



## Linee guida per il miglioramento della qualità nel trattamento endovascolare mediante stenting della patologia arteriosa dei distretti sottoinguinale (femoro-popliteo e sottopopliteo )

Da: Quality Improvement Guidelines for Stenting in Infringuinal Arterial Disease. Tsetis D and Belli AM. Quality Improvement Guidelines CIRSE. [www.cirse.org](http://www.cirse.org)

Traduzione italiana a cura del Dott.ssa Daniela Gabrielli e Dott. Francesco Tagliatela; revisione a cura della Dott.ssa Rita Golfieri.

### Introduzione

L'arteria femorale superficiale (Superficial femoral artery, SFA) è una comune sede di localizzazione della malattia aterosclerotica periferica [1]. Le lesioni sono in genere lunghe e la manifestazione clinica è varia. Gli approcci terapeutici invasivi (rivascolarizzazione percutanea o chirurgica) dovrebbero essere riservati a pazienti con claudicatio invalidante lo stile di vita, dolore a riposo o mancata guarigione delle ulcere ischemiche e cancrena [2].

I pazienti con patologia occlusiva del distretto popliteo e sottogenicolato spesso presentano una pericolosa ischemia d'arto. Questi pazienti sono solitamente anziani e con diverse condizioni di comorbidità, come diabete e malattia coronarica che aumentano il rischio chirurgico.

L'angioplastica percutanea (PTA) è da considerare, in prima battuta, l'approccio terapeutico di scelta in pazienti affetti da claudicatio invalidante e stenosi/occlusione femoro-poplitea, in quanto ha una bassa mortalità e morbilità e ridotta ospedalizzazione [3]. La PTA, nel distretto sotto-popliteo, è riservata a pazienti con ischemia critica, anche se alcuni recenti studi condotti sulla PTA delle arterie tibiali hanno incluso anche pazienti con grave claudicatio [4-6]. Solo il 20-30% dei pazienti con patologia dei vasi di gamba presentano quella che viene considerata tradizionalmente un' "anatomia ottimale" per la rivascolarizzazione percutanea (ad es. lesione focale con un buon run-off distale) [7,8]. La maggior parte dei pazienti presenta una grave ed estesa malattia dei tre vasi. Anche in questi casi l'approccio percutaneo è fattibile e permette di ottenere "flusso diretto" al piede di almeno un vaso di gamba, sufficiente per il salvataggio d'arto nella maggioranza dei pazienti [9]. A favore della PTA come trattamento di prima scelta c'è che il fallimento della stessa che raramente preclude l'opzione chirurgica. Le opzioni chirurgiche di bypass femoro-distale sono tecnicamente impegnative e associate ad un tasso di mortalità perioperatoria del 1.8-6% [10,11]. Il "Trans-Atlantic Intersociety Consensus" (TASC) raccomanda che, quando due tecniche presentano vantaggi equivalenti a breve e lungo termine, si debba usare per prima la tecnica con il minor tasso di morbilità e mortalità [12].

Sebbene la PTA sia una tecnica efficace nel trattamento delle occlusioni arteriose del distretto sottoinguinale, vi è un sottogruppo di pazienti con stenosi non concentriche, calcifiche e lunghe, e con occlusioni, in cui i risultati della PTA sono scarsi ed il trattamento con stenting può avere un ruolo [13-17].

### Classificazioni delle lesioni ed opzioni terapeutiche

Il TASC, sulla gestione della malattia arteriosa periferica (PAD), [12] affronta la questione in merito alla scelta tra la terapia endovascolare e chirurgica, per specifici tipi di lesioni, in termini di complessità ed estensione. Ciò si basa sul fatto che tali parametri sono importanti nel determinare risultati clinici della procedura di rivascolarizzazione, a breve ed a lungo termine. Le lesioni sono classificate in quattro gruppi (vedi tabelle 1 e 2).

L'approccio endovascolare è indicato per lesioni tipo A, ed il by-pass chirurgico è il trattamento di scelta per lesioni tipo D. Tra questi due gruppi ci sono le lesioni tipo B e C, che sono considerate approcciabili con entrambi le tecniche, perché non vi sono evidenze cliniche sufficienti per formulare indicazioni definitive. Attualmente, il trattamento endovascolare è più comunemente utilizzato per lesioni di tipo B, ed il trattamento chirurgico più comunemente utilizzato per lesioni di tipo C. Inoltre, la presenza di comorbidità e le competenze degli operatori sono da considerarsi come fattore aggiuntivo nella valutazione del tipo di approccio al trattamento di pazienti con lesioni di tipo B e C. I pazienti con patologia femoro-poplitea e/o malattia sottopoplitea hanno una più alta incidenza di malattia coronarica rispetto a tutti i pazienti con Arteriopatia periferica (PAD) sintomatica [18-21]. Poiché la PTA è una procedura a basso rischio, potrebbe essere proposta come prima opzione di trattamento invasivo in tutti questi pazienti, non precludendo un successivo by-pass chirurgico, ed allo stesso tempo permette di conservare la vena safena per futuri interventi chirurgici di bypass coronarici o degli arti inferiori [1]. La classificazione morfologica delle lesioni femoro-poplitee e sottopoplitee è mostrata rispettivamente nelle tabelle 1 e 2.

