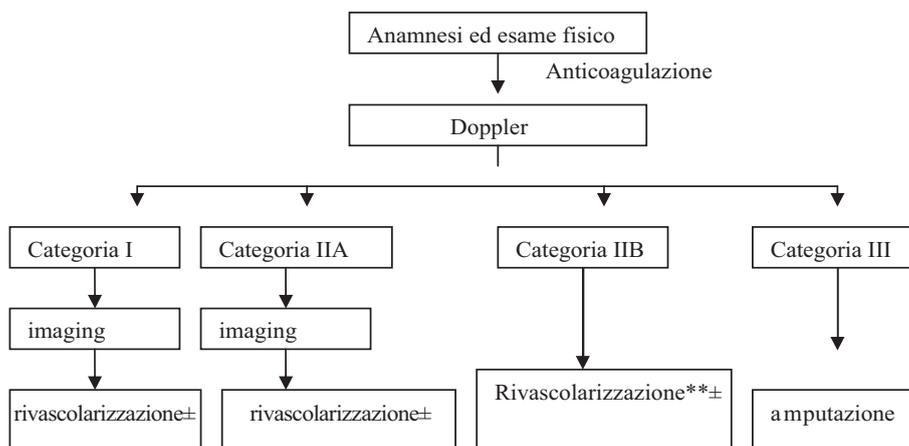
**Angio-tomografia/angio-risonanza.** L'angio-TC e l'angio-risonanza (RM) possono essere utilizzate per diagnosticare l'ALI e per definire l'estensione della malattia. La RM dell'albero vascolare richiede tempi tali da ritardare l'eventuale trattamento. Mentre l'angio-TC è più veloce e di più facile esecuzione e utile per fornire immagini trasverse dei vasi. Lo svantaggio principale consiste nell'uso di mezzi di contrasto iodati. Nei pazienti con ALI, per i quali è richiesto intervento e angiografia con catetere, l'aggiunta del mezzo di contrasto potrebbe aumentare il rischio di danno renale.

### **Raccomandazione 31. Terapia anticoagulante nell'ischemia acuta degli arti (ALI)**

- In tutti i pazienti con ALI è raccomandata una terapia anticoagulante parenterale. Nei pazienti in attesa di eseguire esami diagnostici o terapia, può essere somministrata eparina [C].

## **E3 Trattamento dell'ischemia acuta degli arti**

Il primo obiettivo della terapia dell'ALI è prevenire l'estensione della trombosi e il peggioramento dell'ischemia. Dunque, è indicato l'inizio del trattamento con eparina. La terapia standard (eccetto nei casi di anticorpi anti-eparina) si basa sull'uso dell'eparina non frazionata per via endovenosa (Figura E4). Basandoci su trial randomizzati<sup>172</sup>, non c'è un chiaro vantaggio della trombolisi vs la chirurgia a 30 giorni sulla preservazione dell'arto o in termini di mortalità. La scelta di ricorrere all'uno o all'altra, poiché il tempo è un fattore critico, è una questione controversa. Dati provenienti da registri nazionali europei<sup>176</sup> e americani<sup>177</sup> indicano che la chirurgia è usata da 3 a 5 volte più frequentemente della trombolisi.



**Figura E4.** Algoritmo per il trattamento dell'ischemia acuta degli arti. Categoria I: vitale. Categoria IIA: marginalmente a rischio. Categoria IIB: rischio immediato. \* che conferma l'assenza o la marcata riduzione del segnale/pressione alla caviglia; \*\* in alcuni centri possono essere utilizzate tecniche di imaging.

### E3.1 Procedure endovascolari

#### E3.1.1 Trombolisi farmacologica

Tre studi randomizzati hanno confermato l'importante ruolo della terapia trombolitica loco-regionale nel trattamento dell'ALI<sup>174,178,179</sup>. La minor invasività di un approccio loco-regionale risulta dalla minore morbilità e mortalità se comparata con la chirurgia a cielo aperto. La terapia trombolitica è il trattamento di scelta per quei pazienti in cui il grado di severità ne dia il tempo (livello I e IIa di severità). I più recenti progressi sui dispositivi e sulle tecniche endovascolari, tuttavia, consentono una più rapida rimozione del coagulo e permettono il trattamento di quei pazienti con un maggiore grado di ischemia. I vantaggi della terapia trombolitica rispetto all'embolectomia percutanea consistono nel ridurre il rischio di trauma endoteliale e la lisi del coagulo nei rami vasali troppo piccoli per essere raggiunti mediante embolectomia percutanea. La ripercussione graduale a bassa pressione può essere più vantaggiosa rispetto all'improvvisa ripercussione ad alta pressione ottenuta con l'embolectomia percutanea. La trombolisi sistemica non trova indicazione per il trattamento dell'ALI.

La scelta della terapia litica dipende da diversi fattori, come la sede e l'anatomia delle lesioni, durata dell'occlusione, fattori di rischio legati al paziente (comorbidità) e rischi legati alla procedura. Poiché gli emboli che arrivano alla gamba possono aver risieduto per del tempo nella sede d'origine, questi emboli "vecchi" risultano più resistenti alla trombolisi farmacologica rispetto a quelli più recenti. Bisogna ovviamente tenere conto delle controindicazioni alla trombolisi farmacologica.

#### E3.1.2 Controindicazioni alla trombolisi

Vedere Tabella E3.

#### E3.1.3 Altre tecniche endovascolari

Quando la trombolisi rivela una malattia vascolare localizzata sottostante, la rivascolarizzazione percutanea

**Tabella E3.** Controindicazioni alla trombolisi.

#### Controindicazioni assolute

1. Eventi cerebrovascolari certi (esclusi TIA negli ultimi 2 mesi)
2. Diatesi emorragica attiva
3. Recente sanguinamento gastrointestinale (nei 10 giorni precedenti)
4. Neurochirurgia (intracranica e spinale) nei 3 mesi precedenti
5. Traumi cranici nei precedenti 3 mesi

#### Controindicazioni relative

1. Intervento di rianimazione cardiopolmonare nei 10 giorni precedenti
2. Chirurgia non vascolare maggiore o trauma nei 10 giorni precedenti
3. Ipertensione non controllata (sistolica >180 mmHg o diastolica >110 mmHg)
4. Puntura di vasi non comprimibili
5. Tumore intracranico
6. Recenti interventi chirurgici all'occhio

#### Controindicazioni minori

1. Insufficienza epatica, in particolare se è presente coagulopatia
2. Endocardite batterica
3. Gravidanza
4. Retinopatia diabetica proliferativa in fase attiva

TIA = attacco ischemico transitorio. Queste controindicazioni erano stabilite per la trombolisi sistemica. Il migliorato profilo di sicurezza della trombolisi loco-regionale è ben riconosciuto, il rapporto rischio-beneficio della trombolisi loco-regionale nelle suddette condizioni è altamente dipendente dall'esperienza/pratica del medico. L'unica controindicazione nel trial TOPAS è la gravidanza.

è una buona opzione. Le stenosi e le occlusioni sono raramente le sole cause di ALI o di severi sintomi cronici, ma questi comunemente conducono a una trombosi successiva e, quindi, devono essere trattati per evitare ricorrenti trombosi.

La trombectomia con aspirazione percutanea (PAT) e la trombectomia meccanica percutanea (PMT) sono trattamenti alternativi alla chirurgia per il trattamento dell'ALI senza l'uso di farmaci trombolitici. La combi-

nazione di queste tecniche con la trombolisi farmacologica può accelerare la lisi del coagulo, soprattutto nell'ALI avanzata in cui il momento della rivascolarizzazione è critico. In pratica la combinazione è quasi sempre utilizzata.

*Trombectomia con aspirazione percutanea.* La PAT è una tecnica che usa cateteri di ampio calibro e a parete sottile e aspirazione con siringhe da 50 ml per rimuovere l'embolo o il trombo dall'arteria nativa, dai bypass e dai vasi non perfusi. È stata usata assieme alla fibrinolisi per ridurre il tempo e la dose dei farmaci fibrinolitici oppure da sola.

*Trombectomia meccanica percutanea.* Molti dispositivi della PMT si basano su principi di recircolazione idrodinamica. Secondo quanto detto, la dissoluzione del trombo avviene nell'ambito di aree di rimescolamento continuo dette "vortici idrodinamici". Esse intrappolano selettivamente, dissolvono ed evacuano il trombo. I dispositivi che non si basano su questo principio, ma sulla frammentazione meccanica diretta del trombo, sono usati meno frequentemente per la patologia arteriosa periferica a causa dell'alto rischio di embolizzazione periferica e potenziale danno vascolare. L'efficacia della PMT dipende principalmente dall'"età" del trombo; trombi freschi rispondono meglio di quelli vecchi e organizzati. Piccoli studi hanno dimostrato un recupero dell'arto a breve termine (30 giorni) dell'80-90%.

### **E3.2 Chirurgia**

#### *E3.2.1 Indicazioni*

L'immediata rivascolarizzazione è indicata per l'ischemia severa degli arti (classe IIb) (Tabella E1). Può essere indicata, inoltre, per quei pazienti con severi deficit motori e della sensibilità di breve durata, poiché la rivascolarizzazione completa, eseguita nel giro di poche ore dalla comparsa di sintomi severi, può conferire un importante recupero. Dopo questo breve intervallo di tempo, il danno neuromuscolare importante è inevitabile. Il metodo di rivascolarizzazione (chirurgia tradizionale o endovascolare) può variare a seconda della localizzazione anatomica dell'occlusione, dell'eziologia dell'ALI, delle controindicazioni alla chirurgia tradizionale o al trattamento endovascolare e delle abitudini dei vari centri. La necessità di un trattamento urgente ha fatto, in passato, della chirurgia la metodica di prima scelta in molti casi. Tuttavia, recenti progressi metodologici nel trattamento endovascolare e il riconoscimento che il ripristino del circolo influenzi significativamente il grado di pervietà hanno reso il fattore tempo meno importante, qualora le procedure endovascolari siano prontamente disponibili.

Confrontando l'intervento chirurgico con la rivascolarizzazione eseguita per via percutanea, bisogna riconoscere che il tempo dalla decisione di operare fino alla riperfusionazione può essere più lungo del previsto a

causa di fattori che esulano dal controllo dei chirurghi (per esempio disponibilità di sala operatoria, induzione dell'anestesia, dettagli tecnici dell'intervento).

*Sede anatomica dell'occlusione acuta.* In casi di occlusione al di sopra della piega inguinale (polso femorale assente) la chirurgia tradizionale può essere il trattamento di scelta. Per esempio, un grosso embolo nell'arteria iliaca comune prossimale o nel tratto distale dell'aorta può trattarsi efficacemente con embolectomia percutanea. Ancora, l'occlusione del graft soprainguinale può, in molti casi, essere trattata meglio con la chirurgia tradizionale. Il trattamento endovascolare con accesso femorale di una lesione prossimale (si tratta spesso di trombosi) può non essere possibile/appropriato o disponibile (vedere sotto).

Cause di ALI a livello sottoinguinale, sia di tipo embolico che trombotico, sono spesso trattate con tecniche endovascolari. La trombolisi loco-regionale (CDT) potrebbe essere presa in considerazione nei casi di trombosi acuta dovuta ad una lesione aterosclerotica vulnerabile o dopo chiusura del bypass. In questo modo si evidenzia la malattia oclusiva sottostante e può essere scelto il trattamento aggiuntivo appropriato. In caso di trauma, per molte ragioni, nella maggioranza dei casi la chirurgia sarà il trattamento di scelta. I graft infrainguinali spesso si occludono per lesioni ostruttive prossimali, all'interno o distalmente, di conseguenza la semplice trombectomia non risolverà la lesione sottostante. La CDT, d'altro canto, liserà il coagulo e identificherà la lesione sottostante responsabile. Si può ricorrere al trattamento endovascolare di queste lesioni. Se la lesione è localizzata, ciò può bastare e spesso, se la lesione sottostante è diffusa ed estesa, può essere inteso come provvedimento temporaneo nell'attesa di un successivo bypass.

#### *E3.2.2 Tecniche chirurgiche*

Gli emboli localizzati prossimalmente nell'arto o al di sopra del legamento inguinale sono rimossi chirurgicamente. La chirurgia viene presa in considerazione qualora l'arto interessato non presenti segni di aterosclerosi. Quando il trombo non può essere più recuperato, sono richieste alcune forme di accertamenti intraoperatori per l'adeguata rimozione del trombo. La più comune tra questi è l'angiografia di "completamento"; in alternativa, si può ricorrere ad indagini ultrasonografiche.

Trombi distali possono essere trattati con trombolisi intraoperatoria con instillazione di alti dosi di farmaci trombolitici per un breve periodo, seguito da irrigazione o dilatazione con palloncino. Al tavolo operatorio si può ripetere l'angiografia seguita dall'esame clinico del paziente e dall'esame Doppler. Comunque, come descritto nella sezione E3.2.1, se le condizioni permettono di utilizzarla, la CDT può avere molti vantaggi.

Nei pazienti con trombosi arteriosa, dopo asportazione del trombo dovranno essere cercate eventuali lesioni sottostanti e residui del trombo stesso. Spesso ciò può

essere sospettato da una sensazione tattile e dalla necessità di sgonfiare il palloncino in un determinato punto al momento del ritiro. L'angiografia di completamento ci aiuterà a decidere se procedere con bypass o PTA. Fortunatamente, le trombosi arteriose che si sviluppano in arterie già stenotiche causeranno un grado minore di ischemia grazie alla presenza di circoli collaterali. In questi casi, i pazienti possono non essere operati subito ma piuttosto sottoposti a terapia litica loco-regionale.

Nei pazienti con occlusione soprainguinale può essere richiesta la chirurgia con bypass extra-anatomico.

**Raccomandazione 32.** *L'arteriografia di completamento*

- A meno che non vi sia una buona evidenza che un'adeguata circolazione sia stata ristabilita, l'angiografia intraoperatoria dovrebbe essere eseguita per identificare qualche occlusione residua o lesioni arteriose critiche che richiedono ulteriore trattamento [C].

