

Il trattamento percutaneo delle arteriopatie ostruttive periferiche: i perché di una scelta

Luigi Inglese, Lanfroi Graziani*, Rosanna Tarricone**

Servizio di Emodinamica e Radiologia Cardiovascolare, Istituto Policlinico San Donato Milanese, *Servizio di Emodinamica, Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia, **CeRGAS, SDA Università Bocconi, Milano

Key words:
Peripheral arterial disease; Transluminal angioplasty.

Progressive aging of the Italian population is a relevant fact and this increases the occurrence of peripheral vascular disease in this subset of the population. At the same time, due to the national demographic decline, more and more aged people are going to live on their own.

In this category the problem of self-caring is becoming highly relevant considering that only 12-13% of patients who had a limb amputation will walk with an artificial leg. This implies relevant social costs which are somewhat hidden because of their distribution in society (hospital, home care, individuals). Undoubtedly, there will be a dramatic reduction in the quality of life for these people.

New technological progress and the development of new treatment modalities in the last decade have had a profound impact on the care of these patients. The role of peripheral vessel arteriography as a gold standard for the final evaluation of the disease and for the possibility of endovascular treatment has been widely accepted. Percutaneous transluminal intervention has proven to be more efficient economically with less morbidity and mortality than traditional vascular surgery, mainly in the limb salvage subgroup of patients.

Health organization authorities should take these changes into account and modify their attitude towards the treatment of this pathology in order to provide better care for patients and to better allocate the economical resources of the National Health System.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1138-1147)

Ricevuto il 10 aprile 2000; nuova stesura il 24 maggio 2000; accettato il 13 giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Lanfroi Graziani

Piazza della Vittoria, 8
25122 Brescia
E-mail: langrazi@tin.it

Introduzione

La mortalità per malattie cardiovascolari in Italia è di 417 casi per 100 000 abitanti per anno, quasi il doppio di quella dovuta ai tumori che è di 266 casi per 100 000 abitanti per anno (ISTAT, 1995-1996).

Il processo di invecchiamento della popolazione italiana è destinato ad accompagnare il paese nel prossimo futuro. La speranza di vita alla nascita è ormai pari a 75 anni per i maschi e 81 anni per le femmine, con un guadagno per entrambi i sessi rispetto al 1981 di circa 4 anni. Si prevede che nell'anno 2020 il 23% della popolazione italiana avrà più di 64 anni.

Un problema sociale di notevole importanza è rappresentato dalla presenza di una quota significativa di anziani multicronici o disabili. Il 52% degli uomini e il 62% delle donne con più di 65 anni ha almeno due malattie croniche mentre il 14% dei primi e il 24% delle seconde risultano disabili (ISTAT 1995-1996).

Un dato socialmente allarmante è rappresentato dai 618 000 disabili che vivono da soli e che costituiscono il 23.6% del totale; essi sono per il 78% donne e la maggior parte ha più di 60 anni.

La disabilità e la multicronicità non sono condizioni che riguardano solo la singola persona, ma coinvolgono la famiglia, che ne sostiene spesso interamente i costi economici e psicologici. Sono circa 5 745 000 i disabili che vivono in famiglia: il 10% dell'intera popolazione.

Il progressivo aumento delle fasce di popolazione con più di 65 anni è un dato rilevante se si considera che rappresentano le categorie di popolazione nelle quali l'incidenza delle malattie vascolari periferiche è particolarmente elevata.

Parallelamente, a causa della riduzione della natalità un numero sempre crescente di anziani è destinato a vivere da solo: in questa popolazione il problema dell'invalidità può assumere toni drammatici. Si pensi infatti che solo il 12-13% dei soggetti che hanno subito l'amputazione di un arto a causa dell'arteriopatia, è in grado di deambulare con la protesi^{1,2}.

Incidenza e storia naturale dell'arteriopatia ostruttiva periferica

L'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) delle arterie degli arti inferiori, che rappre-

senta la localizzazione alle arterie periferiche della malattia arteriosclerotica, interessa la popolazione adulta, specie maschile, con un'incidenza che può variare dal 2.5 al 22% a seconda delle fasce di età considerate. Più precisamente l'incidenza è del 2.5% tra 40 e 60 anni, del 5% tra 60 e 64 anni, del 13% tra 65 e 69 anni, del 16% tra 70 e 74 anni, e del 22% oltre i 75 anni³.

Da un recente studio condotto su 2307 pazienti con AOP controllati in media per 4.5 anni è risultato che la malattia rimane stabile o migliora nel 50% dei casi. Nel 14% dei casi peggiora e in un altro 30% dei soggetti il peggioramento si manifesta anche con dolore a riposo o necrosi dei tessuti, che richiedono degli interventi chirurgici o l'amputazione. Un ulteriore 6% dei pazienti è direttamente sottoposto ad amputazione⁴.

Nella popolazione europea generale l'incidenza dell'amputazione chirurgica maggiore degli arti va da 200 a 280 casi per milione di abitanti per anno, che aumenta nei diabetici fino a 3000-3900 per milione per anno⁵⁻⁷.

Dopo l'amputazione i pazienti richiedono continue cure, il confezionamento di una protesi o più comunemente rimangono confinati su una sedia a rotelle in quanto dopo l'amputazione solo teoricamente il paziente, grazie alla riabilitazione in centri specializzati, può affidarsi all'uso di una protesi.

A tale proposito, in uno studio inglese¹ effettuato su 440 pazienti sottoposti ad amputazione, solo il 12% è stato in grado di deambulare sufficientemente con una protesi. In un analogo studio svedese, su 126 pazienti amputati solo il 13% era in grado di deambulare con la protesi dopo 2 anni di riabilitazione².

È inoltre stato dimostrato che nel 15-30% dei casi l'amputazione deve essere eseguita anche nell'altro arto nei 3 anni successivi, rendendo ancora più difficile la possibilità di una deambulazione seppur assistita da una protesi. In particolare solo il 70% delle amputazioni sotto il ginocchio guarisce spontaneamente, il 15% richiede una nuova operazione e un ulteriore 15% richiede un'estensione dell'amputazione alla coscia⁸.

In uno studio⁹ su soggetti affetti da AOP sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica, il 20% ha richiesto un'amputazione e il 26% almeno una nuova operazione di rivascolarizzazione nello stesso arto. In particolare l'amputazione era più frequente dopo la chirurgia nel tratto femoro-popliteo (26%) rispetto a quella nel tratto aorto-iliaco o aorto-femorale (16%).