### TABELLA 1-Classificazione morfologica delle lesioni femoro-poplitee

TIPO A: Stenosi singola fino a 3 cm di lunghezza, non all'origine della SFA o dell'arteria poplitea distale

TIPO B:



- Stenosi singola o occlusione fino a 10 cm di lunghezza che non coinvolge l'arteria poplitea distale
- Stenosi marcatamente calcifiche fino a 3 cm
- Lesioni multiple ciascuna inferiore ai 3 cm di lunghezza (stenosi e occlusioni).
- Lesioni singole o multiple in assenza di run-off tibiale per migliorare l'in-flow per bypass chirurgico distale.

TIPO C: Singola stenosi o occlusione > 10 cm di lunghezza; multiple stenosi o occlusioni, ciascuna di 3-5 cm di lunghezza, in presenza o meno di grossolane calcificazioni.

TIPO D: Completa occlusione dell'arteria femorale comune e/o completa occlusione dell'arteria femorale superficiale o occlusione completa dell'arteria poplitea e della triforcazione al tratto prossimale.

#### **TABELLA 2-Classificazione morfologica delle lesioni sottopoplitee**

TIPO A: Stenosi singole più brevi di 1 cm delle arterie tibiali e peroneale

TIPO B:

- Stenosi focali multiple dei vasi tibiali e peroneali, ciascuna più breve di 1 cm di lunghezza.
- Uno o due stenosi focali, che si estendono per meno di 1 cm, a livello della triforcazione tibiale.
- Breve stenosi tibiale o peroneale in associazione a PTA femoro-poplitea.

TIPO C: Stenosi di 1-4 cm di lunghezza.

TIPO D:

- Occlusioni tibiali e peroneali estese per più di 2 cm circa
- Vasi tibiali e peroneali diffusamente compromessi

#### **Aspetti tecnici della procedura di stenting e selezione dello stent**

Per lesioni femoro-poplitee del tratto medio e distale si può usare un approccio anterogrado omolaterale, e per lesioni del terzo prossimale dell'arteria femorale superficiale si può eseguire o un approccio retrogrado controlaterale o un approccio retrogrado omolaterale trans-popliteo [22,23]. Per il posizionamento di stent oltre la biforcazione aortica si possono utilizzare in genere introduttori da 6 o 7 Fr e cateteri lunghi e con estremità distale preformata.

Le lunghezze degli attuali stent sono generalmente troppo ridotte per malattia estesa, perciò essi vengono posizionati a livello della stenosi residua dopo PTA della sede dell'occlusione residua. Diversi stent possono essere posizionati in sequenza fino a raggiungere la completa pervietà del vaso [22,24].

La misura degli stent utilizzati è un millimetro più grande del vaso di riferimento e possono essere utilizzati sia stent auto-espandibili che premontati. Gli stent auto-espandibili dovrebbero essere evitati in siti in cui potrebbero essere compressi da forze esterne. La post-dilatazione dello stent dopo il suo posizionamento per fissare la struttura metallica nella parete del vaso è importante per tutti i tipi di stent.

Stent premontati in acciaio mantengono la loro forza radiale e vanno incontro ad una minima riduzione al momento del rilascio, permettendo un preciso posizionamento [2]. Tuttavia esiste un rischio di compressione esterna a livello del canale degli adduttori [25]. Gli stent premontati in Tantalio sono più flessibili e forse più resistenti alla compressione [24,26], ma si accorciano di circa il 10% dopo completa dilatazione [2]. Si ipotizza che uno stent premontato possa causare minore stress a livello della parete vasale rispetto ad uno stent auto-espandibile [27].

Il Wallstent (Meditech, Boston Scientific, Boston, MA) è stato il primo stent auto-espandibile utilizzato nella regione femoro-poplitea. Esso è composto da una lega a base di cobalto, è molto flessibile e disponibile in varie lunghezze, permettendo il posizionamento di un unico stent per trattare una lesione estesa e diffusa [28-32]. Gli svantaggi includono lo scivolamento dello stent durante il suo rilascio, rendendo il posizionamento preciso più difficile e con un'adesione alla parete del vaso non ottimale.

Gli stent auto-espandibili in Nitinol hanno diverse caratteristiche favorevoli per il loro utilizzo nel distretto femoro-popliteo. L'espansione radiale si verifica con il riscaldamento dello stent in arteria, e per un aumento da 10 a 20 volte superiore del Nitinol rispetto ai tradizionali stent in acciaio, questo tipo di stent raggiunge il suo diametro nominale una volta rilasciato in assenza di un significativo cambiamento di posizione [33].

