

# Paklitakselilla päällystetty lääkepallo ja tavallinen pallolaajennus alaraajaiskemian hoidossa: vaikutus kuolleisuuteen

Moona Kettunen

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/ Kirurgia, Verisuonikirurgia

Marraskuu 2023

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Kettunen, Moona: Paklitakselilla päällystetty lääkepallo ja tavallinen pallolaajennus alaraajaiskemian hoidossa: vaikutus kuolleisuuteen

Opinnäytetutkielma, 49 sivua

Ohjaajat: Jari Halonen, dosentti, Juha Hartikainen, professori

Tarkastajat: Jussi Kärkkäinen, dosentti, Juha Hartikainen, professori

Marraskuu 2023

**Asiasanat:** Perifeerinen valtimotauti, pallolaajennus, paklitakseli, kuolleisuus

**Johdanto:** Paklitakselin käytön turvallisuus perifeerisen valtimotaudin hoidossa on herättänyt maailmanlaajuisia keskusteluita viimeisen viiden vuoden ajan. Erityisesti on pohdittu, lisäksi paklitakselilla päällystetty lääkepallo kuolleisuutta verrattuna tavalliseen pallolaajennushoitoon pitkällä aikavälillä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää perifeeristä valtimotautia sairastavien potilaiden pitkäaikaiskuolleisuutta ja kuolemaan johtaneita syitä vertailtaessa paklitakselilla päällystettyä lääkepalloa (DCB, drug-coated balloon) ja tavallista (PB, plain balloon) pallolaajennushoitoa perifeerisen valtimotaudin pallolaajennushoidoissa.

**Menetelmät:** Kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus, jossa tutkittiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2014–2020 femoropopliteaalilla pallolaajennuksella hoidetut potilaat. PB-ryhmästä poissuljettiin ne potilaat, joita oli aikaisemmin tai myöhemmin indeksitoimenpiteestä hoidettu lääkeainemenetelmillä. PB-ryhmässä potilaita oli 139 ja DCB-ryhmässä 190. Potilaiden tiedot kerättiin toimenpide- ja sairauskertomusmerkinnöistä sekä tiedot kuolleista tilastokeskuksen rekisteritiedoista. Tutkimuspotilaiden pitkäaikaiskuolleisuutta tutkittiin viiteen vuoteen asti. Kuolemien syitä tarkasteltiin monimuuttuja-analyseissä.

**Tulokset:** Tutkimuksen tulokset osoittivat, että DCB:llä hoidetuilla potilailla esiintyi enemmän kroonista keuhkosairautta (27 % vs. 17 %), mutta heillä oli harvemmin käytössä antikoagulaatiohoito (34 % vs. 48 %) verrattuna PB-ryhmän potilaisiin. PB-ryhmässä havaittiin todennäköisemmin kroonista alaraajoja uhkaavaa iskemiaa (82 % vs. 72 %) sekä suurempaa postoperatiivista ipsilateraalista amputaatoriskiä (7 % vs. 1 %). Muita tilastollisesti merkitseviä eroja potilaiden ominaisuuksissa, 30 päivän tuloksissa, uusintainterventioissa tai amputaatioissa ei havaittu seuranta-aikana ( $2,9 \pm 1,9$  vuotta).

Ensimmäisen vuoden jälkeen elossa oli DCB-ryhmässä 83 %  $\pm$  3 % ja PB-ryhmässä 73 %  $\pm$  4 % potilasta. Viiden vuoden kohdalla vastaavat luvut olivat 56 %  $\pm$  5 % ja 37 %  $\pm$  5 %.

Paklitakselihoidon saaneilla potilailla oli pienempi kuolleisuusriski ( $p=0,002$ ). Sydän- ja verisuonisairaus aiheutti 63 % kuolemista DCB-ryhmässä ja 42 % PB-ryhmässä.

**Johdopäätökset:** Tulokset osoittivat, että paklitakselin käyttö oli turvallista. Paklitakselin käyttöön ei liittynyt lisääntyneitä kuolleisuutta viiden vuoden seurantajakson aikana.

University Of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Kettunen, Moona: Paclitaxel-coated balloon and plain balloon angioplasty in treatment of lower limb ischemia: effect on mortality

Thesis, 49 pages

Tutors: Jari Halonen, docent, Juha Hartikainen, professor

Reviewers: Jussi Kärkkäinen, docent, Juha Hartikainen, professor

November 2023

**Keywords:** peripheral artery disease, balloon angioplasty, paclitaxel, mortality

**Introduction:** The safety of paclitaxel in the treatment of peripheral artery disease has been the subject of global debate over the past five years. In particular, it has been discussed whether percutaneous angioplasty with paclitaxel-coated balloon (DCB) increases mortality compared to plain balloon (PB) in the long term. The purpose of this study was to investigate long-term mortality and causes of death in patients with peripheral artery disease comparing paclitaxel-coated balloon and plain balloon treatment.

**Methods:** Our retrospective study included patients treated with femoropopliteal artery angioplasty without stenting at Kuopio University Hospital between 2014 and 2020. Those who were treated with drug-eluting technology before or after the index procedure were excluded from the PB group. There were 139 patients in the PB group and 190 in the DCB group. The research material was collected from procedure and medical record entries and from the statistics Finland mortality registry. Long-term mortality was estimated up to five years using the Kaplan-Meier method. The causes of death were examined in multivariable analyses.

**Results:** The results of the study showed that patients treated with DCB had more chronic pulmonary disease (27 % vs 17 %), but less frequent use of anticoagulation treatment (34 % vs 48 %) compared to patients in the PB group. In the PB group, chronic lower limb-threatening ischemia was more likely (82 % vs 72 %) and there was a higher postoperative ipsilateral amputation risk (7 % vs 1 %). No other statistically significant differences in patient characteristics, in 30-day outcomes, reinterventions, or amputations were detected during the follow-up time ( $2.9 \pm 1.9$  years). After the first year, survival was  $83 \% \pm 3 \%$  in the DCB group and  $73 \% \pm 4 \%$  in the PB group. At five years, the corresponding numbers were  $56 \% \pm 5 \%$  and  $37 \% \pm 5 \%$ . The use of paclitaxel as an independent factor was therefore associated with a reduced mortality risk ( $p=0,002$ ). Cardiovascular disease accounted for 63 % of deaths in the DCB group and 42 % in the PB group.

**Conclusions:** We conclude that the use of paclitaxel was safe. The use of paclitaxel was not associated with increased mortality based on 5-year survival estimates.

### ***Lyhenteet:***

**ABI** = ankle-brachial index (nilkka-olkavarsi painesuhde)

**ACE** = angiotensin converting enzyme (angiotensiinikonvertaasi entsyymi)

**ADP** = arteria dorsalis pedis (jalanselän valtimo)

**AHA** = American heart association (Amerikan sydänyhdistys)

**ASA** = acetylsalicylic acid (asetyyლისalisyylihappo)

**ASO** = arteriosklerosis obliterans (valtimonkovettumatauti)

**ATP** = arteria tibialis posterior (takimmainen sääri- ja jalka- ja polven valtimo)

**ATR** = angiotensin receptor (angiotensiinireseptori)

**CLI** = critical leg ischemia (kriittinen alaraajaiskemialue)

**CRP** = C-reactive protein (C-reaktiivinen proteiini)

**CTA** = computer tomography angiography (tietokoneangiografia)

**DCB** = drug-coated balloon (lääkeainepäällysteinen pallolaajennus)

**DSA** = digital subtraction angiography (digitaalinen subtraktioangiografia)

**DUS** = duplex ultrasonography (duplexi kaikukuvaus)

**GFR** = glomerular filtration rate (glomerulusten suodatusnopeus)

**HDL** = high density lipoprotein (korkeatiheyksinen lipoproteiini)

**IC** = intermittent claudication (ajoittainen klaudikaatio)

**LDL** = low density lipoprotein (matalatiheyksinen lipoproteiini)

**MRA** = magnetic resonance angiography (magneettiangiografia)

**PAD** = peripheral artery disease (perifeerinen valtimotauti)

**PB** = plain balloon (tavallinen pallolaajennus)

**PTA** = percutaneous transluminal angioplasty (perkutaaninen transluminaalinen angioplastia)

**TBI** = toe brachial index (varvas-olkavarsi painesuhde)

**TcPO<sub>2</sub>** = transcutaneous oxygen pressure (transkutaaninen happiosapaine)

**VSM** = vena saphena magna (jalkavarren iso iholaskimo)

# SISÄLTÖ

<b>1 JOHDANTO</b> .....	<b>7</b>
<b>2 ALARAAJOJA TUUKKIVA VALTIMOTAUTI</b> .....	<b>8</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	8
2.2 PATOFYSIOLOGIA.....	9
2.3 ETIOLOGIA .....	9
2.4 RISKITEKIJÄT.....	11
2.4.1 Tupakointi .....	11
2.4.2 Diabetes .....	12
2.4.3 Verenpainetauti .....	12
2.4.4 Hyperkolesterolemia .....	12
2.4.5 Muut riskitekijät .....	13
2.5 OIREKUVA.....	13
2.5.1 Klaukikaatio .....	14
2.5.2 Kriittinen iskemia .....	14
2.5.3 Akuutti iskemia.....	15
2.6 DIAGNOSTIIKKA.....	16
2.6.1 Kliininen tutkimus .....	16
2.6.2 Nilkka-olkavarsipainesuhde (ABI) .....	17
2.6.3 Muut diagnostiset tutkimukset .....	18
<b>3 ALARAAJOJA TUUKKIVAN VALTIMOTAUDIN HOITO</b> .....	<b>20</b>
3.1 LÄÄKKEETÖN HOITO.....	20
3.1.1 Tupakoinnin lopettaminen.....	20
3.1.2 Liikunta .....	20
3.2 LÄÄKEHOITO .....	21
3.2.1 Statiinit .....	21
3.2.2 Verenpainelääkkeet.....	21
3.2.3 Diabeteslääkkeet.....	22
3.2.4 Antitromboottinen hoito .....	22
3.2.5 Antikoagulanttihoito .....	22
3.3 KAJOAVA HOITO .....	23

<b>3.3.1 Pallolaajennus ja stentit</b> .....	24
<b>3.3.2 Ohitusleikkaus</b> .....	25
<b>3.3.3 Amputaatio</b> .....	26
<b>4 TUTKIMUKSEN TAUSTA JA TAVOITTEET</b> .....	<b>29</b>
<b>5 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT</b> .....	<b>31</b>
<b>5.1 POTILASAINEISTO</b> .....	<b>31</b>
<b>5.2 AINEISTON ANALYSOINTI</b> .....	<b>34</b>
<b>6 TULOKSET</b> .....	<b>35</b>
<b>7 POHDINTA</b> .....	<b>41</b>
<b>LÄHTEET</b> .....	<b>45</b>

# 1 JOHDANTO

Alaraajoja tukkeuttava valtimotauti (peripheral artery disease, PAD) on seurausta valtimoissa esiintyvistä ateroskleroosista [1]. Tautia sairastaa maailmanlaajuisesti tällä hetkellä yli 200 miljoonaa ihmistä ja ennusteiden mukaan tämä luku tulee kasvamaan tulevaisuudessa [2, 3]. Alaraajoja tukkeuttavan valtimotaudin riskitekijäprofiili on hyvin samankaltainen muiden valtimosairauksien kanssa [2], mutta tupakointia ja diabetesta voidaan pitää suurimpina riskitekijöinä [4]. Diagnosoinnin haasteeksi tulee taudin luonne, sillä suurimmassa osassa tapauksista tauti on täysin oireeton [5]. Sairauteen on saatavilla monia hoitokeinoja, joita käytetään soveltavasti perustuen taudin vaikeusasteeseen [6].