I pazienti con AOP presentano un rischio di morte 4.5 volte maggiore rispetto alla popolazione normale. Questo rischio è indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare o da un'eventuale cardiopatia presente¹⁰.

Uno studio che teneva conto di tutte le cause di mortalità, valutata a 5 e a 15 anni dopo la diagnosi di AOP, dimostrava una percentuale di mortalità rispettivamente del 30 e 70%, mentre nel gruppo di controllo era soltanto del 10 e 30% rispettivamente¹¹.

Amputazione chirurgica e mortalità

La mortalità associata all'amputazione chirurgica di un arto varia da un minimo del 5 a un massimo del 20%, ben superiore a quella relativa all'intervento chirurgico di bypass pari al 2.5-12.3%, e a quella relativa all'angioplastica periferica (PTA) che non raggiunge lo 0.3%^{2,12-14}.

In particolare la mortalità perioperatoria per le amputazioni sotto il ginocchio varia dal 5 al 10%, e sale al 15-20% per quelle effettuate sopra il ginocchio¹⁵. Sulla base dei dati oggi disponibili si calcola che a 2 anni di distanza dall'amputazione la mortalità varia dal 25 al 30%, fino al 50-75% dopo 5 anni.

Cumulando la mortalità perioperatoria con quella a distanza, si evidenzia che i soggetti sottoposti ad amputazione hanno comunque una cattiva prognosi, in quanto circa il 40% di essi muore entro 2 anni da un'amputazione maggiore¹⁵.

Arteriopatia e diabete. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra diabete mellito e lo sviluppo di AOP. In uno studio condotto su un gruppo di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica periferica, circa il 25% dei pazienti è risultato diabetico⁹.

Il diabete interessa in Europa il 2.5% circa della popolazione generale¹⁶, dati statistici sulla popolazione diabetica indicano che l'incidenza di AOP nei diabetici tra 50 e 70 anni varia dall'8 al 22%. In particolare l'incidenza diventa del 14% dopo 2 anni di malattia diabetica, del 15% dopo 10 anni e del 45% dopo 20 anni¹⁷.

I pazienti diabetici in generale hanno un rischio oltre 5 volte maggiore della popolazione normale di sviluppare un quadro di ischemia critica agli arti inferiori. In particolare ulcere e gangrena sono presenti nel 10% circa dei diabetici anziani¹⁸.

I diabetici hanno inoltre un rischio di essere sottoposti ad amputazione 7 volte maggiore della popolazione normale^{19,20}.

La progressione dell'arteriopatia nei diabetici è formidabile: dopo 2 anni l'87% dei soggetti diabetici con AOP presenta un peggioramento della malattia arteriosa dimostrabile anche al Doppler²¹. Inoltre la mortalità a 2 anni nei diabetici affetti da AOP è del 22% contro il 4% dei diabetici senza AOP²². E ancora, se nei soggetti non diabetici sottoposti ad amputazione la sopravvivenza a 5 anni è del 50-70%, quando è presente anche il diabete la sopravvivenza ad un solo anno è limitata al 64%²³.

Arteriopatia e cardiopatia ischemica. I soggetti con AOP presentano una maggiore mortalità rispetto alla popolazione normale principalmente perché la malattia arteriosclerotica ha un'espressione multifocale nella maggioranza dei casi. Le malattie cardiovascolari, e in particolare l'infarto del miocardio e l'ictus, rappresentano infatti le comuni cause di morte in questi pazienti raggiungendo un'incidenza del 75%^{11,24-26}.

Nei soggetti portatori di malattia coronarica, la contemporanea presenza di un'AOP aumenta la mortalità del 25%²⁷. In uno studio su soggetti con AOP e portatori di coronaropatia o malattia carotidea sintomatiche, la mortalità a 5 anni raggiungeva il 40%¹¹.

I soggetti con AOP anche se affetti da sola claudicatio, in un periodo di 5 anni presentano eventi cardiovascolari non fatali, quali infarto miocardico o ictus, nel 20% dei casi²⁸.

La maggioranza dei pazienti con AOP è affetta da malattia coronarica che nel 14% dei casi può decorrere in modo silente^{11,29}.

In quasi tutti gli studi condotti su pazienti con AOP per evidenziare la concomitante presenza di una coronaropatia³⁰⁻³⁶ e basati sull'analisi dei dati clinici e dell'ECG, è stata rilevata una prevalenza della malattia coronarica del 40-60%. In percentuali analoghe è presente anche un interessamento arteriosclerotico del circolo carotideo³⁷. Utilizzando l'ECG da sforzo o l'associazione eco-stress + scintigrafia con tallio, in due distinti studi è stata rilevata una prevalenza della coronaropatia rispettivamente del 62 e 63%^{38,39}.

Uno studio che utilizzava la coronarografia ha dimostrato la presenza di lesioni coronariche nel 90% dei soggetti con AOP²⁹. Tuttavia a 10 anni una buona parte di questi mostrava una sopravvivenza simile a quella della popolazione generale, facendo comunque ritenere che in ogni caso la maggioranza degli arteriopatici periferici sia portatrice di una coronaropatia significativa.

Pertanto l'importanza di identificare i soggetti con AOP si estende ben oltre il suo impatto sul sistema arterioso periferico. La malattia vascolare periferica deve invece essere vista come un importante segno di una possibile grave e diffusa arteriopatia⁴⁰. Da ciò ne deriva che, in previsione di un qualsiasi intervento di chirurgia vascolare maggiore, dovrebbe essere presa in considerazione l'eventualità che il paziente debba essere prima sottoposto a rivascularizzazione coronarica o ad endoarterectomia carotidea⁴¹.

Arteriopatia e insufficienza renale cronica. In generale si può affermare che oltre il 60% dei pazienti in dialisi è affetto da malattie cardiovascolari. L'elevata incidenza della malattia arteriosclerotica nei dializzati è dovuta alla coesistenza di multipli fattori. Tra questi, particolare importanza nello sviluppo dell'AOP è attribuita all'iperlipemia, al deposito di calcio nelle arterie, alla ridotta ossigenazione da anemia cronica e al diabete, che è presente fino al 25% dei pazienti dializzati⁴². In questi soggetti, nei quali la frequente presenza di estese calcificazioni e ostruzioni arteriose e quella dell'insufficienza renale cronica quasi sempre controindicano o rendono impossibile il ricorso al trattamento chirurgico di bypass, l'angioplastica gioca un ruolo di estrema importanza.

Arteriopatia e fumo. È stata ripetutamente osservata una più stretta associazione tra fumo e AOP che tra fumo e malattia coronarica⁴³.