Un altro importante vantaggio degli stent in Nitinol è la loro resistenza alla deformazione esterna che permette il loro posizionamento in aree di flessione (es. tratto distale dell'arteria femorale superficiale e dell'arteria poplitea). Infine, il nitinol è più stabile e meno soggetto a corrosione della componente in acciaio. È meno soggetto a sollecitazioni legate a stress meccanici e, in corso di esame RM, non causa gli artefatti da suscettività magnetica degli stent in acciaio.

#### **Il problema della restenosi intra-stent**

L'iperplasia intinale (intimal hyperplasia, IH) rappresenta il principale limite nell'utilizzo dello stent. Essa contribuisce

a un alto tasso di restenosi, specialmente in caso di stenosi o occlusioni segmentarie lunghe o quando vengono posizionati più stent [2,34]. Il danno vascolare dopo la dilatazione intraluminale provoca una cascata di eventi complessi, che non sono ancora pienamente compresi. L'iperplasia intimale più marcata dopo il posizionamento di stent rispetto alla sola PTA è probabilmente correlata ad una costante pressione da parte dello stent sulla parete del vaso; è noto da studi precedenti che l'aumento progressivo dell'iperplasia intimale è strettamente correlato con una maggiore gravità del danno vascolare, soprattutto se sono danneggiate l'endotelio e la lamina elastica interna [35,36]. È difficile correlare la conformazione geometrica dello stent con il grado di sovradistensione arteriosa indotta dallo stent. Tuttavia, sembra che la struttura e la conformazione della superficie dello stent abbiano un ruolo significativo nell'adesione del trombo, con conseguenti effetti sull'estensione dell'iperplasia intimale [22,37]. Studi condotti su animali hanno dimostrato che il flusso lento nella zona di posizionamento dello stent favorisce la deposizione di grandi quantità di trombo e successivamente l'iperplasia intimale [38,39]. Poiché questo strato di apposizione trombotica tende a ridurre il lume in modo più evidente nelle piccole arterie, Palmaz suggerì che la superficie metallica dello stent destinato all'uso in arterie di calibro minore dovesse essere ridotta al minimo da miglioramenti della struttura delle maglie [40]. Sapoval et al. hanno scoperto che l'iperplasia intimale e la restenosi intrastent erano più frequenti nel trattamento di arterie femorali superficiali di diametro inferiore a 5 mm, che in vasi con calibro uguale o superiore a 5 mm [31]. Un altro studio ha rilevato che il tasso di restenosi intrastent aumenta del 4% nel tratto prossimale dell'arteria femorale superficiale, 10% nella sua porzione media e supera il 18% nel suo tratto distale [34].

L'utilizzo di stent ricoperti può potenzialmente ridurre la crescita dell'apposizione trombotica a livello del sito di trattamento e di conseguenza migliorare la pervietà dello stent. La dimensione dei pori del materiale di rivestimento influisce sul processo di guarigione: la dimensione dei pori di 60-90 micron è considerata ottimale ai fini terapeutici dello stent ricoperto [41]. Il ruolo degli stent ricoperti in Dacron e PTFE è stato studiato nel distretto femoro-popliteo [42,43].

L'inibizione dell'iperplasia intimale da terapia farmacologica locale è un'altra opzione terapeutica analizzata. L'uso di stent come sistemi di trasporto del farmaco permette di raggiungere potenzialmente elevate concentrazioni locali di farmaco per un periodo di tempo più lungo, senza tossicità sistemica. Uno stent in Nitinol auto-espandibile (SMART Nitinol Self-expanding Stent, Cordis) rivestito con un polimero impregnato di Sirolimus (rapamicina) - un macrolide lipofilico con attività antibiotica immunosoppressiva è il primo stent a rilascio di farmaco ad essere stato studiato nell'occlusione femorale (studio SIROCCO) [44].

La brachiterapia endovascolare (Endovascular brachytherapy, EB) è un'altra opzione terapeutica valutata per ridurre la restenosi [45]. L'etichettatura avventiziale e l'immunoistochimica hanno suggerito l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce nella tonaca avventizia e gli effetti favorevoli sul rimodellamento vasale come meccanismi con cui le radiazioni riducono la restenosi del lume arterioso [45]. Le radiazioni possono essere gamma o beta. Gli stent radioattivi 32P (beta) sono stati finora studiati solo nelle arterie coronarie; le restenosi a livello dei margini dello stent in assenza di stenosi intraluminali ("a caramella") rappresentano un importante inconveniente di questi device ed è attribuibile ad un danno del pallone e ad una bassa dose di radiazioni ai margini dello stent.

### **Risultati comparativi stenting femoro-popliteo/PTA**

Ci sono diversi fattori che influenzano i risultati a lungo termine della PTA femoro-poplitea. Un modello di regressione Cox-multipla in tre studi [14-16], ha evidenziato le seguenti variabili da associare ad un favorevole outcome: claudicatio; pazienti non diabetici; lesioni brevi prossimali; stenosi; buon run-off distale; mancanza di stenosi residue al controllo angiografico post-PTA; e un miglioramento dell'indice ABI da > 0.1.