**E3.3 Risultati delle procedure chirurgiche ed endovascolari nell'ischemia acuta degli arti**

La CDT è diventata la tecnica più impiegata nel trattamento dell'ALI. Tra il 1994 e il 1996 sono stati riportati tre trial<sup>174,178,179</sup> che hanno posto l'attenzione sul confronto tra la CDT e la rivascolarizzazione chirurgica per il trattamento dell'ALI. La preservazione dell'arto e la percentuale di mortalità sono riconosciuti come i più importanti risultati e i dati a 1 anno sono riassunti nella Tabella E4<sup>172</sup>. Il confronto tra questi studi è limitato da alcune differenze nel protocollo e motivi rari (per esempio ischemia dell'arto acuta vs subacuta o cronica; occlusione trombotica vs embolica; occlusione del graft vs occlusione del vaso nativo; occlusione prossimale vs distale). Gli endpoint di ciascuno studio sono vari: lo studio Rochester ha usato "sopravvivenza libera da eventi"; il trial STILE ha usato "outcome clinici compositi"; lo studio TOPAS ha usato "la ricanalizzazione arteriosa e l'estensione della lisi". Soltanto il trial Rochester ha mostrato qualche vantaggio della CDT per gli endpoint primari. Comunque, l'endpoint finale, ovvero la preservazione dell'arto, richiesto in questi trial, può aver favorito la chirurgia, poiché la CDT era naturalmente dipen-

dente dal trattamento endovascolare delle lesioni sottostanti (il paziente doveva trovarsi al momento in un ambiente radiologico). Ad eccezione delle lesioni localizzate, la PTA non è durevole come il bypass, come emerge dai risultati di trial randomizzati con la chirurgia. In pratica le lesioni sottostanti dovrebbero essere trattate con metodi che portano a risultati più durevoli.

I dati degli studi prospettici randomizzati sull'ALI, suggeriscono che la CDT può offrire vantaggi se paragonata alla rivascolarizzazione chirurgica. Questi vantaggi comprendono ridotte percentuali di mortalità e procedure chirurgiche meno complesse a costo di più alte percentuali di insuccessi nell'evitare ischemia persistente o ricorrente, maggiori complicanze e rischio di amputazione. In aggiunta, sembra che la riperfusione con CDT sia ottenuta con una più bassa pressione e possa ridurre il rischio di danno da riperfusione se paragonata alla chirurgia tradizionale. Pertanto, se l'arto non è immediatamente o irreversibilmente minacciato, la CDT offre un'opportunità meno rischiosa di rivascolarizzazione arteriosa. Usando questo approccio, le lesioni sottostanti possono essere ulteriormente valutate all'angiografia e può essere programmata l'appropriata procedura di rivascolarizzazione percutanea o chirurgica. Tuttavia appare ragionevole raccomandare la CDT come terapia iniziale in questi particolari casi per poi essere seguita eventualmente, se necessario, dalla chirurgia.

**E3.4 Trattamento della trombosi del graft**

In generale, almeno un tentativo di salvare un graft dovrebbe essere fatto, sebbene alcune condizioni debbano essere valutate individualmente. Quando si tratta una trombosi su graft, il principale obiettivo è rimuovere il trombo e correggere la lesione sottostante che ha causato la trombosi. L'alterazione dell'"inflow" e "outflow" arterioso è di solito causato dalla progressione dell'aterosclerosi e dovrebbe essere trattata sia con PTA/stent sia con la chirurgia, come spiegato in altra sede. Le lesioni intrinseche del graft dipendono dal tipo di condotto. I graft venosi possono sviluppare stenosi tipicamente a livello delle valvole. Dopo la trombosi e l'identificazione della lesione, questa può essere trattata sia con PTA/stent sia con revisione chirurgica, quest'ultima preferita per i suoi migliori risultati a lungo termine. I graft protesici sviluppano iperplasia intimale tipicamente sull'anastomosi distale. Queste lesioni gommose rispondono differentemente alla PTA rispetto alle tipiche ed eccentriche placche aterosclero-

**Tabella E4.** Confronto tra la trombolisi locoregionale per via percutanea (CDT) e la rivascolarizzazione chirurgica nel trattamento dell'ischemia degli arti.

	Risultati a	Trombolisi percutanea			Rivascolarizzazione chirurgica		
		Pazienti	Salvataggio dell'arto	Mortalità	Pazienti	Salvataggio dell'arto	Mortalità
Rochester	12 mesi	57	82%	16%	57	82%	42%
STILE	6 mesi	246	88.2%	6.5%	141	89.4%	8.5%
TOPAS	12 mesi	144	82.7%	13.3%	54	81.1%	15.7%

tiche e non si hanno risultati durevoli. Molti chirurghi hanno suggerito che il trattamento potrebbe consistere nell'esposizione dell'anastomosi coinvolta, con trombectomia del graft e l'angioplastica del graft ristretto/anastomosi arteriosa o la sostituzione del graft. Comunque, nel caso di quest'ultimo, si dovrebbe considerare di ripristinare la pervietà usando altri tipi di graft (sostituzione di un graft venoso difettoso).

### **E3.5 Trattamento degli aneurismi poplitei trombizzati**

I pazienti con aneurismi poplitei trombizzati sono sottoposti inizialmente ad arteriografia. Se è presente come target l'arteria tibiale distale, essi vengono trattati con bypass tibiale, come nel caso di CLI. Se tali target non sono identificati all'arteriografia, la CDT è il trattamento di scelta a condizione che l'arto sia vitale. Pochi casi hanno dimostrato con successo l'identificazione dei "target" tibiali in oltre il 90% e una riuscita rivascolarizzazione chirurgica.

### **E3.6 Amputazione**

L'amputazione nell'ALI può essere complicata da sanguinamento a causa dell'incrementata prevalenza di concomitante terapia anticoagulante. In aggiunta, la sede dell'amputazione è più spesso prossimale, così che i muscoli del polpaccio sono abitualmente compromessi. Il rapporto tra amputazione sopra e sotto il ginocchio è di 4:1 in confronto all'usuale rapporto di 1:1 nella CLI. L'incidenza di amputazione maggiore è di oltre il 25%. Quando valutato in un secondo momento, il 10-15% dei pazienti, sebbene candidati alla preservazione dell'arto mediante terapia, poi richiedevano un'amputazione maggiore, e il 10% dei pazienti con ALI non erano recuperabili.

### **E3.7 Effetti immediati postprocedura**

#### **E3.7.1 Danno da riperfusione**

**Sindrome compartimentale.** Negli Stati Uniti dal 1992-2000 la fasciotomia dopo rivascolarizzazione per ALI era necessaria nel 5.3% dei casi. Negli ospedali di riferimento terziario la fasciotomia, eseguita nei casi più gravi era necessaria nel 25% dei casi<sup>177</sup>. Dopo riperfusione degli arti inferiori, aumenta la permeabilità capillare, con edema locale e ipertensione compartimentale. Ciò conduce a ostruzione a livello venulare, disfunzione nervosa ed, eventualmente, ostruzione capillare e arteriolare e necrosi muscolare e nervosa. La presentazione clinica include dolore sproporzionato rispetto ai segni fisi-

ci, parestesia ed edema. Possiamo misurare la pressione a livello compartimentale, e una pressione  $\geq 20$  mmHg è una chiara indicazione alla fasciotomia. Il compartimento anteriore è più comunemente interessato, ma quello posteriore, se coinvolto (in cui si trova il nervo tibiale), comporta maggiori alterazioni funzionali.

**Rabdomiolisi.** Evidenza di laboratorio di mioglobinuria è stata riscontrata in oltre il 20%. Metà dei pazienti con livelli di creatinichinasi  $>5000$  unità/l svilupperà insufficienza renale acuta. La mioglobina urinaria  $>1142$  nmol/l ( $>20$  mg/dl) è inoltre predittivo di insufficienza renale acuta. La fisiopatologia prevede necrosi tubulare da depositi di mioglobina (favoriti in urine acide), necrosi tubulare dovuta a perossidazione dei lipidi e vaso-costrizione renale. I segni clinici includono: urine ipercromiche, elevati livelli serici di creatinichinasi e presenza di mioglobina nelle urine. La terapia è prima di tutto l'idratazione, alcalinizzazione delle urine ed eliminazione della fonte di mioglobina. L'uso del mannitolo e la plasmaferesi non hanno dimostrato beneficio.

## **E4 Risultati clinici**

### **E4.1 Sistemici/locali**

La percentuale di mortalità per ALI va dal 15 al 20%. In molti trial randomizzati non vengono indicate le cause di morte. Le principali morbilità includono richiesta di trasfusione di sangue e/o interventi chirurgici nel 10-15%, amputazione oltre il 25%, fasciotomia nel 5-25% e insufficienza renale in oltre il 20%. È relativamente semplice verificare il miglioramento del flusso arterioso in quanto la maggior parte dei pazienti con ALI non presentano segnali indicativi di flusso a livello della pedidia al Doppler o hanno un ABI  $\leq 0.20$ . Quindi un miglioramento di questi parametri nel postoperatorio sono indicativi di successo.

### **E4.2 Follow-up**

Tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con eparina nell'immediato postoperatorio. Tale trattamento dovrebbe essere seguito da warfarin spesso per 3-6 mesi o più. Pazienti con fenomeni tromboembolici necessitano di terapia anticoagulante a lungo termine, per anni o per tutta la vita. Tuttavia, non ci sono chiare linee guida sulla durata della terapia. In trial randomizzati il rischio di ischemia ricorrente dell'arto durante il follow-up è elevato<sup>174,178,179</sup>. La terapia prolungata con warfarin è una buona strategia, malgrado il rischio emorragico. È importante individuare la fonte embolica dopo rivascolarizzazione, sia cardiaca che arteriosa; comunque, in molti casi essa non viene individuata. Ad ogni modo, se la terapia anticoagulante a lungo termine è controindicata per la presenza di fattori di rischio emorragico, dovrebbe essere praticata terapia antiaggregante. Deve essere fornita la terapia sistemica appropriata, come evidenziato sopra (vedere sezione B).

#### **Raccomandazione 33. Trattamento di scelta per la sindrome compartimentale**

- Nei casi di sospetto clinico di sindrome compartimentale, il trattamento di scelta è la fasciotomia dei quattro compartimenti [C].

## E5 Aspetti economici dell'ischemia acuta degli arti

La recente letteratura ha aggiunto molto poco rispetto alla prima TASC. Quando la trombolisi viene usata assieme all'angioplastica, i costi sono identici a quelli della rivascolarizzazione chirurgica, intorno a 20 000\$. Il beneficio relativo della chirurgia è stato discusso precedentemente. La scelta della strategia si basa sulla disponibilità e sui risultati piuttosto che sui costi<sup>180</sup>.

## E6 Trattamenti futuri

L'incrementato uso della terapia percutanea con o senza rivascolarizzazione chirurgica è la terapia futura di tendenza per ALI. L'uso di dispositivi per prevenire l'embolizzazione, come nel circolo carotideo, diventerà parte della terapia. Una terapia orale anticoagulante alternativa potrebbe essere promettente.

### SEZIONE F

#### RIVASCOLARIZZAZIONE

### F1 Sede della malattia

La scelta del miglior metodo di rivascolarizzazione per il trattamento dell'AOP si basa su un bilancio tra il rischio legato ad uno specifico intervento e il grado e la durata dei miglioramenti ottenuti con tale procedura. L'adeguato "inflow" e l'appropriato "outflow" sono necessari per mantenere ben funzionante un segmento rivascolarizzato. La sede e le caratteristiche della malattia devono essere valutate prima di qualsiasi procedura di rivascolarizzazione al fine di individuare quella più appropriata. Sono disponibili numerose metodiche in grado di fornire informazioni di carattere anatomico e fisiologico per verificare il flusso arterioso (si rimanda alla sezione G per le tecniche di imaging preferite).

Nel caso in cui una stenosi prossimale sia di dubbia significatività emodinamica, bisogna misurare la pressione attraverso di essa per determinarne la significatività (criteri: soglia della differenza del picco sistolico 5-10 mmHg pre-vasodilatazione e 10-15 mmHg post-

**Raccomandazione 34.** *Misurazione della pressione intra-arteriosa per verificare la stenosi*

- In caso di dubbia significatività dal punto di vista emodinamico sulla malattia aorto-iliaca parzialmente oclusiva, bisogna misurare la pressione intra-arteriosa attorno alla stenosi a riposo e dopo iperemia indotta [C].

vasodilatazione). Recentemente si tende ad eseguire le misurazioni tramite un catetere a termodiluizione piuttosto che a gradiente di pressione. È stato suggerito anche l'eco-Doppler con stimolazione iperemica.

In generale, i risultati della rivascolarizzazione dipendono dall'estensione della malattia nell'albero arterioso ("inflow", "outflow", dimensione e lunghezza del segmento malato), il grado della malattia sistemica (le comorbilità possono influenzare l'aspettativa di vita e la pervietà del graft) e il tipo di procedura eseguita. Tutto quello che si ricava dai trial deve essere calato nella situazione individuale del singolo paziente, considerando tutte le sue comorbilità al fine di poter prendere delle decisioni riguardo al trattamento.

Le tecniche endovascolari per il trattamento dell'ischemia degli arti include angioplastica con palloncino, stent, stent-graft e procedure di dissoluzione della placca. La trombolisi e la trombectomia percutanea sono state descritte nella sezione riguardante la ALI. Le opzioni chirurgiche includono bypass sintetici o autologhi, endarterectomia o combinazioni di essi.

I risultati della rivascolarizzazione dipendono da fattori anatomici e clinici. La pervietà dopo PTA è maggiore per lesioni dell'arteria iliaca comune e si riduce progressivamente per i vasi più distali. I fattori anatomici che influenzano la pervietà comprendono la severità di malattia nel run-off arterioso, la lunghezza della stenosi/occlusione e il numero delle lesioni trattate. I fattori clinici includono diabete, insufficienza renale, fumo e la severità dell'ischemia.

**Raccomandazione 35.** *Scelta tra le tecniche con risultati clinici a breve e a lungo termine equivalenti*

- Nel caso in cui la rivascolarizzazione endovascolare e la riparazione a cielo aperto/bypass di una specifica lesione responsabile di sintomi da arteriopatía periferica diano gli stessi miglioramenti clinici a breve e a lungo termine, la tecnica endovascolare sarà la prima scelta [B].