Oireisessa alaraajaa uhkaavassa iskemiassa kajoavalla toimenpiteellä on suuri merkitys, sillä hoitamattomana jopa 25 % tapauksista johtaa potilaan kuolemaan [7]. Toimenpidemenetelmistä käytetään useimmiten pallolaajennusta ja stenttiä, molempia on saatavilla lääkeaine paklitakselilla päällystettynä [8]. Paklitakselin on todettu parantavan verisuonen aukipysyvyyttä merkittävästi [8, 9, 10]. Kuitenkin vuonna 2018 Katsanos ym. julkaisivat artikkelin, jonka mukaan paklitakselilla hoidetuilla alaraajaiskemiapotilailla olisi suurempi kuolleisuus (14,7 %) pitkän aikavälin seurannassa verrattuna ei lääkeainemenetelmillä hoidettuihin potilaisiin (8,1 %). Myös Rocha-Singh ym. (2020) tutkimuksessa havaittiin paklitakselin käytön jälkeistä kuolleisuuden lisäystä viiden vuoden seurannassa. Tutkimuksia on kertynyt viimeisen viiden vuoden aikana monia ja useimmissa näissä tutkimuksissa ei ole todettu lisääntyneitä kuolleisuutta paklitakselin käyttöön liittyen [12, 13, 14, 15, 16]. Tutkimuksien tulokset vaihtelevat paljon, minkä vuoksi on edelleen epäselvää, millainen vaikutus paklitakselilla on alaraajoja tukkeuttavan valtimotaudin hoidossa eli luotettavia tutkimuksia tarvitaan enemmän. Tämän retrospektiivisen kohorttitutkimuksen tavoitteena oli selvittää pitkän aikavälin kuolleisuutta sekä siihen johtaneita syitä potilailta, joita oli hoidettu joko paklitakselilla päällystetyllä lääkepallolla tai tavallisella pallolaajennuksella.

## 2 ALARAAJOJA TUKKIVA VALTIMOTAUTI

### 2.1 Epidemiologia

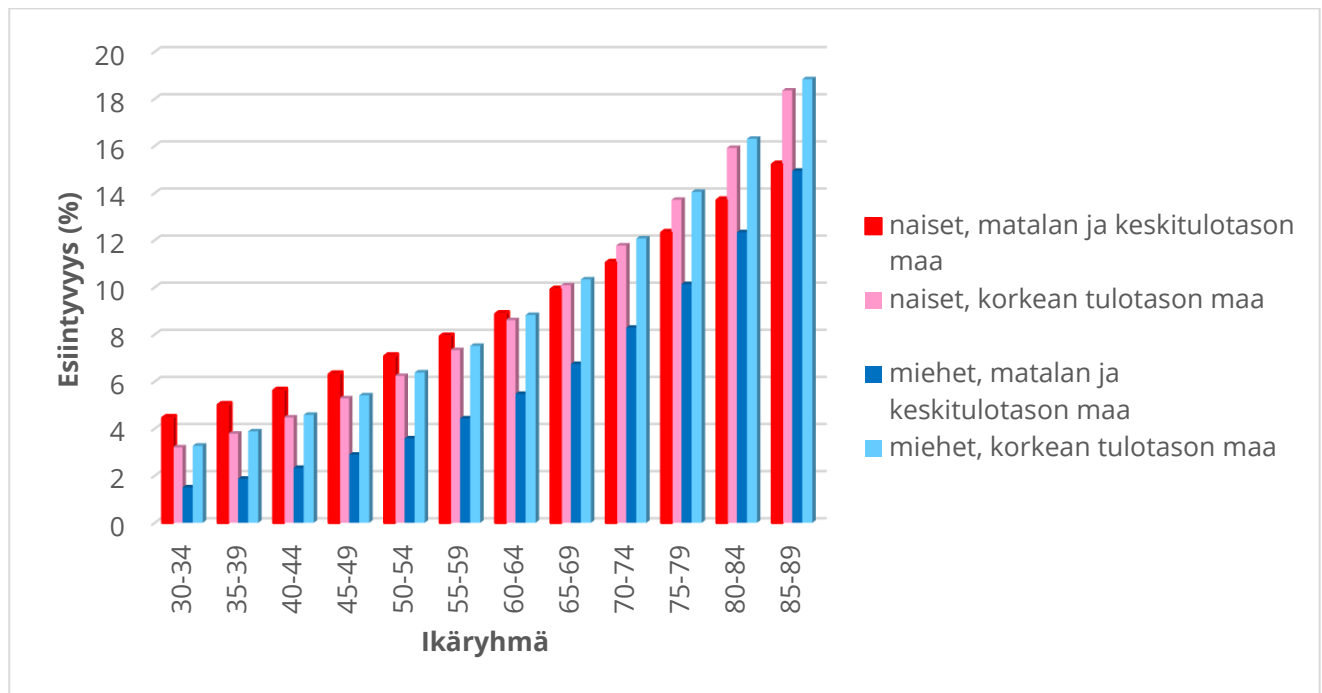
Alaraajoja tukkeuttavaa valtimotautia sairastaa maailmalla yli 200 miljoonaa henkilöä, joista euroopassa on noin 40 miljoonaa. Näihin lukuihin on huomioitu mukaan myös potilaat, jotka sairastavat oireetonta tautia. Oireettomien osuus luvuista on yli 50 % [2]. Kymmenen vuoden seurantatutkimuksessa vuosina 2000–2010 alaraajoja tukkivaa valtimotautia sairastavien ihmisten määrä kasvoi maailmassa keskimäärin 21 %. Yksilötasolla kasvu oli suurempaa alemman tulotason (28,7 %) kuin korkean tulotason (13,1 %) maissa [17].

Sairauden esiintyvyyden on todettu useissa tutkimuksissa olevan miehillä suurempaa kuin naisilla. Tarkkoja laajempia suhdelukuja ei ole pystytty määrittämään. Miehet ovat keskimäärin yliedustettuina esiintyvyyden suhteen, mutta sukupuolten väliset erot pienenevät iän kasvaessa. Alaraajoja tukkeuttava valtimotauti on siis vahvasti sidoksissa ikään. Sairaus on melko harvinaista alle 50-vuotiailla, 60–70-vuotiailla esiintyvyys on yli 10 % ja puolestaan yli 80-vuotiaiden keskuudessa jo yli 20 %. Esiintyvyys siis kasvaa lähes eksponentiaalisesti iän lisääntyessä. Tulevaisuudessa riskitekijät lisääntyvät ja väestö ikääntyy ympäri maailman, minkä vuoksi alaraajojen valtimotauti tulee olemaan nykyistä yleisempi sairaus [3, 6]. Oireisen alaraajojen valtimotaudin kuolleisuus on 5 vuoden aikana raportoitu olevan noin 25 %, mutta yksilötasolla kuolleisuuteen vaikuttavat vahvasti itse sairauden lisäksi riskitekijät ja näiden vaikeusaste [10].

Epidemiologiset tutkimukset perustuvat pitkälti erilaisiin kyselytutkimuksiin sekä näiden lisäksi kliinisiin ja kliinisyfysiologisiin tutkimuksiin. Valitun menetelmän seurauksena tutkimusten luotettavuuksissa voi olla eroja [18]. Tutkimusten luotettavuutta arvioitaessa on hyvä huomioida, että vanhempien tutkimusten arvioinnissa mittarina on käytetty paljon ajoittaista klaudikaatiota eli IC:tä (intermittent claudication), kun taas uusimmissa tutkimuksissa mittarina on nilkkaolkavarsipainesuhde eli ABI-indeksi (ankle-brachial index, kts. s 17) [3]. Lisäksi huomionarvoista on, että epidemiologiaan tuloksiin vaikuttaa sairauden alidiagnosointi. Todellisuudessa alaraajoja tukkeuttavaa valtimotautia sairastavia henkilöitä on tilastoituja enemmän [2].



**TAULUKKO 1.** Perifeerisen valtimotaudin keskimääräinen esiintyvyys vuosina 2000–2010 eri tulotason maat huomioiden (17, mukailtu taulukkoa 1).



## 2.2 Patofysiologia

Perifeerisen valtimotaudin taustalla on suurissa ja keskisuurissa valtimoissa esiintyvä ateroskleroosi eli valtimonkovettumatauti. Ateroskleroosissa on kyse valtimon sisäseinämässä (intimassa) sijaitsevan solukerroksen (endoteelin) tulehduksellisesta eli inflammatorisesta tilasta. Pitkittyneen tulehdustilan seurauksena endoteelin pinta vaurioituu ja siihen kiinnittyy tulehdussoluja, erityisesti monosyyttejä ja T-lymfosyyttejä, jotka lopulta tunkeutuvat intimaan saakka. Tulehdussolujen lisäksi vaurioituneen endoteelin läpi pääsee kulkeutumaan sileitä lihassoluja sekä LDL-partikkeleita (low density lipoprotein). LDL-partikkeleilla on keskeinen osuus suonien seinämän jäykistymisessä ja syntyvän kolesteroliplakin muodostuksessa. Plakki puolestaan ahtauttaa verisuonta, jolloin veren virtaus vauriokohdasta alaspäin hidastuu kohonneen virtausvastuksen vuoksi [1].

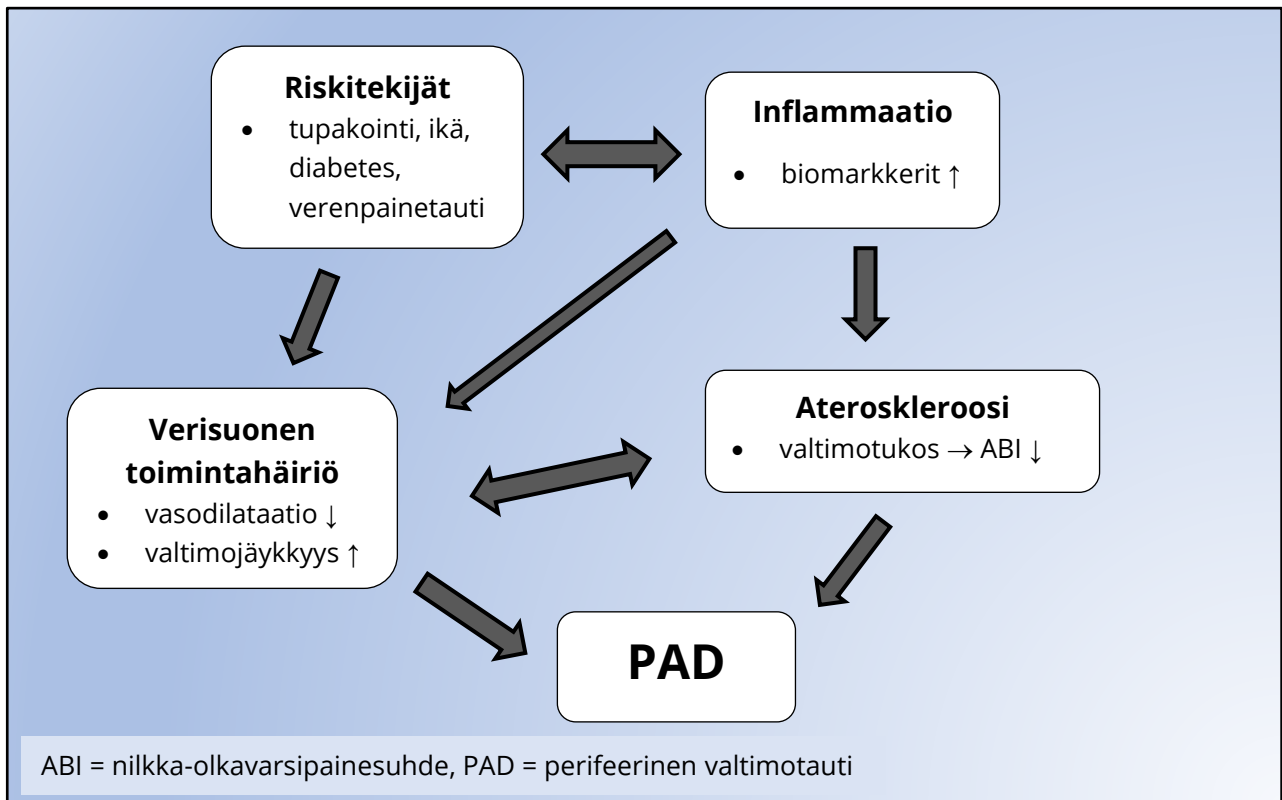
## 2.3 Etiologia

Perifeerisen valtimotaudin etiologia on hyvin moninainen (kuvio 1) ja osittain vielä huonosti tunnettu, mutta verisuonien toimintahäiriötä voidaan pitää yhtenä merkittävimpänä tekijänä

verenkierron heikkenemiseen suonissa. Terveissä verisuonissa endoteelin tarkoitus on tuottaa monia toiminnan kannalta hyödyllisiä verisuonia laajentavia aineita (vasodilataattoreita), joista yhtenä tärkeimpänä voidaan pitää typpioksidia. Typpioksidin tehtävänä on muun muassa estää verihiutaleiden toimintaa, vähentää sekä sileän lihaksen muodostumista että leukosyyttien tarttumista endoteeliin ja edistää normaalia verisuonien uudismuodostusta (angiogeneesiä). Typpioksidin normaalin toiminnan häiriintyminen mahdollistaa ateroskleroosin kehittymisen alaraajan valtimoihin ja perifeerisen valtimotaudin syntymisen [19].