Il fattore più consistente ed importante determinante il successo clinico a lungo termine negli studi in merito al trattamento di PTA femoro-popliteo è lo stato del run-off sottogenicolare.

Il tasso di pervietà primaria post-PTA femoro-poplitea è del 47-86% a 1 anno, 42-60% a 3 anni, e 41- 58% a 5 anni [13-17, 48-50].

Il tasso di pervietà primaria post-stenting femoro-popliteo è del 22-86% a 1 anno, e 18-72% a 3 anni [2,24,25, 28-32, 34,51-54]. I risultati ottenuti comprendono range più ampi ma sono comunque molto simili a quelli della PTA. Lammer ha valutato la media dei tassi pubblicati di pervietà a lungo termine dopo stenting delle stenosi ed occlusioni femoro-poplitee in 585 pazienti (600 arti, l'80% claudicanti) e ha rilevato che la pervietà è del 67% e del 58% ad 1 e 3 anni, rispettivamente [22].

Ci sono relativamente pochi studi randomizzati di confronto tra PTA e stenting nel distretto femoro-popliteo. Cejna et al. [55] hanno randomizzato 154 occlusioni con estensione fino a 5 cm di lunghezza trattati con PTA (n = 77) o trattati con PTA e stent di Palmaz (n = 77). Il successo tecnico iniziale è stato migliore per i pazienti trattati con stenting (84% PTA vs. 99% stenting), ma i risultati a lungo termine non mostrano differenze significative rispetto al solo trattamento con PTA (i tassi di pervietà primaria cumulativa a 12 e 24 mesi sono stati del 64% e 53% rispettivamente per la PTA vs. 63% e 58% rispettivamente per lo stenting). Altri due piccoli studi randomizzati [56, 57] non hanno mostrato differenze significative nei tassi di pervietà primaria o secondaria tra PTA e stenting utilizzando lo stent di Palmaz. Do et al. hanno eseguito uno studio comparativo non-randomizzato di confronto PTA vs Wallstent. La pervietà primaria



ad 1 anno in base alla clinica e all'indice ABI non è stata differente tra PTA e stenting (65% vs 59% rispettivamente) [30]. Non sono state dimostrate differenze nelle restenosi o occlusioni intra-stent tra i device non ricoperti, attualmente disponibili in commercio.

Un recente studio prospettico effettuato utilizzando lo stent ricoperto Haemobahn per il trattamento di lesioni segmentarie lunghe del distretto femoro-popliteo (media 10.9 cm) ha mostrato un tasso di pervietà primaria per stenosi ed occlusioni del 78.4% e del 74.1% a 12 e 24 mesi, rispettivamente [43]. La pervietà primaria ottenuta è stata dell'82.4% a 12 mesi e 80.3% a 24 mesi. La pervietà secondaria a 12 e 24 mesi è stata dell'88.3% e 83.2% rispettivamente. È interessante notare che tutti i casi di riocclusione erano associati alla progressione della placca e alla formazione dell'iperplasia intimale nell'arteria nativa adiacente allo stent-graft, mentre l'iperplasia intimale all'interno del device non è stato rilevato in nessuno caso. Tutti i pazienti avevano un minimo di due vasi di gamba pervi. Nella fase 1 di un trial prospettico multicentrico è stata riportata una pervietà primaria e secondaria, a 12 mesi, del 78.7% +/- 4.7 e del 93.4% +/- 2.9 rispettivamente in lesioni femoro-poplitee lunghe [58].

Gli studi riguardanti l'utilizzo di stent a rilascio di farmaco nel distretto femoro-popliteo sono ancora in fase iniziale. Duda et al. hanno recentemente riportato i risultati a 18 mesi del trial SIROCCO che ha documentato l'assenza di restenosi nel gruppo di pazienti trattati con stent a lento rilascio di Sirolimus (rapamicina) e tassi di restenosi pari al 33% e 30% nel gruppo di pazienti trattati con stent a rapido rilascio di farmaco e nel gruppo di pazienti trattati con stent non a rilascio di farmaco, rispettivamente [59]. Anche altri agenti a rilascio come paclitaxel e desametasone possono essere efficaci.

Il ruolo della brachiterapia e degli stent radioattivi è stato più ampiamente studiato nella circolazione coronarica rispetto al sistema arterioso periferico ed in letteratura ci sono pochi studi con numeri significativi di pazienti. Nello studio del gruppo di Vienna [60] è stato valutato il trattamento brachiterapico effettuato con Iridium-192 ad alte dosi dopo stenting periferico, in 33 pazienti con lesioni ostruttive lunghe segmentarie (lunghezza media di 17 cm). Solo il 12% delle arterie trattate presentava restenosi intra-stent da iperplasia intimale, ma c'era un'alta incidenza (21%) di occlusioni trombotiche, verificatesi tra 3.5 e 6 mesi dopo la procedura e che hanno richiesto un trattamento trombolitico. Questo può essere evitato con la somministrazione di farmaci antiaggreganti, come il clopidogrel.