### F1.1 Classificazione delle lesioni

Mentre la seguente classificazione TASC delle lesioni specifiche è stata modificata rispetto a quella indicata nelle precedenti linee guida TASC per rispecchiare i progressi tecnologici, i principi su cui si basa la classificazione sono rimasti gli stessi. Così, le lesioni di tipo "A" sono quelle che hanno eccellenti risultati e che quindi devono essere trattate con approccio endovascolare; il metodo endovascolare fornisce risultati sufficientemente buoni per le lesioni di tipo "B" tanto che è comunque il trattamento di prima scelta in questo caso, a meno che non sia richiesta una rivascolarizzazione chirurgica per il trattamento di altre lesioni as-

sociate nella medesima sede; lesioni di tipo “C” producono migliori risultati a lungo termine dopo rivascolarizzazione chirurgica e pertanto il trattamento endovascolare va riservato solo ai pazienti ad alto rischio chirurgico; le lesioni di tipo “D” non consentono risultati accettabili con il trattamento endovascolare, tanto che esso non è giustificabile come di prima scelta. Concludendo, la maggior parte delle AOP che richiedono intervento sono caratterizzate da più lesioni, ad uno o a più livelli, pertanto tali schemi sono limitati dalla necessità di considerare individualmente il tipo di lesione.

**Raccomandazione 36. Trattamento delle lesioni aorto-iliache**

- Lesioni TASC A e D: la terapia endovascolare è il trattamento di scelta per le lesioni di tipo A e la terapia chirurgica è il trattamento di scelta per le lesioni di tipo D [C].
- Lesioni TASC B e C: il trattamento endovascolare è il trattamento preferito per le lesioni di tipo B e la terapia chirurgica è preferita per quelle di tipo C per i pazienti con un rischio chirurgico adeguato. Nel raccomandare il tipo di trattamento bisogna considerare l’esperienza dell’operatore locale, le malattie concomitanti del paziente che va informato in maniera adeguata [C].

**F1.2 Classificazione della malattia “dell’inflow” (aorto-iliaco) (Figura F1, Tabella F1)**

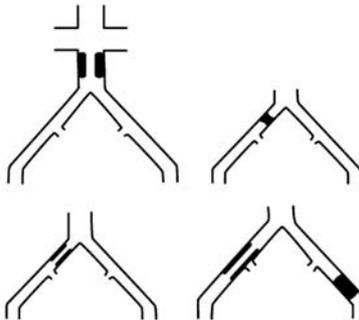
Lesioni tipo A

- Stenosi unilaterale o bilaterale di CIA
- Piccola singola stenosi unilaterale o bilaterale di EIA ( $\leq 3$  cm)



Lesioni tipo B

- Piccola stenosi ( $\leq 3$  cm) dell’aorta infrarenale
- Occlusione unilaterale CIA
- Singola o multipla stenosi di 3-10 cm interessante la EIA e non estendendosi a CFA
- Occlusione unilaterale EIA non coinvolgente l’origine dell’iliaca interna o CFA



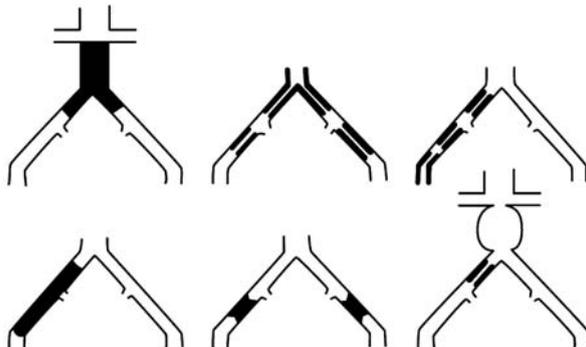
Lesioni tipo C

- Occlusione bilaterale CIA
- Stenosi bilaterale EIA lunga 3-10 cm non estesa alla CFA
- Stenosi unilaterale EIA estesa alla CFA
- Occlusione unilaterale EIA che coinvolge l’origine dell’iliaca interna e/o CFA
- Occlusione unilaterale molto calcifica della EIA con o senza coinvolgimento dell’origine dell’iliaca interna e/o CFA



Lesioni tipo D

- Occlusione aorto-iliaca infrarenale
- Malattia diffusa interessante l’aorta ed entrambi le iliache richiedenti trattamento
- Multiple stenosi diffuse della CIA, EIA, CFA unilaterale
- Occlusione unilaterale di entrambe CIA e EIA
- Occlusione bilaterale di EIA
- Stenosi iliache in pazienti con AAA richiedenti trattamento e non suscettibili di posizionamento di endograft o altre lesioni che richiedono chirurgia tradizionale aortica o iliaca



**Figura F1.** La classificazione TASC delle lesioni aorto-iliache. AAA = aneurisma dell’aorta addominale; CFA = arteria femorale comune; CIA = arteria iliaca comune; EIA = arteria iliaca esterna.

**Tabella F1.** Classificazione TASC delle lesioni aorto-iliache.

Lesioni tipo A	Stenosi uni o bilaterale della CIA Singola breve stenosi ( $\leq 3$ cm) uni o bilaterale della EIA
Lesioni tipo B	Breve stenosi ( $\leq 3$ cm) dell'aorta infrarenale Occlusione unilaterale della CIA Singola o multiple stenosi di lunghezza totale 3-10 cm che coinvolge la EIA e non estendentesi alla CFA Occlusione unilaterale dell'EIA che non interessa l'origine delle iliache interne o della CFA
Lesioni tipo C	Occlusione bilaterale della CIA Stenosi bilaterale della EIA lunga 3-10 cm che non si estende alla CFA Stenosi unilaterale che si estende alla CIA Occlusione unilaterale che interessa l'origine dell'iliaca interna e/o CFA Occlusione calcifica unilaterale della EIA con o senza coinvolgimento dell'origine dell'iliaca interna e/o CFA
Lesioni tipo D	Occlusione aorto-iliaca infrarenale Malattia diffusa che interessa l'aorta ed entrambe le iliache richiedente intervento Diffuse multiple stenosi che interessano la CIA, EIA e CFA unilaterale Occlusione unilaterale di entrambe le CIA e EIA Occlusione bilaterale della EIA Stenosi iliache in pazienti con AAA richiedente intervento e non suscettibili di posizionamento di endograft o altre lesioni che richiedono chirurgia tradizionale aortica o iliaca

AAA = aneurisma dell'aorta addominale; CFA = arteria femorale comune; CIA = arteria iliaca comune; EIA = arteria iliaca esterna.

### F1.3 Classificazione della malattia femoro-poplitea (Figura F2, Tabella F2)

#### **Raccomandazione 37.** *Trattamento delle lesioni femoro-poplitee*

- Lesioni TASC A e D: il trattamento endovascolare è il trattamento di scelta per le lesioni di tipo A e la terapia chirurgica il trattamento di scelta per le lesioni di tipo D [C].
- Lesioni TASC B e C: il trattamento endovascolare è il trattamento preferito per le lesioni di tipo B e la chirurgia per quelle di tipo C. Nel raccomandare il tipo di trattamento bisogna considerare l'esperienza dell'operatore locale, le malattie concomitanti del paziente che va informato in maniera adeguata [C].

## F2 Rivascolarizzazione aorto-iliaca (soprainguinale)

### F2.1 Trattamento endovascolare delle occlusioni aorto-iliache

Sebbene il bypass aorto-bifemorale abbia una più lunga pervietà rispetto al trattamento endovascolare oggi disponibile nella malattia occlusiva diffusa a livello aorto-iliaco, i rischi della chirurgia sono maggiori rispetto a quelli legati all'approccio endovascolare, in termini non solo di mortalità ma anche in termini di morbilità e di ritardo nella ripresa delle normali attività. Dunque, la valutazione delle condizioni generali del paziente e l'anatomia dei segmenti malati diventa un punto centrale per scegliere il migliore approccio.

L'iniziale successo clinico e tecnico della PTA per le stenosi a livello iliaco supera il 90% in tutti i dati ri-

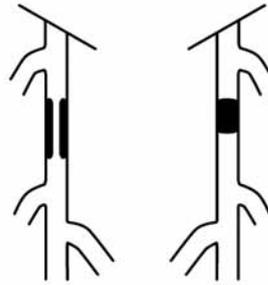
portati dalla letteratura. Il 100% per le lesioni iliache focali. La percentuale di successo di ricanalizzazione di lunghi tratti occlusi a livello iliaco è dell'80-85% con o senza fibrinolisi. I dispositivi di recente sviluppo usati per il trattamento di occlusioni totali hanno, tuttavia, migliorato la percentuale di successo di ricanalizzazione<sup>181</sup>.

Becher et al.<sup>182</sup> hanno trovato una percentuale di pervietà a 5 anni del 72% in un'analisi di 2697 casi, sottolineando una migliore pervietà del 79% nei claudicanti. Rutherford e Durham<sup>183</sup> hanno trovato una pervietà simile a 5 anni del 70%. Un recente studio ha riportato una pervietà del 74% (nei pazienti trattati per la prima volta dell'81%) 8 anni dopo il posizionamento dello stent a livello iliaco, suggerendo una significativa durata dello stesso<sup>184</sup>. Fattori che influenzano negativamente la pervietà in tali interventi includono la qualità del run-off vasale, la severità dell'ischemia e la lunghezza del tratto malato. Nel sesso femminile è stata osservata una riduzione della pervietà degli stent a livello dell'arteria iliaca esterna<sup>185</sup>. La Tabella F3 mostra la percentuale di successo dell'angioplastica dell'arteria iliaca in 2222 casi (range).

La scelta dello stent vs PTA con stent provvisori è stata studiata in uno studio randomizzato e multicentrico<sup>186</sup>. I risultati mostrarono che la PTA con stent provvisori aveva esiti simili a quelli ottenuti con posizionamento primario dello stent con incidenza di reintervento a 2 anni rispettivamente del 7 e 4% (non significativi). Anche i risultati a 5 anni furono simili con 82 e 85% per i segmenti dell'arteria iliaca trattati non sottoposti a procedure di rivascolarizzazione dopo follow-up di  $5.6 \pm 1.3$  anni<sup>187</sup>. Una metanalisi di Bosch e Hunink<sup>188</sup> ha comparato i risultati della PTA aorto-iliaca vs il posizionamento dello stent mediante una ricerca su Medline della letteratura successiva al 1989 e ha trovato solo sei articoli (includenti 2116 pazienti) che fornivano

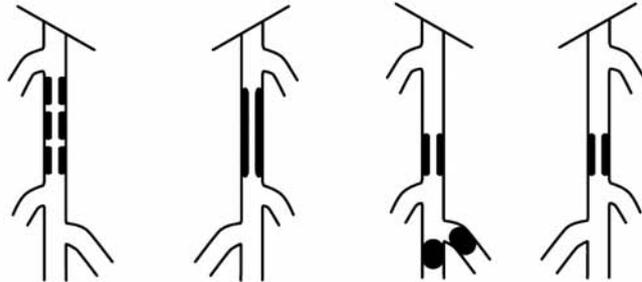
Lesioni tipo A

- Singola stenosi di lunghezza  $\leq 10$  cm.
- Singola occlusione di lunghezza  $\leq 5$  cm)



Lesioni tipo B

- Multiple lesioni (stenosi o occlusioni), ciascuna  $\leq 5$  cm.
- Singola stenosi o occlusione  $\leq 5$  cm non coinvolgente l'arteria poplitea infragenicolata
- Singole o multiple lesioni in assenza di vasi tibiali continui per migliorare l'afflusso di sangue nel bypass distale
- Occlusione calcifica severa di lunghezza  $\leq 5$  cm
- Singola stenosi poplitea



Lesioni tipo C

- Multiple stenosi od occlusioni di lunghezza totale  $\leq 15$  cm con o senza calcificazione
- Stenosi od occlusioni ricorrenti che necessitano di trattamento dopo due interventi endovascolari



Lesioni tipo D

- Occlusione cronica totale di CFA o SFA ( $>20$  cm, coinvolgente l'arteria poplitea)
- Occlusione cronica totale dell'arteria poplitea e della triforcazione vasale prossimale

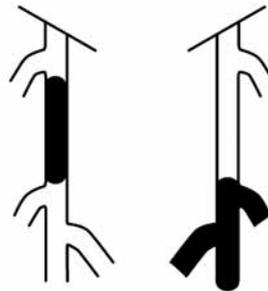


Figura F2. Classificazione TASC delle lesioni femoro-poplitee. CFA = arteria femorale comune; SFA = arteria femorale superficiale.

informazioni per stratificare i vari sottogruppi in livelli di rischio per la pervietà a lungo termine. Maggiore successo si è avuto per lo stenting, dal momento che l'incidenza di complicanze e mortalità a 30 giorni non differivano in maniera significativa. In pazienti con CI la percentuale di pervietà a 4 anni (IC  $\pm$  95%) dopo aver escluso gli insuccessi tecnici, per PTA e stenting erano rispettivamente 68% (65-71%) e 77% (72-81%). Includendo gli insuccessi tecnici, la percentuale di pervietà primaria a 4 anni era 65% (PTA) vs 77% (stent) nel caso di stenosi e 54% (PTA) vs 61% (stent) nel caso di occlusioni. Il rischio relativo di fallimento a lungo termi-

ne era stato ridotto al 39% dopo posizionamento di stent se confrontato alla PTA. Questi dati sono stati ricavati da studi precedenti ed è ragionevole attendersi che nuove tecniche e disponibilità di strumentazioni possano migliorare ulteriormente i risultati.

I risultati dei due differenti stent autoespansibili per il trattamento delle lesioni dell'arteria iliaca sono stati confrontati in uno studio prospettico multicentrico e randomizzato<sup>189</sup>. Le pervietà ad 1 anno erano rispettivamente 94.7 e 91.1% (differenza non significativa), con complicanze e miglioramenti clinici simili indipendentemente dal tipo di stent usato.

**Tabella F2.** Classificazione TASC delle lesioni femoro-poplitee.

Lesioni tipo A	Singola stenosi di lunghezza $\leq 10$ cm Singola occlusione di lunghezza $\leq 5$ cm
Lesioni tipo B	Multiple lesioni (stenosi o occlusioni), ciascuna $\leq 5$ cm Singola stenosi od occlusione $\leq 5$ cm non coinvolgente l'arteria poplitea infragenicolata Singole o multiple lesioni in assenza di vasi tibiali continui per migliorare l'afflusso di sangue nel bypass distale Occlusione calcifica severa di lunghezza $\leq 5$ cm Singola stenosi poplitea
Lesioni tipo C	Multiple stenosi od occlusioni di lunghezza totale $>15$ cm con o senza calcificazioni severe Ricorrenti stenosi od occlusioni che necessitano di trattamento dopo due interventi endovascolari
Lesioni tipo D	Occlusione cronica totale di CFA o SFA ( $>20$ cm, coinvolgente l'arteria poplitea) Occlusione cronica totale dell'arteria poplitea e della triforcazione vasale prossimale

CFA = arteria femorale comune; SFA = arteria femorale superficiale.

