

## I QUADRI ANATOMO-CLINICI DELL'ATEROSCLEROSI

# LA PAD (PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE): ATTUALITÀ E CONSIDERAZIONI SUL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO A PARTIRE DA UN CASO CLINICO

**GIOVANNI RAGAZZI, ROBERTO MORATTO, JESSICA VERONESI, VALENTINA CATALDI, GIOACHINO COPPI**

*Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Baggiovara (Modena); Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Direttore: Prof. G. Coppi*

### SOMMARIO

Il trattamento dell'arteriopatia periferica (PAD: Peripheral Arterial Disease) è oggi in continua evoluzione sotto la spinta delle nuove procedure diagnostico-terapeutiche a bassa invasività. Per questo rappresenta una sfida considerevole cercare di darle contenuti scientifici adeguati in termini di EBM (Evidence Based Medicine). Le manifestazioni cliniche più note sono la Claudicatio Intermittens, la Critical Limb Ischemia (CLI), le necrosi e gangrene ma vi è un grande numero di pazienti con PAD subclinica la cui presenza rappresenta un importante marker di rischio di morte cardiovascolare (1,2). Nello screening della PAD l'ultrasonografia ha oggi il ruolo diagnostico principale mentre la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) rappresentano le diagnostiche di secondo livello. L'angiografia, un tempo esame principe per le forme più avanzate, riveste ora prevalentemente un ruolo operativo in corso di angioplastica. La gestione dei fattori di rischio, gli interventi sugli stili di vita ed il trattamento farmacologico sono la base della terapia della PAD mentre la chirurgia, sia tradizionale che endovascolare, è lo strumento che abbiamo in mano per preservare la integrità funzionale od anatomica degli arti inferiori migliorando la qualità di vita e prevenendo amputazioni. Nel caso presentato, a localizzazione prevalentemente aorto-iliaca, i risultati sia della chirurgia classica sia di quella endovascolare sono eccellenti anche se per la minore invasività la seconda è considerata di prima scelta nella maggior parte dei casi. Riserve rimangono tuttavia riguardo la sua efficacia immediata ed a lungo termine nelle lesioni molto estese e molto calcifiche. Mentre è in corso una progressiva estensione delle tecniche endovascolari con palloni e stent, anche a dismissione di farmaco, per prevenire restenosi, si stanno profilando all'orizzonte nuovi trattamenti, almeno per le forme più periferiche, come ad esempio l'uso di fattori di crescita angiogenetici e cellule staminali.

**Parole chiave:** Peripheral arterial disease (PAD), arteriopatia ostruttiva, claudicatio intermittens, aterosclerosi, lesioni aorto-iliache, angioplastica.

### Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Giovanni Ragazzi  
Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare  
Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense  
Via Giardini, 1355 - Baggiovara (Modena)  
E-mail: g.ragazzi@ausl.mo.it

### Introduzione

La PAD è l'acronimo oramai universalmente accettato che raggruppa le malattie ostruttive e dilatative croniche che colpiscono il circolo arterioso dell'aorta

terminale e delle arterie a valle di essa. Include l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori, la malattia di Leriche, l'Angioite di Buerger (oggi rara in Europa) e varie arteriti giovanili, la Malattia di Behcet, l'arteriopatia diabetica ecc. Nella stragrande maggioranza dei casi tuttavia, essa è determinata dalla malattia aterosclerotica e con essa sostanzialmente si identifica e, quando non si faccia particolare menzione parlando di PAD, la si intende nella forma ostruttiva ed arteriosclerotica.

La PAD, considerata inizialmente una malattia distrettuale, si è invece rivelata una condizione multifocale associata ad elevata mortalità: si è infatti riscontrata un'associazione con l'aumentato rischio di infarto miocardico, stroke e morte (1, 2). Essa condivide con la patologia cardio- e cerebrovascolare gli stessi fattori di rischio (fumo di sigaretta, diabete, dislipidemia, ipertensione, familiarità) e meccanismi di danno vascolare ed è spesso il primo indicatore di aterosclerosi sistemica.

La PAD si presenta come un problema di salute pubblica molto comune nella popolazione occidentale; la sua prevalenza è variabile (2.5-29%) in relazione alle diverse popolazioni esaminate con una media del 3-10% in età compresa fra i 50 e i 69 anni che sale al 15-20% nei soggetti con età uguale o maggiore ai 70 anni ed un rapporto fra maschi e femmine di circa 2:1 (1, 2). Mentre in fase iniziale può risultare asintomatica od oligosintomatica, in fase più avanzata i pazienti con PAD presentano una specifica sintomatologia, la claudicatio intermittens (dolore crampiforme che insorge durante la marcia e scompare con la cessazione di essa) che può evolvere verso l'ischemia critica (dolore a riposo o presenza di ulcere cutanee). Gravità e necessità di intervento sono prerogative degli stadi più avanzati. Essi presentano tuttavia una incidenza di eventi cardiova-

scolari gravi più importanti del rischio di amputazione che pure rimane significativo. I provvedimenti terapeutici necessari, infine, sono molteplici, dalla prevenzione primaria e secondaria, al trattamento farmacologico e fisico della disabilità deambulatoria, alla rivascolarizzazione chirurgica o endovascolare fino alla necessità di trattare ulcere e gangrene, effettuare interventi demolitivi, protesizzazioni, trattamenti fisiatrici e riabilitativi.

Le arterie iliache sono tra le più comuni sedi di patologia aterosclerotica stenotica e/o ostruttiva nei pazienti che presentano claudicatio agli arti inferiori anche se l'invecchiamento della popolazione e soprattutto l'aumento dei pazienti affetti da diabete mellito, sembra avere spostato più perifericamente la PAD (3-5).

Presentiamo un caso clinico di un paziente giunto alla nostra osservazione per l'aggravarsi di una claudicatio intermittens presente da alcuni anni.

### Caso clinico

Paziente maschio, 69 anni.

*Anamnesi dei fattori di rischio*

- Passata abitudine tabagica.
- Cardiopatia ipertensiva.
- Ipercolesterolemia (Colesterolo totale: 218 mg/dl, Trigliceridi: 150 mg/dl, LDL: 170 mg/dl, HDL: 48 mg/dl).

*Anamnesi Farmacologica*

- Amlodipina 10 mg, Bisoprololo 1.25 mg, Atorvastatina 10 mg, ASA 325 mg.

*Anamnesi Patologica*

- Progresso intervento di TEA carotidea destra (3 anni prima).

Da alcuni anni, comparsa di claudicatio di coscia e glutea sinistra a 100 metri circa, spontaneamente migliorata. Negli ultimi mesi riferisce tuttavia un peggioramento di essa (con intervallo libero di marcia a

**Tabella 1a - Classificazione della PAD sec. Leriche-Fontaine.**

Stadio	Clinica
I°	Asintomatica
II°a	Claudicatio lieve
II°b	Claudicatio medio/grave
III°	Dolore a riposo
IV°	Lesioni trofiche

circa 200 metri), comparsa poi anche a destra, arto al quale il paziente attribuiva un peggioramento più repentino della sintomatologia.