Tulehdusreaktion lisäksi riskitekijöillä esimerkiksi tupakoinnilla sekä geneettisillä ja epigeneettisillä tekijöillä on vaikutusta verisuonien toimintaan. Inflammatorista puolta pidetään kuitenkin keskeisimpänä tekijänä valtimotukoksien syntymiselle. Intimaan päässeillä LDL-partikkeleilla on merkittävä osuus tukosta aiheuttavan plakin synnyssä [1]. LDL-partikkelit hapettuvat tai hajoavat intimassa entsyymaattisesti, mikä johtaa makrofagien (valkosolutyypin) ilmaantumiseen paikalle. Makrofagit muodostavat muuntuneista LDL-hiukkasista sisällään kolesteroliestereitä ja näiden kertyminen saa aikaan makrofagien muuntumisen vaahtosoluiksi. Mikäli vaahtosolujen sisältämää kolesterolia ei saada poistettua HDL-partikkeleiden (high density lipoprotein) avulla tarpeeksi, vaahtosolut hajoavat lopulta vapauttaen kolesteroliestereitä sisältävät rasvapisarat solun ulkoiseen tilaan. Solun ulkoisessa tilassa rasvapisarat yhdistyvät ja alkavat muodostaa intiman syvään kerrokseen rasvajuosteiden kautta ateroomaa eli rasvaydintä [20].

Intimaan päässeet sileät lihassolut synnyttävät ajan kuluessa rasvaytimen päälle kollageenista muodostunutta sidekudoksista kalvoa, mikä lujittaa plakin seinämää. Tällaista sileiden lihassolujen päällystämää plakkia kutsutaan fibroateroomaksi. Pienet plakit ovat usein vahvarakenteisia ja niitä kutsutaankin stabiileiksi. Plakkimuodostuksen jatkuessa ja rasvaytimen kasvaessa sileiden lihassolujen kollageenimuodostus heikkenee tulehdussolujen erittämien sytokiinien toimesta. Tällaiset suuret ja pinnaltaan heikentyneet plakit repeytyvät herkästi ja siksi niitä kutsutaan epästabiileiksi plakeiksi [20]. Alaraajojen verisuonissa nämä erikokoiset plakit ahtaavat suonen lumenia, mikä johtaa perifeeriselle valtimotaudille tyypillisten oireiden kehittymiseen.



**Kuvio 1.** Perifeerisen valtimokovettumataudin etiologisia riskitekijät (19, mukailtu).

## 2.4 Riskitekijät

Perifeerisellä alaraaja ASO:lla (arteriosklerosis obliterans) tiedetään olevan samankaltainen riskitekijäprofiili (taulukko 2) kuin muissakin valtimosairauksissa esimerkiksi sepelvaltimotaudissa ja aivoverenkiertohäiriöissä [2]. Riskitekijöistä kuitenkin tupakoinnilla ja diabeteksella on todettu olevan selvästi suuremmat vaikutukset alaraajojen arterioskleroosin kehittymisessä verrattuna muihin sydän- ja verisuonisairauksiin [4]. Muita tunnettuja riskitekijöitä ovat hyperkolesterolemia, verenpainetauti sekä ikä [3].

### 2.4.1 Tupakointi

Tupakointia voidaan pitää merkittävimpanä yksittäisenä riskitekijänä perifeerisen valtimotaudin syntymisessä, sillä ilman muiden riskitekijöiden olemassaoloa on monissa tutkimuksissa havaittu tupakoinnin kaksinkertaistavan tai jopa nelinkertaistavan riskin sairastumiseen. Päivittäin poltettujen tupakoiden määrällä on suora annosvastesuhde. Lisäksi passiivisella tupakoinnilla on yhteys perifeerisen valtimotaudin ilmaantumiseen. Vaikka tupakoitsijoilla on pysyvästi suurempi riski taudin saamiseen verrattuna ei koskaan tupakoiviin, tulisi heitä kannustaa aktiivisesti

tupakoinnin lopettamiseen, sillä yli 10 vuoden tupakoimattomuus laskee riskiä merkittävästi [21, 3].

### **2.4.2 Diabetes**

Diabetespotilaista 20–30 %:lla esiintyy perifeeristä valtimotautia. Lukujen suuruuteen vaikuttavat diabeteksen kesto ja vakavuus. Diabetes lisää verisuonien tulehdustilaa ja heikentää typpioksidin toimintaa suonia laajentavana tekijänä. Diabeetikoilla on myös suurempi riski alaraajan amputaatioon diabetekseen liittyvien neuropatian ja haavauma-alttiuden vuoksi. Lisäksi on havaittu, että perifeerisen valtimotaudin riski kasvaa 28 %:a jokaista glykosyloidun hemoglobiinin (HbA1c) prosenttina kohti. Diabeteksen hyvällä hoitotasapainolla voidaankin vähentää sekä perifeeriseen valtimotautiin sairastumisen riskiä, että sen etenemistä [22].

### **2.4.3 Verenpainetauti**

Verenpainetaudin on monissa tutkimuksissa osoitettu olevan sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä. Perifeerisessä valtimotaudissa systolisella verenpaineella on enemmän merkitystä kuin diastolisella. Yifei Lu:n tutkimuksessa havaittiin perifeerisen valtimotaudin riskin olevan noin 1,5-kertainen systolisen paineen ollessa >130 mmHg ja puolestaan >140 mmHg arvoilla jo yli 2,5-kertainen, kun lukuja verrattiin arvoon <120 mmHg. Diastolisen paineen vaikutus sairastuvuuteen alkaa vasta  $\geq 90$  mmHg kohdalla, joten tällä ei ajatella olevan suurta merkitystä. Eri tutkimuksissa verenpaineen merkitykselle on saatu erilaisia painoarvoja, mutta kokonaisuutena se on vaikuttamassa perifeerisen valtimotaudin syntymiseen [23].

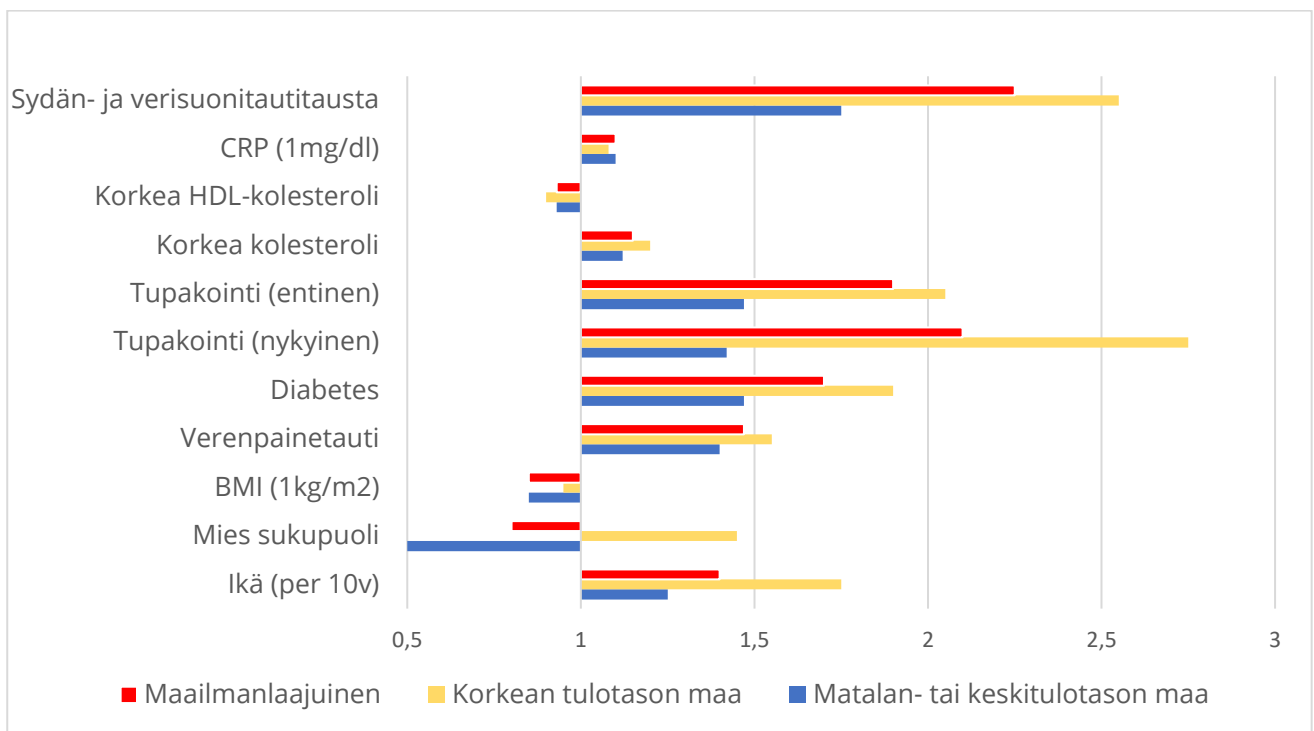
### **2.4.4 Hyperkolesterolemia**

Hyperkolesterolemialla on verenpainetaudin tavoin selvä yhteys verisuonisairauksiin. Uudemmat tutkimukset ovat tosin osoittaneet, että perifeerisessä valtimotaudissa suuremmassa roolissa näyttäisi olevan LDL-pitoisuuksien sijaan kohonneet triglyseridi-arvot sekä madaltuneet HDL-tasot. LDL-tasojen merkitystä ei voida kuitenkaan jättää huomioimatta, sillä ne ovat oleellisia ateroskleroosin syntymisessä. Veren rasva-arvoja tulisi tarkastella perifeeristä valtimotautia sairastavilta potilailta laajasti eikä vain yhteen arvoon keskittyen [24, 3].

## 2.4.5 Muut riskitekijät

Yleisimpien riskitekijöiden lisäksi on tutkittu monien muidenkin tekijöiden vaikutuksia. Tällaisia tekijöitä ovat krooninen munuaisten vajaatoiminta, ylipaino, alkoholi, C-reaktiivinen proteiini (CRP), etnisyys ja geneettiset tekijät, mutta minkään näiden yhteyttä sairastuvuuteen ei ole vielä pystytty selkeästi osoittamaan. Perifeeriselle valtimotaudille on pyritty muodostamaan omaa riskipisteytysjärjestelmää, toistaiseksi kuitenkin tuloksetta [3].

**TAULUKKO 2.** Perifeerisen valtimotaudin esiintymisen todennäköisyys eri riskitekijät huomioiden (3, mukailtu).



## 2.5 Oirekuva

Alaraajojen valtimotauti voidaan jakaa oireiseen sekä oireettomaan tautimuotoon.