**Tabella F3.** Percentuale di successo stimato dell'angioplastica sull'arteria iliaca dalle medie pesate (range) di 2222 arti.

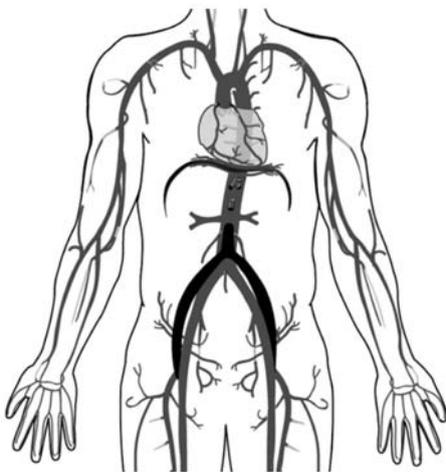
% Claudicatio	Successo tecnico	Pervietà primaria		
		1 anno	3 anni	5 anni
76% (81-94)	96% (90-99)	86% (81-94)	82% (72-90)	71% (64-75)

### F2.2 Trattamento chirurgico delle occlusioni aorto-iliache

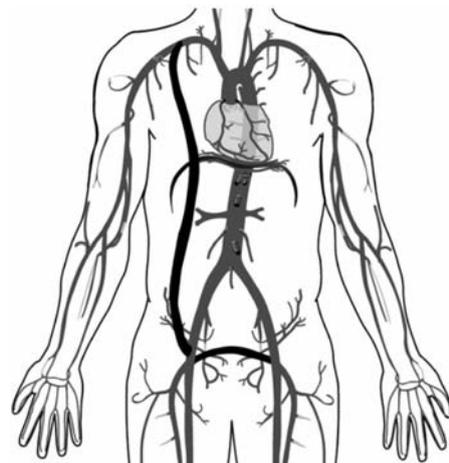
Il bypass chirurgico bilaterale dall'aorta addominale infrarenale alle arterie femorali è generalmente raccomandata per malattia diffusa piuttosto che focale del tratto aorto-iliaco (Figura F3). L'aorta può essere raggiunta con un approccio transperitoneale o retroperitoneale. L'approccio laparoscopico sta acquistando crescente interesse. Il tipo di anastomosi prossimale (termino-terminale vs termino-laterale) non influenza significativamente la pervietà. L'uso della protesi in PTFE vs Dacron in questa posizione dipende dalle preferenze del chirurgo. Pazienti più giovani (età  $<50$  anni) con una minore pervietà primaria e secondaria hanno una maggiore necessità di un futuro bypass<sup>190</sup>.

Recentemente è stato rivalutato l'interesse per l'endarterectomia, sebbene non sia una tecnica largamente impiegata come il bypass e possa costituire tecnicamente una sfida. Le percentuali di pervietà a 5 anni riportati vanno da 60 a 94%, riflettendo un grado di variabilità dipendente dall'operatore.

In alcune situazioni, qualora debba essere evitato un approccio addominale per motivi anatomici ("addome ostile"), o per un alto rischio cardiaco e/o polmonare, si può ricorrere ad un approccio retroperitoneale modificato o a bypass unilaterale con crossover femoro-femorale. Bisogna considerare l'uso di bypass axillo-(bi)femorale (Figura F4) o bypass cross-over femorale (Figura F5) nei pazienti con più comorbilità che rendono poco attuabile un approccio transaddo-



**Figura F3.** Bypass bilaterale dall'aorta addominale infrarenale ad entrambe le arterie femorali.

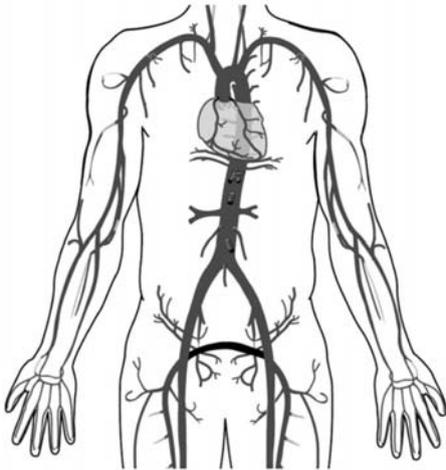


**Figura F4.** Bypass axillo-(bi)femorale.

**Tabella F4.** Pervietà a 5 e a 10 anni dopo bypass aortobifemorale<sup>191</sup>.

Indicazioni	% pervietà a 5 anni (range)		% pervietà a 10 anni (range)	
	Claudicatio	CLI	Claudicatio	CLI
Riferita all'arto	91 (90-94)	87 (80-88)	86 (85-92)	81 (78-83)
Riferita al paziente	85 (85-89)	80 (72-82)	79 (70-85)	72 (61-76)

CLI = ischemia critica degli arti.



**Figura F5.** Bypass femorale cross-over.

minale. Le percentuali di pervietà dipendono dall'indicazione alla ricostruzione e dall'applicabilità di un bypass unilaterale (normale flusso arterioso vs alto rischio chirurgico). In alcuni casi, la pervietà di un bypass unilaterale può essere migliorata da procedure endovascolari. L'aorta toracica è stata usata come "in-flow" arterioso.

Il bypass extra-anatomico è raramente eseguito, così come il bypass aorto-bifemorale nella malattia diffusa e, comunque, di rado raccomandato nei casi di claudicatio. Non ci sono evidenze sufficienti nel raccomandare l'uso di un particolare materiale protesico per confezionare i bypass anatomici o extra-anatomici. La Tabella F4 riassume la pervietà a 5 e 10 anni dal bypass aorto-bifemorale e la Tabella F5 la pervietà a 5 anni dal bypass extra-anatomico.

**Tabella F6.** Risultati delle dilatazioni femoro-poplitee.

	% pervietà a 1 anno (range)	% pervietà a 3 anni (range)	% pervietà a 5 anni (range)
PTA: stenosi	77 (78-80)	61 (55-68)	55 (52-62)
PTA: occlusione	65 (55-71)	48 (40-55)	42 (33-51)
PTA + stent: stenosi	75 (73-79)	66 (64-70)	
PTA + stent: occlusione	73 (69-75)	64 (59-67)	

PTA = angioplastica transluminale percutanea.

**Tabella F5.** Pervietà a 5 e a 10 anni dopo bypass aorto-bifemorale.

Tecnica	% pervietà 5 anni (range)
Bypass axillo-unifemorale	51a (44-79)
Bypass bifemorale	71 (50-76)
Bypass femoro-femorale	75 (55-92)

### F3 Rivascolarizzazione infrainguinale

#### F3.1 Trattamento endovascolare

Il trattamento endovascolare per la malattia infrainguinale nei pazienti con CI è una modalità di trattamento già stabilita. La bassa morbilità e mortalità della tecnica endovascolare come la PTA fa sì che sia il tratta-

mento di scelta nella malattia circoscritta (stenosi/occlusioni fino a 10 cm di lunghezza).

La percentuale di successo clinico e tecnico della PTA delle stenosi dell'arteria femoro-poplitea va oltre il 95% (range 98-100%, errore standard 1.0%)<sup>192</sup>. Miglioramenti dei dispositivi, come il filo guida idrofilico, e miglioramenti tecnici, come la ricanalizzazione subintimale, contribuiscono all'alta incidenza di ricanalizzazione nelle occlusioni totali più dell'85% (range 81-94%, errore standard 2.9%)<sup>193</sup>. La tecnica dell'angioplastica subintimale non è tanto dipendente dalla lunghezza quanto piuttosto dalla presenza di un vaso normale a valle e a monte dall'occlusione per consentire l'accesso<sup>194</sup>. La Tabella F6 riassume i risultati delle dilatazioni femoro-poplitee.

Le percentuali di pervietà a medio e a lungo termine sono state sintetizzate in una metanalisi di Mura-

din<sup>192</sup> e in tre studi randomizzati, verificando l'efficacia degli stents<sup>195-197</sup>.

Fattori di rischio per la ricorrenza furono analizzati da analisi di regressione multivariate retrospettive in vari studi. Lo stadio clinico di malattia (CI vs CLI), lunghezza della lesione e alterazioni di flusso si rivelarono fattori di rischio indipendenti per restenosi. Recentemente, uno studio di Schillinger et al.<sup>198</sup> di 172 pazienti sottoposti con successo a PTA dell'arteria femorale superficiale e dell'arteria poplitea ha mostrato che la percentuale di pervietà a 6 mesi era correlata ai livelli basali e a 48 h dall'intervento di hs-CRP. I livelli di amiloide A sierica e fibrinogeno non erano significativamente predittivi.

Nel caso di fallimento della PTA in una lesione dell'arteria femorale superficiale, è indicato il posizionamento di uno stent con accordo unanime. Un recente trial randomizzato ha dimostrato una più alta pervietà dello stent vs PTA per le lesioni femoro-poplitee tipo TASC A e B dopo un follow-up di 1 anno<sup>199</sup>.

Non esistono trial randomizzati che confrontano PTA con il bypass chirurgico nelle ostruzioni arteriose infrainguinali. Questo può essere spiegato parzialmente dai seguenti fattori: il bypass chirurgico è più comunemente usato nella malattia estesa con lunghe lesioni e nella CLI. La PTA è invece più usata nella malattia circoscritta con CI e ostruzioni brevi (in accordo con le raccomandazioni originali TASC 34 e 35). Tuttavia, Wolf et al.<sup>200</sup> hanno pubblicato un trial multicentrico, prospettico e randomizzato che comparava la PTA al bypass chirurgico in 236 uomini con un'ostruzione dell'arteria iliaca, femorale o poplitea. Questo studio, con assegnazione "random" dei pazienti a PTA o bypass chirurgico, non ha mostrato differenze significative nei risultati ottenuti durante un follow-up medio di 4 anni (sopravvivenza, pervietà e recupero dell'arto). In 56 pazienti, la pervietà primaria cumulativa a 1 anno dopo PTA fu del 43% e dopo bypass chirurgico fu del 82%, dimostrando che per le stenosi lunghe od occlusioni dell'arteria femorale superficiale, la chirurgia è migliore della PTA. Questo contrasta con uno studio randomizzato di 452 pazienti, che ha dimostrato l'assenza di differenza in termini di sopravvivenza libera da amputazione a 6 mesi; la chirurgia, tuttavia, era più costosa<sup>201</sup>.

La terapia medica dopo PTA e posizionamento di stent è raccomandata al fine di prevenire un insuccesso in fase precoce a causa di possibile sviluppo trombotico sulla sede dell'intervento. La terapia standard si basa sull'uso di eparina durante l'intervento per aumentare il tempo di coagulazione a 200-250 s. Dopo PTA e posizionamento di stent sulle arterie femorali e poplitee, è raccomandata una terapia antiaggregante per tutta la vita per garantire la pervietà (ASA o clopidogrel). Essa inoltre serve a prevenire gli eventi cardiovascolari come raccomandato nella sezione B. La maggior parte delle evidenze che supportano la terapia antiaggregante periprocedurale e adiuvante derivano dall'esperienza sulla circolazione coronarica.

### ***F3.2 Trattamento endovascolare per malattia occlusiva infrapoplitea***

Le procedure endovascolari al di sotto dell'arteria poplitea sono usualmente indicate per il recupero dell'arto e non ci sono dati che confrontano le procedure endovascolari al bypass chirurgico per CI in questa regione.

L'angioplastica di brevi stenosi dell'arteria tibiale anteriore o posteriore può essere eseguita assieme a quella dell'arteria poplitea o femorale. L'uso di questa tecnica non è usualmente indicata nei pazienti con CI.

Vi sono evidenze a supporto di un'angioplastica nei pazienti con CLI e occlusione dell'arteria infrapoplitea nei quali il flusso al piede può essere ristabilito e ci sono comorbilità mediche. In caso di angioplastica infrapoplitea, il successo tecnico si aggira intorno al 90%, con successo clinico intorno al 70% in alcune categorie di pazienti con CLI. La percentuale di recupero è risultata leggermente più alta.

I predittori di risultati favorevoli comprendono una più breve lunghezza della stenosi e un minor numero di vasi trattati. La percentuale di complicanze (2.4-17% secondo la definizione) può essere ridotta con tecniche chirurgiche o endovascolari e un'angioplastica fallita non preclude un successivo bypass.

Rimane controverso se la PTA infrapoplitea e lo stenting debbano essere praticati nei pazienti con CI per migliorare l'"outflow" e per aumentare la pervietà della PTA prossimale, dello stent e del bypass chirurgico. Non ci sono evidenze sufficienti al fine di raccomandare PTA o lo stenting infrapopliteo in pazienti con CI.

### ***F3.3 Trattamento chirurgico della malattia occlusiva infrainguinale***

Nei casi di malattia a molti livelli, l'adeguatezza dell'"inflow" deve essere valutata anatomicamente o mediante misurazioni di pressione e la malattia occlusiva trattata prima di eseguire una procedura a livello dell'"outflow". In alcune situazioni, si può ricorrere ad un approccio combinato con dilatazione delle lesioni prossimali e bypass della lesione distale.

Un recente studio ha mostrato un aumentato ricorso a bypass complessi (vene composite e unite) a livello di arterie più distali nei pazienti con maggiori comorbilità, come il diabete, l'insufficienza renale e la CAD; tuttavia, la percentuale di mortalità è rimasta costante<sup>202</sup>. Un recente ampio studio ha mostrato che il sesso non influisce negativamente sulla morbilità o sulla mortalità della rivascolarizzazione delle estremità distali.

#### ***F3.3.1 Bypass***

Gli interventi di bypass infrainguinale dovrebbero essere effettuati utilizzando come "inflow" un'arteria pervia e ben funzionante, invece il sito (arteria femorale comune vs arteria femorale superficiale o poplitea) non

si correla con il fattore pervietà. Se il bypass infrainguinale viene costruito seguendo procedure di “inflow”, la pervietà è migliorata da un’anastomosi prossimale con un’arteria nativa piuttosto che con un graft (di solito l’arto del bypass aorto-bifemorale)<sup>203</sup>. La qualità dell’efflusso arterioso è il determinante più importante di pervietà piuttosto che il livello in cui viene fatta l’anastomosi. Un vaso distale della migliore qualità dovrebbe essere usato per l’anastomosi distale. Non ci sono evidenze oggettive per preferire l’arteria tibiale o la peroneale, in quanto di calibro simile. I risultati del bypass femoro-crutale non sono stati oggetto di meta-analisi. Dopo 5 anni la percentuale di pervietà dei graft ottenuti con vasi venosi è del 60% e quella dei graft costruiti con materiale protesico è meno del 35%. Recenti dati hanno documentato le percentuali di suscettibilità a ricostruzione mediante bypass delle arterie planari, con ragionevole successo (recupero a 5 anni 63%, pervietà a 5 anni 41%).

