

INSIEME PER LA PREVENZIONE DELLE AMPUTAZIONI

Progetto Integrato tra Specialista Vascolare e Medici di Medicina Generale, uniti nella lotta all'Arteriopatia Obliterante Periferica

Parte 1: Anagrafica

Regione Piemonte

Medico Proponente: Dott. Novali Claudio

Referente degli Specialisti: Dott. Rivellini Carlo

Referente dei Medici Generali: Dott. Fontana Alessandro

Commissione di lavoro per elaborare il progetto: i Dottori
Novali, Rivellini, Fontana, Toselli, Demaria Piero, Grosso Ilaria

Stesura del progetto: Dott.ssa Toselli Antonella

Associazione Proponente: Titoccotoccati

Sito: www.titoccotoccati.it

Indirizzo: Via Roma 55

CAP: 12100 **Comune:** Cuneo **Provincia:** Cn

Telefono: 01711988024

E-mail: lauradompe@viellestudio.it

Referente ASL: Dott. Ferreri Enrico: Direttore di Distretto

Referente ASO: Dott. Novali, direttore del reparto di Chirurgia
Vascolare Ospedale Santa Croce di Cuneo

Referente per la ricerca e l'elaborazione dei dati: borsista
biologo

Sede operativa: Ambulatori dei MMG + ambulatorio dedicato
SV

Patrocinio: ASO – Ospedale Santa Croce e Carle,
ASL CN1, Ordine dei Medici della Provincia di Cuneo
(in corso: Comune di Cuneo, Provincia di Cuneo e Regione
Piemonte)

Parte 2 : Area Generale

2.1 Area di intervento

Prevenzione sulla popolazione con fattori di rischio per AOP

2.2 Progetto

Individuazione dei soggetti a rischio da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) attraverso modalità di medicina d'iniziativa, identificare precocemente, quindi diagnosi precoce e trattamento ed ottimizzazione della terapia nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) stabilizzata, follow-up periodico per tutta la durata del progetto. In base ai criteri sotto elencati, invio allo Specialista Vascolare (SV) per l'approfondimento diagnostico e terapeutico presso un ambulatorio dedicato. I pazienti con claudicatio grave saranno presi in carico dal reparto di Chirurgia Vascolare dell'Ospedale Santa Croce Cuneo. La collaborazione tra le due figure (MMG e SV) ha come obiettivo ridurre le amputazioni nell'ambito del distretto della CN1.

2.3 Descrizione sintetica del progetto

La collaborazione tra MMG e SV dell'Ospedale Santa Croce di Cuneo identifica una gestione integrata nel percorso diagnostico terapeutico (PDT) riguardante l'Arteriopatia Ostruttiva Periferica (AOP), condizione clinica associata ad elevata mortalità e che condivide con la patologia cardio e cerebrovascolare i medesimi fattori di rischio e meccanismi di danno vascolare. Essa si presenta come un problema di salute pubblica molto comune nella popolazione occidentale: la prevalenza varia dal 4% intorno ai 40 anni di età sino al 20% oltre i 70 anni. L'AOP (arteriopatia ostruttiva periferica) è spesso asintomatica nel I stadio. Il sintomo più comune del II stadio è la claudicatio intermittens ovvero il dolore alle gambe durante la deambulazione alleviato dal riposo, L'evoluzione della malattia, quando complicata e se non trattata adeguatamente, è l'ischemia critica, caratterizzata da grave compromissione circolatoria, dolore ischemico a riposo, ulcere, perdita di tessuto e/o gangrena (III-IV stadio). Gravità e urgenza di trattamento sono quindi prerogative degli stadi più avanzati, che presentano un'elevata incidenza di amputazione e di morte. Intervenire negli stadi iniziali con prevenzione e terapia, implica una riduzione della disabilità, delle amputazioni e della mortalità. Le possibilità d'intervento sono molteplici: dalla prevenzione primaria e secondaria, al trattamento farmacologico e fisico della disabilità deambulatoria, alla rivascolarizzazione. Lo studio orienta l'attenzione dei MG alla ricerca di elementi anamnestici e clinici per individuare la coorte di popolazione da sottoporre a valutazione più approfondita al fine di selezionare le persone che necessitano di invio a consulenza specialistica di chirurgia vascolare, sia in modalità ur-

gente sia in modalità programmabile.

