

Dr. Caren Randon*, dr. Isabelle Van Herzeele, prof. dr. Frank Vermassen

Vaatchirurgen, Dienst Thoracale en Vasculaire heelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent.

*Corresponderend auteur

Adres voor correspondentie:

UZ Gent, Dienst Thoracale en Vasculaire heelkunde

De Pintelaan 185 (2D), 9000 Gent.

Tel: 09/332.61.48

E-mail: caren.randon@ugent.be

Referentie: Randon C, Van Herzeele I, Vermassen F. *Vlaams tijdschrift voor Diabetologie* 2012 nr. 1, xx-xx.

Inleiding

Neuropathie en ischemie zijn de twee voornaamste oorzaken van diabetische voetwonden. Ischemie treedt op wanneer de arteriële bloedstroom onvoldoende is om de metabole eisen in rust van spier of weefsel te voldoen, en is de meest voorkomende indicatie voor arteriële reconstructie van de onderste ledematen. Een combinatie van ulceratie en infectie in een ischemische voet kent een hoger risico op het ontwikkelen van gangreen. Daarom is een snelle diagnose op basis van een arterieel onderzoek en adequate behandeling uiterst belangrijk om een majeure amputatie te voorkomen. De viabiliteit van het been blijft immers bedreigd indien de arteriële bevoeiing niet wordt gecorrigeerd.

Een niet-genezende diabetische voetwonde, door een vasculaire occlusie of stenose, wordt volgens de *Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)* van 2007 geassocieerd als "chronische kritische lidmaat ischemie" (KLI). Deze KLI wordt zowel bij diabetes als bij niet-diabetisch vaatlijden gedefinieerd door 1 van de 2 volgende criteria:

- persisterende rustpijn ondanks adequate analgesie langer dan 2 weken aanwezig met een enkeldruk minder dan 50 mm Hg en / of een teendruk minder dan 30 mm Hg;
- of een ulcus/gangreen met een enkel druk minder dan 50 mm Hg en/of een teendruk minder dan 30 mm Hg.

De distributie van vaatletsels bij diabetes is duidelijk verschillend van niet-diabetisch vaatlijden. De typische media calcificaties tasten vooral de middelgrote vaten aan en zijn dus overwegend gelokaliseerd ter hoogte van de infrapopliteale vaten bij diabetes (medial calcinosis van Mönckeberg) (Figuur 1), in tegenstelling tot niet-diabetische atherosclerose die meestal de meer proximale vaten beschadigt. De aangetaste onderbeensvaten zijn vaak niet meer comprimeerbaar door de sterk calcificatie waardoor de enkeldruk (en dus de enkel/arm index) onbetrouwbaar hoog wordt of niet meetbaar is. Toch wordt regelmatig de enkeldruk als referentie gebruikt om het succes van een reconstructie te meten, eerder dan de teendrukken.¹

De diabetische voet met KLI presenteert zich als een blekere, soms cyanotische, koudere voet zonder perifere pulsaties en met een vertraagde capillaire *refill*. De patiënt kan pijnklachten vertonen maar vaak zijn deze afwezig door de gecombineerde neuropathie. Een grondige voetspectie met kweekafnames en het nagaan van eventueel botcontact is uitermate belangrijk. Onderliggend vaatlijden wordt initieel opgespoord met duplex scanning. Mits het de nodige nierbeschermende maatregelen (prehydratatie) kan, wanneer bij duplex afwijkingen worden vastgesteld, een angiografie worden uitgevoerd (invasief via punctie of niet-invasief d.m.v. MRI of CT). Aan de hand van de lengte van de letsels op angiografie en de co-morbiditeit van de patiënt, wordt een verdere strategie gepland.

Er wordt voor endovasculaire behandeling geopteerd bij kortere letsels en, gezien de betere *patency* (duur van openblijven van de reconstructie), voor *open bypass* chirurgie in geval van langere occlusies bij jongere patiënten met weinig co-morbiditeit. Een mineure amputatie (teen of voorvoet) wordt slechts uitgevoerd na succesvolle revascularisatie. Bij falen van de revascularisatie eindigt dit doorgaans op een majeure amputatie (onderbeen of bovenbeen).

Waarom is een vasculaire behandeling een urgentie?

