



Linee guida per il miglioramento della qualità nella trombolisi intrarteriosa percutanea trans-catetere e della trombectomia meccanica per il trattamento dell'ischemia acuta degli arti inferiori

Da: Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Catheter-Directed Intra-Arterial Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy for Acute Lower-Limb Ischemia. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D, Siablis D. Cardiovasc Intervent Radiol (2011) 34:1123–1136

Traduzione italiana a cura della Dott.ssa Daniela Gabrielli e del Dr. Daniele Galasso, revisione a cura della Dott.ssa Rita Golfieri

Introduzione

La terapia trombolitica è stata per anni un trattamento consolidato ed efficace per l'ischemia d'arto [1-3]. Le opzioni terapeutiche per questa condizione potenzialmente mortale sono la chirurgia "open", il trattamento percutaneo endovascolare e la trombolisi endovenosa sistemica. L'attuale trattamento percutaneo comprende l'infusione tramite catetere di agenti fibrinolitici (fibrinolisi farmacologica), la trombolisi farmaco-meccanica, la trombo-aspirazione trans-catetere, la trombectomia meccanica, e una combinazione delle precedenti [4-10]. Questo studio è destinato a fornire delle linee guida affidabili per il trattamento dell'ischemia arteriosa acuta e subacuta d'arto, usando la trombolisi farmacologica mediante catetere e la trombectomia meccanica o una combinazione di entrambe.

Agenti trombolitici

Gli agenti trombolitici, anche chiamati fibrinolitici in quanto la fibrina è il costituente basilare del trombo, sono sostanze esogene che potenziano il naturale sistema trombolitico endogeno e sono stati largamente utilizzati per la terapia dell'ischemia. Il loro meccanismo d'azione induce l'attivazione del plasminogeno [11-18]. Più precisamente, il passaggio fisiologico che porta alla degradazione del trombo include la conversione del plasminogeno in plasmina, attraverso l'idrolisi del legame arginina-lisina, e la conseguente produzione di plasmina trasforma la fibrina in prodotti di degradazione solubili. Il catalizzatore della conversione endovascolare del plasminogeno inattivo a catena singola, nella plasmina attiva a doppia catena è l'attivatore tissutale del plasminogeno [19-24]. Gli agenti trombolitici disponibili sono presentati in maniera analitica nella **Tabella 1**.

Tabella 1: Agenti trombolitici disponibili [12-20]

Nome	Meccanismo d'azione	Emivita
Urochinasi	Rottura del legame Arginina-Valina del plasminogeno che induce la formazione di plasmina attiva	7-20 min
Streptochinasi naturale	Legame irreversibile e attivazione della SK al plasminogeno. Attivazione indiretta. Vagamente fibrino-specifica	12-18 min
Anistreplase	Simile alla streptochinasi	70-120 min
Attivatore tissutale del plasminogeno	Fibrina-selettivo. Si lega alla fibrina e l'attiva rompendo un legame arginina-isoleucina, dopo il quale attiva il plasminogeno rompendo il legame Arg560-Val561	2-6 min
Alteplase	Attivatore tissutale del plasminogeno ottenuto da tecniche di ricombinazione del DNA. Potenzia la conversione della fibrina da plasminogeno a plasmina. Porta a una ridotta conversione del plasminogeno in assenza di fibrina.	3-6 min
Retepulse	Simile all'Alteplase. Minore affinità di legame con la fibrina e superiore capacità di penetrazione	14-18 min
Tenecteplase	Simile all'Alteplase. Maggior affinità di legame con la fibrina	20-24 min



Terapia trombolitica percutanea trans-catetere e trombectomia meccanica nel trattamento dell'ischemia acuta degli arti inferiori

L'ischemia acuta d'arto (Acute limb ischemia, ALI) è definita come una riduzione o peggioramento nella perfusione d'arto che causa una potenziale minaccia alla sua vitalità (TASC II, Raccomandazione 45). Un evento ischemico critico dell'arto viene considerato acuto se si manifesta a meno di 14 giorni dalla presentazione (iperacuto: 24 ore, acuto A <7 giorni, acuto B <14 giorni), subacuto tra i 15 giorni ed i 3 mesi e cronico dopo i 3 mesi [25]. Può avvenire a causa di una rapida progressione di malattia in paziente già sintomatico affetto da arteriopatia periferica o a insorgenza acuta in un paziente precedentemente asintomatico [26]. L'eziologia è principalmente attribuita a una trombosi ed embolizzazione spontanea: altre cause, come trauma, dissezione arteriosa acuta, trombosi di protesi o d'innesti, e aneurismi periferici che provocano trombosi o emboli, si presentano meno frequentemente [9,27].

La trombosi arteriosa è causa dell'85% delle occlusioni arteriose. Gli eventi embolici sono responsabili del 15% degli episodi di ALI, mentre il 90% degli emboli è di origine cardiaca [28]. È stato riportato che aneurismi asintomatici dell'arteria poplitea causano a 5 anni un tasso di complicanze del 60-70% se non trattati ed il 17-46% delle complicanze di ALI sono dovute a trombosi o/e embolizzazione distale [29,31].

Nonostante l'enorme avanzamento dei mezzi diagnostici e terapeutici oggi a disposizione, l'ALI continua ad esser associata a tassi elevati di amputazioni maggiori e di mortalità (10-20%), solitamente a causa di comorbidità quale la cardiopatia [26, 32-35].

Questo documento non comprende il trattamento della patologia aterotrombotica microembolizzante, conosciuta anche come "sindrome delle dita blu".

Indicazioni

In base al rapporto rischio-beneficio del paziente, sono candidabili a trombolisi percutanea trans-catetere soltanto arti recuperabili, con segnale venoso apprezzabile all'esame Doppler e con incompleta perdita motoria e sensoriale (categorie I e IIa-IIb della Tabella 2). Una claudicatio intermittens limitante la qualità della vita non è un'indicazione alla trombolisi. Nei pazienti che si presentano con una paralisi muscolare profonda (rigor muscolare) e perdita sensoriale, segnale venoso non apprezzabile al Doppler e ritorno capillare assente (categoria III della Tabella 2) bisognerebbe considerare un tentativo di rivascolarizzazione chirurgica o, se l'ischemia è troppo severa, un'amputazione di prima intenzione, specialmente nel caso di un quadro clinico di rischio di vita; è stato osservato che i gravi squilibri elettrolitici sistemici, provocati dall'ischemia critica d'arto, possono portare ad un'insufficienza cardio-polmonare [19, 25, 36]. Una valutazione clinica completa, inclusa un'anamnesi dettagliata, è di grande importanza per identificare la causa, la gravità, e il momento esatto dell'evento ischemico, così come varie comorbidità, poiché tutto ciò influenzerà sia la scelta del trattamento sia il risultato. Una storia di pregresso intervento chirurgico vascolare dovrebbe orientare la diagnosi verso la trombosi di un bypass. Fattori di rischio, come l'aritmia atriale, potrebbero orientare verso una possibile genesi embolica. Una pregressa storia di PAD, claudicatio intermittens, così come fattori di rischio aterosclerotici dovrebbero essere valutati. E' di particolare importanza distinguere se l'ischemia critica d'arto è avvenuta in un letto arterioso sano o se l'evento ischemico sia sovrapposto a un quadro di aterosclerosi cronica.

La gravità di un evento acuto in un arto che non ha ancora sviluppato circoli collaterali è ancora maggiore e richiede un intervento terapeutico immediato, mentre l'ischemia critica d'arto in un contesto di patologia aterosclerotica cronica potrebbe portare soltanto ad un blando peggioramento della sintomatologia dell'arto e pertanto la terapia può essere procrastinata [9]. La valutazione clinica dovrebbe fornire informazioni riguardanti la gravità della patologia secondo la classificazione clinica dell'ischemia critica d'arto (Tabella 2) della Società di Chirurgia Vascolare/Società Internazionale di Chirurgia Cardiovascolare (The Society of Vascular Surgery/International Society of Cardiovascular Surgery, SVS/ISCVS) (Tabella 2) [37]. I pazienti affetti da ischemia critica d'arto si presentano di solito con un arto freddo e dolente, con

associata assenza di polso, pallore, parestesia e paralisi. La trombolisi dovrebbe essere eseguita in eventi occlusivi recenti (durante i primi 14 giorni), poiché una rapida rivascularizzazione si è dimostrata avere un miglior tasso di successo [38-40]. Tutti i pazienti con un sospetto clinico di ALI dovrebbero essere visitati da uno specialista vascolare e dovrebbero essere sottoposti ad esame Doppler. La diagnosi differenziale in pazienti con una sintomatologia clinica di ALI comprende patologie come lo shock sistemico, una neuropatia compressiva acuta e la phlegmasia cerulea dolens.