Oireettomassa taudissa potilaalla on valtimoissa ahtaumia, mutta nämä eivät vielä aiheuta kliinisiä oireita tai oireet voivat jäädä esimerkiksi tuki- ja liikuntaelinsairauksien varjoon. Myös diabeetikoilla ilmenevä neuropatia voi häivyttää iskemian oireet. Oireettomien potilaiden määrä on arvioiden mukaan noin 4-kertainen oireileviin nähden [5]. Oireettomien potilaiden kohdalla tulisi huolehtia hyvästä sekundaaripreventiosta, koska näin voidaan vähentää toimenpiteiden tarvetta sekä lisätä huomattavasti potilaiden elämänlaatua [25].

Tavallisin oire alaraajojen valtimotaudissa on uni- tai bilateraalin alaraajakipu, mikä voidaan luokitella katkokävelyyn ja kriittiseen iskemiaan. Kriittinen iskemia voi esiintyä lepokipuna, haavana tai kuoliona jalassa. Nämä oireet ovat seurausta verenkierron heikentymisestä ja sen aiheuttamasta raajan hapenpuutteesta [7]. Harvinaisempaan muotoon tavataan akuutti iskemia, jonka taustalla voi olla esimerkiksi embolia (verihyytymä). Perifeerinen valtimotauti voidaan luokitella Fontainen ja Rutherfordin taulukoiden mukaan (taulukot 3 ja 4), joista Fontaine on yksinkertaisempi. Luokittelut perustuvat oireiden vakavuuteen [25].

### **2.5.1 Klaudivaatio**

Katkokävely eli klaudivaatio ilmenee fyysisessä rasituksessa, jolloin lihakset eivät saa ahtauneen valtimon vuoksi tarpeeksi happea lihastyön tekemiseen [7]. Tämä aiheuttaa kivun alaraajaan valtimoahtauman distaali- eli alapuolelle, tyypillisesti pohkeen seudulle, ja pakottaa pysähtymään. Kipu helpottaa levossa melko nopeasti tyypillisesti minuuteissa, mutta mikäli rasitusta jatketaan, se uusiutuu samankaltaisena. Oiretta pahentavat kävelyvauhdin nopeuttaminen sekä ylämäkien kävely. Katkokävely on miehillä jopa 3 kertaa yleisempää kuin naisilla ja sitä esiintyy yli 70-vuotiaista miehistä 5–10 %:lla. Klaudivaatio on vaaraton oire, mutta voi vaikuttaa merkittävästi toimintakykyyn. Oirekuva vaikeutuu viiden vuoden seurannassa onneksi vain 10–20 %:lla. Oireettomiin verrattuna katkokävely lyhentää kuitenkin elinajanodotetta [26].

### **2.5.2 Kriittinen iskemia**

Kriittisen iskemian (critical leg ischemia, CLI) merkkeinä ovat leposärky, haava ja kuolio. Leposärlyn ilmaantuessa perfuusiopaine, eli veren virtaaminen elimen läpi, on alentunut jo siihen pisteeseen, ettei happea riitä kudoksille edes levossa. Lepokivulle tyypillisin vuorokaudenaika on yö, jolloin raaja on vaakasuorassa. Pystyasento tai jalan roikkuminen esimerkiksi sängyn reunalta helpottavat usein oiretta. Haavauma voi olla seurausta pienestäkin vammasta tai se on mahdollista syntyä täysin itsestään. Haavaumassa ja kuoliolla on usein mukana infektio. On arvioitu, että raajaa uhkaava iskemia johtaa vuodessa 50 %:lla amputaatioon ja 20–25 % potilaista kuolee, mikäli raajaan ei tehdä toimenpiteitä. Sekä lepokipu, haava että kuolio voivat

ilmestyä, vaikka katkokävelyä ei olisi ollut lainkaan aikaisemmin. Tutkimusten mukaan iskemiatapauksista noin 50 %:ssa ensi oireena on ollut suoraan haavauma tai kuolio [7]. Alaraajojen valtimotaudin oirekuva ei siis välttämättä etene loogisesti lievimmästä vaikeimpaan.

### 2.5.3 Akuutti iskemia

Akuutti alaraajaiskemia on seurausta raajaan menevän valtimon äkillisestä tukkeutumisesta. Tämä syntyy useimmiten embolian tai kroonisen verenkiertohäiriön akutisoituessa. Akuutissa tilanteessa raajan voimakas kipu alkaa äkillisesti ja jalka on kylmä sekä kalpea. Lisäksi voi esiintyä voimattomuutta ja tunnon heikkenemistä. Tällaiset tilanteet eivät ole kovin yleisiä, mutta ne vaativat välittömiä hoitotoimia, minkä vuoksi asia on hyvä tiedostaa [25].

**TAULUKKO 3.** Fontainen luokittelu kroonisessa perifeerisessä valtimotaudissa (25, mukailtu).

Taso	Oire
I	Oireeton
II	Klaudikaatio
III	Lepokipu*
IV	Haava tai kuolio*

\* Kriittisen verenkiertohäiriön oire

**TAULUKKO 4.** Rutherfordin luokittelu kroonisessa perifeerisessä valtimotaudissa (25, mukailtu).

Taso	Kategoria	Oire
0	0	Oireeton
I	1	Lievä klaudikaatio
I	2	Kohtalainen klaudikaatio
I	3	Vakava klaudikaatio
II	4	Leposärky*
III	5	Lievä iskeeminen leesio*
III	6	Merkittävä iskeeminen leesio*

\* Kriittisen verenkiertohäiriön oire

## 2.6 Diagnostiikka

Perifeerisen valtimotaudin diagnostiikan lähtökohtia ovat potilaan haastattelu ja kliininen status. Riskitekijöitä voidaan kartoittaa tarvittaessa laboratoriotutkimuksilla. Alkuseelvittelyt tulisi tehdä perusterveydenhuollossa ja tarvittaessa potilas lähetetään jatkotutkimuksiin erikoissairaanhoidon [25]. Laajempia kuvantamistutkimuksia tarvitaan usein vasta silloin, kun potilaalle suunnitellaan kajoavaa hoitoa [18].

### 2.6.1 Kliininen tutkimus

Anamneesi luo pohjan tutkimuksille, joten se tulisi ottaa riittävällä tarkkuudella. Erytisesti sukuanamneesi sekä potilaan oma sydän- ja verisuonisairauksien historia (sepelvaltimotauti, aortta aneurysma, aivoverisuonitaudit sekä PAD) tulee selvittää. Myös muut riskitekijät esimerkiksi diabetes ja hyperkolesterolemia pitää kartoittaa. Potilaalta tulisi lisäksi kysyä lääkityksistä ja elämäntavoista, kuten ruokailusta, tupakoinnista (askivuodet) ja alkoholista. Erytisen tärkeää on tiedustella potilaan toiminta- ja liikuntakyky, siinä tapahtuneet muutokset, apuvälineiden käyttö sekä mahdollisten oireiden kesto, puolisuus ja liikunnan vaikutus oireisiin [27].

Yleisen kliinisen statuksen lisäksi alaraajojen tarkempi tutkiminen on ensiarvoisen tärkeää, sillä oireet ilmaantuvat usein vasta, kun tauti on jo edennyt pidemmälle. Huolellisella tutkimisella sairaus voidaan mahdollisesti huomata jo varhaisessa vaiheessa. Tutkiminen alkaa raajojen yleisellä inspektiolla ja palpoinnilla, joilla arvioidaan kudospesuusiota (mm. väri, lämpötila, lihasatrofia) sekä näkyviä haavoja [18]. Tutkimisen tulisi sisältää perusterveydenhuollossa vähintään pulssien tunnustelut, verenkierron auskultoinnin dopplerilla ja nilkka-olkavarsipainemittauksen (ankle-brachial index, ABI). Pulseista tunnustellaan a.femoralis (nivustaive), a.poplitea (polvi) sekä nilkan valtimot a. tibialis posterior (ATP) ja a.dorsalis pedis (ADP). Helposti tuntuvat pulssit poissulkevat usein merkittävän tukkivan valtimotaudin, mutta huonosti tuntuvat tai puuttuvat pulssit eivät automaattisesti tarkoita, että raajassa olisi tukosta [28]. Taudin oireisessa vaiheessa potilailla ei yleensä tunnu ATP ja ADP pulsseja, mutta vaikka kaikki pulssit tuntuisivat, tulisi ABI-mittaus tehdä kaikille potilaille, joiden kohdalla herää epäily sairaudesta tai jotka ovat muutoin riskipotilaita (kuvio 2) [25].



Ikä  $\geq$  65 vuotta

50-64-vuotias + ateroskleroosin riskitekijä(t) (mm.diabetes, tupakointi, hyperkolesterolemia, hypertensio) tai alaraajojen valtimotauti suvussa

Ikä < 50v + diabetes + 1 muu ateroskleroottinen riskitekijä

Henkilö, jolla tiedetään olevan ateroskleroottinen sairaus jossakin muualla kuin alaraajoissa (esim. sepelvaltimotauti, aortta aneurysma, kaulavaltimotauti)

**Kuvio 2.** Perifeeriselle valtimonkovettumataudille ominaisia riskitekijöitä (38, mukailtu).

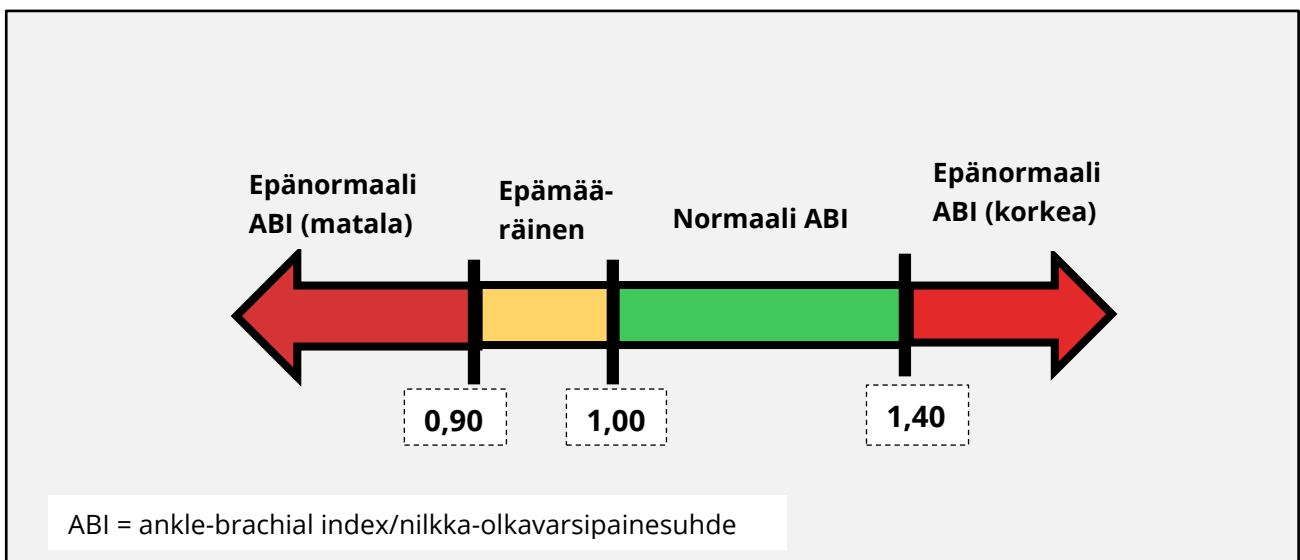
### 2.6.2 Nilkka-olkavarsipainesuhde (ABI)

Nilkka-olkavarsipainesuhteen määrittämisessä käytetään apuna tavallisten verenpainemansettien lisäksi doppler laitetta, jolla voidaan kuunnella ääreisverenkierron synnyttämiä signaaleja. Näiden signaalien kuuntelu kuuluu jo pelkästään itsenäisenä osana potilaan tutkimiseen. Signaaleja on erilaisia ja näiden erottaminen auttaa hahmottamaan tilannetta. Kolmi- ja kaksivaiheinen signaali kertoo esteettömästä veren virtauksesta, kun taas yksivaiheinen kertoo tukoksesta. On kuitenkin hyvä muistaa, että signaalien avulla ei voida päätellä sairauden todellista vaikeusastetta [28].