Tutti gli studi epidemiologici fino ad oggi effettuati hanno confermato l'importanza del fumo quale sicuro fattore di rischio per lo sviluppo della malattia arteriosa periferica, calcolando il rischio relativo tra 1.7 e 7.5^{20,37}. Inoltre la diagnosi di AOP nei fumatori viene fatta con un anticipo di circa 10 anni rispetto ai non fumatori⁴⁴.

Da queste osservazioni deriva la grande importanza della riduzione o sospensione del fumo nei soggetti affetti da AOP.

Arteriopatia, ipertensione, iperlipemia. Alcuni studi hanno dimostrato il legame tra ipertensione e vasculopatia periferica calcolando negli ipertesi maschi un rischio relativo di ammalare di AOP uguale a 2 mentre nelle femmine esso sale fino a 4²⁰, l'inverso risulta invece da una più recente ricerca⁴⁵.

Sebbene circa il 50% dei soggetti con AOP presenti iperlipemia, non c'è a tutt'oggi una chiara evidenza dell'associazione tra ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia e arteriopatia periferica, mentre sembra dimostrato che il trattamento dell'iperlipemia riduca sia la progressione dell'aterosclerosi periferica che l'incidenza della claudicatio^{46,47}.

Arteriopatia ostruttiva periferica e qualità della vita

Anche se la mortalità generale da AOP è inferiore a quella determinata dalle localizzazioni a livello coronarico o cerebrale, i sintomi ischemici sono responsabili di vari gradi di invalidità motoria e di un frequente deterioramento della qualità della vita dei soggetti colpiti e particolarmente di quelli sottoposti ad amputazione.

La localizzazione aorto-iliaca può inoltre causare un significativo deficit della funzione sessuale ed impotenza.

L'AOP nel suo stadio avanzato può incidere fortemente sulla qualità di vita del soggetto e la condizione di invalidità determinata dalla malattia può interessare, ed interesserà sempre più nel futuro, fasce di età ancora produttive con un costo sociale ed economico non trascurabile.

La perdita di un arto trasforma quasi sempre un individuo in un invalido, non in grado cioè di muoversi ed assolvere alle proprie necessità quotidiane. Abituamente ciò richiede a tutto il nucleo familiare presso il quale vive l'anziano disabile l'onere dell'assistenza, con i bisogni ed i disagi che quotidianamente ciò determina. Se però l'anziano disabile vive da solo, e questa situazione sembra in continua crescita, diverrà drammatico il bisogno di assistenza con il ricorso a strutture di ricovero, che rappresentano una delle maggiori fonti di spesa del Servizio Sanitario Nazionale.

Quadri clinici dell'arteriopatia ostruttiva periferica. L'ischemia cronica agli arti inferiori presenta situazioni cliniche con un ampio spettro di severità. Basandosi

sulla classificazione di Fontaine (Tab. I)¹⁴, gli stadi I e II includono quadri con ischemia solo da sforzo, mentre gli stadi III e IV includono quelli con ischemia a riposo. La claudicatio intermittente è per definizione caratterizzata dalla comparsa di dolore costrittivo cram-piforme durante la marcia, localizzato generalmente al polpaccio e/o alla coscia, che regredisce prontamente alla cessazione dell'esercizio deambulatorio. La localizzazione del sintomo, la sua relazione con la deambulazione, la sua severità e la sua durata sono di solito costanti in ogni singolo paziente.

Tabella I. Classificazione clinica secondo Fontaine.

Stadio	Sintomi
I	Asintomatico
II	Claudicatio intermittente
II-a	Claudicatio per distanze > 200 m
II-b	Claudicatio per distanze < 200 m
III	Dolore a riposo/notturno
IV	Necrosi/gangrena

Da Pentecost et al.¹⁴, modificata.

Quadri ischemici avanzati, riferibili agli stadi III e IV, sono caratterizzati dal dolore a riposo. L'ischemia a riposo può presentarsi come sensazione dolorosa definibile come bruciore o dolore acuto al piede e/o alla gamba, talvolta associato a torpore e limitazione motoria all'alluce e all'avampiede. Il dolore inizia entro 1 o 2 ore dopo che il paziente ha assunto il decubito orizzontale e può essere attenuato ponendo le gambe fuori dal letto verticalmente penzoloni. Il contributo così ottenuto ad opera della forza di gravità migliora temporaneamente la perfusione arteriosa ma favorisce la persistenza di un edema cronico declive al piede e alla gamba. Quasi sempre è presente un colore pallido o cianotico delle estremità.

Ulcere e gangrena sono ovviamente manifestazioni di insufficienza arteriosa molto avanzata.

I soggetti con dolore ischemico a riposo e/o con lesioni trofiche cutanee devono essere considerati a rischio di amputazione, a meno di non intervenire allo scopo di migliorare il loro stato circolatorio.

Incidenza della malattia nella Regione Lombardia.

In base ai dati statistici generali³, si può stimare nella Regione Lombardia la presenza di 88 652 soggetti sotto i 65 anni e 250 584 soggetti sopra i 65 anni affetti da AOP per un totale di circa 339 236 soggetti.

Considerando che nel 50% dei casi la malattia decorre in forma benigna e nel 6% dei casi richiede direttamente l'amputazione, resta un 44% dei soggetti affetti, circa 149 000, che si presenta con un quadro di peggioramento rapido fino alla comparsa di ulcere e di ischemia critica (30%) e un 14% nei quali il peggioramento è più graduale.

Si può stimare che il 25% di questi circa 149 000 soggetti possa essere affetto da altre patologie gravi, anche di tipo neoplastico, che possono far ritenere il problema circolatorio periferico temporaneamente secondario. Restano quindi almeno 111 750 soggetti che nell'arco di 5 anni avranno bisogno di un esame arteriografico⁴. Considerando che oggi circa il 70% di essi può beneficiare del trattamento non chirurgico mediante angioplastica, in un periodo di 5 anni sarebbe necessario eseguire nella Regione Lombardia almeno 78 000 PTA. Quindi sarebbe necessario eseguire circa 111 750 arteriografie e 78 000 PTA in 5 anni, e cioè 22 350 arteriografie e 15 600 PTA l'anno, se si suppone una distribuzione costante negli anni.

Quando intervenire: le indicazioni al trattamento medico, a quello chirurgico e il ruolo dell'angioplastica percutanea transluminale

Nei soggetti con lieve o moderata ischemia cronica degli arti inferiori nei quali non esiste un rischio di amputazione, può essere adottata la terapia medica farmacologica antiaggregante associata ad un programma di attività fisica deambulatoria e alla sospensione del fumo.