Tale sintomatologia, per età e stile di vita condotto, veniva reputata dal paziente altamente invalidante.

#### Valutazione clinica

- Assenza dei polsi femorali, poplitei e tibiali bilateralmente.
- ABI (Indice Pressorio Caviglia/Braccio) pari a 0.5 bilateralmente.

#### Classificazione PAD del caso

- II Stadio della Classificazione di Leriche-Fontaine (Tab. 1a)

- Grado I/II di Rutherford (quella ora maggiormente utilizzata) (Tab. 1b).
- Esami biumorali sostanzialmente nella norma (creatininemia 1.3 mg/dl).

#### Diagnostica Strumentale

- 1° Livello: *Eco-Color Doppler*.

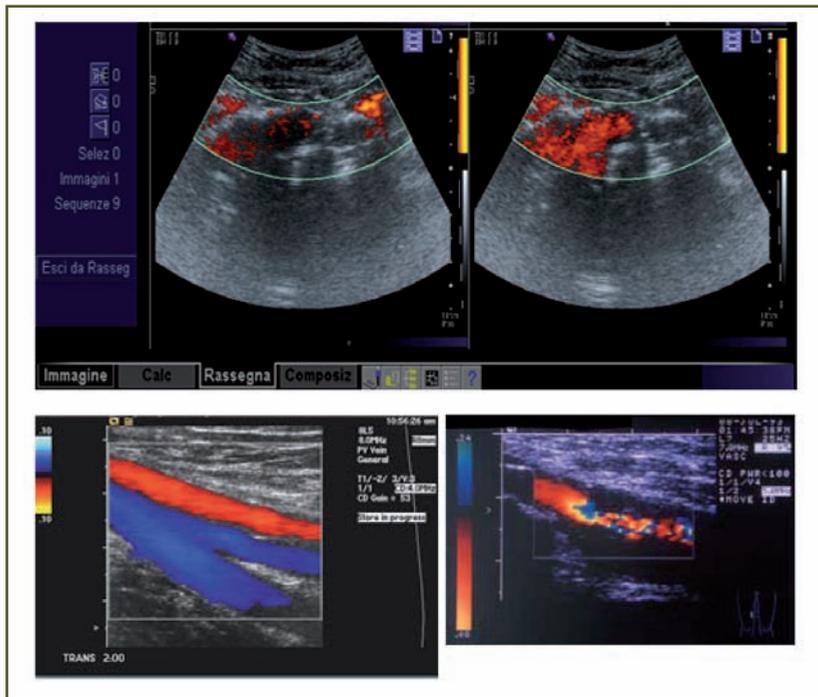
Evidenziava una marcata ateromasia dell'aorta addominale, in assenza di segni di patologia dilatativa, l'occlusione dell'arteria iliaca comune di sinistra e una stenosi serrata a livello dell'arteria iliaca comune di destra. Gli assi arteriosi a valle risultavano indenni da patologia (Fig. 1) anche se l'esplorazione delle femorali all'Hunter e le arterie tibiali a sinistra risultava più orientativo che diagnostico per la presenza di calcificazioni.

- 2° Livello: *Angio-TC multistrato con ricostruzione 3D dell'aorta e arti inferiori*. Confermava l'occlusione dell'arteria iliaca comune di sinistra e la stenosi severa a carico dell'iliaca comune di destra per un quadro aterosclerotico prevalentemente calcifico, con buona

**Tabella 1b - Classificazione di Rutherford.**

Grado	Categoria	Clinica	Criteri oggettivi
0	0 1	Asintomatica – emodinamica non significativa Claudicatio lieve	Treadmill/stress test normale  Treadmill test completato*; pressione alla caviglia dopo esercizio <50 mmHg con gradiente >25 mmHg rispetto alla pressione al braccio
I	2 3	Claudicatio moderata Claudicatio severa	Compresa tra la categoria 1 e 3 Treadmill test non completato e pressione alla caviglia dopo esercizio <50 mmHg
II	4	Dolore ischemico a riposo	Pressione alla caviglia a riposo <40 mmHg, pressione digitale <30 mmHg
III	5  6	Ulcere non tendenti alla guarigione, necrosi parcellari con segni di ischemia al piede  Gangrena estesa oltre l'avampiede, salvataggio d'arto a rischio	Pressione alla caviglia a riposo <60 mmHg, pressione digitale <40 mmHg  Come la categoria 5

\*5 minuti a 2mph con un'inclinazione del 12%.



**Figura 1** - Ecocolor-Doppler addominale per studio aorto-iliaco-femorale: spiegazione nel testo.

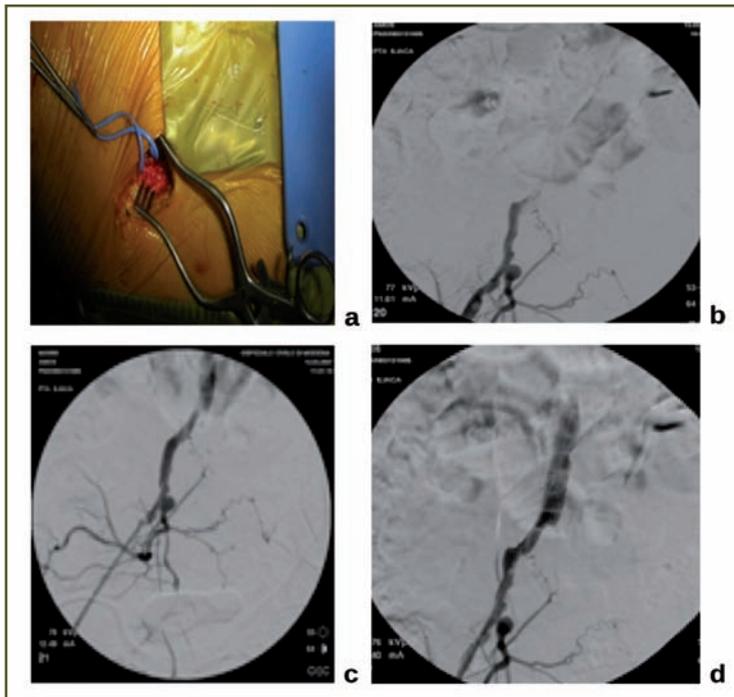
pervietà del circolo periferico a valle; si evidenziava inoltre una localizzazione aterosclerotica anch'essa prevalentemente calcifica a livello dell'aorta addominale e del carrefour aortico con una importante collateralità a provenienza addominale dal circolo mesenterico inferiore verso il circolo ipogastrico di sinistra (Fig. 2).