Tabella 2: Categorie cliniche dell'ischemia acuta d'arto [25, 36]

Segnale Doppler		Sintomi Clinici			
Categorie	Descrizione	Perdita di sensibilità	Debolezza muscolare	Polso arterioso	Polso venoso
I. Vitale	Non in immediato pericolo	Nessuna	Nessuna	Apprezzabile	Apprezzabile
a. II. A rischio Parziale	Recuperabile se prontamente trattato	Minima (alluce) o nessuna	Nessuna	Spesso apprezzabile	Apprezzabile
b. c. d. Immediato	Trattabile con rivascularizzazione immediata	Più dita, associata a dolore a riposo	Lieve, moderata	Solitamente apprezzabile	Apprezzabile
III. Irreversibile ^a	Abbondante perdita di tessuto o danno nervoso permanente inevitabile	Anestesia profonda	Paralisi profonda (rigor)	Non apprezzabile	Non apprezzabile

^a Nella presentazione iniziale, la differenziazione tra IIb e III potrebbe essere difficile

Controindicazioni

Controindicazioni assolute per la trombolisi trans-catetere comprendono un sanguinamento in atto, un'emorragia intracranica, la sindrome compartimentale e una grave ischemia d'arto che necessiti di intervento chirurgico immediato. Controindicazioni relative includono un intervento chirurgico maggiore non vascolare o un trauma negli ultimi 10 giorni, un tumore intracranico, un intervento chirurgico oculare o neurochirurgico negli ultimi 3 mesi, un recente sanguinamento gastrointestinale (10 giorni), un recente evento cerebrovascolare documentato, ed un'aspettativa di vita ≤ 1 anno. Le controindicazioni assolute e relative sono riportate nello specifico nella **Tabella 3**. Tuttavia, queste controindicazioni sono supportate solo da studi condotti principalmente sulla trombolisi sistemica. E' stato dimostrato che la fibrinolisi farmacologica trans- catetere causa meno episodi di sanguinamento e quindi la decisione sul trattamento dovrebbe sempre basarsi sul rapporto rischio-beneficio per ogni singolo paziente [7]. In caso di sanguinamento attivo, in cui l'approccio chirurgico "open" è ulteriormente compromesso dalle condizioni generali del paziente, una procedura salvavita di trombolisi percutanea potrebbe essere eseguita dopo un tentativo di controllo del sito emorragico tramite embolizzazione intra-arteriosa [7-40]. Una reazione allergica grave al mezzo di contrasto ed un elevato rischio di insufficienza renale acuta potrebbero essere affrontati, se assolutamente necessario, in accordo con le linee guida ESUR con appropriati mezzi farmacologici ed un'adeguata idratazione [41].

Imaging pre-procedurale

Nei pazienti con diagnosi clinica di ALI, un'eco-Doppler preoperatorio rappresenta una modalità di imaging rapida, priva di radiazioni ed economica e dovrebbe essere utilizzata come uno strumento diagnostico di prima linea. Anche l'angiografia (Digital subtraction arteriography, DSA) può fornire numerose informazioni essenziali per la pianificazione di una strategia terapeutica. Se è indicata una trombolisi percutanea intra-arteriosa, dovrebbero essere valutati la sede e la morfologia dell'evento occlusivo, così come una stima del quadro emodinamico, il flusso collaterale, l'inflow, l'outflow, il runoff dei vasi distali, e la reale lunghezza dell'occlusione [26, 42-44].



L'angio-TC (Multidetector CT angiography, MDCTA) e l'angio-RM (Magnetic resonance angiography, MRA) potrebbero essere utilizzate come modalità di imaging per effettuare una diagnosi precisa e fornire informazioni riguardo alla localizzazione anatomica e l'estensione della patologia, specie nel caso in cui sia stato pianificato un intervento chirurgico [45, 46]. Tuttavia, ogni volta che il trattamento di scelta è la rivascolarizzazione percutanea, la DSA sarebbe preferibile per evitare inutili ritardi ed una eccessiva somministrazione di mezzo di contrasto iodato. Nel caso in cui sia sospettato un aneurisma dell'arteria poplitea, dovrebbero essere preferiti un'eco-Doppler o in alternativa un'angio-TC o un'angio-RM poiché possono documentare sia l'occlusione che il lume trombizzato dell'aneurisma. Di conseguenza sono da preferire rispetto ad una inutile DSA, che potrebbe inoltre non essere diagnostica per questa specifica patologia, soprattutto in presenza di calcificazioni parietali [47].

Tabella 3: Controindicazioni alla trombolisi percutanea trans-catetere [7, 9, 40, 41]

Assolute

Sanguinamento in corso dopo tentativo fallimentare di emostasi o sanguinamento attivo non trattabile
Emorragia intracranica
Presenza o sviluppo di sindrome compartimentale
Ischemia d'arto grave, che a giudizio clinico richiede trattamento chirurgico immediato

Relative

Intervento chirurgico maggiore non vascolare o trauma negli ultimi 10 giorni
Ipertensione non controllata: 180 mmHg di pressione arteriosa sistolica o 110 mmHg di diastolica
Puntura di un vaso non comprimibile
Tumore intracranico
Chirurgia oculare recente
Intervento di neurochirurgia negli ultimi 3 mesi
Storia di reazione allergica grave o di ipersensibilità al mezzo di contrasto
Trauma cranico negli ultimi 3 mesi
Recente sanguinamento gastrointestinale (10 giorni)
Evento ischemico cerebrovascolare (compreso attacco ischemico transitorio negli ultimi 2 mesi)
Recente emorragia interna o emorragia non comprimibile.
Insufficienza epatica, specialmente nei casi con coagulopatia
Endocardite batterica
Gravidanza o puerperio
Retinopatia emorragica diabetica
Aspettativa di vita ≤ 1 anno

Indagini di laboratorio pre-procedurali

Gli esami di laboratorio dovrebbero comprendere di base ematocrito ed emoglobina, piastrine, profilo della coagulazione (tempo di protrombina, tempo parziale di tromboplastina, INR), funzionalità renale, e marcatori dell'equilibrio acido-base. Una valutazione cardiologica potrebbe diagnosticare un'aritmia non nota e quindi non trattata, così come un episodio di infarto del miocardio misconosciuto. Nei pazienti con sospetti disturbi da ipercoagulazione, bisognerebbe richiedere esami per gli anticorpi contro il fattore IV, gli anticorpi anticardiolipina, e i test per la proteina S, C e deficit di antitrombina III [48]. L'algoritmo di trattamento per l'ischemia critica d'arto, come proposto dal gruppo di lavoro TASC II, viene presentato nella **Figura 1**. La somministrazione endovenosa preprocedurale di eparina non frazionata a dosaggi terapeutici si è dimostrata prevenire l'estensione del trombo e migliorare il tasso di morbilità e mortalità dei pazienti trattati per ALI [4, 49, 50].

In caso di febbre, possono essere somministrati aspirina o acetaminofene. Il sito di puntura dovrebbe essere controllato periodicamente [51].

Il monitoraggio del fibrinogeno durante la procedura non è giustificato, dai risultati degli studi clinici a tutt'oggi, uno strumento predittivo di episodi di sanguinamento. Non c'è evidenza che farmaci "vasoattivi" o la simpaticectomia siano utili nel trattamento dell'ischemia critica d'arto. Per migliorare la perfusione



dell'arto potrebbero essere d'aiuto l'inalazione pre- e postoperatoria di ossigeno, così come alcune semplici manovre cliniche [26, 52].

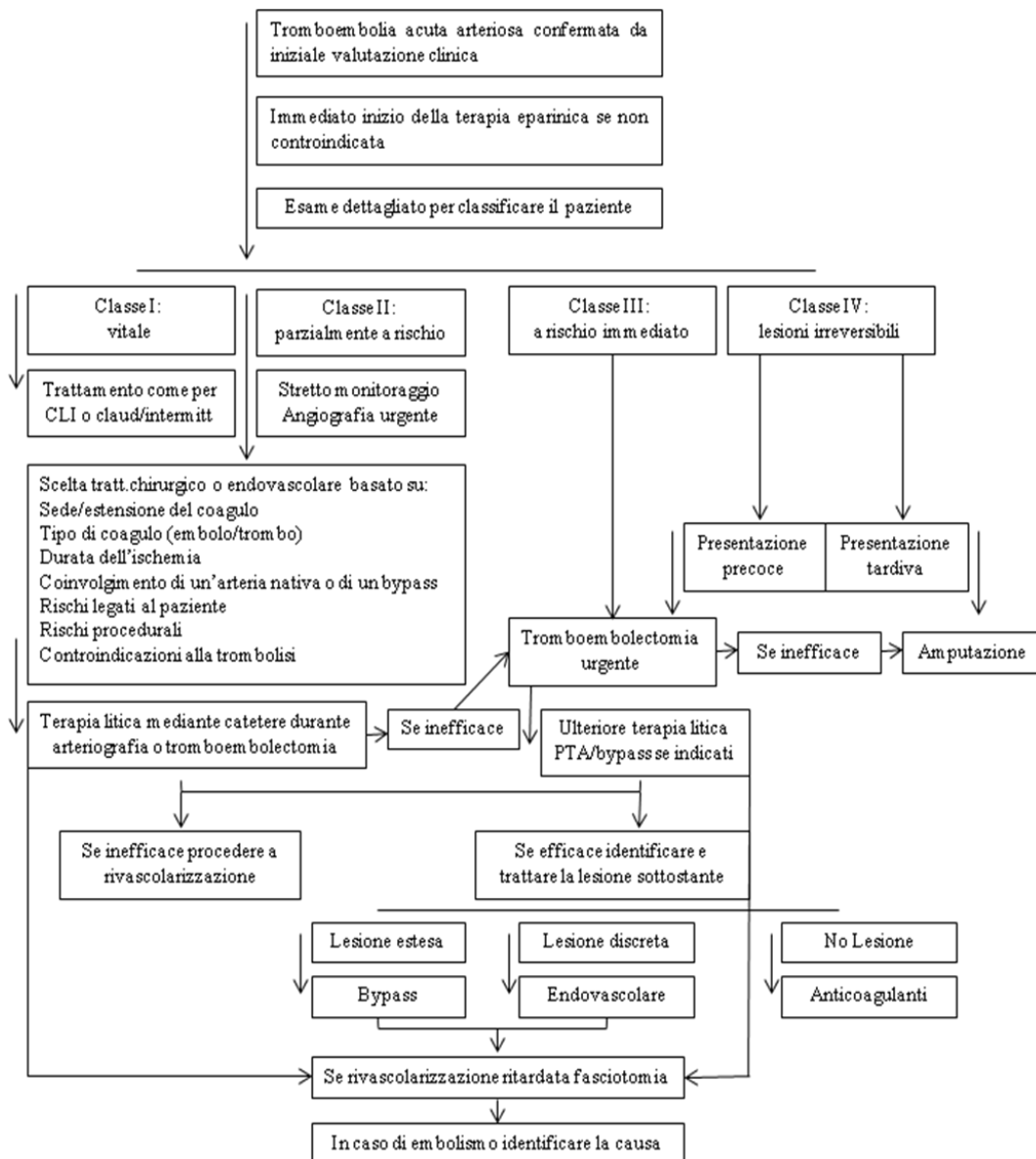
Terapia trombolitica percutanea trans-catetere