**Raccomandazione 38.** *Inflow arterioso per il bypass femoro-distale*

- Ciascuna arteria, indipendentemente dal livello (per esempio, non solo l’arteria femorale comune), può servire come arteria di “inflow” per bypass distali provvedendo al flusso di tale arteria e per l’origine del graft, qualora esso non sia compromesso [C].

**Raccomandazione 39.** *Bypass femoro-distali come vasi di outflow*

- In un bypass femoro-tibiale, l’arteria distale meno malata con migliore run-off a livello caviglia/piede, dovrebbe essere usata come “outflow” indipendentemente dalla sede, badando che la vena sia di lunghezza adeguata [C].

**F3.3.2. Condotto**

La vena ha una pervietà migliore a lungo termine rispetto ai graft protesici nella regione infrainguinale (Tabella F7). Nel breve termine, la PTFE ha raggiunto risultati equivalenti nella sede al di sopra del ginocchio (Figura F6). Una meta-analisi suggerisce risultati meno soddisfacenti per i graft di politetrafluoroetilene (PTFE) a livello delle arterie infrapoplitee (pervietà a 5 anni: primaria 30%, secondaria 39.7%)<sup>204</sup>. Le conseguenze dell’occlusione di un graft protesico possono essere più severe di quelle di un graft venoso<sup>205</sup>. Un recente studio si è chiesto se fosse opportuno usare un graft protesico anche quando vi fosse una vena accettabile disponibile al fine di “salvare la vena”. Usando questa strategia, fino al 33% di bypass secondari eseguiti suc-

**Tabella F7a.** Pervietà a 5 anni dopo bypass femoro-popliteo<sup>191</sup>.

	Claudicatio	CLI
Vena	80	66
PTFE sopra il ginocchio	75	47
PTFE sotto il ginocchio	65	65

CLI = ischemia critica degli arti; PTFE = graft di politetrafluoroetilene.

**Tabella F7b.** Trial randomizzati sui tipi di condotti<sup>206-209</sup>.

Bypass femoro-popliteo sopra il ginocchio	Pervietà a 5 anni
Vena	74-76%
PTFE	39-52%

PTFE = graft di politetrafluoroetilene.

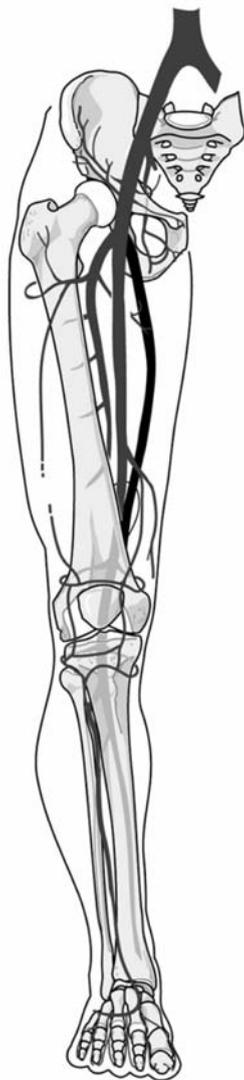
cessivamente non avevano vene adeguate disponibili sul momento. La vena lunga safena (detta anche vena grande safena), sia usata *in situ* che in altra sede, si è rivelata la migliore in termini di misura e qualità. In assenza di questa, si possono usare la vena grande safena controlaterale, la vena piccola safena, la vena femorale e le vene del braccio (Figura F7). Non ci sono differenze in termini di percentuale di pervietà tra le vene omo e controlaterali. Le differenze dei risultati dipenderanno dal tipo di indicazioni alla chirurgia, dalla qualità dei vasi, e dalle comorbilità. I graft venosi hanno tutti migliori risultati rispetto alle protesi sintetiche.

**Raccomandazione 40.** *Bypass femoro-poplitei al di sotto del ginocchio e distali*

- La vena grande safena è il miglior condotto usato nei bypass del tratto femorale e popliteo al di sotto del ginocchio e distali [C]. In sua assenza, possono essere usate altre vene di buona qualità [C].

**F3.3.3 Procedure aggiuntive**

Quando un graft protesico è posizionato a livello del tratto della poplitea al di sotto del ginocchio o ancora più distalmente, vengono suggerite procedure aggiuntive, come fistole arterovenose a livello o distalmente al bypass e l’interposizione di una cuffia venosa. Tuttavia, trial randomizzati<sup>210</sup> hanno mostrato che l’aggiunta di una fistola arterovenosa distale non apporta maggiore beneficio in termini di pervietà e, dunque, non è raccomandata. L’uso di una cuffia o patch venoso si è dimostrato promettente in alcuni casi di anastomosi distali o in quelle del tratto popliteo al di sotto del ginocchio, sebbene non esistono trial di comparazione che indicano il miglior tipo di tecnica<sup>211</sup>.



**Figura F6.** Bypass femoro-popliteo sopra il ginocchio.



**Figura F7.** Bypass femoro-tibiale.

#### F3.3.4 Profundoplastica

Stenosi all'origine dell'arteria femorale profonda possono apportare una riduzione del flusso attraverso i vasi collaterali in presenza di un'occlusione dell'arteria femorale superficiale e possono compromettere la pervietà di un intervento di "inflow" aortico/extra-anatomico. In presenza di un'occlusione dell'arteria femorale superficiale è raccomandato che la stenosi dell'arteria femorale profonda sia corretta durante le procedure di "inflow". Una profundoplastica isolata come procedura di "inflow" (evitando un bypass femorale distale) può essere considerata in presenza di: 1) eccellente "inflow"; 2) stenosi >50% del terzo prossimale dell'arteria femorale profonda; 3) adeguati circoli collaterali a livello dei vasi tibiali.

#### F3.3.5 Procedure di rivascolarizzazione secondaria

La pervietà secondaria deriva dal recupero di un bypass occluso e la pervietà supportata deriva da un intervento su una precedente occlusione. La scarsa tolleranza dei graft venosi alla trombosi e il successo di una pervietà

supportata convalidano le precedenti raccomandazioni, ovvero che tutti i graft venosi debbano essere successivamente studiati con indagini eco-Doppler valutando una serie di parametri necessari per eventuale intervento includendo l'angioplastica (a cielo aperto o percutanea) o l'interposizione di brevi segmenti. Tale raccomandazione è stata recentemente indagata mediante un trial controllato randomizzato che non ha mostrato nessun beneficio in termini di costi di tale approccio<sup>212</sup>. In presenza di un graft occluso ma stabilizzato, la trombolisi può trovare indicazione in una fase precoce per rimuovere il coagulo e rivelare la causa della trombosi. Quando si stabilisce di salvare l'arto dopo occlusione del graft l'iniziale indicazione alla chirurgia è un fattore importante. La percentuale di salvataggio a 2 anni per un graft occluso confezionato in seguito a claudicatio è del 100%, per il dolore a riposo del 55% e, in caso di perdita tissutale, del 34%. L'occlusione precoce del graft (a meno di 30 giorni) presenta una percentuale di salvataggio a 2 anni molto ridotta del 25%<sup>213</sup>.

## F4 Terapia antiplastrinica ed anticoagulante

La terapia adiuvante è stata raccomandata per migliorare la percentuale di pervietà dopo bypass. I farmaci antiaggreganti offrono un maggiore beneficio nel caso di condotti protesici piuttosto che autologhi<sup>156</sup>. Una metanalisi pubblicata nel 1999 dimostra che il rischio relativo di occlusione a livello dei graft infrainguinali in pazienti che assumevano ASA era dello 0.78<sup>214</sup>. Tale terapia è raccomandata anche ai pazienti sottoposti ad intervento di angioplastica delle estremità inferiori<sup>59</sup>. L'aggiunta di dipiridamolo o ticlopidina è stata supportata da alcuni studi, ma richiede ulteriore conferma mediante trial randomizzati più ampi<sup>215</sup>. Graft autologhi possono essere trattati con warfarin<sup>216</sup> ma ciò può essere accompagnato da un maggiore rischio emorragico, pertanto tale decisione deve essere presa considerando il paziente individualmente<sup>59</sup>. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere terapia antiplastrinica dopo rivascolarizzazione. Per coloro ai quali viene somministrata terapia anticoagulante, e per quei pochi casi trattati sia con farmaci antiplastrinici che anticoagulanti, è richiesta una maggiore vigilanza per l'aumentato rischio di sanguinamento. Recenti articoli hanno espresso preoccupazione sul fatto che i pazienti sottoposti ad intervento per AOP non ricevevano una terapia ottimale per il trattamento della loro malattia aterosclerotica. Come precedentemente detto, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad indagini e trattamento della sottostante aterosclerosi indipendentemente dalla necessità di intervento per il recupero dell'arto.

### Raccomandazione 41. *Farmaci antiplastrinici come terapia adiuvante dopo rivascolarizzazione*

- La terapia antiplastrinica deve essere iniziata prima dell'intervento e continuata come terapia adiuvante dopo procedura endovascolare o chirurgica [A]. In assenza di controindicazione, deve essere continuata indefinitamente [A].

## F5 Programma di sorveglianza dopo rivascolarizzazione

Dopo aver eseguito bypass autologo infrainguinale, in passato si raccomandava di iniziare un programma di revisione regolare del graft con tecniche ecografiche<sup>217</sup>. Ciò era motivato dall'interesse di identificare lesioni che potessero predisporre alla trombosi del graft e consentire l'eventuale riparazione prima dell'occlusione. Un recente trial randomizzato e controllato ha mostrato che una sorveglianza mediante eco-Doppler dopo bypass venoso femorale distale non apporta significativi benefici clinici o miglioramento della qualità di vita a 18 mesi. La precedente raccomandazione di eseguire

un Doppler di routine dopo bypass autologo degli arti inferiori non ha mostrato, sulla base di questo studio, di aver un rapporto costo-efficacia favorevole<sup>212</sup>. In pratica, molti chirurghi continuano un programma di sorveglianza del graft venoso nell'attesa che questo trial venga ulteriormente confermato.

### Raccomandazione 42. *Programma di sorveglianza clinica del graft*

- Pazienti sottoposti a bypass delle estremità per il trattamento della claudicatio o dell'ischemia critica degli arti dovrebbero essere inseriti in un programma di sorveglianza. Tale programma consiste in:
  - valutazione della storia clinica intercorrente (comparsa di nuovi sintomi),
  - esame vascolare dell'arto comprendente la palpazione dei polsi prossimali del graft e dell'"outflow",
  - misurazioni periodiche dell'indice caviglia-braccio a riposo e se possibile dopo esercizio.
- Il programma di sorveglianza clinica dovrebbe essere eseguito nell'immediato postoperatorio e ad intervalli regolari (generalmente ogni 6 mesi) per almeno 2 anni [C].

## F6 Terapie di avanguardia

Le tecniche chirurgiche più nuove hanno reso poco invasive le ricostruzioni arteriose incluse le riparazioni laparoscopiche dell'aorta. L'uso di terapie combinate (percutanee e chirurgiche) possono rendere la chirurgia "minimamente" invasiva. Nella ricostruzione infrainguinale l'uso dell'endarterectomia non a cielo aperto sta guadagnando interesse. In aggiunta, nel tentativo di ridurre la morbilità legata alle complicanze della ferita e agli effetti negativi di questa sulla pervietà, si sta indagando sull'uso di tecniche endoscopiche.

Recentemente, in uno studio randomizzato, sono stati testati gli stent medicati confrontati con quelli metallici in pazienti claudicanti con malattia ostruttiva dell'arteria femoro-poplitea<sup>218</sup>. Questo studio ha valutato l'efficacia degli stent di nitinolo autoespandibili rivestiti da un polimero impregnato con sirolimus (rapamicina) vs stent di nitinolo non ricoperti nei pazienti con CI e ostruzioni dell'arteria femorale superficiale. Il principale diametro interno degli stent era significativamente maggiore nel gruppo stent medicati (4.95 vs 4.31 mm degli stent non medicati;  $p = 0.047$ ). I risultati di questo trial richiedono ulteriori conferme e follow-up a lungo termine. I risultati di un piccolo e recente trial randomizzato suggeriscono i vantaggi precoci superiori dello stenting con nitinolo primario per la dilatazione

dell'arteria femorale superficiale rispetto alla sola e semplice dilatazione<sup>199</sup>.

L'impatto degli stent ricoperti con PTFE (stent graft) è stato testato in un trial randomizzato da Saxon et al.<sup>219</sup>. Dopo un follow-up di 2 anni, la pervietà primaria è rimasta dell'87% (13 dei 15 pazienti) nel gruppo con stent graft vs solo il 25% (3 dei 12 pazienti) nel gruppo PTA (p = 0.002). La brachiterapia endovascolare con fonti  $\gamma$ -emittenti come <sup>192</sup>Ir è stata valutata riguardo l'incidenza di iperplasia intimale e restenosi<sup>220</sup>. Minar et al.<sup>220</sup> hanno testato la brachiterapia endovascolare nei pazienti con CI e con ostruzioni femoro-poplitee in un trial randomizzato. La percentuale totale di ricorrenza a 6 mesi fu significativamente più bassa (28.3 vs 53.7%) per il gruppo PTA+brachiterapia confrontato con la sola PTA. Anche la pervietà cumulativa è stata più alta a 12 mesi (63.6 vs 35.5%). Saranno necessari studi più ampi e più lunghi per consigliarne l'uso nella pratica routinaria.

Il punto centrale delle più nuove terapie adiuvanti consiste nell'incrementare l'efficacia dell'intervento percutaneo rendendolo utilizzabile in un più vasto tipo di lesioni e più durevole. Queste terapie loco-regionali vanno combinate con il trattamento sistemico dell'aterosclerosi.