2.4 - Azioni

Investigator Meeting: Formazione dei MMG aderenti al progetto sull'AOP e sulle modalità esecutive del progetto

Definizione delle fasi del progetto

1° fase del MG: Diagnosi o sospetto clinico di malattia vascolare; misurazione di ABI con valutazione clinica generale, educazione del paziente e controllo della terapia medica di fondo, individuazione dei casi da avviare allo SV per consulenza e/o eventuale presa in carico presso l'ambulatorio dedicato

2° fase del SV: presa in carico del paziente per follow-up specialistico con esecuzioni di esami di laboratorio ed eventuali altri esami strumentali; interventi terapeutici adeguati alla stadiazione, gestione dei casi complessi.

3° fase relazione MMG e SV

MMG: Richiesta di consulenza presso ambulatorio dedicato allegando la scheda raccolta dati predisposta dal progetto.

SV: referto diagnostico dettagliato e circostanziato, con eventuali suggerimenti terapeutici. Indicazione di eventuali altre consulenze specialistiche da richiedere, e relativa motivazione. Indicazioni di strategia e tattica terapeutica per la gestione comune e condivisa dei casi complessi

2.5 Finalità

La finalità principale del progetto è la riduzione del tasso di amputazione con aumento della sopravvivenza, miglioramento dell'aspettativa di vita e riduzione dei costi per il SSN e la collettività.

I due obiettivi secondari, non meno importanti, riguardano la gestione dell'AOP in qualunque stadio clinico essa si presenti, e questi sono: a) miglioramento della prognosi cardiovascolare sfavorevole che caratterizza ogni fase della malattia e b) miglioramento della sintomatologia di quella fase.

2.6 Risultati attesi

Le più accreditate LLGG internazionali riconoscono un "cluster" di 4 interventi che mirano a migliorare lo stato di salute del paziente affetto da AOP: 1) interruzione del fumo di sigaretta nei fumatori 2) avvio di programmi controllati di esercizio fisico 3) correzione con misure igienico-dietetiche e farmacologiche dei principali fattori di rischio cardiovascolare quali Diabete, Dislipidemia, Iperensione arteriosa. 4) istituzione di terapia antiaggregante piastrinica

2.7 Vantaggi attesi

L'incidenza annua dell'ischemia critica in Europa (Minerva Cardioangiol 2012;60 Suppl. 4 al N. 2:pag 1-35) è di circa 450 casi/milione di abitanti, il rischio relativo di amputazione dell'arto raggiunge il 50% nei pazienti non rivascolarizzati e il 26% nei rivascolarizzati; il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%. Anche l'amputazione è gravata da una prognosi assai sfavorevole; 1/3 degli amputati muore entro un anno, 1/3 raggiunge un'autosufficienza parziale e solo 1/3 ottiene un'autosufficienza totale. La diagnosi precoce permette di ridurre questi dati.

2.8 Modalità

Durata del progetto 3 anni

Reclutamento medici: maggio 2017

Corso di Formazione: giugno 2017

Data di inizio del progetto: 1 settembre 2017

Presentazione dei dati del primo anno di studio: dicembre 2018

Fine della raccolta dati: 30 agosto 2020

Presentazione dei dati dello studio: dicembre 2020

MMG da coinvolgere: 30 medici

Adesione al progetto da parte dei MMG su base volontaria con obbligo di partecipare al corso di formazione. E' previsto un incentivo economico annuo.

Il MMG dovrà stratificare la propria popolazione (es 1500 pazienti), selezionando la coorte a rischio (variabile tra 60 e 150 pazienti), somministrare il questionario fase A (vedi 2.91) tramite la medicina di Iniziativa (o proattiva), per identificare i pazienti da valutare nella fase B: misurare l'ABI, stadiare la claudicatio, suddividere i pazienti in coloro che necessitano di follow up (2.94) e coloro che necessitano (2.93) di approfondimento specialistico presso l'ambulatorio dedicato (3-4 pazienti/medico) e presa in carico dal reparto della Chirurgia Vascolare dell'Ospedale Santa Croce di Cuneo.

Il SV crea un ambulatorio dedicato un giorno alla settimana con valutazione tramite ecodoppler .

2.91 - Questionario Fase A

1. Cammina? Si (domanda 2) No (Fase B)
2. Cammina con ausili? Si (Fase B) No (domanda 3)
3. Riesce a camminare senza essere costretto a fermarsi? Si (Fase B) No domanda 4)
4. E' costretto a fermarsi per un dolore alle gambe? Si (Fase B), No (domanda 5)
5. Quante rampe di scale riesce a salire? (Stadiazione della claudicatio intermittens)

2.92 – Valutazione in studio MMG Fase B

I pazienti selezionati devono essere valutati dal MMG con la palpazione dei polsi: a) tibiale posteriore e b) pedico. Se presenti tutti e due: il paziente sarà seguito nel Follow up. Se uno dei polsi è assente, eseguire ABI + la valutazione di parametri clinici.