Nei pazienti effettivamente limitati nella loro capacità a deambulare, sia essa necessaria per esigenze quotidiane, per vocazione o per svago, come anche nei pazienti con ischemia critica agli arti inferiori, è invece necessario un intervento di rivascolarizzazione¹⁴.

Qualora nel paziente siano riconosciuti i requisiti clinici che indicano una terapia di rivascolarizzazione, la scelta deve essere fatta tra le tradizionali procedure chirurgiche e la rivascolarizzazione percutanea con angioplastica. Normalmente la scelta viene effettuata in base al quadro angiografico ma altri fattori devono essere tenuti in considerazione. Questi sono rappresentati dalla severità dei sintomi, dall'efficacia e dal rischio connesso ad ognuna delle due opzioni terapeutiche, dall'esperienza e capacità degli operatori ed inoltre dalla volontà del paziente.

Inoltre deve essere tenuta in considerazione la necessità di dover praticare una nuova angioplastica qualora si verificasse una ristenoasi, allo scopo di prolungare il beneficio clinico seppure con modesto aggravio di costi e morbilità. Deve essere quindi considerata la morbilità associata ad un'eventuale riocclusione di una lesione trattata con angioplastica e paragonata alla morbilità associata all'occlusione dell'eventuale bypass chirurgico.

Infine i vantaggi relativi sia all'angioplastica che al bypass chirurgico devono essere valutati unitamente ai costi totali e relativi, alla lunghezza dell'ospedalizzazione e alla morbilità associata prevista¹⁴.

L'assunto che alla diagnosi di arteriopia periferica significativa debba necessariamente sempre corrispon-

dere un'operazione chirurgica di bypass è quanto di meno attuale si possa oggi ritenere.

In particolare negli ultimi e più invalidanti stadi della malattia è spesso impossibile ricorrere al trattamento chirurgico per il frequente coinvolgimento delle arterie più periferiche, che determina un'effettiva riduzione del circolo a valle destinato ad accogliere il flusso dall'eventuale bypass. Analogamente la terapia medica farmacologica, oltre a non essere curativa, è in grado di determinare solo un modesto e temporaneo miglioramento dei sintomi e del dolore.

Il ruolo dell'angiografia diagnostica e della PTA nel trattamento della malattia arteriosa periferica è divenuto ormai di estrema importanza. In un trial randomizzato, i risultati a 3 anni della chirurgia e dell'angioplastica sono risultati simili, sia per il distretto iliaco che per quello femoro-popliteo⁴⁸.

La PTA consiste sostanzialmente nell'introduzione percutanea, previa anestesia locale, di speciali cateteri aventi all'estremità un palloncino cilindrico gonfiabile ad alte pressioni e a diametri predeterminati. Il gonfiaggio del palloncino nel lume in corrispondenza di un'ostruzione dell'arteria determina un guadagno di calibro del vaso ad opera di un'azione combinata di stiramento e rimodellamento sia delle strutture anatomiche del vaso che della placca ateromasica in sé.

Altre tecniche quali l'applicazione di stent, l'uso di aterotomi ablatori miniaturizzati, la fibrinolisi farmacologica loco-regionale e la tromboaspirazione transcateretere, sono occasionalmente utilizzate in combinazione con la PTA in casi selezionati.

L'angioplastica, praticabile oggi fino al 70% dei pazienti con AOP (Tab. II), non è solo una possibile alternativa alla chirurgia con risultati paragonabili a quest'ul-

tima⁴⁸⁻⁵⁰, ma anche l'unico provvedimento terapeutico di rivascolarizzazione attuabile in molte di quelle condizioni nelle quali il trattamento chirurgico non può essere applicato a causa dell'estensione e gravità delle localizzazioni arteriosclerotiche ostruttive, come avviene ad esempio nel diabetico (Figg. 1 e 2).

Soltanto 35 anni fa Dotter e Judkins⁵¹ usarono per la prima volta un catetere rigido per il trattamento di un'ostruzione di un'arteria degli arti inferiori e chiamarono questa metodica angioplastica percutanea transluminale.

Già 12 anni più tardi Gruntzig dimostrò che una tecnica analoga, che utilizzava un più sofisticato catetere a palloncino, poteva essere usata efficacemente per curare le ostruzioni delle arterie periferiche⁵² e delle arterie coronarie⁵³. Rapidamente ed in meno di 10 anni di applicazione, l'angioplastica delle arterie coronarie ha dimostrato la sua validità conquistando un ruolo ben preciso nel trattamento della cardiopatia ischemica.

Purtroppo, nonostante i 35 anni di applicazione del trattamento di angioplastica nelle arterie periferiche, persistono ancora oggi scarsa conoscenza e pregiudizi circa il suo ruolo e le sue possibilità applicative. Un esempio è rappresentato dalla recidiva dell'ostruzione

Tabella II. Le condizioni ostruttive nelle quali l'indicazione chirurgica è quasi sempre preferibile all'angioplastica periferica.

- Occlusione dell'aorta addominale
- Occlusione iliaca di lunghezza > 6 cm
- Occlusione dell'arteria femorale comune
- Occlusione dei due terzi prossimali dell'arteria femorale superficiale
- Occlusione femoro-poplitea di lunghezza > 15 cm

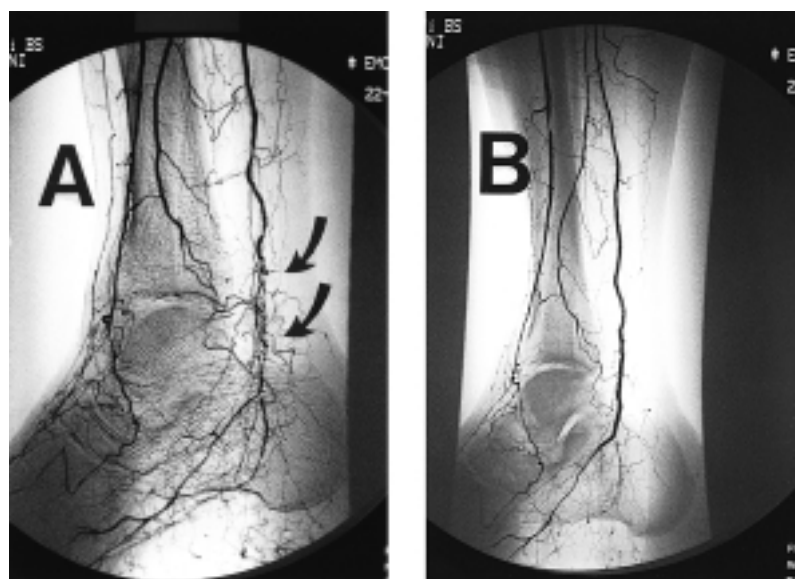


Figura 1. Soggetto di 65 anni, diabete tipo II, ischemia critica con lesione trofica all'avampiede destro. A: l'angiografia preliminare dimostra la pervietà dell'arteria interossea, l'occlusione completa dell'arteria pedidia e l'occlusione completa del tratto più distale dell'arteria tibiale posteriore (freccie) con opacizzazione dell'arteria plantare tramite circolo collaterale. B: risultato dopo angioplastica con ricanalizzazione completa della tibiale posteriore e flusso diretto nel circolo plantare.