### **Risultati stenting infra-popliteo vs PTA**

La PTA sottopoplitea è attualmente riservata a pazienti affetti da ischemia critica d'arto. La maggior parte di questi pazienti sono anziani con multiple comorbidità e il successo clinico è più importante della pervietà angiografica a lungo termine, perché una volta ottenuta la guarigione, i circoli collaterali possono essere sufficienti a preservare l'integrità dei tessuti in assenza di ulteriori lesioni [61]. La pervietà primaria della PTA varia tra il 40% e 81% ad un anno [62-64] e possono arrivare fino al 78% a 2 anni [65].

Tuttavia, il tasso di salvataggio d'arto è più alto, con un tasso di incidenza compreso tra 77% e 89% ad un anno [62-66]. Fattori predittivi che abbassano il tasso di salvataggio dell'arto sono la presenza di diabete e di insufficienza renale [62,67].

Gli unici dati pubblicati sul trattamento con stenting del distretto sottopopliteo sono di Rand et al. [68] che hanno iniziato uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico per confrontare lo stent rivestito di Carbonio turbostatico (Carbostent, coronary stent system, Sorin) con PTA in 34 pazienti con stenosi severe del distretto infrapopliteo. I risultati preliminari mostrano un tasso di pervietà a 3 mesi del 75% per Carbostent vs 73.7% per PTA e un tasso di pervietà a 6 mesi del 66.7% per Carbostent vs 57.3% per PTA, rispettivamente.

### **Complicanze dello stenting sottoinguinale**

La maggior parte delle complicanze derivano da un aumento non previsto del livello di cure, ospedalizzazione prolungata, danni permanenti o la morte. La media ponderata di complicanze maggiori per lo stenting femoro-popliteo rispetto alla PTA è del 7.3% (0-17%) rispetto al 4.3% (2.4-6.3%) [3, 13-17, 24, 28-32, 34, 48-49, 52-54, 69]. La maggior parte delle complicanze sono comunemente dovute a problemi nel sito di puntura, es. ematomi, pseudoaneurismi e occlusioni tromboemboliche.

Per i pazienti trattati con stent e stent-graft sottoinguinali si consiglia di instaurare terapia anticoagulante a piena dose per prevenire la trombosi acuta del segmento arterioso sottoposto a stenting, che può verificarsi fino al 25% dei casi entro il primo mese di trattamento [28, 42, 70]. L'eparina in una dose di 3.000-5.000 unità è di solito somministrata per via intrarteriosa una volta posizionato l'introduttore. Dati di evidenza clinica in merito alla circolazione coronarica consigliano l'instaurarsi di una terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare per 2-14 giorni, e una combinazione di acido acetilsalicilico (50-350 mg al giorno) con clopidogrel (dose iniziale di 300 mg seguita da 75 mg al giorno) [71-74]. Tuttavia, l'uso più frequente della terapia anticoagulante e antiaggregante durante e dopo il posizionamento di stent nei vasi sottoinguinali predisporrà ad un più alto tasso di complicanze nel sito di accesso [12]. White et al. [53] hanno dimostrato che per lesioni brevi trattate con stenting, non è necessaria una terapia anticoagulante a lungo termine.



La sindrome post-posizionamento con febbre e dolore locale, complica il rilascio di stent-graft in ePTFE fino al 5.8% [43] e di stent-graft in Dacron fino al 40% dei pazienti [42]. Le infezioni stent-correlate sono una rara, ma importante complicanza delle procedure endovascolari [75-77]. Fattori predisponenti comprendono la prolungata (>24 ore) o ripetuta cateterizzazione [78-80]. L'utilizzo di materiale sterile è mandatorio, ma non vi è alcuna indicazione o evidenza clinica nell'utilizzo di terapia antibiotica profilattica.

### Raccomandazione per lo stenting sottoinguinale

1. Non ci sono attualmente dati sufficienti per raccomandare il posizionamento di stent nel distretto femoro-popliteo o a livello delle arterie tibiali, come approccio primario per il trattamento della patologia vascolare del distretto sottoinguinale sintomatica.
2. Non ci sono dati sufficienti per sostenere l'uso di stent nelle restenosi dopo PTA.
3. Gli stent sono indicati in presenza di risultato non ottimale dopo PTA dovuto al ritorno elastico dell'arteria (elastic recoil) o a dissezioni limitanti il flusso che non rispondono alla dilatazione prolungata del pallone (2-5 min) e che può rappresentare una minaccia per l'occlusione arteriosa.
4. La scelta dello stent può dipendere dalla sede e lunghezza della lesione ma per il resto non ci sono dati per sostenere l'uso di un particolare modello di stent e, ancora, non vi sono prove sufficienti per giustificare l'uso di routine di stent ricoperti o a rilascio di farmaco.
5. Non ci sono evidenze cliniche e univoco consenso per fornire indicazioni su l'uso di routine della profilassi antibiotica.