Definizioni

La terapia trombolitica percutanea mediante catetere è definita come il processo di lisi percutanea del trombo con l'utilizzo di uno strumentario interventistico dedicato e che si può ottenere attualmente con la semplice trombolisi farmacologica o farmaco-meccanica combinata.

La trombolisi farmacologica viene qui definita come il processo di dissoluzione del trombo tramite l'infusione diretta catetere-mediata di agenti trombolitici. La trombolisi meccanica (trombectomia) viene qui definita come la distruzione meccanica del trombo. La trombolisi farmaco-meccanica combinata è qui definita come la distruzione meccanica del trombo combinata con la trombolisi farmacologica.

Figura 1: Algoritmo di trattamento nell'ischemia acuta d'arto come proposta nel documento dell'Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II) [26]



Accesso Vascolare

Durante la procedura dovrebbe essere garantito il monitoraggio dei parametri vitali, quali un elettrocardiogramma continuo, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione d'ossigeno, pressione sanguigna brachiale, insieme a una stretta assistenza infermieristica. Nei casi in cui una valutazione arteriosa non invasiva sia stata precedentemente effettuata, l'accesso vascolare appropriato verrà scelto di conseguenza. Se l'indagine diagnostica iniziale è la DSA, essa dovrebbe essere eseguita per via retrograda, con accesso femorale comune controlaterale. Se il paziente presenta un arto con polso debole o assente, una puntura eco-guidata sarebbe d'aiuto [53]. Un approccio arterioso anterogrado, retrogrado o con cross-over dovrebbe essere scelto conseguentemente alla sede della lesione ed alle caratteristiche anatomiche del paziente (indice di massa corporea, caratteristiche dei vasi e pervietà). Una puntura a singola-parete è preferibile anche se una terapia trombolitica non è stata prevista, per minimizzare il rischio di complicanze legate alla puntura. Dopo il posizionamento dell'introduttore, l'accesso vascolare viene messo in sicurezza e si dovrebbe effettuare un'angiografia diagnostica di alta qualità per visualizzare la morfologia e l'estensione della lesione, l'outflow dall'arteria occlusa ed il run-off distale. Questo imaging diagnostico è essenziale non solo per la pianificazione della procedura percutanea ma anche per un eventuale intervento chirurgico di bypass dopo un tentativo fallito di rivascolarizzazione.

Test del passaggio della guida

Il passo successivo comprende l'avanzamento ed il passaggio della guida attraverso la lesione. Quest'ultimo viene descritto come il "test di passaggio della guida", ed il concetto principale è che un trombo più recente, fresco dovrebbe essere attraversato più facilmente di uno più vecchio ed ormai organizzato. Dati pubblicati suggeriscono che un test di passaggio della guida positivo è predittore di successo tecnico della procedura [54]. È fondamentale per il successo della procedura superare la lesione delicatamente senza creare un flap intimale. Se la guida non può essere fatta passare attraverso tutto il trombo, la punta del catetere dovrebbe essere posizionata all'estremità prossimale del trombo.

Tecnica della Trombolisi

Quando la guida ha attraversato la lesione, viene posizionato un catetere e l'operatore può iniziare la terapia litica. Di solito viene usato un catetere con un calibro $\leq 5F$. Esistono diversi cateteri dedicati alla trombolisi disponibili sul mercato, ma finora mancano prove riguardo alla superiorità di uno di questi cateteri dedicati rispetto agli altri. Qualunque catetere in grado di raggiungere l'occlusione e di essere posizionato correttamente può essere utilizzato per il rilascio dell'agente trombolitico [25].

Infusione dell'Agente Fibrinolitico: Tecniche e Risultati

Le tecniche consolidate per il rilascio locale di farmaco per la trombolisi farmacologica sono le seguenti:

1. *L'infusione intra-arteriosa regionale*: si divide in infusione *non selettiva* in cui il catetere viene posizionato prossimalmente all'occlusione senza entrare nella lesione ed infusione *selettiva* in cui la punta del catetere è all'interno della porzione prossimale dell'occlusione.
2. *L'infusione intratrombotica* viene descritta come il metodo in cui l'agente fibrinolitico viene rilasciato dentro l'occlusione poiché la punta del catetere è inserita all'interno del trombo. Questa è la tecnica più comunemente usata: è stato documentato che nella maggioranza dei casi si ottiene una trombolisi completa e si sono ottenuti risultati migliori nel caso in cui il rilascio avvenga nel trombo [8-55].
3. *L'infusione "a bolo" intratrombo* è l'iniziale rilascio di agente fibrinolitico concentrato all'interno del trombo, studiato per saturare l'area del vaso occluso con il farmaco. Questo metodo viene effettuato con l'utilizzo di un catetere con foro all'estremità o con multipli fori laterali, o con un guida da infusione, che viene inizialmente posizionata nella porzione distale della lesione; con il procedere della trombolisi, il catetere viene gradualmente retratto, rilasciando l'agente litico lungo tutta la zona trombizzata [56-60].
4. *L'infusione graduale* è il rilascio dell'agente fibrinolitico inizialmente nella parte prossimale del trombo. Quando il trombo comincia a dissolversi, l'operatore avanza "passo dopo passo" il catetere verso la porzione distale della lesione [61].
5. *L'infusione continua* è la tecnica standard del rilascio intrarterioso. Il catetere viene connesso ad una pompa così da ottenere un rilascio costante di farmaco.
6. *L'infusione graduata* si riferisce ad una dose tempo-dipendente di rilascio dell'agente, in cui una massiccia dose di farmaco viene somministrata durante le prime ore della procedura per ottenere un tempo di procedura più breve [62].
7. *L'infusione periodica forzata (pulse-spray technique)* è una vigorosa infusione di farmaco intratrombotica che mira alla lacerazione del trombo e a creare una più ampia superficie di rilascio del farmaco. Con questo metodo, si dovrebbe ottenere una maggiore penetrazione del farmaco trombolitico-azione enzimatica e concentrazione del farmaco all'interno della lesione occludente, con conseguente tempo di procedura più breve [63-66]. Inizialmente la punta del catetere viene posizionata appena sopra l'estremità distale dell'occlusione, lasciando una piccola porzione occlusa non trattata, prevenendo in questo modo ogni possibile evento microembolico distale. L'iniezione forzata dell'agente viene effettuata manualmente per mezzo di una siringa, ogni 20-30 s.

L'infusione "a bolo" intratrombo ad alto dosaggio, seguita da un'infusione continua a bassa dose, dovrebbe essere considerata come la tecnica di infusione meno impegnativa ed al tempo stesso fortemente efficace [8, 67].

Una volta che il catetere viene messo in sicurezza, il paziente può essere trasferito in un'unità di terapia intermedia o intensiva. Durante l'infusione, la lisi dovrebbe essere controllata con angiografie periodiche, preferibilmente ogni 10-12 ore, se possibile e se può essere effettuato in sicurezza, per modificare la velocità di infusione in base al processo litico e per correggere eventuali spostamenti del catetere. Il paziente dovrebbe essere tenuto sotto controllo costante per individuare eventuali segni di emorragia, e frequenti emocromi dovrebbero essere messi a confronto con i valori basali.

Infine, dopo un controllo angiografico negativo, che dimostri l'assenza di significativi segni di residui intraluminali e la stabilità del quadro morfologico dopo numerose acquisizioni, si può effettuare con una certa sicurezza il trattamento delle lesioni sottostanti.