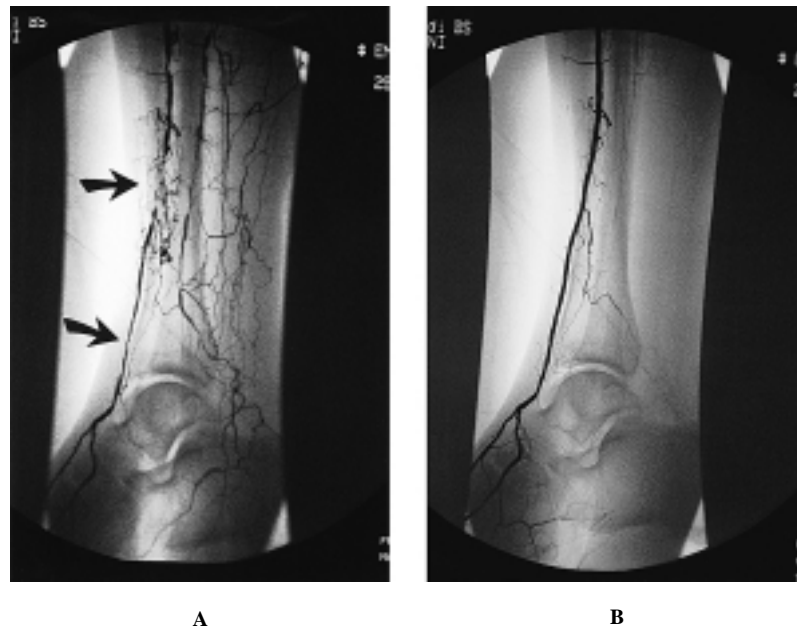


Figura 2. Soggetto di 59 anni, diabete mellito di tipo II, grave ischemia all'arto inferiore destro con necrosi di alcune dita e rischio di amputazione sopra il ginocchio. A: l'angiografia preliminare dimostra l'occlusione completa dell'arteria tibiale posteriore, la steno-occlusione di gran parte dell'arteria interossea e l'occlusione associata a stenosi del terzo distale della tibiale anteriore (freccie). B: risultato angiografico dopo angioplastica con completa ricanalizzazione della tibiale anteriore e flusso diretto in arteria pedidia.

dopo PTA. Mentre la ristenosi dopo angioplastica coronarica, che si verifica fino al 50% dei casi, è ritenuta da sempre una trattabile complicanza, la ristenosi dopo PTA, anch'essa trattabile mediante ripetizione dell'angioplastica, è stata implicitamente paragonata all'occlusione di un bypass che, come è noto, può richiedere una nuova operazione chirurgica o addirittura l'amputazione⁵⁴.

Quando è tecnicamente eseguibile, la PTA deve essere considerata la terapia di scelta perché presenta un basso rischio di complicazioni e quasi mai preclude la possibilità di eseguire un intervento di chirurgia vascolare^{41,49}.

Caratteristica della PTA è la sua minore invasività rispetto alla chirurgia. In particolare in quei pazienti che hanno anche una malattia delle arterie coronarie o con problemi cerebrovascolari, i rischi relativi alla chirurgia vascolare possono essere evitati con la giudiziosa applicazione della tecnica di angioplastica percutanea.

In generale si può affermare, come riportato da Kump e Rutherford⁵⁵ in una edizione di un noto testo di chirurgia vascolare, che i vantaggi della PTA sulla chirurgia, sono rappresentati dalla minore morbilità e mortalità, dal non necessario ricorso all'anestesia generale, dalla ridotta degenza ospedaliera e in generale da una bassa traumaticità della procedura. A ciò si può aggiungere il raro ricorso a trasfusioni di sangue, comuni in chirurgia vascolare, e l'assenza di complicanze quali l'impotenza, che incide invece nel bypass aorto-bifemorale fino al 25% dei soggetti maschi operati.

Quanto affermato rimane valido anche se alla PTA si aggiungono i possibili rischi dell'arteriografia, che

presenta una mortalità < 0.025%, ed un tasso di complicazioni, generalmente di scarsa entità, più che accettabile (Tab. III)¹⁴.

L'evoluzione tecnologica dell'angioplastica con l'avvento delle nuove tecniche quali la trombolisi farmacologica regionale, l'impianto di endoprotesi vascolari (stent) e l'aterectomia percutanea hanno esteso il campo di applicazione ad una grande varietà di situazioni che vanno dalle occlusioni totali in arterie iliache o femorali fino alle stenosi dei segmenti più periferici

Tabella III. Complicazioni dell'angioplastica: osservazioni in 3784 pazienti.

Localizzazione	Incidenza (%)
Sede di puntura	4.0
Sanguinamento	3.4
Falso aneurisma	0.5
Fistola artero-venosa	0.1
Sede della PTA	3.5
Trombosi	3.2
Rottura del vaso	0.3
Vasi distali	2.7
Dissezione	0.4
Embolizzazione	2.3
Sistemiche	0.9
Insufficienza renale	0.2
Infarto miocardico	0.2
Accidente cerebrovascolare	0.55
Conseguenze	
Riparazione chirurgica	2.0
Amputazione dell'arto	0.2
Mortalità	0.2

PTA = angioplastica periferica. Da Pentecost et al.¹⁴, modificata.

delle arterie tibiali. Queste situazioni corrispondono ad un'ampia varietà di quadri clinici che vanno dalla claudicatio fino a condizioni di ischemia critica acuta o cronica degli arti inferiori.

Il punto nodale per una corretta scelta terapeutica nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica è rappresentato dall'esecuzione dell'arteriografia

La diagnosi di AOP è praticabile su base clinica nella maggior parte dei casi. L'eco-Doppler e l'eco color Doppler, oltre che determinare il grado di riduzione del flusso arterioso alle estremità, sono in grado di caratterizzare e localizzare con sufficiente precisione le lesioni dell'albero arterioso periferico ai fini di una precoce selezione dei pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione. Ciò consente di escludere il ricorso ad ulteriori procedure diagnostiche invasive quei quadri nei quali sia la clinica che la morfologia delle lesioni indicano l'utilità della sola terapia medica conservativa.