### Bibliografia

1. Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral arterial disease. Role of percutaneous revascularization. *Circulation* 1993; 88: 1534-1557.
2. Gray BH, Olin JW. Limitations of percutaneous transluminal angioplasty with stenting for femoropopliteal arterial occlusive disease. *Semin Vasc Surg* 1997; 10: 8-16.
3. Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, et al. Revascularization for femoropopliteal disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995; 274: 165-171.
4. Flueckiger F, Lammer J, Klein GE, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of crural arteries. *Acta Radiol* 1992; 3:152-155.
5. Bull PG, Mendel H, Hold M, et al. Distal popliteal and tibioperoneal transluminal angioplasty: long-term follow-up. *JVIR* 1992; 3:45-3.
6. Wagner HJ, Starck EE, McDermott JC. Infrapopliteal percutaneous transluminal revascularization: results of a prospective study on 148 patients. *J Intervent Radiol* 1993; 8: 81-90.
7. Schwarten DE, Cutcliff WB. Arterial occlusive disease below the knee: treatment with percutaneous transluminal angioplasty performed with low-profile catheters and steerable guide wires. *Radiology* 1988; 169: 71-74.
8. Bakal CW, Cynamon J, Sprayregen S. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty: what we know. *Radiology* 1996; 200:36-43.
9. Bakal CW, Sprayregen S, Scheinbaum K, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the infrapopliteal arteries: results in 53 patients. *AJR* 1990; 154: 171-174.
10. Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995; 21:375-384.
11. Nehler MR, Moneta GL, Edwards JM, et al. Surgery for chronic lower extremity ischemia in patients eighty or more years of age: Operative results and assessment of postoperative independence. *J Vasc Surg* 1993; 18: 18-26.
12. TASC (2000). Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) document on management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 31: S1-S296.
13. Jeans WD, Armstrong S, Cole SEA, et al. Fate of patients undergoing transluminal angioplasty for lower-limb ischemia. *Radiology* 1990; 177: 559-564.
14. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty: factors influencing long-term success. *Circulation* 1991; 83 (suppl 2): I70-I80.
15. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992; 183: 767-771.
16. Matsi PJ, Manninen HI, Vanninen RL, et al. Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3 years follow up. *Radiology* 1994; 191: 727-733.
17. Murray JG, Apthorp LA, Wilkins RA. Long-segment (>10cm) femoropopliteal angioplasty: improved technical success and long-term patency. *Radiology* 1995; 195: 158-162.
18. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall study. *Circulation* 1990; 82: 1925-1931.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386.
20. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, et al. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993; 270: 487-489.
21. Applegate WB. Ankle/arm blood pressure index: a useful test for clinical practice? *JAMA* 1993; 270: 497-498.
22. Lammer J. Femoropopliteal artery obstructions: From the balloon to the stent-graft. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24:73-83.