ABI-mittausta käytetään hyvin yleisesti perifeerisen valtimotaudin diagnoosin selvittelyissä sekä sairauden seurannassa. Tutkimus on edullinen ja helppo suorittaa, minkä lisäksi se on ei-invasiivinen eli kajoamaton. ABI lasketaan saman kehonpuolen nilkan ja olkavarren systolisenpaineen suhteena. Ennen mittausta verenpainemansetit kiinnitetään paikoilleen ja potilas on levossa selinmakuulla noin 10 minuutin ajan. Nilkassa käytetään käsin pumpattavaa mansettia ja doppler laitetta, olkavarressa voidaan käyttää automaattista verenpainemittaria. Molemmat raajaparit tulee mitata erikseen ja tuloksista huomioidaan matalamman arvon antanut puoli [27].

Lepo-ABI:n normaalina raja-arvona voidaan pitää tuloksia 0.9/1.0–1.4 välillä (kuvio 3). ABI:n alhainen tulos (< 0.9) viittaa ateroskleroosiin ja kertoo lisääntyneestä riskistä sydän- ja

verisuonikuolemiin. Riskin on arvioitu olevan 2–3-kertainen. Liian suuri tulos (>1.4) puolestaan viittaa valtimoiden jäykkyyteen eli mediaskleroosiin [27]. Mediaskleroosi estää suonien normaalin sulkeutumisen mittauksen aikana ja näin tuloksesta tulee suuri. Tämä tulisi huomioida erityisesti diabeetikoiden kohdalla. Tällaisissa epädiagnostisissa tilanteissa voidaan mitata myös varvas-olkavarsipainesuhdetta (TBI, toe brachial index), sillä mediaskleroosi ei vaikuta yhtä voimakkaasti varpaiden pieniin valtimoihin [25]. Mittauksessa on hyvä huomioida myös muut virhelähteet. Yleisimmin liian suuria arvoja voivat antaa turvonneet tai paksut jalat sekä liian pieni verenpainemansetti [29]. Liian pieniä arvoja puolestaan aiheuttavat vasospasmi (verisuonikouristus) tai matala verenpaine (18). ABI:n spesifisyyden on osoitettu olevan 97 %, mutta herkkyys on hieman huonompi, noin 80 % [3].



**Kuvio 3.** ABI-mittauksen tuloksen tulkinta (27, mukailtu).

### 2.6.3 Muut diagnostiset tutkimukset

Erikoissairaanhoidossa potilaille voidaan tehdä lisää tarkentavia tutkimuksia. Kävelytestissä potilas kävelee 10°:een nousukulmaan asetetulla kävelymatolla 3,2 km tuntinopeudella. Testin kävelyaika on kaksi minuuttia, ellei oireiden ilmaantuminen aiheuta keskeytystä aikaisemmin. ABI-arvo mitataan ennen rasitusta ja sen jälkeen. Mikäli nilkkapaine alenee yli 25 %:a, viittaa tämä merkittävään valtimon ahtaumaan [28]. Kävelytesti on hyödyllinen silloin, kun potilaalla ilmenee katkokävelyoiretta, mutta lepo-ABI:t ovat lähes normaalit [30]. Testi voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa myös polkupyöräergometrialla [18].

Mikäli nilkka- ja varvaspaineet ovat epäluotettavia tai niiden mittaaminen ei ole mahdollista, voidaan diagnostiikassa hyödyntää transkutaanista happiosapainetta (TcPO<sub>2</sub>, transcutaneous oxygen pressure). Tutkimuksessa mitataan hapen osapainetta kudosten läpi anturin avulla [18]. Normaalina tuloksena pidetään yli 55 mmHg:n arvoa ja puolestaan alle 30 mmHg paine viittaa krooniseen raajaa uhkaavaan iskemiaan [27]. Transkutaanisella happiosapaineella voidaan lisäksi arvioida haavan paranemistaipumusta [18].

Diagnostiikassa voidaan käyttää myös erilaisia kuvantamismenetelmiä, jotka valitaan potilaskohtaisesti. Kuvantamistutkimuksia on saatavilla ei-invasiivisia sekä invasiivisia [18]. Dupleksikaikukuvaus (DUS) on ei-invasiivinen tutkimus ilman vasta-aiheita ja se onkin usein siitä syystä ensilinjan tutkimus kuvauksista. Kuvauksessa yhdistetään tavallinen ultraäänikuvaus ja doppler kaikukuvaus. Dupleksikaikukuvauksen heikkouksina ovat sen tekijäriippuvuus, tulkinnan haastavuus polven alapuolelta sekä se, e tutkimuksesta jää selkeää dokumenttia [31].

Mikäli potilaan ajatellaan täyttävän kajoavan hoidon aiheet, voidaan diagnoosin varmentamiseksi käyttää invasiivisia kuvantamismenetelmiä. Kultaisena standardina pidettyä digitaalista subtraktioangiografiaa (DSA) ei nykyään tehdä juuri lainkaan pelkästään diagnoosia selvitetessä. Sitä käytetään tilanteissa, joissa mahdollinen hoito voidaan toteuttaa samanaikaisesti. Sen sijaan yleisimmin käytetyt diagnostiset kuvaukset ovat magneettiangiografia (MRA) ja tietokonekerroskuvaus/TT-angiografia (CTA). MRA:ssa varjoaineena käytetään gadoliniumia ja CTA:ssa jodia. Näillä menetelmillä saadaan tarkat ja yksityiskohtaiset kuvat valtimoiden tilasta ja mahdollisista tukoksista [28]. Varjoaineita käytettäessä on kuitenkin muistettava tarkistaa potilaan munuaisten tila laboratoriotesteillä ja huolehdittava riittävästä nesteytyksestä. Magneettikuvaus ei sovellu potilaille, joilla on sydämentahdistin. TT-kuvauksessa on lisäksi huomioitava potilaalle tuleva säderasitus [31].

## **3 ALARAAJOJA TUKKIVAN VALTIMOTAUDIN HOITO**

Perifeerisen valtimotaudin hoito voidaan jakaa konservatiiviseen ja kajoavaan hoitoon. Konservatiivinen hoito sisältää lääkkeettömän ja lääkehoidon. Konservatiivista hoitoa tulisi toteuttaa jokaiselle perifeeristä valtimotautia sairastavalle potilaalle riippumatta oireista. Kajoava hoito puolestaan sisältää suonensisäisen ja kirurgisen hoidon [6]. Toteutettava hoitolinja suunnitellaan aina potilaskohtaisesti ja hoito sekä seuranta tulisi aloittaa välittömästi taudin toteamisesta [32].

### **3.1 Lääkkeetön hoito**

Lääkkeettömän hoidon tavoitteena on vaikuttaa potilaan riskitekijöihin, lievittää mahdollista oireistoa ja ehkäistä sairauden etenemistä. Lääkkeettömän hoidon kulmakivenä on riittävän tiedon jakaminen ja elämäntapamuutosten ohjeistaminen potilaalle. Tärkeimpinä tekijöinä voidaan pitää tupakoinnin lopettamista ja säännöllistä fyysistä liikuntaa. Näiden lisäksi hoitoa tukevat terveellinen ruokavalio sekä tarvittaessa painonpudotus, mitkä itsenäisinäkin osina voivat jo alentaa verenpainetta ja kolesteroliarvoja [28].

#### **3.1.1 Tupakoinnin lopettaminen**

Tupakoinnin lopettaminen on monille hyvin haastavaa ja paremman lopputuloksen saavuttamiseksi potilasta tulisi hoitaa useiden eri terveydenhuollon ammattilaisten kanssa yhteistyössä. Lopettaminen olisi ensiarvoisen tärkeää, koska sillä voidaan hidastaa ateroskleroosin syntymistä sekä vähentää potilaiden tukosriskiä. Lopettamisella on myös kuolleisuutta pienentävä vaikutus. Avain asemassa tupakoinnin lopetukselle ovat potilaan oman lopettamishalukkuuden selvittäminen sekä sinnikäs motivointi asiaan. Tarvittaessa motivoinnin apuna voidaan käyttää myös lääkkeellisiä keinoja [33].

#### **3.1.2 Liikunta**

Säännöllisen liikunnan harrastaminen parantaa jalkojen verenkiertoa ja erityisesti katkokävelystä kärsivillä kävelyomatkat voivat pidentyä harjoittelun myötä huomattavasti. Hageman ym. (2018) havaitsivat tutkimuksessaan, että ohjatulla liikuntaterapialla saadaan aikaan parempia hoitotuloksia kuin pelkästään sillä, että potilas harjoittaisi liikuntaa itsenäisesti.

Liikuntamuodoista parasta on kävely ja sitä tulisi harrastaa vähintään 30–60 minuuttia kolme kertaa viikossa. Harjoituksen ideana on kävellä niin pitkään, kunnes mahdollinen kipu on kohtalaista ja rajoittaa liikettä. Kivun ilmentyessä pidetään tauko, jatketaan kivun helpotettua ja toistetaan tätä niin monta kertaa, kuin harjoituksen aikana on tarve. Kävelysauvoilla voidaan tuoda tukea ja tehokkuutta kävelyyn. Perifeeristä valtimotautia sairastaville olisi hyödyllistä myös lihaskuntoa parantava liikunta esimerkiksi uinti ja pyöräily. Tätä tulisi harrastaa kävelyn lisäksi viisi kertaa viikossa lyhyinä 15–20 minuutin jaksoina [35].

## **3.2 Lääkehoito**

Lääkkeettömän hoidon tukena käytetään hyvin yleisesti riskitekijöihin perustuvaa lääkehoitoa. Lääkehoito suunnitellaan aina yksilökohtaisesti.

### **3.2.1 Statiinit**

Statiinilääkitys on perifeerisen valtimotaudin peruslääke ja se tulisi löytyä jokaisen potilaan lääkelistalta taudin vaikeustasosta ja oireista huolimatta. Poikkeuksen tekevät potilaat, joilla on jokin vasta-aihe tai muu este lääkitykselle esimerkiksi haittavaikutukset [36]. Perifeeriset valtimotautipotilaat luokitellaan korkean riskin ryhmään, jolloin LDL-tason tulisi olla alle 1.4 mmol/l tai sen tulisi laskea vähintään 50 % lähtötasosta [37]. Statiineilla ei pelkästään hoideta alaraajojutukkeuttavaa valtimotautia, vaan niillä saadaan tutkimusten mukaan alennettua myös muiden valtimotautitapahtumien riskiä noin 22 % [38].

### **3.2.2 Verenpainelääkkeet**

Verenpaineessa tulisi tavoitella arvoa alle 130/80 mmHg, mutta vähimmäistavoitteena voidaan pitää alle 140/90 mmHg verenpainetta. Lisäksi on huomioitava, että kotona mitattujen arvojen tulisi olla vastaanottopaineita 5mmHg:n verran matalampia [32]. Verenpainelääkkeistä suositetaan AHA:n (American Heart Association) mukaisesti ACE:n (angiotensiinikonvertaasin) estäjiä tai ATR-salpaajia (angiotensiini reseptorin estäjä). Beetasalpaajat eivät ole vasta-aiheisia, mutta niiden käyttö on toissijaista [27].