De huidige prevalentie van diabetes bedraagt naar schatting 8%, bij de 65-plussers vertoont zelfs 20% type 2 diabetes

. Hiervan ontwikkelt 25 % een voetwonde, waardoor 3 tot 10% rondloopt met een open voetwonde.² Van hen ondergaat ooit 1 op 15 een voetamputatie. Vaatlijden is verantwoordelijk voor 50% van de voetwonden.³ Bij aanwezigheid van vaatlijden zal één derde binnen het jaar een majeure amputatie ondergaan en zal 36% binnen de 2 jaar overleden zijn.⁴ De vijfjaarsoverleving na een majeure amputatie is minder dan 30%. Bijna de helft van de patiënten met een KLI zal binnen de 3 tot 5 jaar een contralaterale KLI ontwikkelen.⁵ Dit brengt de diabetische voetwonde op de 7^{de} plaats in de ranglijst van doodsoorzaken in de VS. Diabetici met gecombineerde nierinsufficiëntie en vaatlijden vertonen een nog uitgebreidere mediocalcinosis wat zich manifesteert in een hoger percentage amputaties (43.7 versus 14.9%) en een slechtere wondheling (56% versus 25%).⁶

Welke revascularisatie?

Het doel van een vasculaire reconstructie is een functioneel been te behouden met een minimaal risico op morbiditeit en mortaliteit gezien het verhoogde cardiovasculaire risico (> 60% sterfte na 3 jaar)⁴. Om dit te bekomen moeten de volgende vragen worden beantwoord:

- welk type infrapopliteale revascularisatie is mogelijk?
- welke infrapopliteale vaten (art. tibialis anterior, art. tibialis posterior en art. fibularis) moeten worden gerevasculariseerd?

Indien mogelijk moet men steeds de arterie leidende naar het aangetaste angiosoom revasculariseren. Angiosomen zijn driedimensionale vasculaire regio's afgelijnd door een specifieke voedende arterie en afvoerende vene.⁷ De voet is ingedeeld in 6 angiosomen (zie Figuur 2). In een recente studie kon Neville aantonen dat de amputatiefrequentie veel hoger lag indien de doorbloeding naar het aangetaste angiosoom niet rechtstreeks kon worden hersteld (62% t.o.v. 91%).⁸

Een open vasculaire reconstructie gebeurt door een overbrugging aan te leggen tussen een open instroomvat (art. femoralis of art. poplitea), en een infrapopliteaal uitstroomvat (tibiaal, fibulair of pedaal) voorbij de occlusie. Deze procedure geeft nog steeds de beste langetermijn resultaten. De *bypass* wordt bij voorkeur verricht met een eigen vene, liefst de VSM (Vena saphena magna), en bij afwezigheid de VSP (Vena saphena parva), een armvene, of -arterie. Bij afwezigheid van eigen materiaal is een prothese (uit Dacron of PTFE) of een donorvene een alternatief. Beiden zijn vreemd materiaal waardoor ze een lagere *patency* (duur van openblijven van de reconstructie) (2-jaars *patency*: 83% VSM vs. 20-38% prothese vs. 37.5% donor-VSM) en *limb salvage* (behoud van het been) vertonen.^{9,10} Om de *patency* te verbeteren wordt tegenwoordig de PTFE-prothese gecoat met heparine om de verhoogde trombose neiging tegen te gaan en worden bij gebruik van een donorvene immunosuppressiva toegediend tegen afstoting.¹⁰

Gezien de hoge comorbiditeit van een open reconstructie is, zeker in afwezigheid van veneus materiaal, een endovasculaire procedure de eerste keuze. Sinds de eerste endovasculaire procedure door Dotter in 1964, heeft men een explosieve ontwikkeling gezien van endovasculair materiaal waardoor steeds uitgebreidere en smallere letsels endovasculair kunnen behandeld worden. Fijnere en meer flexibele catheters over 0.014" of 0.018" voerdraden met toch een betere duwkracht, laten recanalisaties toe tot in de voetarcade. Smallere ballonnen en *stents* garanderen een betere *patency*. *Stents* veroorzaken echter ook meer neointimale hyperplasie. Dit poogt men te verhelpen door gebruik te maken van *drug eluting* ballonnen en recentelijk ook *drug eluting stents* (DES). Indien recanalisatie antegraad niet mogelijk is kan men zelfs retrograad (vanuit een voetarterie) de infrapopliteale vaten pogen te recanaliseren, al dan niet subintimaal volgens de "Bolia techniek".¹¹ Een onmogelijkheid om te recanaliseren sluit echter niet uit dat een *open bypass* nog kan uitgevoerd worden.