Per identificare i pazienti da inviare allo specialista oppure da inserire nel il follow up si utilizzano i seguenti elementi:

ABI e valutazione con doppler arterioso

Se Abi normale inserire il paziente nel follow up.

Abi alterato: 0.7-1 valutare il parametro clinico; >0.7 invio a consulenza specialistica

Parametri clinici

- a) claudicatio < 300metri.
- b) lesioni del piede (ulcera)

2.93 - Invio allo specialista (SV): il Mg invierà allo specialista i pazienti selezionati presso un ambulatorio dedicato.

Gli indicatori necessari per l'invio sono uno dei due elementi:

- a) ABI alterato < 0.7
- b) ABI normale + parametri clinici presenti

2.94 - Follow up del MMG: il Mg effettuerà, per i pazienti selezionati, una valutazione clinica **ogni 6 mesi** con ABI e parametri clinici.

Parte 3: Area Specifica del Progetto

3.1 Criteri, indicatori e standard per il MG

Il MG dovrà identificare la coorte di popolazione da valutare e seguire per 3 anni secondo i seguenti criteri

- 1) Identificazione dei soggetti che presentano claudicatio intermittens
- 2) Stadiazione dei pazienti secondo la classificazione di Fontaine/Rutheford
- 3) Misurazione dell' ABI a riposo una volta l'anno nella popolazione a rischio.
- 4) Uso della misurazione dell' ABI a riposo due volte l'anno nella popolazione a rischio.
- 5) Identificazione dei soggetti con riscontro patologico all'esame ecodoppler nello studio del MG
- 6) Misurazione del BMI e dei valori pressori; i valori di colesterolo totale LDL, HDL e trigliceridi; i valori di glicemia, creatinina e del fumo del consumo di bevande alcoliche almeno una volta l'anno.
- 7) Controllo della presenza nella terapia nei soggetti a rischio di AOP (indipendentemente dallo stadio/grado) di un farmaco antiaggregante piastrinico.
- 8) Invio dei pazienti in stadio 2B a consulto specialistico
- 9) Identificazione dei pazienti con ischemia critica inviati in PS

Indicatori

- 1) N° soggetti con claudicatio intermittens (qualunque stadio)/n° di soggetti arruolati nell'anno
- 2) N° soggetti stadiati secondo la classificazione di Fontaine/Rutheford / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 3) N° soggetti con misurazione dell' ABI una volta l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 4) N° soggetti con misurazione dell' ABI due volte l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 5) N° soggetti con riscontro patologico all'esame ecodoppler nello studio del MG / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 6) Dati antropometrici ed esami di laboratorio:
 - a) N° soggetti con misurazione del BMI una volta l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
 - b) N° soggetti con misurazione dei valori pressori due volte l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
 - c) N° soggetti parametri laboratoristici (profilo lipidico, glicemia, creatinina)una volta l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
 - d) N° soggetti con inserimento del dato fumo aggiornato una volta l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno
 - e) N° soggetti con inserimento del dato alcool aggiornato una volta l'anno / n° di soggetti arruolati nell'anno

- 7) N° soggetti con farmaco antiaggregante / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 8) N° dei pazienti in stadio 2B inviati a consulto specialistico / n° di soggetti arruolati nell'anno
- 9) N° dei pazienti con ischemia critica inviati in PS / n° di soggetti arruolati nell'anno

Standard

Per gli indicatori 2,3,4,5,6,7 lo standard è 70%, per gli altri indicatori si farà riferimento ai dati di letteratura.

End point primario per i MG

Stadiazione dei soggetti secondo la classificazione di Fontaine (vedi 5.2)

3.2 Attività svolta dallo Specialista Vascolare (SV) ed ambulatorio dedicato

Il MMG invierà al SV i pazienti che rientrano nei seguenti criteri di inclusione:

- a) ABI < 0,7
- b) ABI normale ma segni e sintomi fortemente suggestivi di arteriopatia periferica (assenza polsi, dolore tipico, lesioni del piede, ecc)

Tali pazienti saranno valutati all'interno di un ambulatorio dedicato e verranno sottoposti a:

- a) valutazione clinica (visita)
- b) diagnostica con ecocolordoppler

I dati della letteratura relativi ad analisi eseguite sulla popolazione italiana (nella popolazione americana e nord-europea la prevalenza di arteriopatia degli arti inferiori è sensibilmente più elevata) mostrano una prevalenza di claudicatio intermittens nella popolazione generale del 1,6% (tra questi il 22% presenta un ABI < 0,5, il 25% un ABI compreso tra 0,5 e 0,7, il 42% un ABI compreso tra 0,7 e 0,9 e l'15% un ABI > 0,9). Calcolando che ogni MMG ha una popolazione di circa 1500 pazienti il numero potenziale di pazienti con arteriopatia periferica sintomatica potrebbe essere di 20 pazienti per ogni MMG arrotondato per difetto; di questi almeno la metà potrebbero rientrare nei criteri per valutazione specialistica sopraelencati.

Quindi il numero totale di pazienti che potrebbero rientrare nei criteri di inclusione per la valutazione da parte dello specialista vascolare è di circa 300 (10 pazienti con ABI < 0,7 x 30 MMG).

L'attività ambulatoriale dello SV si svolgerà in spazi dedicati e con modalità che saranno concordate successivamente.

3.3 - Attività svolta dal borsista biologo

Per il raggiungimento degli endpoint secondari verranno eseguiti i due test, VEGF e sTIE2, su almeno 100 pazienti con CLI a diverse tempistiche di prelievo: pre-intervento, post intervento +12 ore, post intervento + 1 mese, post intervento + 2 mesi, post intervento + 1 anno. Inoltre eseguiremo gli stessi test su circa 30 pazienti con IC.

Il tempo complessivo di campionamento e di analisi dei dati sarà approssimativamente di circa tre anni.

Il lavoro di campionamento ed esecuzione dei test ed analisi dei dati sarà direttamente svolto dal borsista biologo in collaborazione con il laboratorio analisi dell'ASO Santa Croce e Carle di Cuneo. Considerando che i campioni che si possono dosare per ogni piastra sono 80 e che ognuno va dosato in doppio pozzetto, risulterebbero circa 15 piastre per il VEGF e 15 piastre per il sTIE2, per un totale di circa 25 piastre, che al costo odierno corrisponderebbero ad una spesa di circa 20 mila euro di materiali.

I dati relativi ai marcatori bioumorali saranno processati con programma NCSS.

Il borsista biologo svolgerà anche funzioni di data managing raccogliendo tutti i dati delle schede relative all'intero progetto che saranno poi analizzate per valutare gli endpoint con adeguata elaborazione statistica dei risultati.

3.4 - Scheda raccolta dati

La scheda raccolta dati sarà consegnata ai medici durante la sessione di formazione. Tale scheda sarà compilata da parte del MMG ed allegata all'invio allo specialista. Tutte le schede saranno inviate allo specialista biologo secondo la tempistica definita durante il corso di formazione

3.5 Esempio di scheda raccolta dati

Nome e cognome del medico				Codice ASL		Codifica del MMG partecipante al progetto							Anno		
Data visita	iniziali	Sesso	Data nascita	Questionario (Si/No)	Claudicatio Si no	Stadio claudicatio	ABI	Doppler SI / no	BMI	PAO	Fumo	Alcool	Esami Si/no	Anti Aggregante	Invio SV

3.6 Costi MMG

Ogni MMG riceverà un doppler arterioso il cui costo è preventivato in Euro 250,00 oltre iva di legge (TOTALI PER TRE ANNI 9150,00)

Il MMG partecipante riceverà un compenso annuo di 4000 euro per il primo anno, 5000 euro per il secondo anno e 6000 euro per il terzo anno. Il compenso scalare ha come obiettivo di incentivare i medici che prestano la loro attività per tutto il periodo del progetto (TOTALI PER TRE ANNI 450.000,00)

Il progetto prevede 3 momenti di formazione/informazione: giugno 2017, dicembre 2018, dicembre 2020. Costo preventivato in 10 mila Euro oltre iva di legge (TOTALI 12.200,00)

3.7 Costi SV e Borsista biologo

L'ambulatorio dedicato prevede la partecipazione di un specialista vascolare (SV) per valutare una coorte di popolazione di circa 300 pazienti con i criteri di invio allo specialista (10 pazienti con ABI < 0,7 x 30 MMG).

Calcolando un tempo medio di valutazione per paziente (visita + ecocolordoppler) di 20 minuti, l'impegno lavorativo complessivo è di circa 100 ore che, tariffate a 50 euro l'ora, corrisponde ad un compenso complessivo di 5000 euro nette all'anno da destinare all'attività specialistica. (TOTALI PER TRE ANNI 15.000,00)

Il borsista biologo, oltre a svolgere il lavoro di ricerca sui marcatori bioumorali, svolgerà anche funzioni di data managing raccogliendo tutti i dati delle schede relative all'intero progetto che saranno poi analizzate per valutare gli endpoint con adeguata elaborazione statistica dei risultati.