### **3.2.3 Diabeteslääkkeet**

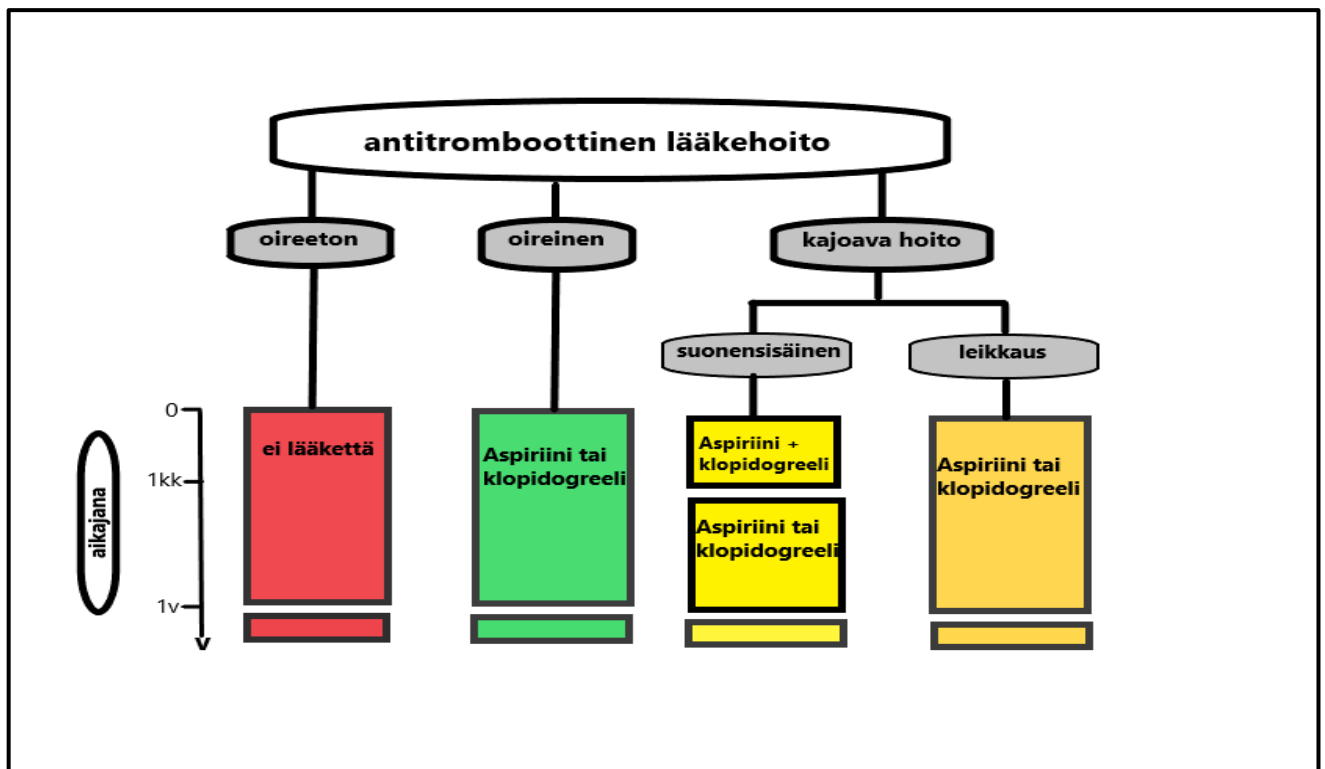
Diabeetikoilla sokeritasapainoa tulisi tarkkailla riittävän usein ja sen hoidosta tulisi huolehtia. Tavoitetasona voidaan pitää käypähoidon mukaista glykosyloidun hemoglobiinin (HbA1c) arvoa alle 53 mmol/l ja lääkehoitona ensisijaisesti GLP-1-agonisteja tai SGLT2-estäjiä. Kuitenkin SGLT2-estäjien kohdalla on huomioitava niiden 2-kertainen riski alaraaja-amputaatioon GLP-1-agonisteihin verrattuna. Haittavaikutus on harvinainen, mutta vakava [39].

### **3.2.4 Antitromboottinen hoito**

Antitromboottisten eli verihiutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden käytöstä on tehty useita tutkimuksia liittyen perifeerisen valtimotaudin hoitoon. Näiden tutkimusten seurauksena on oireisille potilaille vakiintunut maailmanlaajuisesti käyttöön aspiriini eli asetyylisalisyylihappo (ASA) tai vaihtoehtoisesti klopidogreeli. Aspiriinihoidon on todettu vähentävän vakavia verisuonitapahtumia 20–23 % sekä kokonaiskuolleisuutta 24 %. Oireettomien kohdalla kyseisestä hoidosta ei ole havaittu olevan hyötyä, eikä sitä tulisi käyttää, ellei samanaikaisesti esiinny toista sydän- ja verisuonisairautta [40]. Yhdistelmähoitona aspiriiniä ja klopidogreeliä käytetään suonensisäisen toimenpiteen jälkeen yleensä kuukauden ajan, tarvittaessa pidempäänkin pienentämään uusintatoimenpiteiden tarvetta. Yhdistelmähoitossa on huomioitava suurentunut verenvuotoriski ja tästä syystä hoitoa pyritään käyttämään mahdollisimman vähän aikaa [27]. Näiden lääkkeiden käyttöä on havainnollistettu kuviossa 4.

### **3.2.5 Antikoagulanttihoito**

Antikoagulantteja eli verenohennuslääkkeitä ei tulisi käyttää perifeeristä valtimotautia sairastavilla potilailla ainoastaan iskeemisten tapahtumien estoon niiden aiheuttaman verenvuotoriskin vuoksi [38]. Antikoagulantit tulevat kyseeseen potilaille, joilla on jokin muu indikaatio niiden käytölle esimerkiksi eteisvärinä tai mekaaninen sydänläppä. Niitä voidaan harkita myös potilaskohtaisesti lyhytaikaiseen käyttöön kajoavan hoidon jälkeen [27].



**Kuvio 4.** Antitromboottisten lääkkeiden käyttö perifeerisessä valtimotaudissa (antikoagulantteja ei huomioitu) (27, mukailtu).

### 3.3 Kajoava hoito

Mikäli kuuden kuukauden tai sitä pidemmällä konservatiivisella hoidolla ei saada riittävän hyviä tuloksia ja toimintakykyä rajoittavat oireet jatkuvat, tulisi potilas lähettää verisuonikirurgin arvioon. Samoin kriittisen ja akuutin iskemian tapauksissa kajoavan hoidon mahdollisuus tulee arvioida kiireellisesti. Hoitomuotoa valittaessa huomioidaan toimenpiteen riskit, potilaan muut sairaudet ja riskitekijät sekä siirremateriaalien saatavuus [32]. Lisäksi ennen kajoavaa hoitoa on määriteltävä taudin sijainti ja morfologia, sillä nämä vaikuttavat oleellisesti valittavaan hoitomuotoon. Yleisimpien sijaintien perusteella tauti jaetaan aortoiliakaaliseen (reisivaltimon yläpuoliseen) ja femoropopliteaaliseen (reisivaltimosta polvitaipeseen) muotoon. Myös säären alueen eli infrapopliteaaliset tapaukset ovat mahdollisia. Morfologia puolestaan kertoo tukosten määrästä, pituudesta ja paksuudesta [26].

### 3.3.1 Pallolaajennus ja stentit

Revaskularisaatiossa eli verenkiertoa parantavassa hoidossa endovaskulaariset eli suonensisäiset menetelmät, pallolaajennus (PTA) ja tämän yhteydessä tehtävä stenttaus, ovat yleisesti ensisijaisia menetelmiä monissa tapauksissa. Näihin liittyvät toimenpideriskit ovat pienemmät kirurgiseen hoitoon verrattuna [8]. Femoropopliteaalisten tukosten hoidossa käytetään suonensisäistä hoitoa silloin, kun tukosalue on lyhyt (< 25 cm) tai potilaan leikkausriski on suuri. Aortoiliakaalisissa tapauksissa endovaskularisaatiota käytetään, jos leesio on alle 5 cm, muissa tapauksissa päädytään usein hybriditoimenpiteeseen eli tehdään samanaikaisesti suonensisäinen sekä kirurginen hoito [27].

Pallolaajennus tehdään paikallispuudutuksessa varjoainekuvauksen avustuksella yleensä nivusvaltimon kautta. Erityistilanteissa voidaan joutua käyttämään nivusvaltimon sijaan olkavarren valtimoa [6]. Valtimeen pujotetaan johdinvaijeri, jonka avulla tukos läpäistään ja kuljetetaan pallo tukosalueelle. Kun pallo on saatu oikealle kohdalle, se laajennetaan paineen avulla, jolloin tukos työntyy suonen reunoille. Avattuun suoneen asennetaan usein metallitukiverkkostentti, jolla saadaan varmistettua suonen parempi auki pysyminen [28].

Stenttejä ja palloja on saatavilla päällystämättömiä ja lääkeaineella (paklitakseli) päällystettyjä [8]. Ensimmäiset lääkeainepäällysteiset hoitokeinot tulivat käyttöön vuonna 2012 [10]. Lyhyiden alle 10 cm tukosten hoidossa päällystämättömien stenttien ja pallojen paremmuudessa ei ole havaittu eroja ja tästä syystä lyhyitä tukosalueita on hoidettu pitkään pelkällä angioplastialla eli pallolaajennuksella. Kuitenkin pidempien yli 10 cm tukosten kohdalla tutkimukset ovat osoittaneet, että restenoosia eli suonen uudelleen tukkeutumista esiintyy vähemmän potilailla, jotka ovat hoidettu angioplastian lisäksi stentillä. Stenttihoidosta huolimatta restenoosi on ollut kuitenkin melko yleistä käytettäessä päällystämättömiä stenttejä [8].

Lääkeainepäällysteiset stentit ja pallot ovat tuoneet alaraajojen valtimotaudin hoitoon suurta apua liittyen restenoosi ongelmiin ja niitä seuraaviin revaskularisaatio toimenpiteisiin [10]. Palloissa ja stenteissä käytettävä lääkeaine paklitakseli löydettiin 1963 eristämällä se Tyynenmeren marjakuusesta. Paklitakseli on sytotoksinen aine ja sitä on käytetty jo pitkään erilaisten kemoterapialle resistenttien syöpien hoidoissa. Syöpähoidoissa käytettävät annokset ovat kuitenkin huomattavasti suurempia alaraajojen valtimotaudin hoitoannoksiin verrattuna



[41]. Paklitakselin vaikutusmekanismi perustuu mikrotubulusten syntymisen estoon solunjakautumisen aikana. Tämän seurauksena paklitakselipinnoitteella hoidetun alueen, tässä tapauksessa valtimon sisäpinta, solujen muodostus vähenee ja suonien uudelleen ahtauminen hidastuu [10]. Useissa tutkimuksissa on havaittu niin lääkepallojen, kuin lääkeestenttien vähentävän hoidetun alueen restenoosia huomattavasti [8, 9, 10]. Lääkeainepäälysteiset hoitomuodot ovat tästä syystä lisääntyneet maailmanlaajuisesti nopealla tahdilla [9].

### **3.3.2 Ohitusleikkaus**

Ohitusleikkausta suositellaan potilaille, joilla on laaja-alainen ja useita ahtaumia ilmentävä tauti. Voimakkaista klaudikaatio-oireista kärsiville potilaille, joille suonensisäinen hoito ei ole mahdollista, voidaan harkita ohitusleikkausta. Tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että paras hyöty ohitusleikkauksesta saadaan, kun potilaan elinajanodote on yli 2 vuotta [42].

Ohitusleikkauksen aiheina ovat myös epäonnistunut tai tukkeutunut suonensisäisesti hoidettu verisuoni. Toimenpiteen suorittamiselle on olemassa kuitenkin kaksi ehtoa, joiden tulee täytyä. Ohitussiirteeseen on oltava esteetön syöttö eli sauman yläpuolisissa osissa ei saa olla ahtaumia tai vaihtoehtoisesti nämä tulee hoitaa ennen ohituksen tekoa. Toisena ehtona on, että siirteen alapuolisessa kiinnityskohdassa tulee olla avonainen verisuoni, jolla turvataan riittävä ulosvirtaus. Ohitusleikkaus voidaan tehdä nivustasolta aina tarvittaessa jalkaterään saakka [28].