Maar hoe zijn de resultaten anno 2012?

In de meeste studies wordt jammer genoeg het echte eindpunt voor diabetische voeten nl. de wondheling, zelden of nooit geëvalueerd of gerapporteerd. Meestal bekijkt men vooral het angiografisch resultaat (*patency*), de overleving en de *limb salvage* (majeure amputatie).

Bij open bypasses hebben pedale bypasses (op de voet) dezelfde levensduur als distale bypasses na 1 jaar (*patency* 61.7% vs. 61.9% en *limb salvage* 82.9% vs. 83%).¹² Bij gebruik van donorvene of heparinegecoate prothesen kan men tegenwoordig toch na 3 jaar een *limb salvage* bekomen van 75 % met een *patency* tussen de 26 tot 46.3% in vergelijking met 63.5% voor eigen VSM.^{10, 13} Diabetes op zich is evenwel een belangrijke risicofactor voor lagere *patency* en *limb salvage* in open procedures, zelfs met een eigen VSM.¹⁴

Als we kijken naar studies die de uitkomst van open infrapopliteale reconstructies en endovasculaire

procedures vergelijken, is er maar één grote multicentrische prospectieve gerandomiseerde studie uit 2005 nl. de BASIL-trial. Na 5 jaar zagen de auteurs geen verschil in amputatiefrequentie (8%) en overleving (37%) tussen de 2 groepen waardoor beide technieken als evenwaardig kunnen beschouwd worden.¹⁵ Een recentere meta-analyse van Romiti uit 2008 toonde een lagere *patency* bij endovasculaire procedures (51.3 vs. 76.8% op 2 jaar) t.o.v. open procedures, maar toch een identieke *limb salvage* (83.8 vs. 85.2% op 2 jaar).¹⁶ Deze restenosen kunnen perfect door een endovasculaire reïnterventie behandeld worden met echter steeds een hogere kans op recidief stenose. Huidige kleinere studies tonen een betere *limb salvage* bij endovasculaire procedures t.o.v. kortere bypasses (73.2% vs. 64.7% na 2 jaar), maar bij langere bypasses is de *limb salvage* beter dan bij lange endovasculaire recanalisaties of dilataties (72.9% vs 51.7% na 2 jaar).¹⁷ Zeker bij korte letsels verdient een endovasculaire benadering eerder de voorkeur.¹⁸

Primaire stents van infrapopliteale letsels met een BMS (*bare metal stent*) uit roestvrij staal of meer recent uit Nitinol, heeft geen meerwaarde door de neointimale hyperplasie die optreedt na het stenten.¹⁹ DES zouden de inflammatie veroorzaakt door het contact met vreemd materiaal van de BMS afremmen door het afgeven van geneesmiddelen. Vele studies zoals o.a. de Destiny-trial hebben DES vergeleken met klassieke BMS met beduidend betere uitkomst voor DES qua *patency* (85.3% vs. 54.3% na 1 jaar) maar met dezelfde overleving en *limb salvage*.²⁰ Wat betreft de plaats van DES: dit blijft nog omstreten, zeker gezien het probleem van terugbetaling in België via de forfaits. Alleen de Achilles-trial heeft bij gebruik van DES de wondgenezing geëvalueerd, waarbij er een trend was naar betere genezing met DES.

Ook *drug-eluting* ballonnen worden sinds kort gebruikt op infra-popliteaal niveau. Zij hebben het voordeel dat de vrijstelling van de geneesmiddelen waarmee ze gecoat zijn zoals everolimus, tacrolimus en rapamune (immunosuppressiva), sneller gebeurt, met kortere blootstellingstijd en aan een hogere dosis. Hierdoor treedt minder inflammatie op, en is er minder risico op restenose en dus een betere *patency*.²¹ Een eerste studie waarbij letsels met een gemiddelde lengte van 176 mm werden behandeld, toonde een *limb salvage* van 95.6% na 1 jaar; dit is duidelijk beter dan een gewone infrapopliteale PTA (percutane transluminale angioplastie, Dotter), met een restenosefrequentie van 27.4%. Klinisch was de patiënt in 91.2% van de gevallen beter (?) na 1 jaar, maar de wondheling werd niet als eindpunt geëvalueerd.²² Er wordt nu veel onderzoek opgezet – zelfs een *Cochrane review* – om het nut van DES en *drug eluting* ballonnen te evalueren.