Per tale impegno si calcola un compenso di 25.000 euro l'anno sotto forma di borsa di studio (TOTALI PER TRE ANNI 75.000,00)

Per il materiale di laboratorio è previsto un costo complessivo di 20.000 euro oltre iva di legge (TOTALI PER TRE ANNI 24.400,00)

3.8 Costi aggiuntivi

L'ambulatorio dedicato (in corso di definizione) sarà soggetto ad una spesa omnicomprensiva di 700 euro al mese (8400 euro l'anno), comprensivo di personale di studio (segreterie e infermiere) connessione internet, stampante, ecografo, il tutto oltre iva di legge. Inoltre per l'attività amministrativa del progetto è stato calcolato un costo su base triennale di Euro 5000,00 oltre iva. (TOTALI COSTI AMMINISTRATIVI E DI SEDE PER TRE ANNI 36.844,00)

Incentivi per i giovani medici partecipanti al progetto: costo previsto per 3 medici 2000,00 annuali (TOTALI PER TRE ANNI 6000,00)

Parte 4: Area Organizzativa

4.1 Ente Associativo

L'associazione Titocotoccati si impegna a raccogliere i fondi necessari allo svolgimento del progetto e verranno definiti, in sede successiva, gli elementi atti al controllo dello svolgimento del progetto

4.2 Contatti e patrocini

Enti da contattare per il patrocinio della campagna: Comune, Associazione dei sindaci della Provincia di Cuneo, Provincia, Regione, Ordine dei Medici, Ospedale Santa Croce, ASL CN1

4.3 Campagna pubblicitaria

L'associazione potrà pubblicizzare tale campagna ai fini di sensibilizzare la popolazione attraverso i giornali locali, riviste e televisioni

4.4 Rilevanza clinica

Il progetto è basato sulla prevenzione ed implica un miglioramento osservabile sui costi economici della disabilità sia sul singolo individuo, sulla famiglia e sulla collettività.

4.5 Elaborazione Dati

Il borsista biologo dovrà redigere ogni anno un report sull'andamento del progetto da inviare ai MMG ed un report finale sulla ricerca nel mese di dicembre 2020.

Parte 5 : Area Scientifica

5.1 Conoscere l'AOP

La patologia occlusiva delle arterie a livello periferico (dall'inglese PAD o LASO o AOCP) è una delle principali manifestazioni dell'aterosclerosi e nel 95% dei casi colpisce le arterie degli arti inferiori. La prevalenza di ACOP aumenta

proporzionalmente all'aumentare dell'età diventando significativa dopo i 65 anni e raggiungendo il 10% circa nei pazienti con età superiore ai 75 anni; considerando il progressivo aumento dell'attesa di vita media della popolazione dei paesi occidentali questo dato risulta essere molto significativo (Figura A1). Inoltre, la presenza di fattori di rischio e comorbidità come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'insufficienza renale, le dislipidemie, ecc favoriscono l'insorgenza e anche la rapida progressione della patologia verso stadi di crescente gravità (Figura A2).

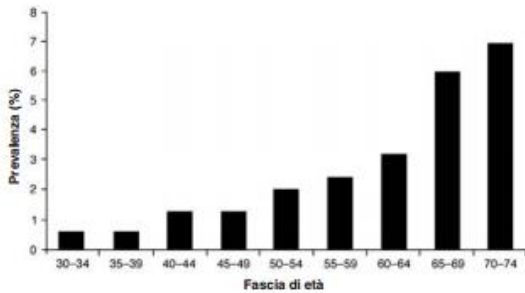


Figura A1. Prevalenza media della claudicatio intermittens (arteriopatologia periferica sintomatica) basata su studi con ampia popolazione.

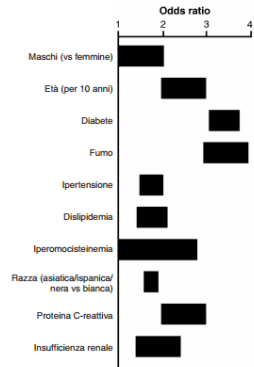


Figura A2. Range approssimativo dell'odds ratio per i fattori di rischio dell'arteriopatologia periferica. Il trattamento dei fattori di rischio e degli effetti sulla prognosi dell'arteriopatologia periferica sono descritti nel capitolo 8.