Il tasso di pervietà vasale a 24 mesi descritto è stato del 79% nel caso in cui la lesione sottostante sia stata trattata contro il 9.8% in cui quest'ultima non sia stata trattata [68]. Un "primary stenting", se possibile senza nessuna pre- e post-dilatazione, dovrebbe essere considerato. È stata documentata una relazione inversa tra amputazione dopo trombolisi e numero di vasi distali pervi, che perfondono l'arto [69]. I tassi riportati di embolizzazione distale variano dal 3.8% fino a quasi il 24%.

Dopo la rimozione dell'introduttore si può utilizzare un sistema di chiusura vascolare, anche se nessun RCT ha approfondito la sicurezza e l'efficacia dei sistemi di chiusura arteriosi rispetto alla classica compressione manuale dopo queste procedure ad alto rischio di sanguinamento [70].

Ogni qualvolta le procedure endovascolari percutanee disponibili non assicurino un successo tecnico immediato con un adeguato rifornimento sanguigno e un tasso accettabile di pervietà a lungo termine, bisognerebbe optare per un by-pass chirurgico per il trattamento della lesione primaria. I regimi di dosaggio descritti dei vari agenti trombolitici utilizzati nella gestione dell'ALI sono riportati in maniera analitica nella **Tabella 4** [48, 54, 71-86, 130].

La streptochinasi non dovrebbe essere utilizzata nella pratica clinica quotidiana, poiché si è dimostrata meno efficace e maggiormente antigenica. Dati pubblicati recentemente dimostrano che non ci sono prove sufficienti per sostenere la presenza di differenze significative riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'rt-PA rispetto alla UK, in pazienti affetti da un'occlusione arteriosa acuta periferica, sebbene alcuni studi affermino che la lisi iniziale potrebbe essere più rapida con l'rt-PA [87].

Agenti anticoagulanti ed antiaggreganti

Una terapia parenterale anticoagulante con eparina dovrebbe essere somministrata immediatamente, a condizione che l'eparina non sia controindicata e che non sia stata pianificata un'anestesia spinale / epidurale [26, 88].

L'analisi dei sottogruppi dello studio STILE ha dimostrato un beneficio duraturo ad 1 anno con l'uso dell'eparina durante la trombolisi con Alteplase, con riguardo all'obiettivo clinico (morte, amputazione, morbilità maggiore, ischemia ricorrente). Nessuna differenza significativa riguardo a complicanze da sanguinamento sono state rilevate tra i due gruppi UK ed rt-PA, con o senza somministrazione di eparina [37]. Inoltre la trombosi del catetere è più probabile quando l'eparina non viene somministrata durante la procedura [54]. Prendendo in seria considerazione il rischio di sanguinamento, si può effettuare un protocollo di eparina a bassa dose (400-600 UI/h), attraverso l'introduttore, per evitare la formazione di trombi peri-catetere. Il dosaggio dell'eparina dovrebbe essere modificato al fine di mantenere il aPPT (tempo di tromboplastina parziale attivato) a livelli auspicabili, mentre l'ACT (tempo di coagulazione

attivato) durante la procedura dovrebbe essere tenuto intorno ai 300 s. Alcuni autori propongono un dosaggio inferiore di circa 100 UI/h [16, 89, 90].

La miscela di eparina ed Alteplase nella stessa siringa o catetere dovrebbe essere evitata, poiché è stato osservato causare la precipitazione dei farmaci. Ciò non preclude la somministrazione concomitante di queste due sostanze se l'Alteplase viene somministrato attraverso il catetere posizionato all'interno o nelle vicinanze della lesione e l'eparina dall'introduttore posizionato prossimalmente nella stessa arteria [91].

Tabella 4: Protocolli di infusione, successo tecnico, successo clinico e tassi di complicanza riguardanti vari agenti trombolitici

Farmaco	Protocollo d'infusione	Successo clinico/tecnico	Complicanze
Urochinasasi (UK)	250.000 UI/h nelle prime 2h, seguite dall'infusione di 120.000 UI/h per 2h e 60.000 UI/h per il resto della procedura [14, 75, 76, 130]	70% dissoluzione completa del trombo	Sanguinamento maggiore: 11%
	240.000 UI/h nelle prime 4h seguite da 120.000 UI/h per 48h (con o senza un bolo di 250.000 UI) [14, 37, 77-79]	69%-81% pervietà vasale	Sanguinamento maggiore: 5.6-12.5%
	Regime a bassa dose: 50.000 UI/h [80]	Lo stesso del protocollo ad alta-dose 240.000 UI/h nelle prime 4h seguite da 120.000 UI/h (65%-85%)	Tasso significativamente inferiore di complicanze minori rispetto al regime ad alta-dose
Alteplase (rt-PA,t-PA)	Schema basato sul peso: 0.001-0.02 mg/Kg/h Schema Non basato sul peso: 0.12-2.0 mg/h. Dose massima: 40mg [40, 57]	88.6-91.8% Trombolisi efficace	Sanguinamento maggiore: 6.1-6.8 %
Reteplase (r-PA)	Suggerito: da 0.25 a 1.0 mg/h. Dose massima: 20 UI in 24h [19]	Trombolisi efficace: 83.8-86.7%	Sanguinamento maggiore: 13.3 % con lo schema da 0.5 mg/h, 5.4% in quello da 0.25 mg/h (statisticamente significativo)
	Regime a bassa-dose: 0.125 mg/h [85]	Trombolisi efficace: 85.3%	Sanguinamento maggiore: 2.9% (statisticamente significativo)
Tenecteplase (t-NK)	Infusione di un bolo di 1-5 mg, seguito da infusioni che variano da 0.125-0.5 mg/h [54, 86-90]	Successo tecnico: 91%	Sanguinamento maggiore: 6.3%

Risultati

Le definizioni ed i valori soglia che seguono vengono adottati principalmente dalla SIR Reporting Standards for the Treatment of Acute Limb Ischemia, dalla TASC II Inter-Society Consensus for Peripheral arterial disease e dalla recente SIR Standard of Practice Committee Quality Improvement Guidelines [25, 40, 48].

Il *successo tecnico* è definito come il recupero del flusso sanguigno anterogrado con la lisi completa o quasi completa (95% del volume) del trombo o embolo (soglia del 70%).

Il *fallimento della trombolisi* è definito come una mancanza di successo clinico [92].

Il *successo clinico* è definito come il miglioramento dei sintomi di ischemia acuta o la riduzione del livello del successivo intervento chirurgico o di amputazione.

Il *successo clinico complessivo* è definito come la scomparsa dei sintomi di ischemia ed il ritorno del paziente ad almeno uno dei suoi livelli clinici basali preocclusivi, dopo la rimozione del trombo e l'esecuzione di procedure aggiuntive.

Le *complicanze maggiori* sono definite come un evento indesiderato che:



- (a) Richiede terapia, ospedalizzazione minore (<48h)
- (b) Richiede terapia maggiore, un inaspettato aumento del livello di assistenza, ospedalizzazione prolungata (>48h)
- (c) Ha delle sequele permanenti, o
- (d) Portano al decesso

Le *complicanze minori* sono definite come un evento indesiderato che:

- (a) Si risolve senza terapia e non ha conseguenze o
- (b) Richiede una terapia nominale, non ha conseguenze, e può includere un ricovero solo per osservazione.

L'*emorragia maggiore* viene definita come una perdita di sangue che porta ad una ospedalizzazione prolungata ed inaspettata, chirurgia, o trasfusione di sangue.

L'*emorragia intracranica* di qualunque entità viene considerata maggiore.

I più importanti studi prospettici randomizzati che hanno studiato la trombolisi farmacologica percutanea endovascolare trans-catetere, hanno documentato, rispetto all'intervento chirurgico, simili tassi di salvataggio d'arto e minor mortalità a 6 e 12 mesi [14,37,71,73,93,94]. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi nello studio STILE ha dimostrato che pazienti con una sintomatologia ischemica insorta meno di 14 giorni prima, randomizzati nel gruppo della trombolisi percutanea, sono affetti da un tasso di amputazioni significativamente inferiore, rispetto a quelli randomizzati nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico, dopo 6 mesi di follow-up (30 vs. 11%, rispettivamente). Questi risultati sono stati attribuiti al tasso di amputazione a 12 mesi marcatamente inferiore dopo trombolisi rispetto alla chirurgia open, nel gruppo dell'occlusione acuta di protesi (20 vs. 48%, rispettivamente).

Dall'altro lato, lo studio è stato interrotto precocemente, poiché le complicanze da sanguinamento ed il fallimento tecnico indicati dai tassi di ischemia nel gruppo della trombolisi erano inaccettabilmente più alti rispetto a quelli del gruppo della chirurgia. L'inferiorità della terapia trombolitica nel trattamento degli eventi ischemici subacuti e cronici è una possibile giustificazione di questi risultati [37, 95]. Da segnalare, i tassi di amputazione nel gruppo della trombolisi, riguardo l'occlusione delle arterie native, era del 10 vs 0% del gruppo della chirurgia.

L'analisi post-hoc dello studio TOPAS, in cui si è comparata terapia chirurgica open e ricombinante, ha dimostrato tassi di salvataggio d'arto a 12 mesi superiori nel gruppo trombolisi quando sono state trattate occlusioni lunghe (>30cm), mentre la chirurgia è risultata essere più efficace nelle occlusioni più corte [14, 100]. Il Rochester è stato l'unico trial a riportare un tasso di mortalità significativamente inferiore (62%) nel confronto tra queste due modalità di trattamento.