L'utilizzo della sola metodica eco color Doppler al fine di una selezione diretta anche dei soggetti da sottoporre a PTA è possibile, specie in presenza di operatori particolarmente esperti e motivati nell'accurata diagnosi morfologica dei quadri ostruttivi periferici. Uno studio prospettivo sui risultati di questa strategia⁵⁶ ha dimostrato una diagnosi in accordo con l'angiografia nel 94% dei casi sia nell'identificazione che nella caratterizzazione delle lesioni. I falsi negativi erano meno del 2% mentre i falsi positivi incidevano per il 7.5%. Ugualmente è stato reso possibile dall'eco-Doppler pianificare la scelta dell'approccio percutaneo da utilizzare nel singolo caso.

L'esame arteriografico o in prospettiva l'angiografia con risonanza magnetica, è ancor oggi considerato indispensabile ogni qualvolta esista l'indicazione terapeutica alla rivascolarizzazione, sia essa chirurgica o con PTA, in ragione della sua indiscussa superiorità nella precisa diagnosi morfologica delle ostruzioni arteriose, meritandosi la definizione di *gold standard*.

L'esame arteriografico quindi non può e non deve essere riservato ai soli casi di malattia allo stadio più avanzato, quando frequentemente l'unico trattamento praticabile è l'amputazione. Analogamente, l'abitudine di ricorrere a periodici controlli Doppler in pazienti sicuramente sintomatici e nei quali sarebbe indicata la rivascolarizzazione, senza mai chiedere un esame arteriografico, non trova e non può trovare alcuna giustificazione. Volendo esemplificare, è oggi raro che un paziente con angina pectoris venga sottoposto solo tardivamente ad accertamenti diagnostici specifici. Ciò in ragione della preoccupazione del medico curante di evitare al paziente le gravi conseguenze invalidanti dell'infarto, o il decesso a causa delle complicazioni della malattia coronarica. Nel caso invece di un paziente con claudicatio, una tardiva valutazione diagnostica non sembra causare oggi altrettanta

preoccupazione al medico curante. Egli può erroneamente ritenersi tranquillizzato sullo stato di vitalità delle gambe del paziente, dall'assenza di dolore a riposo o dalla presenza di una seppur limitata autonomia di marcia.

Pertanto un certo numero di soggetti non viene prontamente indirizzato verso l'esecuzione di appropriati test diagnostici come ad esempio l'arteriografia, e così il prezzo che il paziente e la società debbono pagare per questa indecisione può essere molto alto, soprattutto in termini di invalidità e riduzione dell'autonomia funzionale.

L'arteriografia è attualmente l'unico accertamento diagnostico in grado di definire nei dettagli l'esatta estensione e le caratteristiche anatomiche dell'AOP. Questa precisa diagnosi morfologica è indispensabile per stabilire quali pazienti possono essere trattati con PTA o con la chirurgia o con nessuna o entrambe le due terapie⁵⁴.

La disponibilità della PTA e delle nuove tecniche di rivascolarizzazione percutanea consente un più precoce livello di approccio nei pazienti con AOP, identificando con l'angiografia i soggetti nei quali un ridotto rischio di complicazioni ed un'elevata probabilità di successo tecnico della procedura, possono evitare un'inutile condizione di invalidità⁵⁴. Ad esempio, nel caso di 2 pazienti che presentano gli stessi sintomi ma tali da non giustificare il ricorso al trattamento chirurgico con i rischi ad esso collegati, l'arteriografia può dimostrare due quadri sostanzialmente diversi. Nel primo paziente può evidenziare un tipo di ostruzione particolarmente idoneo ad essere trattato con PTA. Nel secondo paziente invece la complessità e il tipo di lesioni ostruttive lasciano prevedere una scarsa probabilità di successo della PTA, ma al contrario il paziente può essere un buon candidato al trattamento chirurgico. Quest'ultimo ed i rischi ad esso collegati possono essere così posticipati nel tempo verso uno stadio più avanzato della malattia.

La possibilità di ricorrere alla PTA, con i bassi rischi ed i bassi costi ad essa correlati, consente quindi di abbassare o elevare la soglia terapeutica nei pazienti sintomatici, a seconda dell'estensione e complessità delle ostruzioni documentate all'arteriografia.

Numerosi studi hanno dimostrato l'effettivo vantaggio in termini di costi della PTA rispetto alla chirurgia⁵⁷⁻⁶⁰, documentando come il costo iniziale della PTA rappresenti solo il 18-34% del costo della chirurgia, principalmente dovuto alla netta riduzione del tempo di ricovero ospedaliero.

La convenienza economica dell'angioplastica periferica

La scelta della PTA come intervento sanitario di prima scelta laddove le condizioni del paziente lo permettano, sembra essere in linea con l'attuale tendenza alla razionalizzazione delle risorse sanitarie.

La tensione esistente tra le risorse disponibili, scarse per definizione, ed i bisogni sanitari, infiniti per definizione, si fa sempre più drammatica in quasi tutti i paesi industrializzati. La sfida che il Servizio Sanitario Nazionale sembra voler cogliere è quella di continuare a garantire l'equità (di accesso) del sistema pur nell'ambito di maggiori livelli di efficienza.

La scarsità delle risorse impone tuttavia la necessità di determinare delle priorità nell'ambito dei bisogni sanitari e di effettuare delle scelte privilegiando i programmi sanitari che oltre a garantire elevati livelli di efficacia abbiano un ridotto assorbimento di risorse.

Sulla base dei dati clinici di efficacia della PTA e dei dati di costo determinati in studi di valutazione economica condotti principalmente all'estero⁵⁷⁻⁶¹, la PTA sembra presentare un rapporto costo-efficacia nettamente migliore di quello relativo a trattamenti alternativi (ad esempio chirurgia). Ciò si verifica per gli ingenti costi che la PTA riesce ad evitare. Si fa riferimento non solo al costo dell'amputazione e del bypass chirurgico che risulta maggiore del costo della PTA di circa 3-4 volte, ma anche e soprattutto ai ricoveri per terapie di supporto nel paziente con AOP, alle protesi e agli ausili (ad esempio sedie a rotelle) i cui costi verrebbero drasticamente ridotti riuscendo a liberare risorse che potrebbero essere impiegate in programmi alternativi. Se si considera inoltre la qualità di vita del paziente e dei suoi familiari, diventa pressoché intuitiva la superiorità della PTA rispetto alle più tradizionali tecniche chirurgiche.