*Intervento: Trattamento chirurgico ibrido (endovascolare/chirurgico classico).*

Duplice stenting aortico (Memotherm 20x40 mm) per la regolarizzazione delle stenosi/apposizione trombotica dell'aorta addominale sottorenale con mantenimento della pervietà della mesenterica inferiore verso il circolo ipogastrico di sinistra con rischio



**Figura 2** - Angio-TC toraco-addominale; stenosi e diffusa apposizione trombotica dell'aorta addominale con importante collateralità mesenterica e ipogastrica sinistra.

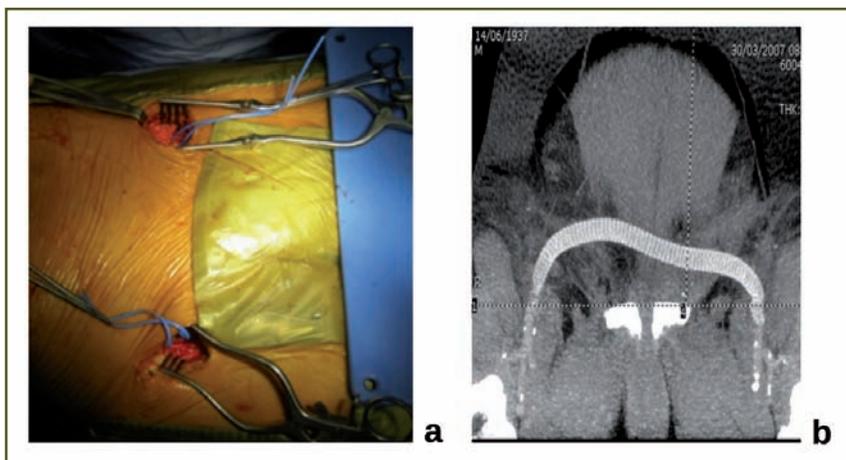


**Figura 3** - a. Mini-isolamento femorale destro con clampaggio distale a prevenire possibile embolizzazione da manipolazione dell'aorta da parte di guide e cateteri. b. Angiografia che dimostra severa stenosi dell'asse iliaco comune destro. c. Posizionamento di duplice stent in aorta addominale con regolarizzazione del profilo aortico e stent in iliaca comune destra embricato con lo stent aortico distale. Posizionamento di un secondo stent in iliaca embricato con il primo. d. Ottima ricanalizzazione dell'asse aorto-iliaco destro.

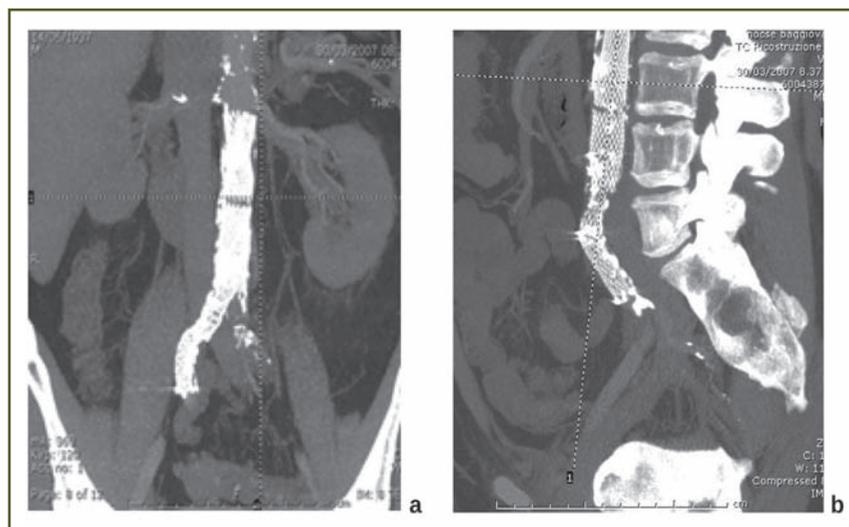
di dissezione aorto-iliaca, duplice stenting dell'iliaca comune destra (Luminex 12x40 mm e Luminex 10x40 mm), il primo embricato allo stent aortico più distale ed il secondo embricato con il primo stent iliaco (Fig. 3 a,b,c,d), seguito da bypass femoro-femorale a cross-over destro-sinistro con protesi in PTFE armato da 8 mm (Fig. 4 a,b).

#### Risultato

- Decorso post-operatorio sostanzialmente regolare.
- Non si è osservato un rialzo dei valori di creatininemia.
- ABI pari a 0.9 bilateralmente.
- Completa regressione della sintomatologia (claudicatio intermittens).



**Figura 4** - a. Isolamento della femorale controlaterale ed esecuzione di BP a cross-over femoro-femorale. b. Ottima pervietà aortica e del cross-over femoro-femorale (visione TC).



**Figura 5** - TC senza contrasto. Corretto posizionamento degli stent aortici ed iliaci. a. Proiezione antero-posteriore. b. Proiezione laterale.

Il controllo Eco-Color Doppler alla dimissione del paziente e a 30 giorni dall'intervento evidenziava l'ottima pervietà dell'asse iliaco destro trattato e del bypass femoro-femorale con presenza di flussi doppler di tipo diretto sulle arterie tibiali alla caviglia. La TC di controllo a 30 giorni dall'intervento senza mezzo di contrasto, evidenziava un corretto posizionamento degli stent (Fig. 5 a,b).

#### *Follow-up e risultato a distanza*

A tre anni dall'intervento, il paziente mantiene una buona qualità di vita, effettua controlli clinici ed Eco-Color Doppler annuali e l'ABI si mantiene intorno a 0.9.

#### *Discussione*

Il caso si presta a diverse considerazioni diagnostico-terapeutiche ed offre diversi spunti riguardo le attuali problematiche della PAD.

### **Il sintomo claudicatio intermittens**

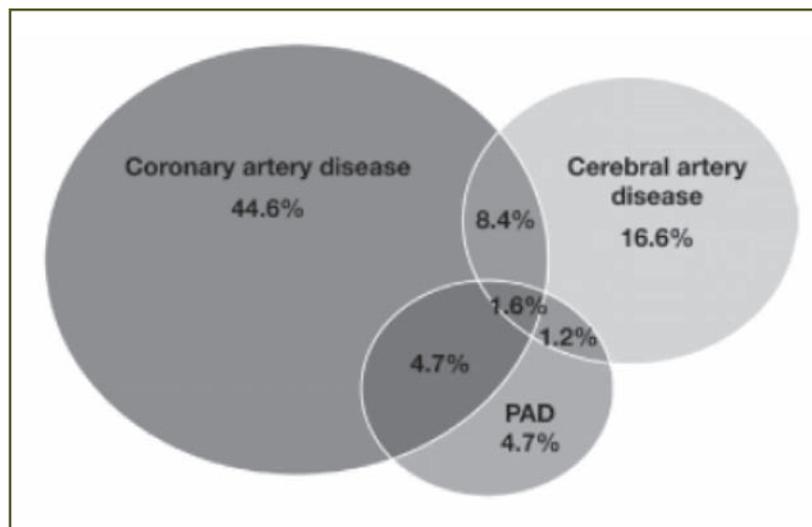
La Claudicatio Intermittens è il più precoce, evidente sintomo della PAD. Essa

definisce però solo un sottogruppo della popolazione totale affetta, infatti, soggetti che presentino condizioni limitanti l'esercizio fisico pur apparentemente indenni possono presentare una forma di PAD anche grave con stenosi significative delle arterie principali degli arti inferiori.