La maggior parte dei pazienti presenta sintomi più o meno importanti (si calcola in totale un 20% di pazienti asintomatici) che oscillano da una claudicatio con lunga autonomia di marcia ("claudicatio intermittens", IC) fino al dolore ischemico con gangrena (ischemia critica degli arti o CLI). In effetti lo spettro dei sintomi con cui questa patologia può manifestarsi è molto ampio e il tipo di sintomatologia dipende dalla gravità della malattia: nei casi di patologia lieve, dove sono presenti stenosi o occlusioni limitate dei vasi, i sintomi sono rappresentati prevalentemente dal dolore alla muscolare alla marcia e l'autonomia di marcia (cioè i metri che il paziente riesce a percorrere prima di avere dolore) dipende dall'estensione delle lesioni steno-occlusive mentre nei casi di patologia grave, dove i vasi sono colpiti da occlusioni lunghe e multiple i sintomi sono rappresentati prevalentemente dalla presenza di dolore ischemico a riposo e necrosi e gangrene caratteristicamente localizzate a livello del piede.

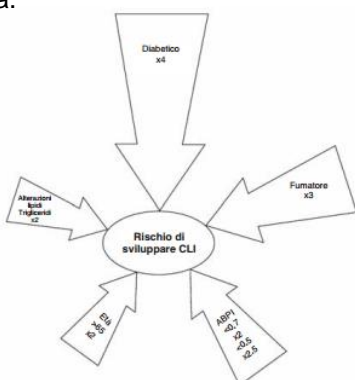
5.2 Classificazione AOP

La classificazione stessa della patologia è basata su un criterio clinico e su gradi crescenti di gravità (classificazione di Fontaine) e prevede quattro stadi di malattia:

- I: paziente sostanzialmente asintomatico ma con alterazione dell'indice caviglia/braccio (ABI) chiamato più classicamente indice di Windsor
- II: paziente sintomatico con "claudicatio intermittens" (dolore muscolare alla marcia); questo stadio viene a sua volta suddiviso in 2 sotto-stadi
 - IIa: pazienti con autonomia di marcia > 200 metri
 - IIb: pazienti con autonomia di marcia < 200 metri
- III: paziente che presenta segni di ischemia dell'arto con dolore a riposo
- IV: presenza di lesioni tissutali (lesioni trofiche e necrosi tessutale)

5.3 Ischemia Critica

L'ischemia critica è lo stadio evolutivo più avanzato e consiste in un grave deficit circolatorio con sofferenza ischemica dell'arto. L'ischemia dell'arto comporta dolore, impotenza funzionale, gangrene e spesso esita nell'amputazione. E' stata calcolata per l'ischemia critica un'incidenza di 500-1000 nuovi casi per milione di persone (valutazione fatta su ampie casistiche di popolazione del Nord Europa e degli Stati Uniti) 23. Il diabete mellito quadruplica il rischio. Anche in questo caso la presenza di fattori di rischio comporta una più rapida progressione verso quadri critici di malattia. In figura (Figura A4) è illustrata schematicamente l'importanza dei diversi fattori di rischio nel "complicare" la malattia.



Il: 22/02/2017

Figura A4. Importanza approssimativa degli effetti dei fattori di rischio

5.4 Amputazione di un arto

L'amputazione di un arto è un evento drammatico, una mutilazione che comporta importanti ricadute psicologiche ed economiche sia sul paziente che sui parenti nonché sulla società. Si calcola che ogni anno in Italia vengono eseguite circa 10.000 amputazioni per ischemia critica con costi incalcolabili (il costo calcolato per un paziente amputato è di circa 40.000 dollari). Ma l'ischemia critica non è solo causa di amputazioni d'arto ma anche di morte del paziente, infatti il tasso di mortalità tra i pazienti con ischemia critica è estremamente alto a prescindere dalle amputazioni (cardiopatía ischemica, dolore cronico, impossibilità alla rivascolarizzazione, ecc). E' stato calcolato che circa il 50% delle amputazioni può essere prevenuto con una diagnosi tempestiva ed un trattamento mirato.