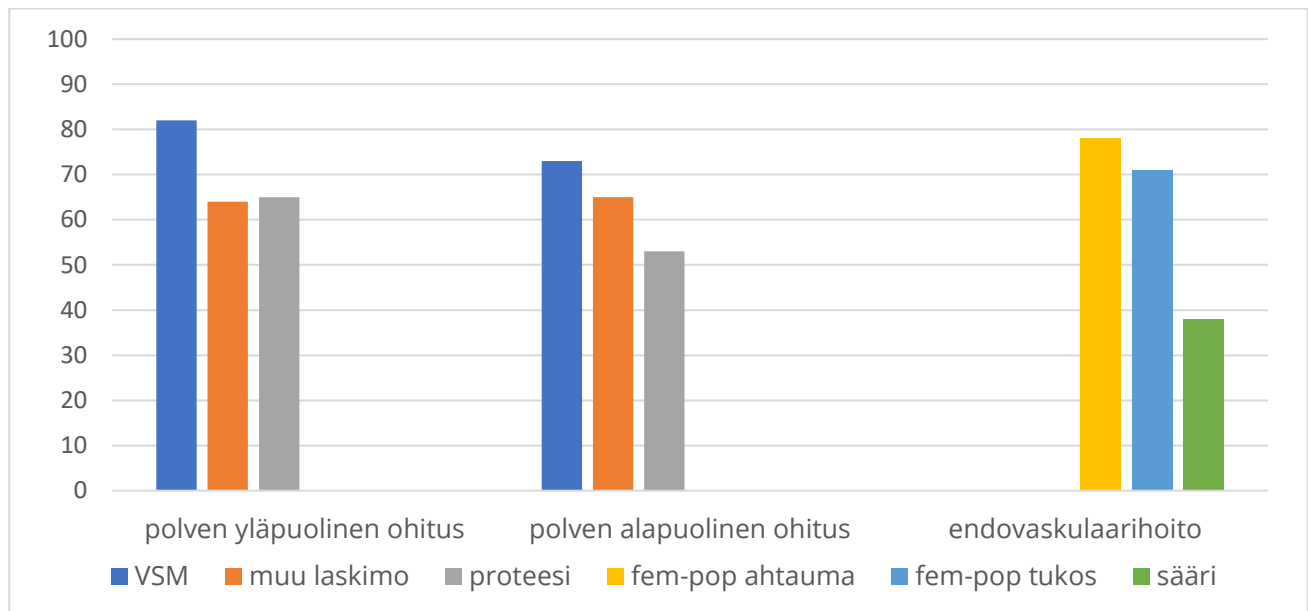
Ohitusleikkaukseen voidaan käyttää erilaisia ohitusmateriaaleja. Suosituimpina ja parhaimpina pidetään potilaan omia laskimoita. Laskimoista eniten käytetty on v. saphena magna (VSM), mikä sijaitsee jalan sisäpuolella ulottuen reiden puolivälistä aina jalkaterään saakka. Mikäli tätä laskimoa ei voida käyttää, sopii siirteeksi myös osa yläraajan laskimoista. Tilanteessa, jossa potilaalta ei ole mahdollisuutta ottaa käyttöön omaa laskimoa, voidaan siirteenä käyttää verisuoniproteeseja. Proteesit ovat valmistettu joko polyesterista (dacron) tai polytetrafluoroetyleenistä (PTFE) [28]. Proteesien toimivuus polven alapuolisissa tukoksissa on selvästi heikompaa kuin polven yläpuolisissa ja tästä syystä niiden käyttöä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää infrapopliteaalisisä ohitusleikkauksissa [43].

Ohitusleikkauksiin liittyvät muiden leikkauksien tavoin komplikaatioiden mahdollisuus. Yleisimmät ongelmat ovat ohituksen tukkeutuminen esimerkiksi laskimoon jääneen läpän tai ohituksen kierteelle menemisen vuoksi. Näiden ehkäisemiseksi tulee ohituksen toimivuus

testata virtausmittauksella tai ultraäänellä heti toimenpiteen jälkeen. Muita yleisiä komplikaatioita ovat verenvuoto sekä infektiot. Proteesi-infektio voi kehittyä nopeasti (alle 4 kk leikkauksesta) tai vasta useiden vuosien kuluttua [28].

Tutkimusten mukaan viiden vuoden seurannassa on havaittu femoropopliteaalisten tukkeutumien pysyvän paremmin auki ohitusleikkauksella kuin endovaskulaarisella hoidolla. Parempiin auki pysyvyysiin on päästy myös käyttämällä ohitusmateriaalina proteesin sijaan potilaan omaa verisuonta (taulukko 5) [32]. Kajoavan hoidon, niin ohitusleikkauksen kuin endovaskulaarisen hoidonkin tavoitteena on menetelmästä huolimatta parantaa potilaan elämänlaatua ja estää raajan amputaatioon joutumista [43].

**TAULUKKO 5.** Nivusen alapuolisten revaskularisaatioiden aukipysyvyys (%) 5 vuoden seurannassa (31, mukailtu).



### 3.3.3 Amputaatio

Mikäli mikään edellä mainituista hoitokeinoista ei tehoa alaraajan kriittiseen iskemiaan tai niiden toteuttaminen ei ole hyödyllistä, on hoitona raajan jonkin osan amputaatio. Amputaatio voi olla primaarinen (ei edeltäviä revaskularisaatio yrityksiä) tai sekundaarinen (raajan toiminta heikkenee edeltävistä revaskularisaatio yrityksistä huolimatta) [26].

Amputaation riski kasvaa sairauden vakavuuden kasvaessa. Erityisesti diabetes ja tähän liittyvät jalkojen haavakomplikaatiot sekä neuropatia ovat amputoinnin kannalta merkittäviä

riskitekijöitä, sillä tutkimusten mukaan todennäköisyys amputointiin on vähintään 50 % suurempi diabetesta sairastavilla. Amputaatioiden määrää pyritään minimoimaan kaikilla muilla mahdollisilla hoitovaihtoehdoilla, sillä amputaatioon on havaittu liittyvän erityisesti iäkkäillä, yli 70-vuotiailla, kohonnut pitkäaikaiskuolleisuuden riski. Tämä riski on noin 20 % suurempi verrattuna ei amputaatioon joutuneisiin potilaisiin [44].

Amputointiriskin arvioon on kehitelty WIFI-luokittelu (taulukko 6). Luokittelu ottaa huomioon kolme keskeistä amputaation riskitekijää, joita ovat alaraajan haavaumat (wound, W), iskemia-aste (ischaemia, I) ja infektio (foot infection, FI). Jokainen riskitekijä on jaettu neljään kategoriaan vaikeusaste huomioiden. Taulukko antaa viitteitä siihen, hyötyykö potilas enää endovaskulaarisesta hoidosta ja kannattaako sen sijaan päätyä suoraan amputaatioon. Amputaatoriski jaetaan luokkiin 1–4: hyvin alhainen – korkea. Mitä enemmän potilas saa pisteitä, sitä korkeampi on amputaation riski vuoden sisällä. Jako riskiluokkiin kuitenkin vaihtelee hieman riippuen siitä, mistä osa-alueista pisteitä tulee (taulukko 7) [45].

Amputaatio voidaan tehdä jalan eri tasoilta. Nämä jaetaan suuriin ja pieniin amputaatioihin. Pienet amputaatiot kattavat nilkan ja sen alapuoliset osat. Suurimmalta osalta nämä ovat varpaiden amputaatioita ja niiden tarkoituksena on säilyttää jalan toimintakyky sekä vähentää suuren amputaation riskiä. Pienet amputaatiot koskettavat erityisesti diabetespotilaita. Suuret amputaatiot jaetaan reisi- ja sääriamputaatioihin eli polven ylä- ja alapuolisiin toimenpiteisiin. Suuren amputaation jälkeen potilas tarvitsee proteesin, jotta kuntoutuminen ja toimintakyvyn säilyttäminen ovat mahdollista. Vuoden kuluttua sääriamputaatiosta jopa noin 70 %: a potilaista on saavuttanut hyvän toimintakyvyn, kun vastaavasti reisiamputaatioissa kahden vuoden jälkeinen osuus on ollut vain noin 40 %: a. Mikäli amputaatioon päädytään, tulisi amputoitava taso miettiä tarkkaan, jotta potilaan elämänlaatu heikkenisi mahdollisimman vähän [46].

**TAULUKKO 6.** WIFI-luokitus (riski amputaatiolle) (27, mukailtu).

Riskitekijä	Pisteet	Selitys		
Haava (W)	0	Ei haavaumaa (iskeeminen lepokipu)		
	1	Pieni, pinnallinen haava jalan distaaliosissa ilman kuoliota		
	2	Syvempi haava, josta näkyy luu, nivel tai jänne ± kuolio rajoittuen varpasiin		
	3	Laaja syvä haava, kantapään paksuinen haava ± kantaluun osallisuus ± laaja kuolio		
Iskemia (I)		ABI	Nilkkapaine (mmHg)	Varvaspaine/TcPO <sub>2</sub>
	0	≥ 0,80	> 100	≥ 60
	1	0,60-0,79	70-100	40-59
	2	0,40-0,59	50-70	30-39
	3	< 0,40	< 50	< 30
Jalkainfektio (fi)	0	Ei oireita/merkkejä infektiosta		
	1	Paikallinen infektio rajoittuen ihoon tai ihonalaiskudokseen		
	2	Paikallinen infektio ihonalaiskudosta syvemmällä		
	3	Systeeminen tulehduksellinen oireyhtymä		

**TAULUKKO 7.** WIFI-pisteiden mukaan arvioitu amputaatoriski yhden vuoden aikana (45, mukailtu).

	Iskemia 0				Iskemia 1				Iskemia 2				Iskemia 3			
W0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13	f10	f11	f12	f13

VL = very low/erittäin matala	L = low/matala
M = moderate/keskinkertainen	H = high/korkea

## 4 TUTKIMUKSEN TAUSTA JA TAVOITTEET

Katsanos julkaisi työryhmänsä kanssa vuonna 2018 laajan meta-analyysin, jossa tutkittiin lääkeainepallolaajennettujen alaraajaiskemiapotilaiden pitkäaikaiskuolleisuutta. Tutkimuksessa ei havaittu eroja kuolleisuudessa hoitoa seuranneen ensimmäisen vuoden aikana lääkepallolla ja tavallisella pallolaajennuksella hoidettujen välillä. Kuitenkin kahden vuoden seurannan jälkeen lääkepallolla hoidettujen potilaiden kuolleisuus (7,2 %) oli merkittävästi suurempi kuin verrokeilla (3,8 %) ja tämä kasvoi aina viiden vuoden seurantaan asti (14,7 %, verrokit 8,1 %) [9]. Tutkimus sai aikaan paljon keskustelua, mikä johti eri ammattiryhmien kokoontumiseen ja aiheen tarkempaan tutkimiseen. Paklitaxelin käyttöön kyseisessä käyttötarkoituksessa alettiin suhtautua hyvin varovasti [10].

Katsanoksen julkaisun jälkeen monet muut tutkimusryhmät alkoivat tutkimaan aihetta ja tähän liittyen on syntynyt useita uusia artikkeleja aina tähän päivään saakka. Monien muiden tutkimusryhmien julkaistuissa artikkeleissa ei ole havaittu samankaltaista kuolleisuuden lisäystä, mitä Katsanos työryhmänsä kanssa havaitsi [12, 13, 14, 15, 16]. Eräässä artikkelissa havaittiin yli viiden vuoden seurannassa 4,6 %:in lisääntynyt absoluuttinen kuolemanriski, mikä on kuitenkin huomattavasti pienempi, kuin Katsanoksen julkaisussa [11]. Myös Katsanos on tutkinut työryhmänsä kanssa asiaa uudemman kerran. Heidän vuonna 2020 julkaistussa artikkelissa päätelmät olivat samansuuntaisia kuin vuoden 2018 artikkelissa; kuolleisuus- ja amputaatoriski näyttäisivät lisääntyvän paklitaxelilla hoidetuilla potilailla [47]. Eriäväisten tutkimustulosten vuoksi on selvää, että kyseinen aihe tarvitsee yhä edelleen uusia laajempia ja tarkempia tutkimuksia [10].

Tämän kyseisen tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko Kuopion Yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen alaraajaiskemiapotilaiden pitkäaikaiskuolleisuuksissa eroja, kun verrattiin lääkeainepallolla hoidettuja potilaita tavallisella pallolaajennuksella hoidettuihin. Lisäksi tutkimuksessa kiinnitettiin huomiota kuolinsyihin, sekä siihen onko kuolinsyissä eroja potilasryhmien välillä. Hypoteesina oli, että tilastollisesti merkitsevää eroa pitkäaikaiskuolleisuudessa ryhmien välillä ei havaita.