23. Yilmaz S, Sindel T, Ceken K, et al. Subintimal recanalization of long superficial femoral artery occlusions through the retrograde popliteal approach. *Cardiovasc Interv Radiol* 2001; 24: 154-160.
24. Strecker EPS, Boos IBL, Gottmann D. Femoropopliteal artery stent-placement: Evaluation of long-term success. *Radiology* 1997; 205:375-383.
25. Rosenfield K, Schainfield R, Pieczek A, et al. Restenosis of endovascular stents from stent compression. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 328-338.
26. Strecker EPK, Boos IBL, Gottmann D, et al. Popliteal artery stenting using flexible tantalum stents. *Cardiovasc Interv Radiol* 2001; 24: 168-175.
27. Shapiro MJ, Levin DC. Percutaneous femoropopliteal graft placement: is this the next step? *Radiology* 1993; 187: 618-619.
28. Rousseau HP, Raillat CR, Joffre FG, et al. Treatment of femoropopliteal stenoses by means of self-expandable endoprostheses: Midterm results. *Radiology* 1989; 172:961-964.
29. Zollkofer CL, Antonucci F, Pfyffer M, et al. Arterial stent placement with use of the Wallstent: Midterm results of clinical experience. *Radiology* 1991; 179: 449-456.
30. Do-Dai-Do, Triller J, Walpoth BH, et al. A comparison study of self-expandable stents vs balloon angioplasty alone in femoropopliteal artery occlusions. *Cardiovasc Interv Radiol* 1992; 15:306-312.
31. Sapoval MR, Long AL, Raynaud AC, et al. Femoropopliteal stent placement: Long term results. *Radiology* 1992; 184:833-839.
32. Martin FC, Katzen BT, Benetati JF, et al. Multicenter trial of the Wallstent in the iliac and femoral arteries. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:843-849.
33. Stainken B. Peripheral vascular stents and covered stents: Trials and new approvals. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12 (suppl): 77-78.
34. Henry M, Amor M, Ethevenot G, et al. Palmaz stent placement in iliac and femoropopliteal arteries: primary and secondary patency in 310 patients with 2-4-year follow-up. *Radiology* 1995; 197: 167-174.
35. Sullivan TM, Ainsworth SD, Lana EM, et al. Effect of endovascular stent study geometry on vascular injury, myointimal hyperplasia and restenosis. *J Vasc Surg* 2002; 36:143-149.
36. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: Results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:267-274.
37. Duda SH, Bosiers M, Pusich B, et al. Endovascular treatment of peripheral artery disease with expanded PTFE-covered nitinol stents: interim analysis from a prospective controlled study. *Cardiovasc Interv Radiol* 2002; 25:413-418.
38. Kauffmann GW, et al. Four years' experience with a balloon-expandable endoprosthesis: experimental and clinical application. *Radiologie* 1991; 31: 202-9.
39. Richter GM, Palmaz JC, Noeldge G, et al. Relationship between blood flow, thrombus, and neointima in stents. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 598-604.
40. Palmaz JC. Balloon expandable intravascular stent. *Am J Roentgenol* 1988; 150: 1263-9.
41. Golden MA, Hanson SR, Kirkman TR, et al. Healing of polytetrafluoroethylene arterial grafts is influenced by graft porosity. *J Vasc Surg* 1990; 11: 838-845.
42. Ahmadi R, Schillinger M, Maca T, et al. Femoropopliteal arteries: Immediate and long-term results with a Dacron-covered stent-graft. *Radiology* 2002; 223: 345-350.
43. Jahnke T, Andersen R, Muller-Hulsbeck S, et al. Hemobahn stent-grafts for treatment of femoropopliteal arterial obstructions: Midterm results of a prospective trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:41-55.
44. Duda SH, Pusich B, Richter G, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease. *Circulation* 2002; 106:1505-9.
45. Waksman R. Local catheter-based intracoronary radiation therapy for restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 14: 78 (3A): 23-8.
46. Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, et al. Pure b-particle – emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. *Circulation* 1996; 93: 641-645.
47. Albiero R, Mario C, van der Giessen WJ, et al. Procedural results and 30-day clinical outcome after implantation of b-particle emitting radioactive stents in human coronary arteries. *Eur Heart J* 1998; 19: 457.
48. Gallino A, Mahler F, Probst P, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5-year follow-up. *Circulation* 1984;70 (4): 619-623.
49. Krepel VM, van Andel GJ, van Erp, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long-term results. *Radiology* 1985; 156(2): 325-328.
50. Hunink MG, Donaldson MC, Meyerovitz MF, et al. Risks and benefits of femoropopliteal percutaneous balloon angioplasty. *J Vasc Surg* 1993; 17(1): 183-192.
51. Jahnke T, Voshage G, Muller-Hulsbeck, Grimm J, et al. Endovascular placement of self-expanding nitinol coil stents for the treatment of femoropopliteal obstructive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:257-266.
52. Liermann D, Strecker EP, Peters J. The Strecker stent: indications and results in iliac and femoropopliteal arteries. *Cardiovasc Interv Radiol* 1992; 15: 298-305.
53. White GH, Liew SC, Waugh RC, et al. Early outcome and intermediate follow-up of vascular stents in the femoral and popliteal arteries without long-term anticoagulation. *J Vasc Surg* 1995; 21(2): 270-279.
54. Bray AE, Liu WG, Lewis WA, et al. Strecker stents in the femoropopliteal arteries: value of Duplex ultrasonography in restenosis assessment. *J Endovasc Surg* 1995; 2(2): 150-160.
55. Cejna M, Illiasch H, Waldenberg P, et al. PTA vs Palmaz stent in femoropopliteal obstructions: a prospective randomized trial-long term results. *Radiology* 1998; 209: 492.
56. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, et al. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 935-942.
57. Vroegindewij D, Vos LD, Tielbeek AV, et al. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Interv Radiol* 1997; 20: 420-425.
58. Lammer J, Dake MD, Bleyen J, et al. Peripheral Arterial Obstruction: Prospective study of treatment with a transluminally placed self-expanding stent-graft. *Radiology* 2000; 217: 95-104.
59. Duda SH, Wiesinger B, Richter GM, et al. Sirolimus-eluting stents in SFA obstructions: long-term SIROCCO trial results. *CIRSE 2003 Annual Meeting and Postgraduate Course. Main Programme and Abstracts: abstr 35.3.2, p 157.*
60. Wolfram RM, Pokrajac B, Ahmadi R, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis against restenosis after long-segment femoropopliteal placement of stents: initial results. *Radiology* 2001; 220: 724-729.
61. Gray BH, Laird JR, Ansel GM, et al. Complex endovascular treatment for critical limb ischemia in poor surgical candidates: a pilot study. *J Endovasc Ther* 2003; 9: 599-604.