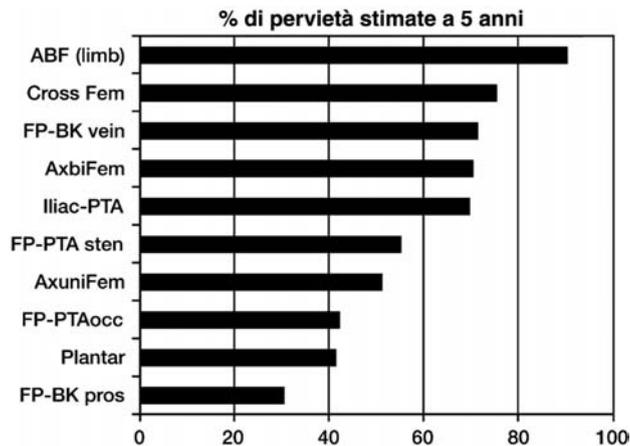
La Tabella F8 riassume i risultati in termine di morbilità cumulativa osservati per il bypass nell'ischemia critica e la Figura F8 riassume i risultati medi per il trattamento chirurgico.

## SEZIONE G

### TECNICHE DI IMAGING E DI LABORATORIO VASCOLARI NON INVASIVE

#### G1 Il laboratorio vascolare non invasivo

La valutazione di routine dei pazienti con AOP può includere esami di laboratorio vascolari. Le misurazioni



**Figura F8.** Riassunto dei risultati: risultati medi per il trattamento chirurgico. Ao-bi-fem = bypass aortobifemorale; AxbiFem = axillo-bifemorale; AxuniFem = bypass axillo-unifemorale; BK = sotto il ginocchio; FP = femoro-popliteo; pros = protesico; PTA = angioplastica transluminale percutanea.

emodinamiche non invasive possono provvedere ad un'iniziale verifica della sede e della severità della patologia arteriosa. Tali test sono ripetibili per seguire nel tempo la progressione della malattia.

#### G1.1 Misurazione della pressione sistolica segmentaria dell'arto

Le misurazioni di pressione segmentaria dell'arto sono usate ampiamente per diagnosticare e localizzare segmentariamente le lesioni occlusive emodinamicamente significative dei grossi vasi degli arti inferiori. Le misurazioni della pressione segmentaria sono ottenute a livello della coscia e del polpaccio allo stesso modo della pressione alla caviglia. Un bracciale sfigmomanometrico è posto ad un dato livello con la sonda del Doppler posizionata sulle arterie pedicie, e la pressione sistolica nelle arterie maggiori viene misurata mediante il manico. La sede delle lesioni occlusive viene rivelata dal gradiente di pressione tra i due manicotti. I limiti del metodo includono: 1) incapacità di individuare stenosi

**Tabella F8.** Risultati cumulativi di morbilità osservati per bypass nell'ischemia critica degli arti.

Parametro	Breve termine (primo anno)	Lungo termine (3-5 anni)
Tempo di guarigione della ferita del piede	15-20 settimane	-
Complicazioni della ferita*	15-25%	-
Linfedema omolaterale persistente e severo**	10-20%	Sconosciuto
Stenosi del graft§	20%	20-30%
Occlusione del graft	10-20%	20-40%
Studi di sorveglianza del graft	100%	100%
Amputazione maggiore	5-10%	10-20%
Neuropatia ischemica	Sconosciuto	Sconosciuto
Infezione del graft§§	1-3%	-
Morte perioperatoria (specie cardiovascolare)	1-2%	-
Tutte le morti (specie cardiovascolari)	10%	30-50%

\* non tutte richiedono reintervento; \*\* non ben studiati; § maggiore nei casi di condotti venosi compositi e alternati; §§ maggiore nei graft protesici.

moderate (generalmente iliache) che non producono o producono piccoli gradienti pressori a riposo; 2) riscontro di valori pressori falsamente elevati in pazienti diabetici con arterie incomprimibili e calcifiche; 3) incapacità di differenziare le stenosi arteriose dalle occlusioni.

### **G1.2 Pletismografia segmentale o registrazioni di volume**

Il pletismografo è uno strumento che individua e segnala le modificazioni di volume dell'arto. I manicotti sono posizionati attorno alla gamba nelle regioni selezionate e connessi al pletismografo, che produce un segnale pulsato registrante il volume (PVR). Normalmente, viene usato un manicotto grande a livello della coscia assieme a quelli di dimensioni regolari posizionati a livello del polpaccio e della caviglia, e in più un manicotto al braccio che registra il contributo cardiaco al flusso pulsatile arterioso. Quest'ultimo è utile nella standardizzazione della PVR dell'arto inferiore e nell'individuare una funzione cardiaca ridotta che causa un tracciato di bassa ampiezza. Per ottenere accurate onde di PVR, il manicotto deve essere gonfiato di ~60-65 mmHg, il che è sufficiente a rivelare modificazioni di volume senza indurre occlusioni arteriose.

La pressione segmentaria dell'arto e il PVR da soli raggiungono un'accuratezza dell'85%, se comparate all'angiografia, nell'individuare e localizzare lesioni occlusive significative. Inoltre, quando usate insieme, l'accuratezza raggiunge il 95%<sup>221</sup>. Per tale ragione, nella valutazione di un'AOP vengono comunemente applicate insieme. Ciò assicura che i pazienti diabetici con calcificazioni arteriose, che producono erroneamente elevate pressioni segmentarie dell'arto, siano riconosciuti e valutati correttamente mediante PVR.

### **G1.3 Pressione a livello del dito del piede e indice braccio-dito del piede**

Pazienti con una lunga storia di diabete, insufficienza renale e altre alterazioni derivanti da calcificazioni vascolari, possono avere arterie tibiali non comprimibili, ciò causa erroneamente alti valori pressori sistolici. Le misurazioni non comprimibili sono definite da valori pressori alla caviglia molto elevati ( $\geq 250$  mmHg) o da un ABI  $> 1.40$ . In questa situazione, la misurazione della pressione al dito del piede rispecchia in modo accurato il valore della pressione sistolica dei vasi dell'arto distale che non sono comprimibili. Una piccola occlusione del manicotto viene applicata prossimalmente sul primo o secondo dito del piede con un sensore di flusso, come quello usato per la pletismografia digitale. La pressione a livello del dito del piede è normalmente circa 30 mmHg in meno rispetto a quella della caviglia e l'indice braccio-dito del piede risulta alterato se  $< 0.70$ . La misurazione della pressione del dito del piede deve essere eseguita in un laboratorio vascolare non invasivo con condizioni ambientali standard, competenza e strumenti atti ad eseguire tali misurazioni. I falsi positivi con indice braccio-dito del piede sono rari. Il principa-

le limite nei pazienti diabetici è talora l'impossibilità di misurare la pressione a livello del primo o secondo dito del piede a causa di lesioni infiammatorie, ulcere, o perdita di sostanza.

### **G1.4 Analisi delle onde di velocità al Doppler**

Attraverso il Doppler continuo si può valutare la velocità di flusso arterioso in più siti della circolazione periferica. Le onde Doppler vanno da un normale pattern trifasico ad uno bifasico e, più tardivamente, monofasico in quei pazienti con AOP significativa. Quando misurata sull'arteria tibiale posteriore, una velocità di flusso anterogrado ridotta o assente è altamente predittiva di AOP (e anche di malattia occlusiva dell'arteria tibiale isolata frequente nei pazienti diabetici)<sup>12</sup>. Sebbene il test sia operatore-dipendente, costituisce un altro mezzo per individuare AOP in pazienti con arterie tibiali calcifiche.

## **G2 Tecniche di imaging**

### **G2.1 Indicazioni e tipi di imaging in pazienti con claudicatio intermittens e ischemia critica degli arti**

Lo studio di imaging è indicato qualora vengano consigliate alcune forme di rivascolarizzazione (endovascolare o chirurgia tradizionale) per una lesione già dimostrata. La disabilità e le limitazioni funzionali del paziente dovute a ridotta capacità di deambulazione dovrebbero essere il principale determinante per decidere per l'eventuale rivascolarizzazione. Questo viene considerato in termini di autonomia funzionale ed effetti della limitazione sullo stile di vita del paziente, come autonomia e capacità di provvedere alla cura di sé. Nei casi di CLI, tecniche di imaging e di rivascolarizzazione sono obbligatori, a meno che non vi siano controindicazioni all'intervento chirurgico o endovascolare.

I costi e la percentuale di morbilità dell'ecografia e di altre metodiche non invasive sono molto più bassi rispetto all'angiografia. Con l'introduzione dell'angio-RM e dell'angio-TC, adesso, in molte situazioni, è possibile usare tecniche di imaging non invasive per verificare la suscettibilità della lesione sottostante all'intervento previsto prima di ricorrere all'angiografia.

### **G2.2 Scelta della tecnica di imaging**

La principale ragione per cui si ricorre a tecniche di imaging è quella di identificare una lesione arteriosa suscettibile di rivascolarizzazione sia con tecniche chirurgiche tradizionali che endovascolari. Le opzioni sono l'angiografia, eco-Doppler, angio-RM e angio-TC. Nella scelta della modalità di diagnosi vanno considerati i potenziali effetti collaterali e le controindicazioni. L'angiografia richiede l'impiego di un mezzo di contrasto che è potenzialmente nefrotossico. L'angio-TC multidetettore richiede un carico di mezzo di contrasto  $> 100$  ml. Esistono parecchi modi per ridurre il danno renale, inclusa l'idratazione e l'uso di sostanze protet-

tive come N-acetilcisteina. Inoltre può essere considerato l'uso di mezzi di contrasto alternativi (vedere sezione G2.2.1). Qualora l'uso di mezzi di contrasto iodati debba essere limitato o evitato, si può ricorrere all'angio-RM e alle tecniche ultrasonografiche per pianificare l'intervento chirurgico.

#### G2.2.1 Angiografia

L'angiografia, considerata il test di imaging "gold standard", ha certamente dei rischi: un rischio dello 0.1% di possibili reazioni avverse al mezzo di contrasto, dello 0.7% di rischio di complicanze serie tali da modificare il management del paziente, dello 0.16% di rischio di mortalità e costi elevati. Altre complicanze sono la dissezione arteriosa, ateroembolizzazione, insufficienza renale indotta dal contrasto e complicanze a livello del sito di accesso (pseudoaneurismi, fistola arterovenosa ed ematomi). Questi problemi sono stati ridotti al minimo grazie ai miglioramenti tecnici della procedura, quali l'uso di mezzi di contrasto non ionici, angiografia a sottrazione digitale, misurazione della pressione intra-arteriosa in prossimità della stenosi con o senza l'uso di sostanze vasodilatatrici (differenza del picco sistolico pre-vasodilatazione 5-10 mmHg e post-vasodilatazione 10-15 mmHg), una modalità più sofisticata di visualizzazione e archiviazione dell'immagine. Alternativamente, al posto dei mezzi di contrasto convenzionali ne possono essere usati altri, come il biossido di carbonio e agenti di contrasto per la RM come il gadolinio. Nei pazienti ad alto rischio (con danno renale), l'abbreviazione del protocollo di studio, utilizzando proiezioni selezionate piuttosto che visualizzare l'intero albero arterioso infrarenale, ha ridotto il carico del contrasto, la durata dell'esame e i rischi correlati. Nonostante ciò, l'angiografia completa, con possibilità di vedere l'albero arterioso dall'arteria renale a quella pedicla usando la tecnica di angiografia digitale a sottrazione, rimane in molti casi la principale scelta.

#### G2.2.2 Ecografia color Doppler

L'ecografia color Doppler è stata proposta come valida alternativa all'angiografia. Oltre ad essere sicura e meno costosa, l'ecografia color Doppler, in mani esperte, può fornire informazioni anatomiche essenziali e alcune informazioni funzionali (per esempio, il gradiente di velocità attraverso la stenosi). Può essere visualizzato l'albero arterioso degli arti inferiori, valutati l'estensione e il grado di severità delle lesioni e misurata la velocità di flusso arterioso. Gli svantaggi sono dati dalla durata degli esami e dall'operatore-dipendenza della metodica. Inoltre, le arterie crurali sono difficili da visualizzare nella loro interezza.

#### G2.2.3 Angio-risonanza magnetica

In molti centri, l'angio-RM sta diventando la tecnica più usata per la diagnosi e la programmazione di trattamento dei pazienti affetti da AOP. I vantaggi sono la sua sicurezza e capacità di garantire un'alta risoluzione di

immagine tridimensionale degli organi addominali, della pelvi e degli arti inferiori in unica scansione. La natura tridimensionale della RM consente di ruotare le immagini e di valutarle lungo un infinito numero di piani dello spazio. L'angio-RM è utile per la pianificazione dell'intervento e nel verificare la suscettibilità delle lesioni all'approccio endovascolare. La preparazione prima della RM può minimizzare l'uso del contrasto iodato e l'esposizione a radiazioni.

La presenza di un campo magnetico fa sì che siano esclusi i pazienti portatori di defibrillatori, stimolatori del midollo spinale, shunt intracerebrali, impianti cocleari, ecc., e vengono esclusi circa il <5% dei pazienti affetti da claustrofobia non trattabile con un'opportuna sedazione. Gli stent all'interno di segmenti dei vasi periferici possono produrre artefatti tali da renderne difficile la valutazione. Comunque, la perdita di segnale in presenza di stent dipende dalla lega metallica, gli stent di nitinolo che producono minori artefatti. Contrariamente all'angio-TC (vedere sezione G2.2.4), nell'angio-RM la presenza di calcio a livello vasale non produce artefatti e questo potrebbe costituire un vantaggio nella valutazione dei vasi diffusamente calcifici dei pazienti diabetici e con insufficienza renale cronica. Le tecniche di angio-RM possono prevedere l'uso del gadolinio come contrasto (angio-RM con contrasto [CE-MRA]) o no (tecnica "time of fly"). In generale, le tecniche CE-MRA usano un tavolo mobile e sequenzialmente boli di contrasto attraverso multiple (in genere 3-4) scansioni dall'addome al piede. La CE-MRA ha rimpiazzato l'angio-RM senza mezzo di contrasto per la valutazione dei vasi periferici, in quanto questa tecnica fornisce immagini più rapide e con meno artefatti<sup>222</sup>. La CE-MRA ad alta risoluzione temporale, generalmente eseguita in coniugazione con il movimento del tavolo, fornisce informazioni aggiuntive sui vasi infrainguinali e sulle immagini dinamiche prive della fase venosa.

La CE-MRA ha una sensibilità e specificità >93% per la diagnosi di AOP se paragonata all'angiografia<sup>222</sup>. Un certo numero di studi ha dimostrato che la CE-MRA ha un potere discriminante migliore rispetto all'ecografia color Doppler per la diagnosi di AOP. Recenti progressi nel campo della CE-MRA, che includono l'uso di manicotti venosi occludenti a livello della coscia per modulare la distribuzione del contrasto al piede e metodi di imaging parallelo, hanno prettamente migliorato la risoluzione delle immagini di vasi distali (<1×1 mm)<sup>223,224</sup>. L'angio-RM può rilevare un maggior numero di vasi pervi rispetto all'angiografia digitale a sottrazione al di sotto del ginocchio e può potenzialmente ovviare alla necessità di eseguire l'angiografia<sup>225</sup>.