Studi epidemiologici che hanno utilizzato questionari per la ricerca di sintomi, hanno evidenziato che solo 1/3-1/4 dei soggetti affetti da PAD sono sintomatici (6-9).

In presenza di claudicatio degli arti l'esame obiettivo (assenza dei polsi femorali, poplitei o tibiali) è già sufficiente per confermare la diagnosi di arteriopatia obliterante e deve immediatamente orientare alla ricerca di patologie correlate, in particolare coronariche e carotidee (10, 11) (Fig. 6).

Nel nostro caso il paziente aveva una precedente significativa storia cardiologica e carotidea che meritava attenzione e valutazione prima di una eventuale indicazione al trattamento per una PAD peraltro solo soggettivamente invalidante, per soppesare il costo-beneficio di un eventuale intervento.



**Figura 6** - Sovrapposizione delle patologie vascolari cerebrali e coronariche con la PAD (da Reach Data).

#### *La diagnostica strumentale ultrasonografica di base*

Dopo la valutazione clinica, il primo accertamento strumentale indicato è rappresentato dall'ABI (Indice Pressorio Caviglia/Braccio) effettuato con Doppler Continuous Wave (CW).

Questo esame, oggi, non dovrebbe essere più prerogativa dell'Angiologo o del Chirurgo Vascolare, ma far parte del bagaglio del Medico di Medicina Generale. Esso rappresenta un esame indispensabile in ogni prima visita clinica nel sospetto di PAD. Anche se è nota la sua inattendibilità in caso di arterie calcifiche (grandi anziani, dializzati e diabetici di vecchia data), l'ABI è sicuramente l'indice migliore nella valutazione della PAD ed anche un indice prognostico importante di rischio cardiovascolare maggiore. Pazienti con ABI <0.5 hanno un rischio doppio di evoluzione verso l'ischemia severa o l'amputazione dell'arto (8.5% per anno). La misurazione dell'ABI e l'utilizzo sistematico del Doppler CW nel corso della valutazione di pazienti con sospetta PAD rappresenta un formidabile strumento di screening (12-14).

Nel nostro caso la valutazione ABI è sta-

ta fatta dallo specialista vascolare essendo questa valutazione non ancora ampiamente diffusa presso il Medico di Medicina Generale ma assolutamente d'obbligo per lo specialista.

#### *Diagnostica di I livello: l'Ecocolordoppler*

Il passo successivo (diagnostica specialistica di primo livello) è rappresentato dall'indagine ultrasonografica con Eco-Color Doppler (ECD).

Con questa tecnica, è possibile porre una diagnosi accurata per quello che riguarda la maggior parte dei distretti arteriosi degli arti inferiori. Può fornirci diversi tipi di informazioni: velocità del flusso arterioso (che è in relazione alla entità delle stenosi), presenza o meno di placche aterosclerotiche (calcifiche o fibroadipose), ispessimento della parete, presenza di dilatazioni aneurismatiche, stenosi e/o ostruzioni del lume del vaso in esame.

L'esame può tuttavia essere limitato da numerosi fattori: obesità o meteorismo nel caso dell'esplorazione dei vasi addominali e soprattutto calcificazioni. La presenza di placche calcifiche, infatti, determina un "cono d'ombra" che non ci permette sem-

pre di visualizzare il vaso e il suo contenuto. Anche vasi piccoli e profondi sono difficilmente esplorabili e non possono essere adeguatamente caratterizzati. La sensibilità, specificità, valutazione predittiva positiva e negativa e l'accuratezza di questa metodica nell'identificare la patologia aterosclerotica può arrivare, in pazienti normotipo al 94%. Paragonato all'angiografia, l'ECD ha una specificità per la diagnosi di arteriosclerosi degli assi iliaci del 96-97%, del 75-100% per l'identificazione di una stenosi emodinamica e del 96-100% per la diagnosi di occlusione (15-17).

Nel nostro caso l'indagine ECD ha documentato approssimativamente le lesioni a livello aorto-iliaco. Ottimale la valutazione delle femorali agli inguini, scarsa a livello dell'Hunter, sufficiente a livello popliteo e tibiale. Nel complesso la valutazione ECD permette di classificare le lesioni in prossimali, della femorale comune, femoro-distali o miste orientando le indagini successive e permettendo una prima ipotesi di trattamento e delle eventuali difficoltà.

#### *Diagnostica di II livello: l'Angio-TC e l'Angio-RM*

L'Angio-TC multistrato è una metodica diagnostica non invasiva ed ottimale per le sospette lesioni prossimali nella PAD e nella programmazione dell'iter diagnostico. Presenta tuttavia dei limiti in relazione alla presenza di calcificazioni che, in caso di vasi molto piccoli quali le arterie tibiali, non ci permette di valutare efficacemente la percentuale di pervietà.

In virtù di questo limite pertanto è maggiormente indicata nella diagnostica del distretto aorto-iliaco e sopragenicolare-popliteo.

I più recenti studi di comparazione fra Angio-TC ed angiografia (considerata ancora il gold standard), mostrano, per en-

trambi, una sensibilità e specificità vicine al 100% nell'identificazione di stenosi efficaci a livello aorto-iliaco, con un livello di concordanza fra le due metodiche nella valutazione del grado di stenosi che raggiunge il 97%.

A livello aorto-iliaco, nella scelta delle procedure diagnostiche, depongono a favore dell'Angio-TC la minore invasività della metodica, l'assenza di complicanze legate all'angiografia sia locali (pseudoaneurisma, ematoma, fistola artero-venosa), sia sistemiche (dissezione arteriosa, embolizzazione); inoltre l'Angio-TC ha la possibilità di dare informazioni sulla morfologia della parete dei vasi o sul loro decorso. Permette di superare i limiti dell'esame angiografico legati alla bidimensionalità (eccetto che nelle recentissime angiografie rotazionali non entrate ancora nell'uso comune) (18-21). Normalmente l'angiografia permette di valutare unicamente il diametro del vaso e non l'area del lume ed espone al rischio di falsi negativi da errori proiettivi soprattutto in presenza di stenosi eccentriche.