Per evitare le amputazioni è di fondamentale importanza riuscire a rivascolarizzare in tempo i pazienti ischemici, prima che raggiungano stadi di ischemia irreversibile e per fare ciò è fondamentale la diagnosi precoce: individuare in tempo i pazienti a rischio e riuscire a rivascolarizzarli vuol dire salvare un arto (si parla infatti di interventi di salvataggio d'arto) e la vita stessa del paziente. Purtroppo al momento della diagnosi solo il 50% dei pazienti con ischemia critica può essere rivascolarizzato mentre del restante 50% la metà vanno incontro ad un'amputazione primaria e l'altra metà possono essere gestiti solo con terapie mediche, spesso inefficaci. Inoltre a distanza di 2 anni buona parte dei pazienti sottoposti ad amputazione vanno incontro ad una nuova amputazione ad un livello più alto o addirittura a morte (Fig A5 e A6).

Infine la prognosi dei pazienti con ischemia critica è legata negativamente a questo stato morboso non solo per gli esiti sia clinici che psicologici dell'amputazione ma anche alla coesistenza di importanti comorbidità (non bisogna mai dimenticare che la malattia vascolare è una patologia sistemica che coinvolge quindi le arterie di tutto il corpo e molti organi e apparati).

5.5 Indice Caviglia Braccio

Al momento l'indice caviglia/braccio (ABI) rappresenta lo standard per la diagnosi della PAD.

L'ABI è il rapporto tra la pressione misurata a livello della caviglia e quella misurata a livello del braccio. E' un indice molto utile in quanto fornisce una stima approssimativa ma importante della gravità della patologia in quanto tanto più estese e complesse sono le lesioni occlusive e tanto più basso è il valore dell'ABI. Si tratta di un indice impreciso, in quanto risente delle calcificazioni parietali (soprattutto nei diabetici e nei nefropatici nei quali la presenza di importanti calcificazioni a livello della parete arteriosa rende le arterie incomprimibili e quindi l'ABI indeterminabile o non attendibile); tuttavia per la semplicità dell'esame e la sua facile riproducibilità (anche se eseguito da personale non esperto) e per il basso costo dell'apparecchiatura (si utilizza un doppler a onda continua anche portatile ed uno sfigmomanometro) può essere efficacemente utilizzato per individuare i pazienti con arteriopatia periferica anche su vasta scala come metodica di screening e di conseguenza per individuare quei pazienti che hanno un rischio cardiovascolare maggiore (su una casistica di 2000 pazienti è stato dimostrato che i pazienti con ABI < 0,50 hanno un rischio di mortalità cardiovascolare doppio rispetto a quelli con ABI > 0,50).

Inoltre è altrettanto importante avere a disposizione degli strumenti che ci permettano di individuare quei pazienti con arteriopatia periferica che ha un rischio maggiore di peggioramento, cioè di evolvere verso quadro di malattia con maggiore gravità e in particolare con ischemia critica.

E' esperienza comune che paziente con più fattori di rischio hanno un rischio maggiore ma è altrettanto vero che ci sono pazienti con uno o nessuno fattori di rischio che evolvono rapidamente verso l'ischemia critica e pazienti con uno o più fattori di rischio che invece non evolvono in ischemia critica. Per questo motivo sarebbe molto utile avere a disposizione degli strumenti utili a identificare quei pazienti che hanno un rischio maggiore di evolvere in ischemia critica per intervenire su di loro più tempestivamente (STUDI CASISTICHE).

Esistono in letteratura degli studi che hanno ipotizzato una correlazione tra i livelli sierici di sTIE2 (recettore solubile delle angiopoietine) e VEGF (fattore di crescita endovascolare) e lo stadio di evoluzione dell'arteriopatia periferica; tali studi ipotizzano che i pazienti con bassi livelli di tali marcatori hanno un rischio maggiore di sviluppare un'ischemia critica mentre pazienti con alti livelli di tali marcatori hanno un rischio basso.

Anche i risultati biologici emersi dallo studio STAMINALI fanno presupporre che i pazienti con patologia molto aggressiva presentano livelli bassi dei suddetti marcatori mentre pazienti con malattia stabile o a lenta evoluzione presentano livelli di marcatori medio alti. Nei pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione con salvataggio dell'arto sembra esserci una tendenza a valori alti dei suddetti marcatori mentre nei pazienti rivascolarizzati dove persistono bassi livelli di marcatori la prognosi per l'arto sembra peggiore.

5.6 Razionale scientifico della ricerca

Nella AOCP l'ischemia tissutale induce l'attivazione di meccanismi di crescita di vasi collaterali, meccanismo che viene denominato angiogenesi. Le molecole alla base di tali meccanismi sono denominate fattori di crescita proangiogenetici. I più importanti sono il VEGF, l'FGF e l'HGF.

La loro importanza è tale che in tutto il mondo in questi ultimi anni sono stati eseguiti trial clinici farmacologici di angiogenesi, di fase I, II, con tali molecole sia in forma proteica che in forma di gene su plasmide (1,2).