#### G2.2.4 Angio-tomografia multidetettore

L'angio-TC multidetettore viene sempre più frequentemente utilizzata per l'iniziale valutazione diagnostica e per la pianificazione del trattamento dell'AOP. La rapida evoluzione della tecnologia, lo sviluppo di sistemi di angio-TC multistrato sempre più veloci, la familiarità

con la tecnologia TC e la facilità di esecuzione concorrono a garantire la sua popolarità. L'angio-TC multidetettore elabora immagini veloci degli arti inferiori e dell'addome nella loro interezza durante l'inspirazione con una risoluzione sotto il millimetro. Sebbene non esistano ancora studi sull'angio-TC multidetetettore, vi sono dati emergenti su come la sensibilità, la specificità e l'accuratezza di questa tecnica potrebbero soppiantare l'angiografia<sup>226,227</sup>.

I principali limiti dell'angio-TC multidetetettore sono dati dall'uso di mezzi di contrasto iodati (≈120 ml/esame), dall'esposizione a radiazioni e dalla presenza di calcio<sup>226</sup>. Quest'ultimo può causare un "artefatto blooming" e precludere la valutazione dei segmenti calcifici. I segmenti stentati possono causare significativi artefatti e precludere un'adeguata valutazione. Tuttavia, la capacità di valutare il lume vasale nei segmenti con stent e calcifici dipende dalla tecnica (finestra/livello, ricostruzione nucleare e tipo di immagine [massima intensità di proiezione verso la multiplanarietà]).

**Raccomandazione 43.** *Indicazioni e metodi per identificare le lesioni arteriose*

- Pazienti con claudicatio intermittens che continuino ad avere limitazioni della loro qualità di vita dopo appropriata terapia medica (riabilitazione fisica e/o farmacoterapia) o pazienti con ischemia critica degli arti, possono essere candidati alla rivascolarizzazione se rispondono ai seguenti criteri: a) viene identificata una lesione suscettibile di intervento di rivascolarizzazione; b) il paziente non ha controindicazioni sistemiche alla procedura, e c) il paziente richiede terapie aggiuntive [B].
- La sede iniziale della patologia deve essere valutata mediante misurazioni di tipo emodinamico come la pressione a livello del segmento interessato e il volume pulsato [B].
- Quando è necessario sapere la sede dell'occlusione per poter prendere ulteriori decisioni, sono raccomandate le seguenti tecniche di imaging: ecografia, angio-RM, angio-TC (a seconda della disponibilità locale, esperienza e costi) [B].

Per riassumere, se un paziente ha indicazione a terapia invasiva, l'angiografia sarà richiesta in quasi tutti i casi elettivi, preoperatoriamente per la ricostruzione chirurgica e prima o durante l'intervento percutaneo. L'ecografia viene impiegata principalmente per caratterizzare quelle lesioni suscettibili di trattamento endovascolare. Tuttavia, la ricostruzione chirurgica arteriosa può essere programmata sulla base della sola valutazione ecografica solo in alcuni casi. Le differenti tecniche di imaging sono comparate nella Tabella G1.

**Tabella G1.** Confronto tra le diverse metodiche di imaging.

Modalità	Disponibilità	Rischio relativo e complicanze	Punti di forza	Punti di debolezza	Controindicazioni
Angiografia con contrasto	Diffusa	Alto, complicanze nel sito di accesso Nefropatia da contrasto Esposizione a radiazioni	"Modalità stabilita"	Immagini 2D piani limitati. L'immagine dei vasi del piede e dei collaterali nella sede delle occlusioni richiedono immagini prolungate e radiazioni	Insufficienza renale Allergia al contrasto
MDCTA	Moderata	Moderato Nefropatia da contrasto Esposizione a radiazioni	Immagini veloci, risoluzione sotto il mm, informazioni 3D da scansioni assiali, morfologia della placca	Il calcio causa "artefatto blooming" Segmenti stentati difficili da visualizzare	Insufficienza renale Allergia da contrasto
MRA	Moderata	Nessuno	Modalità di imaging 3D; possono essere costruiti infiniti piani e orientamenti; morfologia della placca dai segmenti prossimali con sequenze aggiunte.	Il calcio non da artefatti Segmenti calcifici difficili da accertare Gli stent causano artefatti, ma i metalli come il nitinolo ne provocano minimi	Dispositivi intracranici, stimolatori spinali, pacemaker, impianti cocleari, clip e shunt intracranici sono controindicazioni assolute
Eco-Doppler	Diffusa	Nessuno	Informazioni emodinamiche	Operatore-dipendente e richiede molto tempo per visualizzare gli arti inferiori, i segmenti calcifici sono difficili da valutare	Nessuna

MDCTA = tomografia computerizzata multidetetettore; MRA = angio-risonanza.

## Gruppo di Stesura della TASC

### Discostamento da conflitto di interesse

I seguenti autori hanno dichiarato di non avere conflitti d'interessi: Kevin Bell; Joseph Caporusso; John Dormandy; Isabelle Durand-Zaleski; Kenneth A Harris; Kimihiro Komori; Johannes Lammer; Christos Liapis; Salvatore Novo; Mahmood Razavi; John Robbs; Nicholaas Schaper; Hiroshi Shigematsu; Marc Sapoal; Christopher White, John White.

I seguenti autori hanno dichiarato di avere conflitti d'interesse:

- Denis Clement è stato invitato a parlare ai congressi e ai simposi dalle principali case farmaceutiche
- Mark Creager lavora come medico consulente per la Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Genzyme, Sigma Tau, e Kos. Riceve fondi per la ricerca dalla Sanofi-Aventis ed è all'ufficio pubbliche relazioni della Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis associati
- Gerry Fowkes ha ricevuto supporto per la ricerca e compensi per consulenze dalla Sanofi-Aventis
- Kenneth Harris è stato portavoce per la Sanofi-Aventis del progetto TASC
- William Hiatt ha ricevuto supporto per la ricerca ed è all'ufficio pubbliche relazioni della Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis associati. Ha ricevuto onorari dalla Otsuka Farmaceutici e fondi per la ricerca dalla Sigma Tau e Kos
- Michael Jaff è stato pagato per consulenze dalla Cordis endovascolare ed è all'ufficio pubbliche relazioni della Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis associati
- Emile Mohler III è all'ufficio pubbliche relazioni della Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis associati, Merck, Pfizer e Astra-Zeneca
- Mark Nehler ha ricevuto finanziamenti dalla Sanofi Aventis e Mitsubishi Farmaceutici e diritti d'autore dalla Elsevier
- Lars Norgren è stato pagato per consulenze come membro/presidente di trial clinici e come portavoce della Mitsubishi Pharma, Sanofi-Aventis, Schering Ag e Merck-Sante
- Robert B. Rutheford lavora come medico consulente per la Endovasc, Inc.
- Peter Sheehan ha ricevuto fondi per la ricerca dalla Genzyme e Nissan, ed è all'ufficio pubbliche relazioni della Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis associati
- Henrik Sillesen ha ricevuto pagamenti per consulenze dalla Pfizer, Sanofi-Aventis e Merck e pagamenti come portavoce dalla Pfizer, Sanofi-Aventis, Merck, Astra Zeneca, Solvay e Bristol-Myers Squibb. Gli è stato versato supporto finanziario per collaborazione alla ricerca dalla Vivolution, Pfizer, Bristol-Myers Squibb e Gore
- Kenneth Rosenfield fa parte del comitato scientifico della Abbott, Boston Scientific, CardioMind, Cordis, ev3, Medtronic; lavora come medico consulente per Abbott, Bard, Endotex, Genzyme, Pathway Medical e Stent; ed è un azionista della CardioMind, Medical Simulation Extent. In aggiunta ha ricevuto finanziamenti per la ricerca e per la formazione da Abbott, Accumetrix, Bard, Boston Scientific, Cordis, The Medicines Co. e Medtronic

## Bibliografia

1. TASC. Management of peripheral arterial disease (AOP). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000; 19 (1 Suppl 1): I-XXIV, 1-304.
2. TASC. Management of peripheral arterial disease (AOP). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19 Suppl A: Si-Sxxviii, S1-S250.

3. TASC. Management of Peripheral Arterial Disease (AOP) TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 (1 Pt 2): S1-S287.
4. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19: 97-125.
5. ACC/AHA. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease). <http://www.acc.org/clinical/guidelines/AOP/index.pdf> 2006.
6. AHCPR. United States Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative on medical procedures and trauma. [107]. Rockville, MD: AHCPR, 1993.
7. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-51.
8. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995; 91: 1472-9.
9. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738-43.
10. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384-92.
11. Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
12. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation* 2005; 112: 2703-7.
13. Kullo IJ, Bailey KR, Kardias SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 2003; 8: 237-42.
14. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
15. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1981-7.
16. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-41.
17. Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992; 85: 30-6.
18. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5.

19. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1046-51.
20. McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg* 2004; 39: 523-30.
21. Widmer L, Biland L. Risk profile and occlusive peripheral arterial disease. *Proceedings of 13th International Congress of Angiology* 1985; 28.
22. Kannel WB, Skinner JJ, Jr., Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970; 41: 875-83.
23. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24.
24. Tunis SR, Bass EB, Steinberg EP. The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 556-62.
25. Dormandy J, Belcher G, Broos P, Eikelboom B, Laszlo G, Konrad P, et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. *Hawaii Study Group. Br J Surg* 1994; 81: 33-7.
26. Bhatt D, Steg P, Ohman E, Hirsch A, Ikeda Y, Mas J, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
27. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74: 64-5.
28. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant - a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3.
29. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-6.
30. Criqui M, Langer R, Fronek A, Feigelson H, Klauber M, McCann T, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
31. Fowkes F, Lee A, Murray G. on behalf of the ABI collaboration. Ankle-brachial index as an independent indicator of mortality in fifteen international population cohort studies. *Circulation* 2005; 112: 3704.
32. CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
33. HPSCG. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
34. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733-9.
35. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
36. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
37. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Peruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946-55.
38. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
39. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42: 67-74.
40. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
41. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004; 173: 381-91.
42. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
43. Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104: 1577-9.
44. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
45. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 438-47.
46. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512-7.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
48. ESH/ESC. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
49. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
50. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769-76.

51. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
52. DCCCT. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
53. ADA. Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S4-S42.
54. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
55. Bona K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
56. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
57. ATC. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
58. ATC. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
59. Clagett P, Sobel M, Jackson M, Lip G, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: S609-S626.
60. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, Violi F. Pico-tamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1845-52.
61. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgarde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-8.
62. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
63. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
64. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717-25.
65. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004; 291: 1850-6.
66. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1800-6.
67. Lancaster T, Silagy C, Fowler G. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD000214.
68. Song F, Raftery J, Aveyard P, Hyde C, Barton P, Woolacott N. Cost-effectiveness of pharmacological interventions for smoking cessation: a literature review and a decision analytic analysis. *Med Decis Making* 2002; 22 (Suppl): S26-S37.
69. Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003180.
70. Lowensteyn I, Coupal L, Zowall H, Grover SA. The cost-effectiveness of exercise training for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20: 147-55.
71. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii-iv, 1-196.
72. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005; 365: 1779-85.
73. Lamy A, Yusuf S, Pogue J, Gafni A. Cost implications of the use of ramipril in high-risk patients based on the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 960-5.
74. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
75. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
76. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
77. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
78. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Paelinck B, van de Ven LL, et al. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
79. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.

80. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Cramer MJ, van de Ven LL, et al. Optimizing long-term cardiac management after major vascular surgery: role of beta-blocker therapy, clinical characteristics, and dobutamine stress echocardiography to optimize long-term cardiac management after major vascular surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2230-5.
81. 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: 1278-90.
82. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, 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: 794-801.
83. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14 (9 Pt 2): S477-S492.
84. Plouin PF, Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, et al. A clinical approach to the management of a patient with suspected renovascular disease who presents with leg ischemia. *Int Angiol* 2003; 22: 333-9.
85. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286: 1599-606.
86. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 516-22.
87. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-40.
88. Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 253-65.
89. Gardner A, Poehlman E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-80.
90. Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, Hirsch A. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-51.
91. Hiatt W, Wolfel E, Meier R, Regensteiner J. Superiority of treadmill walking exercise vs strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866-74.
92. Regensteiner J, Ware JJ, McCarthy W, Zhang P, Forbes W, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939-46.
93. Dawson D, Cutler B, Hiatt W, Hobson R, Martin J, Bortey E, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-30.
94. Pratt C. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28D-33D.
95. Leheret P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 Suppl 3: S48-S52.
96. Boccalon H, Leheret P, Mosnier M. [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001; 50: 175-82.
97. Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20: 58-65.
98. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Leheret P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol* 2002; 21: 20-7.
99. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24.
100. Hiatt W, Regensteiner J, Creager M, Hirsch A, Cooke J, Olin J, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001; 110: 616-22.
101. Mohler EI, Hiatt W, Creager M. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481-6.
102. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114: 359-64.
103. Girolami B, Bernardi E, Prins M, ten Cate J, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftidrofuryl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
104. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 1053-9.
105. Moher D, Pham B, Aulsebrook M, Saenz A, Hood S, Barber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59: 1057-70.
106. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001999.
107. Coffman J. Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 713-7.
108. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med* 2000; 5: 11-9.
109. Hiatt WR, Klepack E, Nehler M, Regensteiner JG, Blue J, Imus J, et al. The effect of inhibition of acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase (ACAT) on exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2004; 9: 271-7.
110. Thulesius O, Lundvall J, Kroese A, Stranden E, Hallbook T, Brunen L, et al. Ketanserin in intermittent claudication: effect on walking distance, blood pressure, and cardiovascular complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 728-33.
111. Verstraete M. The PACK trial: morbidity and mortality effects of ketanserin. Prevention of atherosclerotic complications. *Vasc Med* 1996; 1: 135-40.
112. Hiatt WR, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Brater DC, Creager MA. Randomized trial of AT-1015 for treatment of in-