Seppur meno utilizzata, l'Angio-RM rappresenta senza dubbio una tecnica valida che può fornire le informazioni necessarie alla scelta e alla definizione delle tecniche chirurgiche. L'Angio-RM fornisce immagini di tipo panoramico simil-angiografico, dando informazioni preziose, a livello aorto-iliaco, circa l'identificazione, la quantificazione e l'estensione delle stenosi o delle ostruzioni anche senza l'utilizzo di mezzo di contrasto. L'Angio-RM, rispetto al "gold standard" angiografico, in particolare a livello prossimale ha una sensibilità diagnostica a seconda degli studi, variabile fra il 95-97% ed una specificità compresa fra il 97-99%. Un limite, rispetto all'Angio-TC, è costituito principalmente dall'incapacità di fornire informazioni circa la caratterizzazione della placca ateromasica, soprattutto

in termini di contenuto calcico. Depongono inoltre a suo sfavore i costi, la minore disponibilità, la relativa lunga durata dell'esame mal sopportata dai pazienti con PAD (sovente molto anziani), in particolare i claustrofobici. Più recentemente casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NFS) dopo la somministrazione di mezzi di contrasto per risonanza magnetica pone controindicazione ad Angio-RM con contrasto in pazienti con filtrato glomerulare ridotto < 30-60 ml/min (22, 23).

L'angiografia pur rimanendo il gold standard ha oggi un uso puramente diagnostico molto limitato: in caso di informazioni non sufficienti ricavabili da altre metodiche e in particolare in vasi distali molto calcifici.

Dopo accurata valutazione clinica ed ecografica, oggi l'angiografia conserva invece un importante valore diagnostico quando combinata con la procedura interventistica endovascolare per ridurre invasività, tempi e costi (24-29).

In sintesi l'angiografia digitalizzata diagnostica trova attualmente nella PAD le seguenti indicazioni:

- Come momento iniziale di una procedura endovascolare.
- Nella valutazione pre-trattamento in pazienti con diffusa ateromasia calcifica (fattore che abbatte la sensibilità anche dell'Angio-TC di ultima generazione).
- Nel follow-up di pazienti già trattati con procedure endovascolari di stenting (il metallo impedisce una corretta visione con TC ed RM)

Nel nostro caso la presenza di calcio ha mascherato in parte la valutazione delle lesioni aorto-iliache e soprattutto a livello femorale distale.

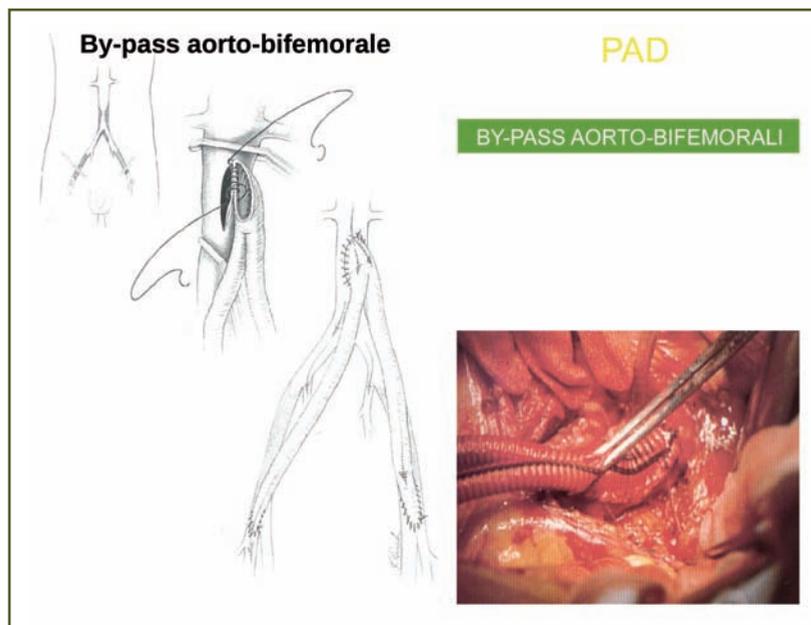
Scadente la visualizzazione tibiale ma sufficiente, integrata con le informazioni cliniche ed ecografiche, a stabilire il programma terapeutico.

### *Terapia medica*

La terapia della PAD deve comprendere la correzione dei fattori di rischio ed un programma di esercizio di marcia con supervisione fisiatica che deve essere considerato parte integrante del trattamento della claudicatio. Nella pratica clinica si considera stabilizzata una claudicatio solo dopo tre mesi di un serio programma riabilitativo (30, 31).

La terapia antiaggregante è in grado di ridurre l'insorgenza di occlusioni arteriose sia nei pazienti con la sola claudicatio (32), sia nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, tradizionale o con angioplastica. Tutti i pazienti affetti da PAD sia sintomatici che asintomatici, devono essere sottoposti, salvo controindicazioni, a trattamento con antiaggreganti piastrinici non solo per la PAD ma anche per ridurre l'incidenza generale di morbidità e mortalità su base cardiovascolare (33) mentre non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'uso routinario di alcuni gruppi di farmaci come pentossifillina, buflomedil, naftidrofuril, defibrotide (34-37). Gli unici studi che hanno dimostrato un miglioramento seppure modesto o moderato della claudicatio sono stati quelli con L-Propionil-Carnitina e Cilostazolo (38-41).

Nel nostro caso il paziente aveva già sperimentato tre mesi di esercizio di marcia senza alcun esito. Si era dimostrato intollerante al Cilostazolo ed eseguiva un trattamento sottodosato di statine mentre il dosaggio di Acido Acetilsalicilico era probabilmente eccessivo ma avendo una perfetta tolleranza al farmaco non si è mai posto il problema di utilizzare un dosaggio minore. È comune trovare un trattamento medico sottodosato nella PAD forse per la scarsa compliance dei pazienti a seguire le terapie consigliate (42). Riguardo la terapia antiaggregante, il paziente non poteva



**Figura 7** - Intervento tradizionalmente eseguito per malattia ostruttiva aorto-iliaca (attraverso una minilaparotomia mediana, impianto di protesi biforcata in dacron suturata prossimalmente sull'aorta sana e distalmente sulle femorali a valle delle lesioni ostruttive). Seppure quasi abbandonato in favore delle tecniche endovascolari, il bypass aorto-bifemorale rappresenta ancora il gold standard per i risultati di pervietà a distanza.

essere trattato con il più attivo Clopidogrel al tempo non ammesso se non in coronaropatici sottoposti a stenting.

#### *Quale intervento nella PAD?*

Le opzioni possibili sono molte e giocano fra rischio chirurgico, estensione e qualità delle lesioni, attesa di vita del paziente. La scelta dell'intervento passa poi attraverso il consenso informato del paziente stesso, reso edotto del rischio-beneficio delle diverse procedure.

Gli interventi per i quali esiste una esperienza oramai cinquantennale sono quelli ora definiti come chirurgia classica o tradizionale. Benché eseguiti migliaia e migliaia di volte, occorre sapere che mai sono stati sottoposti al vaglio di studi randomizzati (43, 44). Gli interventi proponibili consistono essenzialmente nella TEA aorto-iliaca, nel bypass aorto-bifemorale, nel bypass iliaco-bifemorale e nel bypass axillo-bifemorale e femoro-femorale crociato. I risultati in termini di pervietà, mortalità e tasso di complicanze sono riportati nelle *tabelle 2a e 2b*.