Il grado del meccanismo compensatorio dell'angiogenesi è in grado di avere un forte impatto sulle manifestazioni cliniche della malattia arterioocclusiva periferica, tale che un'angiogenesi insufficiente può essere causa delle diverse manifestazioni cliniche dei pazienti con IC rispetto ai CLI. A tal riguardo esistono in letteratura alcuni dati indicativi di significatività statistica per alcuni marcatori di angiogenesi, dosabili su siero: il fattore di crescita endovascolare (VEGF) ed il recettore solubile delle angiopoietine (sTIE2). E' stata dimostrata differenza nella concentrazione plasmatica di questi due marcatori sia fra i sani ed i pazienti affetti da AOCP, che fra i soli claudicanti (IC) e gli arteriopatici con ischemia critica (CLI) (3). Il VEGF è uno dei fattori di crescita proangiogenici più studiati, ed anche minime variazioni nella sua concentrazione possono portare ad importanti alterazioni nella crescita dei vasi e nel loro rimodellamento. sTIE2 è il recettore solubile delle angiopoietine, che lega sia le angiopoietine stesse che il VEGF, inibendo l'angiogenesi.

Altri studi indicano inoltre che tali marcatori potrebbero anche essere utilizzati nel follow up post intervento chirurgico di rivascolarizzazione: nei pazienti con CLI ad alto grado (Fontaine IV) non rivascolarizzabili e sottoposti ad amputazione si è dosata la diminuzione dei valori sierici del VEGF a diversi tempi post intervento (+2gg, +7gg, +30gg). Invece nei pazienti di grado medio (Fontaine II e III) sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica i valori del VEGF tendono a mantenersi alti, e lievemente superiori al valore basale pre intervento (valori riferiti a +2gg, +7gg, +30gg) e in quelli di grado basso (Fontaine I) trattati esclusivamente farmacologicamente si mantiene stabile e lievemente in diminuzione (4,5).

Riporto i nostri dati preliminari sul follow up dei pazienti trattati con le cellule staminali autologhe ematopoietiche ottenute da concentrato di staminali ad alto contenuto in CD34+ post mobilizzazione con GCSF. Abbiamo dosato il VEGF sul siero dei pazienti prima e dopo la procedura di trapianto (pre, +12 ore, +30 giorni). I valori del pre trattamento si allineano con quanto risulta dalla letteratura, attestandosi su un valore medio di 622.83 +/- 511.22 pg/ml. I valori del post intervento sembrano potersi collocare in due gruppi: i pazienti che non hanno avuto beneficio e che

sono andati in corso ad amputazione (5/26) hanno valori di VEGF in decremento nel periodo compreso fra le +12h ed il pre amputazione; invece nei pazienti che hanno avuto miglioramento del quadro ischemico o stabilità dello stesso hanno valori che si mantengono alti e vicini al pre trattamento (con un picco di aumento nell'arco del periodo esaminato per il VEGF).

5.7 Bibliografia

- 1 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler KA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1-S70
- 2 "Randomised, double blind, placebo controlled clinical trial of hepatocyte growth factor for critical limb ischemia" Morishita - *Gene Therapy* 2010
- 3 "Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: Results of the HGF-0205 Trial" R. J. Powell - *Journal of Vascular Surgery* 2010
- 4 "Plasma Levels of Soluble Tie2 and VEGF Distinguish Critical Limb Ischemia from Intermittent Claudication in Patients with Peripheral Arterial Disease" Clarence M. Findley et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;
- 5 "Reversal of Angiogenic Growth Factor Upregulation by Revascularization of Lower Limb Ischemia" Paolo Porcu et al. - *Circulation.* 2002;
- 6 "Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients with peripheral ischemia" R.M. Proczka et al. - *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006;
- 7 Machin, D., Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. 1997. *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 2nd Edition. Blackwell Science. Malden, MA. Zar, Jerrold H. 1984. *Biostatistical Analysis (Second Edition)*. Prentice-Hall. Englewood Cliffs, New Jersey.
- 8 G. M. Andreozzi, P. L. Antignani, E. Arosio, G. Arpaia, B. Crescenzi, M. Di Salvo, B. Gossetti, G. Marcucci, G. Milio, a nome del Gruppo di Lavoro SIAPAV con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, Siset - Modello di percorso diagnostico e terapeutico per l'arteriopatia obliterante periferica *MINERVA CARDIOANGIOL* 2012;60(Suppl. 4 al N. 2):1-35