Besluit

Er is geen *evidence based* behandeling voor kritische lidmaatschemie maar indien het angiosoom van de wonde snel endovasculair wordt gereconstrueerd hebben de diabetespatiënten met een ischemische wonde een betere overleving en beenbehoud dan bij een open procedure.²³ Endovasculair falen sluit echter een open procedure niet uit. Een endovasculaire procedure (\$ 12 000) is ook op lange termijn minder prijzig dan een open procedure (\$ 17 000). Zelfs deze laatste kost maar de helft van een majeure amputatie met revalidatie (\$ 35 000).²⁴ Patiënten met een vasculaire reconstructie hebben ook een beduidend betere levenskwaliteit dan patiënten met een actief ulcus of met een majeure amputatie, (waarbij slechts de helft opnieuw mobiel wordt). Snelle behandeling van het onderliggend vaatlijden bij kritische lidmaatschemie is bij diabetespatiënten levensbelangrijk want "time is tissue".

REFERENTIES

1. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 (Suppl 2): S4-12.
2. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293: 217-28.
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50: 18-25.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007;45: S5-S67.
5. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diab Care* 2009;32: 822-7.
6. Aulivola B, Gargiulo M, Bessoni M, Rumolo A, Stella A. Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure: Do results justify its use? *Annals of Vascular Surgery* 2005;19: 762-8.

7. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987;40: 113-41.
8. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg* 2009;23: 367-373.
9. Stoner MC, Defreitas DJ, Manwaring MM, Carter JJ, Parker FM, Powell CS. Cost per day of patency: understanding the impact of patency and reintervention in a sustainable model of healthcare. *J Vasc Surg* 2008;48: 1489-96.
10. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Beele H, Vermassen F. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *J Vasc Surg* 2010;51: 869-77.
11. Bolia A, Sayers RD, Thompson MM, Bell PRF. Subintimal and Intraluminal Recanalization of Occluded Crural Arteries by Percutaneous Balloon Angioplasty. *European Journal of Vascular Surgery* 1994;8: 214-9.
12. Slim H, Tiwari A, Ahmed A, Ritter JC, Zayed H, Rashid H. Distal versus ultradistal bypass grafts: amputation-free survival and patency rates in patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42: 83-8.
13. Dorigo W, Pulli R, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, Monaca V, Vecchiati E, Pratesi C, Propaten Italian Registry G. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics. *J Vasc Surg* 2011;54: 1332-8.
14. Owens CD, Ho KJ, Conte MS. Risk factors for failure of lower-extremity revascularization procedures: Are they different for bypass and percutaneous procedures? *Seminars in Vascular Surgery* 2008;21:143-53.
15. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
16. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008;47: 975-81.
17. Soderstrom MI, Arvela EM, Korhonen M, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann Surg* 2010;252:765-73.
18. Casella IB, B-NF, Sandri GdeA, Kalaf MJ, et al. Outcome analysis of infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty and bypass graft surgery with nonreversed saphenous vein for individuals with critical limb ischemia. *Endovascular Surg* 2010;44:625-32.
19. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Vermassen F. Angioplasty or primary stenting for infrapopliteal lesions: results of a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:260-9.
20. Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012;55: 390-8.
21. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Katsanos K, Siablis D. Below-the-knee drug-eluting stents and drug-coated balloons. *Expert Review of Medical Devices* 2012;9:85-94.
22. Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, et al. First Experience With Drug-Eluting Balloons in Infrapopliteal Arteries: Restenosis Rate and Clinical Outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1105-9.
23. Iida O, Soga Y, Hirano K, et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *J Vasc Surg* 2012;55:363-70 e365.
24. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg* 2010;52(Suppl):17S-22S.

Vlaams tijdschrift voor **Diabetologie**

Vlaams tijdschrift voor **Diabetologie**

Figuur 1: typische aantasting van de onderbeenvaten bij patiënt met diabetes met korte stenosen en korte oclusies op de art tibialis anterior, posterior en fibularis. Dit beeld leent zich perfect tot een endovasculaire procedure.

Figuur 1: Het "angiosoom" concept van de voet en de enkel. Zes angiosomen: de buitenkant van de enkel door de art. fibularis, de voorkant van de enkel en voet door de art. tibialis ant., de buitenkant van de hiel door de art. fibularis, de binnenkant van de hiel door de art. tibialis posterior, de binnenkant van de voet door de mediale arcade en de buitenkant van de voet door de laterale arcade.

.

**tekening zelf: calcaneal ipv calcaneal
medial plantar van elkaar**