Fino ad oggi, non è chiaro quale modalità terapeutica dia i migliori risultati immediati ed a lungo termine. I risultati basati sull'evidenza da studi clinici randomizzati suggeriscono che la terapia trombolitica è superiore alla chirurgia nel trattamento degli eventi acuti (meno di 14 giorni) che riguardano l'occlusione di un by-pass e nelle occlusioni lunghe in assenza di un adeguato run-off di un vaso idoneo per il by-pass chirurgico. Dall'altro lato, la chirurgia open dovrebbe essere preferita per le occlusioni subacute o croniche e nelle occlusioni di arterie native, a patto che questi pazienti possano affrontare un intervento chirurgico. Lesioni soprainguinali di solito danno migliori risultati a lungo termine rispetto alle occlusioni sottoinguinali [42, 96]. Il tasso di mortalità della malattia varia dal 15 al 20% [10, 97]. I tassi di amputazione maggiore riportati in letteratura raggiungono il 25%. Il rapporto sopra al ginocchio / sotto al ginocchio nell'ALI è di 4:1, mentre per l'ischemia d'arto critica cronica è di 1:1. I tassi di emorragia maggiori oscillano dal 10 al 15%. Una sindrome da riperfusione successiva ad una rivascolarizzazione riuscita che richieda una fasciotomia varia dal 5 al 25% e la raddomiolisi che porta ad una insufficienza renale acuta viene osservata fino ad un 20% di casi [26, 98, 131].

I risultati ottenuti dall'uso di diversi farmaci fibrinolitici suggerisce che "l'Urokinasi può essere associata ad una minore incidenza di complicanze rispetto all'rt-PA", perché i tassi complessivi di emorragia maggiore ed emorragia intracranica osservati sono stati significativamente inferiori tra i pazienti trattati con UK (6.2 vs. 8.4%; e 0.4 vs. 1.1% rispettivamente). I tassi di mortalità sono stati significativamente più bassi per l'UK (3.0 vs. 5.6% per l'rt-PA) (99). Tuttavia, la review sistematica Cochrane del 2010 che includeva

5 studi clinici randomizzati, ha affermato che “le incidenze di complicanze emorragiche non sono statisticamente e significativamente più alte nei regimi che utilizzano l’rt-PA rispetto ad altri” [87]. I tassi di complicanze sono presentati in maniera analitica nella **Tabella 5**.

Tabella 5: Complicanze della trombolisi percutanea intra-arteriosa mediante catetere e della trombectomia meccanica con i loro rispettivi tassi riportati

Emorragia periferica maggiore	1-25%
Emorragia cerebrale	0-2.5%
Sindrome compartimentale	1-10%
Embolizzazione distale dopo trombolisi	1-5%
Embolizzazione distale dopo trombectomia meccanica	0-14%
Perforazione dopo trombectomia meccanica	0-4%
Dissezione dopo trombectomia meccanica	0-6%

Trombectomia percutanea con aspirazione

Un altro metodo di rimozione percutanea trans-catetere del trombo alternativa alla chirurgia è la trombectomia percutanea con aspirazione (percutaneous aspiration thrombectomy, PAT). Si tratta di una procedura semplice, economica e rapida, che può essere applicata con l’utilizzo di un catetere ad ampio lume (6-8 F), o anche più piccolo (5 F) per le arterie crurali. Il catetere viene connesso ad una siringa da 60 ml, ed il trombo viene forzatamente aspirato via dal vaso [100, 101].

La terapia trombolitica e meccanica combinata (trombolisi farmaco-meccanica) viene utilizzata per aumentare l’effetto litico e ridurre i tempi di procedura, specialmente nell’ischemia avanzata, quando il tempo è cruciale per il salvataggio d’arto. I risultati della terapia combinata PAT/trombolisi sono molto promettenti.

La PAT da sola ha dimostrato un tasso di successo solo del 31%, ma in combinazione con la trombolisi e con la PTA il tasso di successo primario ha superato il 90%, con un salvataggio d’arto dell’86% ed una pervietà primaria del 58%, nel follow-up a 4 anni [102-106].

La PAT può risultare particolarmente efficace nel caso di embolizzazione aterotrombotiche distali acute iatrogeniche, che si verificano durante procedure terapeutiche percutanee endovascolari [107].

Trombectomia meccanica percutanea

Considerazioni generali

La trombectomia meccanica percutanea viene definita come la macerazione e rimozione endovascolare del trombo con l’uso di palloni di Fogarty o di strumenti dedicati per la trombectomia percutanea (percutaneous thrombectomy devices, PTDs). L’utilizzo dei palloni di Fogarty è il metodo più economico, semplice e veloce di trombectomia se comparato ai più sofisticati PTDs. Questi palloni sono molto efficaci nella disostruzione di lesioni sottoinguinali, con puntura trans-femorale comune o poplitea, ma sono difficili da utilizzare in stenosi croniche ed in trombi organizzati.

I PTDs possono essere suddivisi in 4 tipi, in base al loro meccanismo d’azione: cateteri per la dissoluzione meccanica del trombo, cateteri idrodinamici/reolitici, di tipo misto e cateteri ad ultrasuoni [108-118]. Tutti i PTDs disponibili sono presentati in maniera analitica nella **Tabella 6**. Sebbene la maggior parte dei PTDs abbiano ricevuto l’approvazione CE per i graft dialitici e per la disostruzione delle fistole native, è



consigliabile prestare particolare attenzione nel trattamento dell'ALI. La differenza principale è che sebbene la microembolizzazione non produca alcun evento polmonare clinicamente significativo, lo stesso non si può dire per la vascolarizzazione distale di un arto ischemico, in cui eventi microembolici possono portare alla perdita dell'arto. È requisito fondamentale che ogni PTD utilizzato per la rivascolarizzazione di un arto ischemico debba non solo produrre un tasso di successo tecnico sufficiente ed immediato ma anche assicurare una procedura sicura e priva di eventi microembolici. Per questo motivo, strumenti con dispositivo di aspirazione dei frammenti vengono preferiti per il trattamento dell'ALI. Gli strumenti che andrebbero usati preferibilmente per il trattamento periferico sono l'Hydrolizer, il BSIC Oasis system, l'AngioJet, il ThrombCat, il Bacchus Trellis, l'OmniSonic Resoution Wire e l'Ekos Lysus system. Il loro meccanismo d'azione è brevemente descritto nella **Tabella 6**.

Risultati

Solo alcuni degli strumenti sopramenzionati sono stati studiati nel sistema periferico. La sicurezza e l'efficacia del Rotarex nelle arterie periferiche è stata documentata: il successo tecnico è stato del 95%, mentre l'embolizzazione distale alla caviglia ha raggiunto un tasso del 9% [118]. Il catetere Hydrolizer è stato dimostrato generare significativamente meno iperplasia intimale rispetto alla trombectomia convenzionale con Fogarty, utilizzando una cavia caprina in vivo [119]. Rispetto all'Angiojet, l'Hydrolyzer è documentato produrre un tasso di embolizzazione significativamente inferiore [120]. La percentuale di successo riportata in letteratura è rispettivamente dell'88% e 73% per protesi e vasi nativi, mentre il tasso di amputazioni riportato è dell'11%, con necessità di una trombosi aggiuntiva nel 42% dei pazienti [121]. Il successo tecnico dell'AngioJet Rheolytic varia dal 56% al 95% e il tasso di pervietà primaria rispettivamente dal 68 al 58% ad 1 e 3 anni. L'embolizzazione distale è stata osservata fino ad un 9.8% dei casi ed il tasso di sopravvivenza libero da amputazione è del 75% a 2 anni. Una trombosi aggiuntiva è stata eseguita nel 29% dei casi. Inoltre l'AngioJet è stato utilizzato come approccio unico a causa della controindicazione alla trombosi, con un percentuale di salvataggio d'arto del 95% ad 1 mese [122-126, 132]. I sistemi reolitici possono indurre l'emolisi e l'insufficienza renale secondaria al rilascio di emoglobina libera pertanto bisogna somministrare una considerevole quantità di fluidi. La casa produttrice consiglia un utilizzo inferiore ai 10 minuti in un distretto con flusso sanguigno attivo per evitare un'emolisi eccessiva.

A causa dell'assenza di studi controllati, randomizzati, multicentrici ben organizzati che approfondiscano la prestazione dei PTDs, non esistono ancora indicazioni chiare riguardo al loro utilizzo nell'ALI. Tuttavia, i suddetti studi clinici sottolineano la sicurezza e l'efficacia di questi sistemi, ed il loro uso è diventato necessario specialmente in caso di assoluta controindicazione alla somministrazione di agenti fibrinolitici, o ogniqualvolta un'inefficace trombosi trans-catetere ponga l'assoluta necessità di un'immediata procedura addizionale. Tra i grossi vantaggi della trombectomia meccanica c'è un tempo di procedura inferiore, così come il fatto che può essere utilizzata come monoterapia quando la trombosi sia controindicata o in combinazione con un quantitativo minimo di agente trombolitico in caso di forte diatesi emorragica. Quest'ultima indicazione potrebbe anche implicare un minor tasso di complicanze emorragiche.