62. Soder HK, Manninen HI, Jaakkola P, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia. *J Vasc Intervent Radiol* 2000; 11: 1021-31.
63. Lofberg AM, Karacagil S, Ljungman, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2001; 34: 114-21.
64. Boyer L, Therre T, Garcier JM, et al. Infra-popliteal percutaneous transluminal angioplasty limb salvage. *Acta Radiol* 2000; 41: 73-7.
65. London NJ, Varty K, Sayers RD, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for lower-limb critical ischemia. *Br J Surg* 1996; 83: 135-6.
66. Varty K, Nydahi S, Butterworth P, et al. Changes in the management of critical limb ischemia. *Br J Surg* 1996; 83: 953-7.
67. Vainio E, Salenius JP, Lepantalo M et al. Endovascular surgery for chronic lower limb ischemia. Factors predicting immediate outcome on the basis of a nationwide vascular registry. *Ann Chir Gynaecol* 2001; 90:86-91.
68. Rand T, Funovics M, Schoder M, et al. Stent versus PTA for the treatment of infrapopliteal lesions. *Work in progress Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25 (Suppl 2): S247.
69. Gray B, Sullivan TM, Childs MB, et al. High incidence of restenosis /reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg* 1997; 25: 74-83.
70. Henry M, Amor M, Cragg A, et al. Occlusive and aneurysmal peripheral arterial disease: assessment of a stent-graft system. *Radiology* 1996; 201: 717-724.
71. Herbert JM, Dol F, Bernat, et al. The anti aggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80:512- 518.
72. Leon MN, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-1675.
73. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin , ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998; 97: 1046-1052.
74. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidin and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364- 2366.
75. Therasse E, Soulez G, Cartier P, et al. Infection with fatal outcome after endovascular metallic stent placement. *Radiology* 1994; 192:363-365.
76. Liermann D, Strecker EP, Peters J. The Strecker stent: indications and results in iliac and femoropopliteal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992; 15: 298-305.
77. White GH, Liew SC, Waugh RC, et al. Early outcome and intermediate follow-up of vascular stents in the femoral and popliteal arteries without long-term anticoagulation. *J Vasc Surg* 1995; 21(2): 270- 279.
78. Bray AE, Liu WG, Lewis WA, et al. Strecker stents in the femoropopliteal arteries: value of Duplex ultrasonography in restenosis assessment. *J Endovasc Surg* 1995; 2(2): 150-160.
79. Cejna M, Illiasch H, Waldenberg P, et al. PTA vs Palmaz stent in femoropopliteal obstructions: a prospective randomized trial-long term results. *Radiology* 1998; 209: 492.
80. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, et al. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 935-942.
81. Vroegindewij D, Vos LD, Tielbeek AV, et al. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 420-425.
82. Lammer J, Dake MD, Bleyen J, et al. Peripheral Arterial Obstruction: Prospective study of treatment with a transluminally placed self-expanding stent-graft. *Radiology* 2000; 217: 95-104.
83. Duda SH, Wiesinger B, Richter GM, et al. Sirolimus-eluting stents in SFA obstructions: long –term SIROCCO trial results. *CIRSE 2003 Annual Meeting and Postgraduate Course. Main Programme Abstracts: abstr 35.3.2, p 157.*
84. Wolfram RM, Pokrajac B, Ahmadi R, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis against restenosis after long-segment femoropopliteal placement of stents: initial results. *Radiology* 2001; 220: 724-729.
85. Gray BH, Laird JR, Ansel GM, et al. Complex endovascular treatment for critical limb ischemia in poor surgical candidates: a pilot study. *J Endovasc Ther* 2003; 9: 599-604.
86. Soder HK, Manninen HI, Jaakkola P, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia. *J Vasc Intervent Radiol* 2000; 11: 1021-31.
87. Lofberg AM, Karacagil S, Ljungman, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2001; 34: 114-21.
88. Boyer L, Therre T, Garcier JM, et al. Infra-popliteal percutaneous transluminal angioplasty limb salvage. *Acta Radiol* 2000; 41: 73-7.
89. London NJ, Varty K, Sayers RD, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for lower-limb critical ischemia. *Br J Surg* 1996; 83: 135-6.
90. Varty K, Nydahi S, Butterworth P, et al. Changes in the management of critical limb ischemia. *Br J Surg* 1996; 83: 953-7.
91. Vainio E, Salenius JP, Lepantalo M et al. Endovascular surgery for chronic lower limb ischemia. Factors predicting immediate outcome on the basis of a nationwide vascular registry. *Ann Chir Gynaecol* 2001; 90:86-91.
92. Rand T, Funovics M, Schoder M, et al. Stent versus PTA for the treatment of infrapopliteal lesions. *Work in progress Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25 (Suppl 2): S247.
93. Gray B, Sullivan TM, Childs MB, et al. High incidence of restenosis /reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg* 1997; 25: 74-83.
94. Henry M, Amor M, Cragg A, et al. Occlusive and aneurysmal peripheral arterial disease: assessment of a stent-graft system. *Radiology* 1996; 201: 717-724.
95. Herbert JM, Dol F, Bernat, et al. The anti aggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80:512- 518.
96. Leon MN, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-1675.
97. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin , ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998; 97: 1046-1052.
98. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidin and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364- 2366.
99. Therasse E, Soulez G, Cartier P, et al. Infection with fatal outcome after endovascular metallic stent placement. *Radiology* 1994; 192:363-365.