L'aspetto della qualità di vita è divenuto un elemento fondamentale che sempre più spesso viene preso in considerazione dai decisori ai diversi livelli di governo nell'ambito del processo di allocazione delle risorse. La qualità di vita dei pazienti può essere misurata sulla base del grado di utilità espresso⁶², della disponibilità a pagare⁶³, o utilizzando appropriate scale in grado di fornire indici sintetici e comparabili di qualità di vita.

Nonostante i diversi studi condotti principalmente all'estero abbiano già evidenziato la superiorità della PTA in termini di costo, oltre che uguale se non maggiore efficacia terapeutica rispetto alla chirurgia tradizionale, si ritiene estremamente importante impostare anche nel nostro paese uno studio di valutazione economica comparata che, assumendo la prospettiva dell'intera società, possa determinare chiaramente le convenienze economiche sia per il Servizio Sanitario Nazionale (ad esempio riduzione dei costi ospedalieri), che per i pazienti (ad esempio riduzione dei costi indiretti e miglioramento della qualità di vita) e anche per l'intera collettività, di una maggiore diffusione della PTA.

Conclusioni

In anni di tumultuosi cambiamenti e progressi nel campo della medicina ed in particolare della terapia delle malattie cardiovascolari, è oggi necessaria una ridefinizione dei ruoli circa il trattamento delle AOP.

L'evoluzione tecnologica e il perfezionamento delle metodiche avvenuti nell'ultimo decennio hanno radicalmente modificato l'approccio terapeutico a questa malattia.

La PTA dei vasi periferici si è dimostrata una valida alternativa terapeutica alla chirurgia specie nei casi con più avanzate e diffuse alterazioni ostruttive agli arti inferiori, diventando di fondamentale importanza nell'ischemia critica e nel salvataggio dell'arto, dove rappresenta spesso l'unica possibile opzione terapeutica.

La programmazione sanitaria deve recepire questi cambiamenti, onde evitare di staticizzare concetti terapeutici da tutti oggi messi in discussione, permettendo così un più corretto utilizzo delle risorse economiche a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale.

Dall'esame dell'impatto sociale delle conseguenze invalidanti delle AOP e dei costi economici che gravano sul Servizio Sanitario Nazionale per l'assistenza e la cura di questi pazienti, si evidenzia l'importanza dell'esame arteriografico, indispensabile e decisivo per porre indicazione al trattamento interventistico percutaneo.

La stretta coesistenza, in un significativo numero di soggetti, delle localizzazioni arteriosclerotiche delle arterie coronarie, delle arterie carotidi e di quelle degli arti inferiori, richiede all'internista-cardiologo anche la conoscenza degli aspetti clinici e socio-sanitari della localizzazione della malattia agli arti inferiori e delle sue possibili soluzioni terapeutiche.

È necessario tenere ben presente che l'associazione coronaropatia e AOP peggiora nettamente la prognosi della cardiopatia ischemica, sia in termini di mortalità che di comparsa di ulteriori eventi ischemici. D'altra parte i soggetti con AOP presentano, nella grande maggioranza dei casi, le malattie cardiovascolari come causa di morte e pertanto queste ultime devono essere ricercate con appropriati test clinici quando decorrono in modo silente.

Nei soggetti diabetici con coronaropatia e AOP occorre anche aggiungere il non trascurabile rischio di mortalità dovuto all'eventuale amputazione dell'arto, quest'ultima non infrequente nella storia evolutiva dell'arteriopatia diabetica.

In ultimo è necessaria un'opportuna e coerente valutazione del rapporto costo-beneficio quando deve essere decisa un'opzione terapeutica in presenza di un quadro sintomatico di AOP. La scelta dell'angioplastica in questi soggetti permette di limitare fortemente il rischio di complicanze sia locali che generali, in una condizione che di base presenta un'elevata incidenza di patologia e di eventi avversi cardiovascolari.

Riassunto

Il progressivo aumento delle fasce di popolazione italiana con più di 65 anni è un dato rilevante se si considera che rappresentano le categorie di popolazione nelle quali l'incidenza delle malattie vascolari periferiche è particolarmente elevata.

Parallelamente, a causa della riduzione della natalità un numero sempre crescente di anziani è destinato a vivere da solo: in questa popolazione il problema dell'invalidità può assumere toni drammatici. Si pensi infatti che solo il 12-13% dei soggetti che hanno subito l'amputazione di un arto a causa dell'arteriopatia, è in grado di deambulare con la protesi. In anni di tumultuosi cambiamenti e progressi nel campo della medicina ed in particolare della terapia delle malattie cardiovascolari, è oggi necessaria una ridefinizione dei ruoli circa il trattamento delle arteriopatie ostruttive periferiche. L'evoluzione tecnologica e il perfezionamento delle metodiche avvenuti nell'ultimo decennio hanno radicalmente modificato l'approccio terapeutico a questa malattia. Così come è avvenuto per la cura della malattia coronarica, l'angioplastica ha occupato un ruolo altrettanto importante e decisivo nella terapia della malattia arteriosa periferica.

La programmazione sanitaria deve recepire questi cambiamenti, onde evitare di staticizzare concetti terapeutici da tutti oggi messi in discussione, permettendo così un più corretto utilizzo delle risorse economiche a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale.

Parole chiave: Arteriopatie periferiche; Angioplastica.