Tabella 6: Sistemi per la trombectomia percutanea disponibili in commercio

Nome	Compagnia	Tipo	Meccanismo d'azione
Arrow-Trerotola PTD	International Inc, Reading, PA, USA	Catetere per la dissoluzione meccanica del trombo	Rimuove meccanicamente il trombo senza la necessità di aspirare il materiale frammentato ³
Castaneda Brush	Micro Therapeutics, Aliso Viego, CA, USA		
Cragg Brush	Micro Therapeutics, Aliso Viego, CA, USA		
Helix	Microvena, White Bear Lake, MN, USA		



Rotarex/Aspirex cateteri	Straub Medical AG, Wang, Switzerland		Frammenta direttamente il trombo per mezzo della rotazione e simultaneamente lo rimuove aspirandolo
Gelbfish-Endovac	NeoVascular Technologies, NY, USA		
Hydrolyzer	Cordis, Miami, FL, USA	Catetere idrodinamico (reolitico)	Potente sistema di ricircolazione idrodinamica per dissolvere il trombo, mentre la sua rimozione simultanea è basata sul principio di Bernoulli e sull'effetto Venturi
BSIC Oasis system	Boston Scientific, Watertown, MA, USA		
AngioJet	Possis Medical, Minneapolis, MN, USA		
ThrombCat sistema di trombectomia mediante catetere	Kensay Nash Corporation, Exton, PA, USA		
Bacchus Trellis	Bacchus Vascular, Inc, Santa Clara, CA, USA	Catetere per trombectomia farmaco-meccanica	Pallone che contiene il rilascio locale del farmaco più una guida per la dispersione e l'aspirazione del trombo
OmniSonics Resolution Wire	OmniSonics Medical Technologies, Inc, Wilmington, MA, USA	Device ad energia ultrasonica	Applica un'energia acustica a bassa potenza a 360 ° intorno alla guida di attivazione per dissolvere i trombi
Ekos Lysus system	Ekos Corporation Bothwell, WA, USA		Energia ad ultrasuoni pulsate in combinazione con infusione locale di farmaco attraverso dei pori

ª Non raccomandato per il trattamento del distretto arterioso periferico

I vantaggi della trombolisi farmacologica rispetto a quella meccanica sono un minor effetto traumatico su un substrato endoteliale già di per sé trombogenico e la diffusione dell'agente litico in rami collaterali e distali troppo piccoli per un qualunque tipo di catetere da trombectomia meccanica. La trombectomia meccanica percutanea è raccomandata nei casi di ischemia di stadio Rutherford IIb ad elevato rischio chirurgico, poiché la trombolisi è una procedura che richiede tempo e potrebbe portare ad un deterioramento e/o ad una sindrome compartimentale. La trombectomia meccanica dovrebbe essere eseguita nei casi in cui la trombolisi sia controindicata, sebbene possa fornire un effetto aggiuntivo ad una terapia litica parzialmente efficace. L'AngioJet ed il ThrombCat sono gli unici sistemi approvati dalla CE per l'utilizzo periferico. Gli autori raccomandano l'uso della trombectomia meccanica in caso di ALI acuta o subacuta, utilizzando l'AngioJet o il Rotarex poiché entrambi possono effettuare l'aspirazione del trombo e sono stati utilizzati con successo nella pratica clinica, come pure il Rheolytic ThrombCat device, che è stato recentemente approvato per l'utilizzo periferico. I sistemi ad ultrasuoni, come OmniSonics OmniWave Endovascular System e l'Ekos Lysus system sembrano promettenti. Infine, i PTDs non sono raccomandati nel trattamento delle ALI coinvolgenti le arterie iliache, femorali comuni e femorali profonde.

Complicanze acute delle procedure endovascolari

Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolare, come l'angioplastica utilizzata nel trattamento della patologia arteriosa periferica, potrebbero essere la causa dell'ALI dovuta alle complicanze di trombosi arteriosa e/o embolizzazione distale in circa il 2-3% dei casi [127].

È ragionevole pensare che avendo già un accesso arterioso in corso di procedura endovascolare complicata da ALI, il trattamento di scelta sia la PAT. Questa metodica spesso fallisce nel ristabilire il flusso sanguigno, poiché gli emboli che sono nei vasi sono troppo piccoli per essere raggiunti da un catetere o perché semplicemente il trombo non può essere staccato dalla parete vasale e recuperato. In quel caso



dovrebbero essere considerati la trombolisi, i sistemi di trombectomia percutanea, e la trombolisi farmacomeccanica con l'utilizzo sia dei PMDs sia degli agenti litici.

Terapia post-procedurale dei pazienti e Follow-up

Il successo clinico in caso di ALI è spesso sinonimo di salvataggio d'arto. Per ottenere una sopravvivenza a lungo termine libera da amputazioni, devono essere assicurati una rigorosa terapia medica post-procedurale ed un follow-up clinico. Un Indice caviglia-braccio (ABI: Ankle-brachial index) finale post-procedurale dovrebbe sempre essere acquisito e da considerare come valore di base da confrontare facilmente durante il follow-up clinico.

L'eparina dovrebbe essere prescritta immediatamente dopo la fine della procedura seguita da Warfarin per almeno 3-6 mesi per evitare la ricomparsa della patologia [26]. Il protocollo di medicazione post-trombolisi dovrebbe includere la terapia antiaggregante se l'embolizzazione è stata la causa della patologia, quando la lesione sottostante non è ancora stata trattata, e quando sono stati effettuati l'angioplastica e/o lo stenting della lesione sottostante. Anche l'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere considerata come un aiuto aggiuntivo alla terapia di doppia antiaggregazione piastrinica. La durata della terapia antiaggregante è ancora oggetto di discussione.

Tuttavia, sia che l'eparina venga somministrata prima, durante la procedura, o nel corso del periodo di follow-up, i medici dovrebbero sempre considerare il rischio di una severa sindrome trombotica trombocitopenica autoimmune indotta dall'eparina (HIT/T). Questa particolare sindrome si manifesta solitamente 4-14 giorni dopo la somministrazione dell'eparina e potrebbe essere fatale. Il trattamento consiste nell'immediata sospensione della terapia eparinica e nel cambiamento della terapia con l'utilizzo di inibitori diretti della trombina, come dabigatran, bivalirudina e fondaparinux [128, 129].

Riepilogo

La trombolisi percutanea intra-arteriosa trans-catetere è un metodo semplice ed efficace per il trattamento dell'ischemia d'arto acuta e subacuta, a patto che vengano assicurati un'accurata selezione del paziente ed il monitoraggio procedurale. Sebbene ci sia bisogno di studi controllati più ampi per stabilire il ruolo dei PMDs nell'ALI, la trombolisi meccanica potrebbe essere applicata in combinazione con l'infusione litica in casi selezionati, in cui sia necessaria una rapida ricanalizzazione o come terapia a sé stante quando sia controindicata la somministrazione di agenti trombolitici.

Bibliografia

1. Bertelsen S, Egeblad K (1969) Experimental thrombolysis by perfusion. I. Reaction of the intestinal wall to plasmin infused intra-arterially. *Acta Chir Scand* 135(6):482-485
2. Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ et al (1974) Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 111:31-37
3. Timmis GC, Gangadharan V, Hauser AM, Ramos RG, Westveer DC, Gordon S (1982) Intracoronary streptokinase in clinical practice. *Am Heart J* 104(4 Pt 2):925-938
4. Blaisdell FW, Steele M, Alen RE (1978) Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery* 84:822-834
5. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ et al (2002) Contemporary management of acute mesenteric ischemia. Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 35:445-452



6. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR et al (1991) Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 78: 988–995
7. Dormandy JA, Rutherford RB (2000) Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 31:S1–S296
8. Kessel DO, Berridge DC, Robertson I (2004) Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000985
9. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia (1998) Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion—a consensus document. *Am J Cardiol* 81:207–218
10. Ouriel K (2003) Endovascular techniques in the treatment of acute limb ischemia: thrombolytic agents, trials and percutaneous mechanical thrombectomy techniques. *Sem Vasc Surg* 16(4):220–279
11. Bell WR (2002) Present-day thrombolytic therapy: therapeutic agents—pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Rev Cardiovasc Med* 3(Suppl 2):S34–S44
12. Van Breda, Katsen BT, Deuttsch As (1987) Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis. *Radiology* 165:109–111
13. Marder VJ (2009) Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis: potential application of plasmin. *Thromb Res* 123(Suppl 4): S56–S61
14. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA et al (1998) A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 338(16):1105–1111
15. Smalling RW (1997) Pharmacological and clinical impact of the unique molecular structure of a new plasminogen activator. *Eur Heart J* 18(Suppl F):F11–F16
16. Semba CP, Bakal CW, Calis CA et al (2000) Alteplase as an alternative to urokinase. Advisory Panel on Catheter-Directed Thrombolytic Therapy. *J Vasc Intervent Radiol* 11:279–287
17. Semba CP, Sugimoto K, Razavi MK (2001) Alteplase and Tenecteplase: applications in the peripheral circulation. *Tech Vasc Intervent Radiol* 4:99–106
18. Hull JE, Hull MK, Urso JA (2004) Reteplase with or without abciximab for peripheral arterial occlusions: efficacy and adverse events. *J Vasc Interv Radiol* 15:557–564
19. Benenati JF, Shlansky-Goldberg R, Meglin A et al (2001) Thrombolytic and antiplatelet therapy in peripheral vascular disease with the use of reteplase and/or abciximab. The SCVIR Consultant’s Conference; May 22, 2000; Orlando, FL. Society for Cardiovascular and. *J Vasc Interv Radiol* 12:795–805
20. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, Thurlo SR (2003) Thrombolysis of acute peripheral arterial and venous occlusions with tenecteplase and eptifibatid: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 14:729–733
21. Duda SH, Tepe G, Luz O et al (2001) Peripheral artery occlusion: treatment with abciximab plus urokinase versus with urokinase alone—a randomized pilot trial (the PROMPT Study). Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis. *Radiology* 221:689–696
22. Ouriel K, Castaneda F, McNamara T et al (2004) Reteplase monotherapy and reteplase/ abciximab combination therapy in peripheral arterial occlusive disease: results from the RELAX trial. *J Vasc Interv Radiol* 15:229–238
23. Schweizer J, Kirch W, Koch R et al (2003) Use of abciximab and tirofiban in patients with peripheral arterial occlusive disease and arterial thrombosis. *Angiology* 54:155–161
24. Drescher P, Crain MR, Rilling WS (2002) Initial experience with the combination of reteplase and abciximab for thrombolytic therapy in peripheral arterial occlusive disease: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 13:37–43
25. Patel N, Sacks D, Patelet RI et al (2003) SIR reporting standards for the treatment of acute limb ischemia with use of trans luminal removal of arterial thrombus. *J Vasc Interv Radiol* 14:S453–S465
26. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33(Suppl 1):S1–S75
27. Berridge D, Kesel D, Robertson I (2002) Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischemia. *Cochrane Database Syst Rev* CD002784 (1)
28. Walker TG (2009) Acute limb ischemia. *Tech Vasc Intervent Radiol* 12:117–129
29. Vermilion BD, Kimmins SA, Pace WG et al (1983) A review of one hundred forty-seven popliteal artery aneurysms with longterm follow-up. *Surgery* 90:1009–1014
30. Carpenter JP, Barker CF, Roberts B et al (1994) Popliteal artery aneurysms: current management and outcome. *J Vasc Surg* 19: 65–72
31. Dawson I, van Bockel JH, Brand R et al (1991) Popliteal artery aneurysms. Long-term follow-up of aneurysmal disease and results of surgical treatment. *J Vasc Surg* 13:398–407



32. Gardiner GA, Harrington DP, Koltun W, Whittemore A, Mannick JA, Levin DC (1989) Salvage of occluded bypass grafts by means of thrombolysis. *J Vasc Surg* 9:426–431
33. Chester JF, Buckenham TM, Dormandy JA, Taylor RS (1991) Perioperative t-PA thrombolysis. *Lancet* 337:861–862
34. Bosma HW, J ^ rning PJG (1990) Intra-operative arteriography in arterial embolectomy. *Eur J Vasc Surg* 4:469–472
35. Goodman GR, Tersigni S, Li K, Lawrence PF (1993) Thrombolytic therapy in an isolated limb. *Ann Vasc Surg* 7(6):512–520
36. Rajan DK, Patel NH, Valji K et al (2009) Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 20:S208–S218
37. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C et al (1997) Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 26:517–538
38. Graor RA, Comerota A, Douville Y et al (1994) Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 220:251–266
39. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD et al (1996) Results from a prospective randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg* 172: 105–112
40. Camerta A, White JV (1995) Overview of catheter-directed thrombolytic therapy for arterial and graft occlusion. In: Camerta A (ed) *Thrombolytic therapy for peripheral vascular disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 249–252
41. Thomsen HS (2006) European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media. *Eur J Radiol* 60(3):307–313
42. Ouriel K, Veith FJ (1998) Acute lower limb ischemia: determinants of outcome. *Surgery* 124:336–341
43. McNamara TO, Gardner KR, Bomberger RA, Greaser LE (1995) Clinical and angiographic selection factors for thrombolysis as initial therapy for acute lower limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 6(Suppl):36S–47S
44. Shortell CK, Ouriel K (1994) Thrombolysis in acute peripheral arterial occlusion: predictors of immediate success. *Ann Vasc Surg* 8:59–65
45. Sharafudin MJ, Stolpen AH, Dixon BS et al (2000) Percutaneous vascular intervention based on gadolinium-enhanced MR angiography. *J Vasc Interv Radiol* 11:739–746
46. Roh BS, Park KH, Kim EA et al (2002) Prognostic value of CT before thrombolytic therapy in iliofemoral deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 13:71–76
47. Robinson WP, Belkin M (2009) Acute limb ischemia due to popliteal artery aneurysm: a continuing surgical challenge. *Semin Vasc Surg* 22:17–24
48. Ouriel K, Kandarpa K, Schuerr DM et al (1999) Prourokinase versus urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: the PURPOSE trial. *J Vasc Interv Radiol* 10:1083–1091
49. Jivegard L, Holm J, Schersten T et al (1986) Arterial thromboembolectomy: should anti-coagulants be administered? *Acta Chir Scand* 152:493–497
50. Decrinis M, Pilger E, Stark G et al (1993) A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in peripheral arterial occlusive disease: primary and long-term results. *Eur Heart J* 4:297–305
51. Kandarpa K, Aruny J (2002) *Handbook of interventional radiologic procedures*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
52. Berridge DC, Hopkinson BR, Makin GS (1989) Acute lower limb arterial ischemia: a role for continuous oxygen inhalation. *Br J Surg* 76:1021–1023
53. Dudeck O, Teichgraeber U, Podrabsky P et al (2004) A randomized trial assessing the value of ultrasound-guided puncture of the femoral artery for interventional investigations. *Int J Cardiovasc Imag* 20:363–368
54. McNamara TO, Fischer JR (1985) Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. *AJR Am J Roentgenol* 144:769–775
55. Ouriel K, Shortell CK, Azodo MV et al (1994) Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy. *Radiology* 193:561–566
56. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galand RB et al (1997) A prospective randomized trial of high-dose versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischemia. *Br J Surg* 84:646–650
57. Sullivan KL, Gardinger GA, Shapiro MJ et al (1989) Acceleration of thrombolysis with high dose transthorbus blousing technique. *Radiology* 173:805–808
58. Mewissen MW, Minor PL, Beyer GA et al (1990) Symptomatic native arterial occlusions: early experience with “over-the-wire” thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 1:43–47
59. Ward AS, Andaz SK, Bygrave S (1994) Thrombolysis with tissue-plasminogen activator: results with a high-dose transthorbus technique. *J Vasc Surg* 19:503–508



60. Juhan C, Hauptert S, Miltgen G, Girard N et al (1991) A new intraarterial rt-PA dosage regimen in peripheral arterial occlusion: bolus followed by continuous infusion. *Thromb Haemost* 65:635
61. Hess H, Ingrisich H, Mietaschk A et al (1982) Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. *N Engl J Med* 307:1627–1630
62. Traughber PD, Cook PS, Miclos TJ et al (1987) Intra-arterial fibrinolytic therapy for popliteal and tibial artery obstruction: comparison of streptokinase to urokinase. *Am J Roentgenol* 149:443–456
63. Valji K, Bookstein JJ (1992) Pulsed spray thrombolysis accelerates clot dissolution. *Diagn Imag (San Franc)* 13:58–63
64. Bookstein JJ, Valji K, Roberts AC (1994) Pulsed versus conventional thrombolytic infusion techniques. *Radiology* 193: 318–320
65. Bookstein JJ, Valji K (1992) Pulse spray pharmacomechanical thrombolysis: updated clinical and laboratory observations. *Semin Interv Radiol* 9:174–182
66. Kandarpa K, Chopra PS, Arung JE et al (1993) Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusion: prospective randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion. *Radiology* 188:861–867
67. Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC et al (1993) Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an end point for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. *Radiology* 188:389–394
68. Sullivan KL, Gardiner GAJ, Kandarpa K et al (1991) Efficacy of thrombolysis in infrainguinal by-pass grafts. *Circulation* 83(Suppl 2):99–105
69. Clouse ME, Stokes KR, Perry LJ et al (1994) Percutaneous intraarterial thrombolysis: analysis of factors affecting outcome. *J Vasc Interv Radiol* 5:93–100
70. Lye-Quen Hon et al (2009) Vascular closure devices: a comparative overview. *Curr Probl Diagn Radiol* 38(1):33–43
71. Ouriel K, Shortell CK, De Weese JA et al (1994) A comparison of thrombolytic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 19:1021–1030
72. DeMaioribus CA, Mills JL, Fujitani RM et al (1993) A re-evaluation of intraarterial thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 17:888–895
73. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA et al (1996) Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. *J Vasc Surg* 23:64–73
74. Cragg AH, Smith TP, Corson JD et al (1991) Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: initial results of a prospective, randomized clinical trial. *Radiology* 178:681–686
75. Koppensteiner R, Minar E, Ahmadi R et al (1988) Low doses of recombinant human tissue-type plasminogen activator for local thrombolysis in peripheral arteries. *Radiology* 168:877–878
76. Graor RA, Risius B, Young JR et al (1988) Thrombolysis of peripheral arterial bypass grafts: surgical thrombectomy compared with thrombolysis. A preliminary report. *J Vasc Surg* 7: 347–355
77. Swischuk JL, Fox PF, Young K et al (2001) Transcatheter intraarterial infusion of rt-PA for acute lower limb ischemia: results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 12:423–430
78. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galand RB et al (1997) A prospective randomized trial of high dose versus low dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischemia. *Br J Surg* 84:646–650
79. Verstraete M, Hess H, Mahler F et al (1988) Femoro-popliteal artery thrombolysis with intra-arterial infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator—report of a pilot trial. *Eur J Vasc Surg* 2:155–159
80. Castaneda F, Swischuk JL, Li R et al (2002) Declining dose study of reteplase treatment for lower extremity arterial occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 13:1093–1098
81. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP et al (2003) Thrombolysis of acute peripheral arterial and venous occlusions with tenecteplase and eptifibatide: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 14:729–733
82. Adgey J, Ardissino D et al (1999) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Lancet* 354(9180):716–722
83. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW et al (2001) Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 22:2253–2261
84. Melandri G, Vagnarelli F, Calabrese D (2009) Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 5(1):249–256
85. The International Study Group (1990) In-hospital mortality and clinical course of 20, 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 336:71–75