Nel nostro caso si è subito escluso l'intervento di TEA aorto-iliaca, intervento pressoché abbandonato per l'alto rischio emorragico e gravato da un'alta percentuale di disfunzioni sessuali post-intervento. Non adeguato il bypass axillo-bifemorale, adatto a pazienti più anziani, a bassa attesa di vita per la ridotta pervietà nel lungo periodo ed escluso il bypass iliaco-bifemorale in cui sarebbe stata necessaria un'arteria iliaca comune donatrice adeguata. Rimaneva l'opzione del bypass aorto-bifemorale. Questo è un intervento maggiore ma ancora oggi considerato, per i risultati di pervietà a distanza (80% a 5 anni e 75% a 10 anni), il gold standard (45, 46) (*Fig. 7*). Questa è stata la soluzione per oltre mezzo secolo delle ostruzioni aorto-iliache e la maggior parte dei chirurghi vascolari ha utilizzato largamente tale metodica essendo ritenuta un intervento sicuro e definitivo. Tuttavia non sono irrilevanti le complicanze immediate e tardive (*Tab. 2 a,b*) ed inoltre la percentuale globale di sopravvivenza a lungo termine, in caso di associata arteriosclerosi polidi-

**Tabella 2a - Approcci chirurgici per la gestione dell'arteriopatia obliterante periferica aorto-iliaca: mortalità e risultati a distanza\***

Procedura	Limiti	Mortalità (%)	Pervietà a 5 anni (%)	Commento
TEA Aorto-iliaca	Patologia focale della biforcazione aortica	1-7	72-95	Procedura utile per patologia iliaca focale
Bypass Aorto-Bifemorale	Precedenti interventi aortici	1	80-85	Gold Standard. Potenziale disfunzione sessuale nei maschi
Bypass Iliaco-Bifemorale	Richiede una arteria iliaca comune adeguata	5	83	Indicata per le occlusioni lunghe della iliaca esterna
Bypass Axillo-Bifemorale	Richiede una arteria ascellare idonea	3-13	79	Innesto lungo Percentuale di pervietà inferiore
Bypass Femorale-Femorale crociato	Richiede una arteria iliaca idonea	3	55-92	innesto breve Possibilità di effettuare anestesia locale

\*Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aorto-iliac occlusive disease. Bosch JL et al. Radiology 1997.

strettuale che è condizione frequente, rimane più bassa di almeno 10 anni rispetto alla media (45). Nel nostro caso il paziente era da considerare ad alto rischio per

un intervento di chirurgia maggiore per la malattia aterosclerotica polidistrettuale documentata. Il paziente inoltre rifiutava un intervento invasivo mediante laparoto-

**Tabella 2b - Complicanze dei by-pass aorto-iliaci\***

Complicanze	Incidenza (%)	Eziologia/commenti
Infarto miocardico	0,8-5,2	Malattie cardiache intercorrenti
Morte	0-3,3	Di solito per cause cardiologiche
Ischemia intestinale	1,1	Legatura AMI-colica o preesistente malattia dell'arteria mesenterica superiore
Insufficienza renale	0 - 4,6	Preesistente rischio di insufficienza renale
Danno ureterale	1,6	Complicanza frequente
Ischemia midollare	0,25	Embolizzazione
Infezioni protesiche	0,1-1,3	Elevata incidenza in caso di protesi inguinali
Fistola aorto-enterica	0,1-0,5	Erosione, mancata reperitonealizzazione, aneurisma del falso lume
Fistola linfatica	1,5-3,5	Sezione dei vasi linfatici
Falsi aneurismi	3-5	Infezione, degenerazione dell'arteria nativa
Disfunzione sessuale	20	

\*Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. De Vries S, Hunink M. J Vasc Surg 1997; 26(4): 558-569.

nia. Poteva essere tentato un approccio con angioplastica aorto-iliaca nel tentativo di ripristinare un flusso femorale almeno da un lato completando eventualmente la procedura con un bypass femoro-femorale come poi è avvenuto. Ovviamente si poneva come condizione preliminare di acquisire un'ottima pervietà dell'asse iliaco-femorale donatore.

#### *Procedure Endovascolari*

Da quando Dotter e Gruntzig hanno suggerito la possibilità di riaprire arterie con cateteri e palloni e Palmaz ha aggiunto la possibilità di evitare il collasso delle placche dilatate bloccandole con lo stent vi è stata una progressiva estensione di queste procedure a livello periferico prima ancora che a livello coronarico. Con l'affinamento delle tecniche e degli strumenti si sono avuti risultati sempre migliori pur rimanendo il rischio di restenosi e reocclusione più alto che con la chirurgia aperta. A questo limite la procedura endovascolare può dare risposta con re-interventi endolumi-

nali a bassa invasività ed ultimamente con la adozione di palloni e stent a rilascio di farmaco. Già da tempo le procedure endoluminali a livello aorto-iliaco danno risultati di poco inferiori in termini di pervietà primaria nel lungo periodo e del tutto sovrapponibili in termini di pervietà secondaria alla chirurgia tradizionale con percentuali di complicanze rilevanti ma minori (*Tab. 3 a,b*). L'angioplastica/stenting iliaca rappresenta pertanto l'intervento di prima scelta in questi pazienti per definizione considerati polidistrettuali e quindi a probabile alto rischio. Non ne va tuttavia trascurata la possibilità di complicanze anche gravi quali dissezioni e rotture arteriose, specie nelle lesioni molto estese e calcifiche che possono richiedere in urgenza la conversione in chirurgia classica (*Tab. 3b*). In carenza di studi randomizzati per la scelta dell'intervento migliore si è realizzata una importante Consensus Conference che ha coinvolto numerosi Centri americani ed europei (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus on the Management of Peripheral

**Tabella 3a - Risultati dello stenting nelle stenosi delle arterie iliache (modificato da Bosch JL, Hunink MGM).**

Autori	Pazienti (arti)	Tipologia studio*	Claudicanti (%)	Succ. tecnico (%)	Pervietà primaria (%)			Complicanze (%)
					1a	3a	5a	
Palmaz et al.	486 (587)	P	68	99	91	69	-	6.4
Strecker et al.	116 (116)	R	66	100	95	95	-	-
Wolf et al.	37 (56)	R	86	100	94	-	-	10.8
Long et al.	61 (64)	P	93	99	84	41	-	3.3
Henry et al.	184 (184)	P	93	99	94	86	-	1.0
					Pervietà secondaria (3a)			
Martin et al.	(163)	P	77	97	81	-	-	4.3
Vorverk et al.	109 (118)	R	97	100	97	86	72	3.4
Murphy et al.	66 (99)	-	52	91	78	53	-	7.6
Tetteroo et al.	143 (149)	P	100	99	89	-	-	0

\*P: prospettico, R: randomizzato

Tabella 3b - Complicanze dell'angioplastica\*.