- intermittent claudication. A novel 5-hydroxytryptamine antagonist with no evidence of efficacy. *Vasc Med* 2004; 9: 18-25.
113. Norgren L, Jawien A, Matyas L, Rieger H, Arita K. and the European MCI-9042 Study Group. Sarpogrelate, a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European Study. *Vasc Med* 2006; 11: 75-83.
114. Belch J, Bell P, Creissen Dea, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997; 95: 2298-302.
115. Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger J, Boissel J. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I(2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. Circulation* 2000; 102: 426-31.
116. Mohler EI, Hiatt W, Olin J, Wade M, Jeffs R, Hirsch A. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1679-86.
117. de Backer T, Vander Stichele R, Bogaert M. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000988.
118. de Backer T, Vander Stichele R, Warie H, Bogaert M. Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 199-206.
119. Laurora G, Ambrosoli L, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Marelli C, et al. Treatment of intermittent claudication with defibrotide or mesoglycan. A double blind study. *Panminerva Med* 1994; 36: 83-6.
120. Strano A, Fareed J, Sabba C, Albano O, Allegra C, Carlizza A, et al. A double-blind, multicenter, placebo-controlled, dose comparison study of orally administered defibrotide: preliminary results in patients with peripheral arterial disease. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 (Suppl 2): 228-34.
121. Violi F, Marubini E, Coccheri S, Nenci GG. Improvement of walking distance by defibrotide in patients with intermittent claudication - results of a randomized, placebo-controlled study (the DICLIS study). *Defibrotide Intermittent CLaudication Italian Study. Thromb Haemost* 2000; 83: 672-7.
122. Lederman R, Mendelsohn F, Anderson R, Saucedo J, Tenaglia A, JB H, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053-8.
123. Rajagopalan S, Mohler EI, Lederman R, Mendelsohn F, Saucedo J, Goldman C, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108: 1933-8.
124. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician* 1998; 57: 1325-32, 1337-8.
125. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157-62.
126. Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen. *Diabetes Care* 2003; 26: 2595-7.
127. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003; 26: 491-4.
128. Strandness DJ, Sumner D. Hemodynamics for surgeons. New York, NY: Grune & Stratton, 1975: 278-81.
129. Franzeck UK, Talke P, Bernstein EF, Golbranson FL, Fronck A. Transcutaneous PO<sub>2</sub> measurements in health and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1982; 91: 156-63.
130. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 402-8.
131. ADA. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 1999; 22: 1354-60.
132. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, Wijnen W, Sanders AP, Walenkamp G, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2005; 28: 243-7.
133. Lipsky B. International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 1): S68-S77.
134. Frykberg R. An evidence based approach to diabetic foot infections. *Am J Surg* 2003; 186: S44-S54.
135. Nehler MR, Hiatt WR, Taylor Jr LM. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg* 2003; 37: 704-8.
136. Cutson TM, Bongiorni DR. Rehabilitation of the older lower limb amputee: a brief review. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1388-93.
137. Lim RC, Jr., Blaisdell FW, Hall AD, Moore WS, Thomas AN. Below-knee amputation for ischemic gangrene. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 493-501.
138. Poredos P, Rakovec S, Guzic-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO<sub>2</sub> measurement. *Vasa* 2005; 34: 108-12.
139. Ruckley CV, Stonebridge PA, Prescott RJ. Skewflap versus long posterior flap in below-knee amputations: multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991; 13: 423-7.
140. Siriwardena GJ, Bertrand PV. Factors influencing rehabilitation of arteriosclerotic lower limb amputees. *J Rehabil Res Dev* 1991; 28: 35-44.
141. Hagberg E, Berlin OK, Renstrom P. Function after through-knee compared with below-knee and above-knee amputation. *Prosthet Orthot Int* 1992; 16: 168-73.
142. Houghton AD, Taylor PR, Thurlow S, Rootes E, McColl I. Success rates for rehabilitation of vascular amputees: implications for preoperative assessment and amputation level. *Br J Surg* 1992; 79: 753-5.
143. Stirnemann P, Walpoth B, Wursten HU, Graber P, Parli R, Althaus U. Influence of failed arterial reconstruction on the outcome of major limb amputation. *Surgery* 1992; 111: 363-8.
144. McWhinnie DL, Gordon AC, Collin J, Gray DW, Morrison JD. Rehabilitation outcome 5 years after 100 lower-limb amputations. *Br J Surg* 1994; 81: 1596-9.
145. Nehler MR, Coll JR, Hiatt WR, Regensteiner JG, Schnickel GT, Klenke WA, et al. Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2003; 38: 7-14.
146. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert H, Diehm C, Heisig G, et al. Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Multicenterstudie zur Wirksamkeit von Iloprost bei der Behandlung ischämischer Ruheschmerzen von Patienten mit peripheren

- arteriellen Durchblutungsstörungen. *Vasa* 1987; 20 (Suppl): 379-81.
147. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, et al. Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1477-82.
  148. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin HK, et al. Iloprost, a stable prostacyclin derivative, in stage 4 arterial occlusive disease. A placebo-controlled multicenter study. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 783-8.
  149. Diehm C, Hibscher-Miller C, Stammler F. Intravenöse prostaglandin E1-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) im Stadium III: Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. In: Heinrich H, Bohme H, Rogatti W, eds. *Prostaglandin E1-Wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1988: 133-43.
  150. Group CS. The effect of ciprostone in patients with peripheral vascular disease (PVD) characterized by ischemic ulcers. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 81-7.
  151. Group USIIS. Treatment of limb threatening ischemia with intravenous iloprost: A randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511-6.
  152. Guilmot J, Diot E. for the French Iloprost Study Group. Treatment of lower limb ischaemia due to atherosclerosis in diabetic and nondiabetic patients with iloprost, a stable analogue of prostacyclin: results of a French Multicentre trial. *Drug Invest* 1991; 3: 351-9.
  153. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 463-7.
  154. Sakaguchi S. Prostaglandin E1 intra-arterial infusion therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities. *Int Angiol* 1984; 3: 39-42.
  155. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, et al. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006; 43: 752-9.
  156. Dorffler-Melly J, Koopman MM, Adam DJ, Buller HR, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial (arterial) bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000535.
  157. Smith FB, Bradbury AW, Fowkes FG. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002070.
  158. Group ES. Intravenous pentoxifyllin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 426-36.
  159. Group NPMT. Efficacy and clinical tolerance of parenteral pentoxifyllin. *Int Angiol* 1996; 15: 75-80.
  160. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004123.
  161. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD004001.
  162. Cardenas DD, Haselkorn JK, McElligott JM, Gnatz SM. A bibliography of cost-effectiveness practices in physical medicine and rehabilitation: AAPM&R white paper. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 711-9.
  163. Oostenbrink JB, Tangelder MJ, Busschbach JJ, van Hout BA, Buskens E, Algra A, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants versus aspirin in patients after infrainguinal bypass grafting surgery. *J Vasc Surg* 2001; 34: 254-62.
  164. Sarac TP, Hilleman D, Arko FR, Zarins CK, Ouriel K. Clinical and economic evaluation of the trellis thrombectomy device for arterial occlusions: preliminary analysis. *J Vasc Surg* 2004; 39: 556-9.
  165. Whatling PJ, Gibson M, Torrie EP, Magee TR, Galland RB. Iliac occlusions: stenting or crossover grafting? An examination of patency and cost. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 36-40.
  166. Wixon CL, Mills JL, Westerband A, Hughes JD, Ihnat DM. An economic appraisal of lower extremity bypass graft maintenance. *J Vasc Surg* 2000; 32: 1-12.
  167. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114-23.
  168. Yla-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nat Med* 2003; 9: 694-701.
  169. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-35.
  170. Norgren L. Pharmacotherapy for critical limb ischaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 (Suppl 1): S37-S41.
  171. Collinson DJ, Donnelly R. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: can biotechnology produce an effective collateral circulation? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 9-23.
  172. Berridge D, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002784.
  173. Campbell W, Ridler B, Szymanska T. Current management of acute leg ischaemia: results of an audit by the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Br J Surg* 1998; 85: 1498-503.
  174. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251-66.
  175. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
  176. Kuukasjarvi P, Salenius J. Perioperative outcome of acute lower limb ischaemia on the basis of the national vascular registry. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 578-83.
  177. Eliason JL, Wainess RM, Proctor MC, Dimick JB, Cowan JA Jr, Upchurch GR Jr, et al. A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003; 238: 382-9; discussion 389-90.
  178. Ouriel K, Shortell C, DeWeese J, Green R, Francis C, Azodo M, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1021-30.
  179. Ouriel K, Veith F, Sasahara A. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1105-11.
  180. Korn P, Khilnani NM, Fellers JC, Lee TY, Winchester PA, Bush HL, et al. Thrombolysis for native arterial occlusions of the lower extremities: clinical outcome and cost. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1148-57.
  181. Saket RR, Razavi MK, AOPidar A, Kee ST, Sze DY, Dake MD. Novel intravascular ultrasound-guided method to create transintimal arterial communications: initial experience

- in peripheral occlusive disease and aortic dissection. *J Endovasc Ther* 2004; 11: 274-80.
182. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD. Noncoronary angioplasty. *Radiology* 1989; 170 (3 Pt 2): 921-40.
183. Rutherford R, Durham J. Percutaneous balloon angioplasty for arteriosclerosis obliterans: long term results. In: Yao J, Pearce W, eds. *Techniques in Vascular Surgery*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 329-45.
184. Murphy TP, Ariaratnam NS, Carney WI Jr, Marcaccio EJ, Slaiby JM, Soares GM, et al. Aortoiliac insufficiency: long-term experience with stent placement for treatment. *Radiology* 2004; 231: 243-9.
185. Timaran CH, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. External iliac and common iliac artery angioplasty and stenting in men and women. *J Vasc Surg* 2001; 34: 440-6.
186. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1153-9.
187. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004; 232: 491-8.
188. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204: 87-96.
189. Ponc D, Jaff MR, Swischuk J, Feiring A, Laird J, Mehra M, et al. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US Trial results. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 911-8.
190. Reed A, Conte M, Donaldson M, Mannick J, Whittemore A, Belkin M. The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1219-25.
191. de Vries S, Hunink M. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 558-69.
192. Muradin G, Bosch J, Stijnen T, Hunink M. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology* 2001; 221: 137-45.
193. London N, Srinivasan R, Naylor A, Hartshorne T, Ratliff D, Bell P, et al. Subintimal angioplasty of femoropopliteal artery occlusions: the long-term results. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 148-55.
194. Desgranges P, Boufi M, Lapeyre M, Tarquini G, van Laere O, Losy F, et al. Subintimal angioplasty: feasible and durable. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 138-41.
195. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, et al. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 23-31.
196. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 935-42.
197. Vroegindewij D, Vos L, Tielbeek A, Buth J, van der Bosch H. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: a comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 420-5.
198. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology* 2002; 225: 21-6.
199. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006; 354: 1879-88.
200. Wolf G, Wilson S, Cross A, Deupree R, Stason W. Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 639-48.
201. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1925-34.
202. Conte M, Belkin M, Upchurch G, Mannick J, Whittemore A, Donaldson M. Impact of increasing comorbidity on infrainguinal reconstruction: a 20 year perspective. *Ann Surg* 2001; 233: 445-52.
203. Lam E, Landry G, Edwards J, Yeager R, Taylor L, Moneta G. Risk factors for autogenous infrainguinal bypass occlusion in patients with prosthetic inflow grafts. *J Vasc Surg* 2004; 39: 336-42.
204. Albers M, Battistella V, Romiti M, Rodrigues A, Pereira C. Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1263-9.
205. Jackson MR, Belott TP, Dickason T, Kaiser WJ, Modrall JG, Valentine RJ, et al. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J Vasc Surg* 2000; 32: 498-504, 504-5.
206. Green R, Abbott W, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2000; 31: 417-25.
207. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery* 1999; 126: 594-601, discussion 601-2.
208. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 268-77.
209. Klinkert P, van Dijk PJ, Breslau PJ. Polytetrafluoroethylene femorotibial bypass grafting: 5-year patency and limb salvage. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 486-91.
210. Hamsho A, Nott D, Harris PL. Prospective randomised trial of distal arteriovenous fistula as an adjunct to femoro-infrapopliteal PTFE bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 197-201.
211. Griffith C, Nagy J, Black D, Stonebridge P. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg* 2004; 91: 560.
212. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005; 112: 1985-91.
213. Baldwin Z, Pearce B, Curi M, Desai T, McKinsey J, Bassiouny H, et al. Limb salvage following infrainguinal bypass graft failure. *J Vasc Surg* 2004; 39: 951-7.
214. Tangelder M, Lawson J, Algra A, Eikelboom B. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg* 1999; 30: 701-9.

215. Girolami B, Bernardi E, Prins M, ten Cate J, Prandoni P, Simioni P, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularization procedures in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 370-80.
216. Dorffler-Melly J, Buller H, Koopman M, Adam D, Prins M. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after peripheral bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000536.
217. Visser K, Idu MM, Buth J, Engel GL, Hunink MG. Duplex scan surveillance during the first year after infrainguinal autologous vein bypass grafting surgery: costs and clinical outcomes compared with other surveillance programs. *J Vasc Surg* 2001; 33: 123-30.
218. Duda S, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva V, Tielbeek A, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002; 106: 1505-9.
219. Saxon R, Coffman J, Gooding J, Natuzzi E, Ponc D. Long-term results of ePTFE stent-graft versus angioplasty in the femoropopliteal artery: single center experience from a prospective, randomized trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 303-11.
220. Minar E, Pokrajac B, Maca T, Ahmadi R, Fellner C, Mittlbock M, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of a prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102: 2694-9.
221. Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. *Am J Surg* 1979; 138: 211-8.
222. Koelmay MJ, Legemate DA, Reekers JA, Koedam NA, Balm R, Jacobs MJ. Interobserver variation in interpretation of arteriography and management of severe lower leg arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 417-22.
223. de Vries M, Nijenhuis RJ, Hoogeveen RM, de Haan MW, van Engelshoven JM, Leiner T. Contrast-enhanced peripheral MR angiography using SENSE in multiple stations: feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 37-45.
224. Vogt FM, Ajaj W, Hunold P, Herborn CU, Quick HH, Debatin JF, et al. Venous compression at high-spatial-resolution three-dimensional MR angiography of peripheral arteries. *Radiology* 2004; 233: 913-20.
225. Dorweiler B, Neufang A, Schmiedt W, Oelert H. Pedal arterial bypass for limb salvage in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 309-13.
226. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Becker CR. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2004; 25: 145-55.
227. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 201-9.