86. The GUSTO Investigators (1993) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:673–682
87. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC (2010) Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001099
88. Jivegard L, Holm J, Schersten T et al (1986) Arterial Thromboembolectomy-Should anti-coagulants be administrated? *Acta Chir Scand* 152:493–497
89. Rath B, Bennett DH (1990) Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after PTCA. *Br Heart J* 63:18–21
90. LeBlang SD, Becker CJ, Benenati JF et al (1992) Low-dose urokinase regimen for the treatment of lower extremity arterial and graft occlusions: experience in 132 cases. *J Vasc Interv Radiol* 3:475–483
91. Valji K (2000) Evolving strategies for thrombolytic therapy of peripheral vascular occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 11:411–420
92. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galland RB et al (1997) Prospective randomized trial of high dose bolus versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia. *Thrombolysis Study Group. Br J Surg* 84:646–650
93. Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T et al (1992) Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomized controlled study. *Eur J Vasc Surg* 6:189–193
94. Weaver Fa, Camerota AJ, Youngblood M et al (1996) Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 24:513–523
95. Cammerota A, Gravett M (2009) Do randomized trials of thrombolysis versus open revascularization still apply to current management: what has changed? *Semin Vasc Surg* 22:41–46
96. McNamara TO, Bomberger RA (1986) Factors affecting initial and six month patency rates after intraarterial thrombolysis with high dose urokinase. *Am J Surg* 152:709–712
97. Durham JD, Rutherford RB (1992) Assessment of long-term efficacy of fibrinolytic therapy in the ischemic extremity. *Semin Intervent Radiol* 9:166–173
98. Elliason JL, Wainess RM, Proctor MC et al (2003) A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. *Ann Surg* 238(3):382–389
99. Kandarpa K (2004) Safety of thrombolytic therapy with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator for peripheral arterial occlusion: a comprehensive compilation of published work. *J Endovasc Ther* 11(4):436–446
100. Starck EE, McDermott JC, Turnipseed WD et al (1985) Percutaneous aspiration thrombectomy. *Radiology* 156:61–66
101. Sniderman KW, Bodner L, Saddekni S et al (1984) Percutaneous embolectomy by transcatheter aspiration. Work in progress. *Radiology* 150:357–361
102. Wagner HJ, Starck EE (1992) Acute embolic occlusions of the infrainguinal arteries: percutaneous aspiration embolectomy in 102 patients. *Radiology* 182:403–407
103. Wagner HJ, Starck EE, Reuter P (1994) Long-term results of percutaneous aspiration embolectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 17:241–246
104. Sniderman KW, Bodner L, Saddekni S et al (1984) Percutaneous embolectomy by transcatheter aspiration. Work in progress. *Radiology* 150:357–361
105. Zehnder T, Birrer M, Do DD et al (2000) Percutaneous catheter thrombus aspiration for acute or subacute arterial occlusion of the legs: how much thrombolysis is needed? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20:41–46
106. Rilinger N, Lutz P, Haerberle HJ, Tomczak R, Liewald F, Orend KH, Pfeifer T, Friedrich JM (1994) Percutaneous aspiration thromboembolectomy in the treatment of acute occlusion of the lower leg arteries. *Aktuelle Radiol* 4(5):253–255
107. Cleveland TJ, Cumberland DC, Gaines PA (1994) Percutaneous aspiration thromboembolectomy to manage the embolic complications of angioplasty and as an adjunct to thrombolysis. *Radiology* 49:549–552
108. Vorwerk D (2006) Mechanical thrombectomy is an alternative way to go: The European Experience Commentary on: Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:7–10
109. Kasirajan K, Haskal ZJ, Ouriel K (2003) The use of mechanical thrombectomy devices in the management of acute peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 12:405–411
110. Lajvardi A, Trerotola SO, Strandberg et al (1995) Evaluation of venous injury caused by a percutaneous mechanical thrombectomy device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 18:172–178



111. Castaneda F, Smouse HB, Swischuk JL et al (2000) Pharmacological thrombolysis with use of the brush catheter in canine thrombosed femoropopliteal arterial PTFE bypass grafts. *J Vasc Interv Radiol* 11:503–508
112. Gorich J, Rilinger N, Sokiranski R et al (1998) Mechanical thrombolysis of acute occlusion of both the superficial and deep femoral arteries using a thrombectomy device. *AJR Am J Roentgenol* 170:1177–1180
113. Tadavarthy SM, Murray PD, Inampudi S et al (1994) Mechanical thrombectomy with the Amplatz device: human experience. *J Vasc Interv Radiol* 5:715–724
114. Uflacker R (1997) Mechanical thrombectomy in acute and subacute thrombosis with use of the Amplatz device: arterial and venous applications. *J Vasc Interv Radiol* 8:923–932
115. Grimm J, Jahnke T, Muhle C et al (2003) Influence of thrombus age on the mechanical thrombectomy efficacy of the Amplatz thrombectomy device in vitro. *Cardiovasc Intervent Radiol* 26(3):265–268
116. Schmitt HE, Jaeger KA, Jacob AL, Mohr H, Labs KH, Steinbrich W (1999) A New Rotational Thrombectomy Catheter: System Design and First Clinical Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22:504–509
117. Duc SR, Schoch E, Pfyffer M, Jenelten R et al (2005) Recanalization of acute and subacute femoropopliteal artery occlusions with the Rotarex catheter: one-year follow-up, single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28(5):603–610
118. Stanek F, Ouhרבkova R, Prochazka D (2010) Mechanical thrombectomy using the Rotarex catheter—safe and effective method in the treatment of peripheral arterial thromboembolic occlusions. *VASA* 39(4):334–340
119. Van Ommen VG, van der Veen FH, Geskes GG et al (1996) Comparison of arterial wall reaction after passage of the Hydrolyser device versus a thrombectomy balloon in an animal model. *J Vasc Interv Radiol* 7:451–454
120. Bucker A, Schmitz-Rode T, Vorwerk D, Gunther R (1996) Comparative in vitro study of two percutaneous hydrodynamic thrombectomy systems. *J Vasc Interv Radiol* 7:445–449
121. Reekers JA, Kromhout JG, Spithoven HG et al (1996) Arterial thrombosis below the inguinal ligament: percutaneous treatment with a thrombosuction catheter. *Radiology* 198:49–53
122. Wagner HJ, Müller-Hulsbeck S, Pitton MB, Weiss W, Wess M (1997) Rapid thrombectomy with a hydrodynamic catheter: results from a prospective, multicenter trial. *Radiology* 205:675–681
123. Silva JA, Ramee SR, Collins TJ et al (1998) Rheolytic thrombectomy in the treatment of acute limb-threatening ischemia: Immediate results and six-month follow-up of the multi center AngioJet registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 45:386–393
124. Kasirajan K, Beavers FP, Clair DG et al (2001) Rheolytic thrombectomy in the management of acute and subacute limb threatening ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 12:413–420
125. Sharafuddin MJ, Hicks ME, Jennson ML et al (1997) Rheolytic thrombectomy with the Angiojet-F105 catheter: preclinical evaluation of safety. *J Vasc Interv Radiol* 8:939–945
126. Hopfner W, Vicol C, Bohndorf K, Loeprecht H (1999) Shredding embolectomy thrombectomy catheter for treatment of acute lower-limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 13:426–435
127. Gardiner GA, Meyerovitz NF, Stokes KR et al (1986) Complications of transluminal angioplasty. *Radiology* 159:201–208
128. Baglin TP (2001) Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Pathol* 51:272–274
129. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller H (2005) Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 353:1028–1040
130. Risius B, Graor RA, Geisinger MA et al (1986) Recombinant human tissue-type plasminogen activator for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *Radiology* 160:183–188
131. Dormandy J, Heeck L, Vig S (1999) Acute limb ischemia. *Sem Vasc Surg* 12:148–153
132. Müller-Hulsbeck S, Kalinowski M, Heller M et al (2000) Rheolytic hydrodynamic thrombectomy for percutaneous treatment of acutely occluded infra-aortic native arteries and bypass grafts: midterm follow-up results. *Invest Radiol* 35:131–140.