Complicanze	Incidenza (%)
<i>In sede di accesso percutaneo (totali):</i>	4
Sanguinamento	3,4
Pseudoaneurismi	0,5
Fistole artero-venose	0,1
<i>In sede di angioplastica (totali):</i>	3,5
Trombosi	3,2
Rottura	0,3
<i>Nei vasi distali (totali):</i>	2,7
Dissezione	0,4
Embolizzazione	2,3
<i>Sistemiche (totali):</i>	0,4
Insufficienza renale	0,2
Infarto del miocardio (fatale)	0,2
Incidenti cerebrovascolari (fatale)	0,55
<i>Complicanze a distanza:</i>	
Conversione chirurgica	2
Perdita dell'arto	0,2
Mortalità	0,2

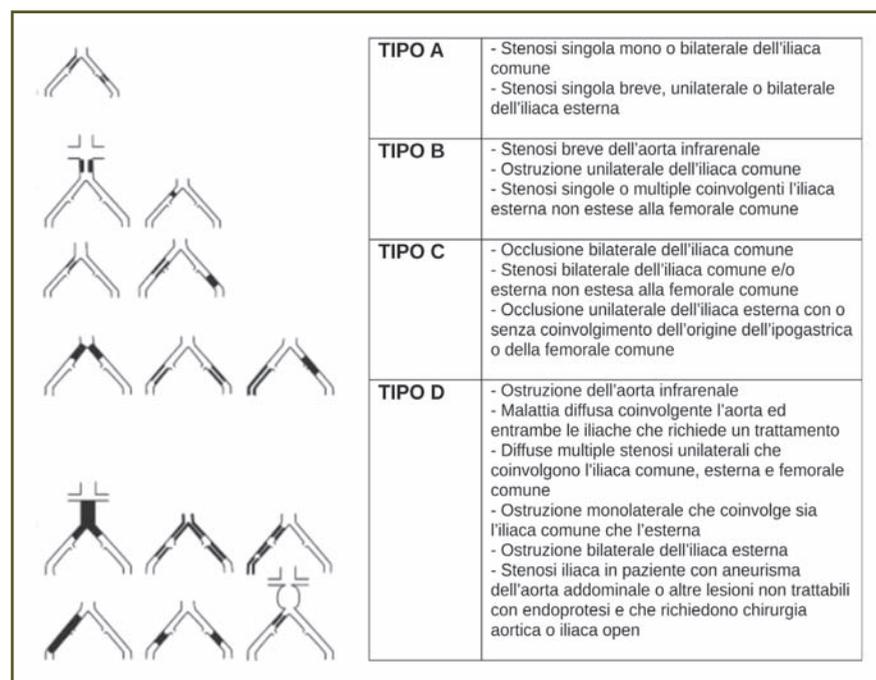
\*Iliac artery stent placement with the Palmaz stent: follow-up study. Murphy KD et al. JVIR 1995.

Arterial Disease). Il valore dei suggerimenti non supera mai i migliori livelli di evidenza ma rimane tuttavia un importante elemento di riflessione e guida nella scelta terapeutica (43-50).

#### *L'Evidence Based Medicine (EBM) e la pratica clinica nel caso di PAD presentato*

Le decisioni nella pratica clinica, devono seguire, per quanto è possibile, le Linee Guida delle principali Società Scientifiche. Le decisioni dovrebbero essere prese con i migliori livelli di conoscenza sulla base delle Linee Guida elaborate dalle principali Società Scientifiche. Nel caso della PAD, attualmente la TASC II è quella maggiormente accreditata e riconosciuta (43). Il caso presentato, malgrado non sia di raro riscontro, presenta alcune peculiarità e molte possibili scelte diagnostiche e terapeutiche.

La materia è talmente in evoluzione che anche la TASC II sembrerebbe essere superata (Fig. 8).



**Figura 8** - Classificazione TASC delle lesioni aortoiliache.

### *EBM nella diagnostica utilizzata Eco-Color Doppler e Angio-TC*

Entrambe le metodiche sono molto raccomandate (raccomandazione di Grado B, TASC) per la localizzazione anatomica delle lesioni arteriose e come indirizzo di massima per la scelta dell'intervento.

### *EBM nel trattamento effettuato Intervento chirurgico versus procedura endovascolare*

Come spesso succede il caso clinico non rientra esattamente negli schemi contemplati nella classificazione delle linee guida disponibili. Il nostro caso, rispetto alla TASC è parzialmente classificabile fra le lesioni C/D (*Fig. 8*) che dicono:

Raccomandazione 36 TASC: per le lesioni di Tipo C, la chirurgia tradizionale è accettabilmente appropriata (Grado C) nei pazienti in buone condizioni generali; per le lesioni di grado D, la chirurgia tradizionale è appropriata (Grado B). Viene però anche fortemente suggerito (Raccomandazione Grado B) l'utilizzo delle tecniche endovascolari come primo approccio quando, sia queste che la chirurgia tradizionale possono dare un miglioramento dei sintomi sia a breve che a lungo termine.

Alla luce di queste raccomandazioni il trattamento chirurgico tradizionale sarebbe forse stato più appropriato.

Vi è però da dire che la maggior parte delle raccomandazioni espresse nella TASC, non sono basate su studi randomizzati ma su pareri di esperti o metanalisi di studi retrospettivi spesso in ritardo rispetto alle acquisizioni tecnologiche recenti. In alcuni casi il chirurgo vascolare, edotto il paziente, deve prendere una decisione sulla base delle proprie conoscenze pur confrontandosi con le linee guida disponibili ma anche con la personale esperienza vagliata con adeguata raccolta dati.

### *Bypass protesico femoro-femorale a cross-over*

La nostra scelta poteva considerarsi discutibile, soprattutto in considerazione dell'età del paziente, ma la TASC consiglia fortemente questo tipo di intervento per pazienti ad alto rischio chirurgico o addome ostile. Nella pratica clinica i risultati in termini di percentuale di pervietà a 5 anni nei pazienti con run-off distale buono (come nel caso presentato) possono arrivare al 92% (43) e possono essere utilizzati con successo anche nel paziente non particolarmente anziano e senza importanti co-patologie.