Bibliografia

1. Houghton AD, Taylor FR, 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.
2. Kald A, Carlsson R, Nilsson E. Major amputation in a defined population: incidence, mortality and results of treatment. *Br J Surg* 1989; 76: 308-10.
3. 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: 510-5.
4. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989; 3: 273-7.
5. European Consensus Document on critical limb ischaemia. In: Dormandy J, Stock G, eds. *Critical leg ischaemia*. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 11-48.
6. Danish Amputation Register. Copenhagen: Herlev Hospital, 1989.
7. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
8. Cederberg PA, Pritchard DJ, Joyce JW. Doppler-determined segmental pressure and wound healing in amputations for vascular disease. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65A: 363-5.
9. Farkouh ME, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Influence of coronary heart disease on morbidity and mortality after lower extremity revascularization surgery: a population-based study in Olmsted County, Minnesota (1970-1987). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1290-6.
10. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation* 1985; 72: 768-73.
11. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989; 30: 50-7.
12. Plecha FR, Bertin VJ, Plecha EJ, et al. The early results of vascular surgery in patients 75 years of age and older: an analysis of 3259 cases. *J Vasc Surg* 1985; 2: 769-74.
13. Hasson JE, Acher CW, Wojtowycz M, McDermott J, Crummy A, Turnipseed WD. Lower extremity percutaneous transluminal angioplasty: multifactorial analysis of morbidity and mortality. *Surgery* 1990; 108: 748-54.
14. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a special writing group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 511-31.
15. Dormandy JA, Thomas PRS. What is the natural history of a critically ischaemic patient with and without his leg? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaidis AN, eds. *Limb salvage and amputation for vascular disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1988: 11-26.
16. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1985; 28: 615-40.
17. Melton LJ, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 3: 650-4.
18. Krolewski AS, Warren JH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Marble A, Krall LP, Bradley RS, Christlieb AR, Souldner JS, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 12th edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992: 12-42.
19. Jonason T, Ringqvist I. Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patient with intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1985; 218: 27-33.
20. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *BMJ* 1978; 1: 1379-81.
21. Beach KW, Bedford GR, Bergelin RO, et al. Progression disease in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988; 11: 464-72.
22. Coffman JD. Intermittent claudication: not so benign. *Am Heart J* 1986; 112: 1127-8.
23. Lassila N. Peripheral arterial disease - natural outcome. *Acta Med Scand* 1986; 220: 292-9.
24. Salmasi AM, Nicolaidis AN. Noninvasive detection of concomitant coronary artery disease in patient with intermittent claudication. In: Strano A, Novo S, eds. *Advances in vascular pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989: 1255-9.
25. Spurk P, Angelkort B, Selter P. Incidence of arteriosclerotic lesions of the carotid arteries in chronic peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Angiology* 1989; 40: 39-44.
26. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-8.
27. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1091-5.
28. Dormandy J. Peripheral arterial disease. *Med Clin North Am* 1994; 353-60.
29. Hertzner NR, Beven GB, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of

- 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
30. Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF, et al. Autogenous vein grafting in femoropopliteal atherosclerosis: the limits of its effectiveness. *Surgery* 1979; 86: 836-51.
 31. Crawford ES, Bomberger RA, Glaeser DH, et al. Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function following reconstructive operation over a twenty-five year period. *Surgery* 1981; 90: 1055-69.
 32. Szilagyi DE, Elliot JP, Smith RF, et al. A thirty-year survey of the reconstructive surgical treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1986; 3: 421-36.
 33. Malone JM, Moore WS, Goldstone J. Life expectancy following aortofemoral arterial grafting. *Surgery* 1977; 81: 551-5.
 34. DeWeese JA, Rob CG. Autogenous venous grafts ten years later. *Surgery* 1977; 82: 775-84.
 35. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following lower extremity revascularization: two hundred and seventy-three patients followed six to eleven postoperative years. *Ann Surg* 1981; 193: 492-8.
 36. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women over 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74: 64-5.
 37. Criqui MH, Browner D, Fronek A, et al. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1110-9.
 38. Vecht RJ, Nicolaidis AN, Brandao E, et al. Resting and treadmill electrocardiographic findings in patients with intermittent claudication. *Int Angiol* 1982; 1: 119-21.
 39. Brewster DC, Okada RD, Strauss HW, Abbott WM, Darling RC, Boucher CA. Selection of patients for preoperative coronary angiography: use of dipyridamole-stress-thallium myocardial imaging. *J Vasc Surg* 1985; 2: 504-10.
 40. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
 41. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second European consensus document on chronic critical leg ischemia. *Circulation* 1991; 84: (Suppl): 1-26.
 42. Brunner FP, Selwood NH. Profile of patients on RRT in Europe and rates due to major causes of death groups. The EDTA Registration Committee. *Kidney Int* 1992; 42: S4-S15.
 43. Gordot T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs: the Framingham study. *JAMA* 1972; 221: 661-6.
 44. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 28: 61-8.
 45. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986; 125: 191-207.
 46. Duffield RGM, Lewis B, Miller NE, et al. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1983; 2: 639-42.
 47. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
 48. Wilson SE, Wolf GL, Cross AP. Percutaneous transluminal angioplasty versus operation for peripheral arteriosclerosis. *J Vasc Surg* 1989; 9: 1-9.
 49. Becquemain JP, Cavillon A, Allaire E, et al. Iliac and femoropopliteal lesions: evaluation of balloon angioplasty and classic surgery. *J Endovasc Surg* 1995; 2: 42-50.
 50. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, et al. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal artery disease. *Med Decis Making* 1994; 14: 71-81.
 51. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions: descriptions of a new technique and a preliminary report of its applications. *Circulation* 1964; 30: 654-70.
 52. Gruntzig A. Percutaneous recanalisation of chronic arterial occlusion (Dotter principle) with a new double lumen dilatation catheter. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1976; 124: 80-6.
 53. Gruntzig AR. Transluminal dilatation of a coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
 54. Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral artery disease. Role of percutaneous revascularization. *Circulation* 1994; 88: 1534-57.
 55. Kumpe DA, Rutherford RB. Percutaneous transluminal angioplasty for lower extremity ischemia. In: Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 759-61.
 56. Elsmann BH, Legemate DA, van der Heyden FW, de Vos H, Mali WP, Eikelboom BC. The use of color-coded duplex scanning in the selection of patients with lower extremity arterial disease for percutaneous transluminal angioplasty: a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19: 313-6.
 57. Doubilet P, Abrams HL. The cost of underutilization of percutaneous transluminal angioplasty for peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 95-102.
 58. Graziani L, Cossignani T. Analisi dei costi per procedure di angioplastica percutanea (PTA). *Sanimarche* 1985; n 6 (Suppl): 1-16.
 59. Freiman DB, Freiman MP, Spence RK, McLean GK, Berkowitz HD. Economic impact of transluminal angioplasty. *Angiology* 1985; 36: 772-7.
 60. Jeans WD, Danton MR, Baird RN, Horrocks M. A comparison of the costs of vascular surgery and balloon dilatation in lower limb ischaemic disease. *Br J Radiol* 1986; 59: 453-6.
 61. Perler BA. Cost-efficacy issues in the treatment of peripheral vascular disease: primary amputation or revascularization for limb-threatening ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 111S-115S.
 62. Cavallo MC, Sassi F, Geraci P. Analisi costo utilità della te-rapia intensiva nel trattamento dell'ictus emorragico. *MECOSAN* 1994; 11: 28-36.
 63. Cavallo C, Tarricone R. La valutazione del costo sociale delle malattie. *MECOSAN* 1996; 17: 8-16.