## **Conclusioni**

I primi studi sulla storia naturale della PAD ed i primi interventi chirurgici risalgono ormai ad oltre 60 anni. Tuttavia le recenti innovazioni in campo tecnologico e farmacologico nonché la richiesta di una sempre minore invasività nei trattamenti hanno rimesso in discussione le conoscenze sinora acquisite. Oltre a questo la PAD è estremamente variabile e polimorfa per localizzazione ed estensione nonché variamente coniugata con fattori di rischio e multifocalità. Tutto ciò rende difficile eseguire studi randomizzati adeguati in particolare sul lungo periodo. Oggi, in ogni singolo caso, si deve tener conto delle evidenze disponibili ma vagliate alla luce delle peculiarità presentate dal caso clinico, delle possibilità e disponibilità del centro e delle esperienze personali degli operatori. Il trattamento della PAD va dunque "ritagliato" sul singolo paziente di cui occorre tener conto di orientamenti ed aspettative e a cui dovrebbero quantomeno essere offerti dati e livello di esperienza del singolo centro. Sarebbe forse tempo, almeno per la PAD, di avere informazioni da ben disegnati registri nazionali od internazionali avendo finalmente grandi numeri.

Occorre inoltre che essi siano verificati e controllati per superarne l'attuale punto debole e per avere finalmente dati e alta significatività statistica allo scopo di offrire le cure più efficaci ai nostri pazienti.

## Bibliografia

1. Leger P. Epidemiology of arteriopathy of the lower limbs: a frequent but underestimated disease. *Rev Prat.* 2005; 55(11): 1181-3.
2. Valente M, Ponte E. The natural history of peripheral arteriopathy. Review. *Minerva Cardioangiol.* 1993; 41(5): 167-72.
3. Moore WS, Hall AD. Unrecognized aortoiliac stenosis. A physiologic approach to the diagnosis. *Arch Surg.* 1971; 103(5): 633-8.
4. Faris IB, Jamieson CW. The diagnosis of aorto-iliac stenosis: a comparison of thigh pressure measurement and femoral artery flow velocity profile. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1975; 16(6): 597-602.
5. Itzchak Y, Modan M, Adar R, Deutsch V. External iliac artery blood flow in patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975;125(2):437-41.
6. Cheshire NJ, Wolfe JH. ABC of vascular diseases. Critical leg ischaemia: amputation or reconstruction. *BMJ.* 1992; 304(6822): 312-4.
7. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg.* 1991; 78(7): 861-3.
8. Rosenbloom MS, Flanigan DP, Schuler JJ, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, Schwarcz TH. Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg.* 1988; 123(7): 867-70.
9. Dormandy JA, Bhatt D, Steg P, Ohman E, Hirsch A, Ikeda Y, et al. Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Prat.* 1995; 45(1): 32-6.
10. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liau CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295(2): 0-189.
11. 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(1): 64-5.
12. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis.* 1991; 87(2-3): 119-28.
13. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med.* 1994; 9(8): 445-9.
14. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. *Atherosclerosis.* 1993; 101(2): 191-202.
15. Humphries MD, Pevec WC, Laird JR, Yeo KK, Hedayati N, Dawson DL. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy. *J Vasc Surg.* 2011; 53(2): 353-8. Epub 2010 Oct 25.
16. Eiberg JP, Grønvald Rasmussen JB, Hansen MA, Schroeder TV. Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40(4): 507-12. Epub 2010 Jul 6.
17. Favaretto E, Pili C, Amato A, Conti E, Losinno F, Rossi C, et al. Analysis of agreement between Duplex ultrasound scanning and arteriography in patients with lower limb artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007; 8(5): 337-41.
18. Iezzi R, Santoro M, Marano R, Di Stasi C, Dattesi R, Kirchin M, et al. Low-dose multidetector CT angiography in the evaluation of infrarenal aorta and peripheral arterial occlusive disease. *Radiology.* 2012; 263(1): 287-98. Epub 2012 Feb 13.
19. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Setacci C, Ricco JB, et al. Chapter II: Diagnostic methods. Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42 (Suppl. 2): S13-32.
20. Napoli A, Anzidei M, Zaccagna F, Cavallo Maricola B, Zini C, et al. Peripheral arterial occlusive disease: diagnostic performance

- and effect on therapeutic management of 64-section CT angiography. *Radiology*. 2011; 261(3): 976-86. Epub 2011.
21. Ohtake T, Oka M, Ikee R, Mochida Y, Ishio-ka K, Moriya H, et al. Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg*. 2011; 53(3): 676-83. Epub 2011.
  22. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 188 (2): 586-92.
  23. Kang JW, Lim TH, Choi CG, Ko GY, Kim JK, Kwon TW. Evaluation of contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA) using Gd-DOTA compared with time-of-flight MRA in the diagnosis of clinically significant non-coronary arterial disease. *Eur Radiol*. 2010; 20(8): 1934-44.
  24. Uberoi R, Tsetis D. Standards for the endovascular management of aortic occlusive disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007; 30(5): 814-9.
  25. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 68(5): 788-92.
  26. Leiner T, Tordoir JH, Kessels AG, Nelemans PJ, Schurink GW, et al. Comparison of treatment plans for peripheral arterial disease made with multi-station contrast medium-enhanced magnetic resonance angiography and duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg*. 2003; 37(6): 1255-62.
  27. Katsamouris AN, Giannoukas AD, Tsetis D, Kostas T, et al. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of the lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 21(2): 155-9.
  28. Krug B, Kugel H, Harnischmacher U, Heindel W, Fischbach R, et al. Diagnostic performance of digital subtraction angiography (DSA) and magnetic resonance angiography (MRA): preliminary results in vascular occlusive disease of the abdominal and lower-extremity arteries. *Eur J Radiol*. 1995; 19(2): 77-85.
  29. Ameli FM, Provan JL, Williamson C, Keuchler PM. Etiology and management of aorto-femoral bypass graft failure. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1987; 28(6): 695-700.
  30. Gardner A, Poehlman E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-80.
  31. Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, Hirsch A. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347(24): 1941-51.
  32. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001999.
  33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
  34. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59(5): 1057-70.
  35. Mohler III E, Hiatt W, Creager M. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108(12): 1481-6.
  36. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, 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(5): 359-64.
  37. Girolami B, Bernardi E, Prins M, ten Cate J, Hettiarachchi R, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftrolyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(4): 337-45.
  38. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24.
  39. Hiatt W, Regensteiner J, Creager M, Hirsch A, Cooke J, Olin J, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and fun-

- ctional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001; 110(8): 616-22.
40. Regensteiner J, Ware JJ, McCarthy W, Zhang P, Forbes W, 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(12): 1939-46.
41. 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(7): 523-30.
42. Arpaia G., Coppi G. CAPRIE Study, *Lancet* 1996 in: *Arteriopatia periferica: prima la ri-vascolarizzazione o la prevenzione degli eventi cardiovascolari? Il paziente con aterotrombosi: esperienze cliniche a confronto. Suppl. Vascular Informer n. 1/2005, 92-97.*
43. Dormandy JA, Rutherford RB, TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1-296.
44. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with Peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary 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) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1239-312.
45. 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.
46. De Vries S, Hunink M. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26(4): 558-69.
47. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204(1): 87-96.
48. 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(3): 440-6.
49. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, 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(9110): 1153-9.
50. 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(2): 491-8.