Tutkimuksesta kirjoitettiin artikkeli "Use of paclitaxel-coated balloons in clinical setting is not associated with increased mortality compared with plain balloon angioplasty in femoropopliteal

lesions” [48], mikä on julkaistu Journal of vascular surgery lehdessä. Artikkelin tavoitteena on tuoda lisää kattavaa ja vertailukelpoista tutkimusmateriaalia perustuen paklitakselin käyttöön. Lisäksi aiheesta tehtiin kolme syventävien opintojen työtä, mukaan lukien tämä kirjoitus.

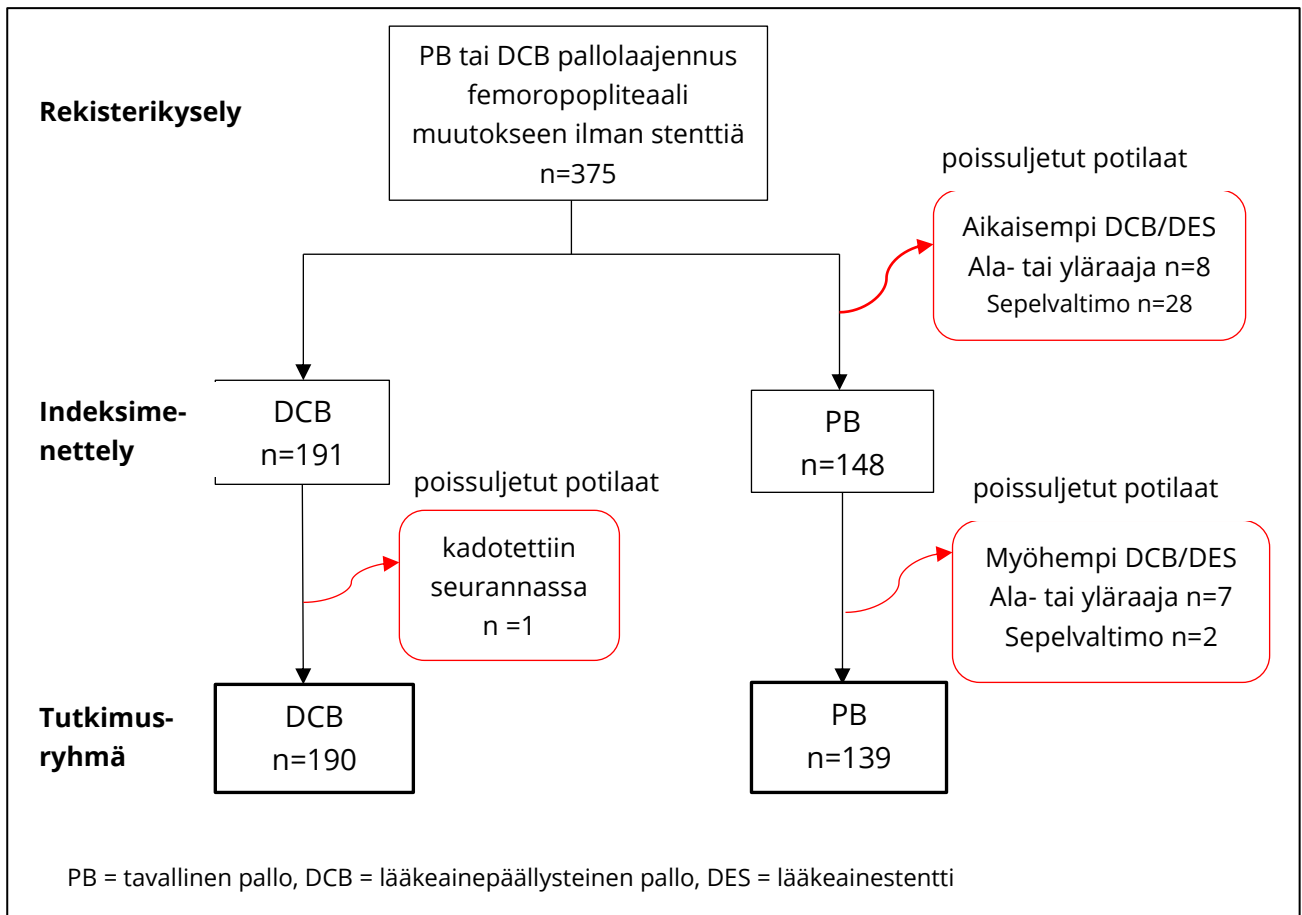
## 5 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Kyseessä oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka perustui yhden keskuksen eli Kuopion yliopistollisen sairaalan tietokantaan. Tutkimukseen saatiin hyväksytty organisaatiolupa ja eettiseltä lautakunnalta tutkimusta puoltava lausunto. Virallista tietoista suostumusta potilailta ei tarvittu kerätä, sillä tutkimus toteutettiin rekisteripohjaisena.

### 5.1 Potilasaineisto

Tutkimusaineistona oli yhteensä 375:n aikuisen potilaan tiedot, joille oli tehty reisivaltimon femoropopliteaalinen suonensisäinen revaskularisaatio vuosina 2014–2020. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli tehty vain säären tai suoliluun alueen valtimoiden suonensisäinen revaskularisaatio. Potilaat ja heille tehdyt toimenpiteet etsittiin verisuonikirurgian laadunseurantarekisteri Laaserista. Tarkemmat potilastiedot kuten lääkitys ja liitännäissairaudet kerättiin sairauskertomusjärjestelmä Mirandasta takautuvasti kesän 2021 aikana. Kuolinsyyt ja potilaiden elossa oleminen selvitettiin tilastokeskuksesta syyskuussa 2021.

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään, tavallisella pallolaajenuksella hoidettuihin (PB, plain balloon) ja lääkeainepallolla hoidettuihin (DCB, drug-coated balloon). Ensin mainittuun ryhmään sisällytettiin potilaat, joita oli hoidettu tavallisella pallolaajenuksella ilman stenttiä. Jälkimmäiseen ryhmään valittiin potilaat, jotka olivat saaneet lääkeainepäällysteisen pallolaajenuksen ilman stenttihoitoa. Tavallisella pallolaajenuksella hoidettujen potilaiden analyysistä jätettiin pois potilaat, joille oli tehty valtimotoimenpide lääkeainepäällysteisiä menetelmiä käyttäen joko ennen indeksitoimenpidettä tai tämän jälkeen. Poissuljettuja potilaita oli yhteensä 45, joista 15:ta oli hoidettu ylä- tai alaraajojen vuoksi ja 30:tä sepelvaltimoiden vuoksi. Yhteensä kontrolliryhmään potilaita kertyi lopulta 139 ja paklitakseliryhmään 190 (kuvio 5).



**Kuvio 5.** Tutkimuksen vuokaavio (study flow diagram).

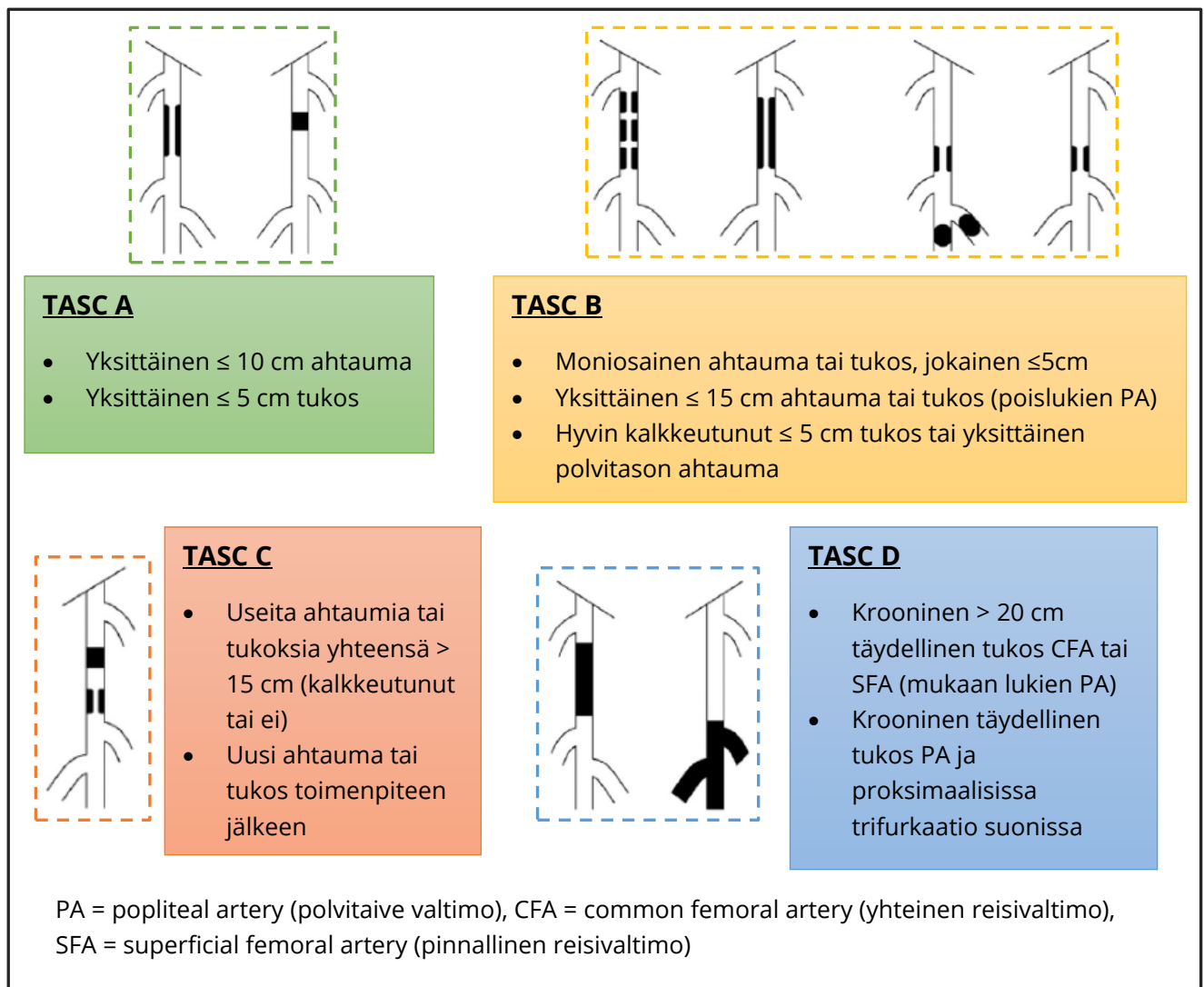
Potilaiden liitännäissairauksille määriteltiin tarkat kriteerit, jotta ryhmien vertailu keskenään oli yhdenvertaista. Kroonisen keuhkosairauden edellytykset täyttivät astma jatkuvalla lääkityksellä sekä obstruktiivinen keuhkosairaus. Tupakointi luokiteltiin tupakoimattomaksi tai toimenpidehetkellä tupakoivaksi. Syöpähistoria ja aktiivinen maligniteetti kattoivat kaikki pahanlaatuiset syövät. Krooniseksi munuaisten vajaatoiminnaksi katsottiin potilaat, joiden glomerulus-suodatusnopeus (GFR) oli  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^3$  ja säännöllisen dialyysin tarve tarkoitti loppuvaiheen munuaissairautta. Näiden lisäksi huomioitiin potilaan sukupuoli, painoindeksi, diabetes ja muut sydän- ja verisuonisairaudet. Antikoagulaatiohoito kattoi kaikki antikoagulantit. Antitrombooteiksi luokiteltiin aspiriini ja klopidogreeli. Lipidejä alentavat lääkkeet määriteltiin statiineiksi yksin tai yhdessä lisälääkkeiden kanssa.

Fontainen asteikolla (s.15) määritettiin revaskularisaation indikaatio luokkien II-IV mukaisesti ja radiologinen taudin aste luokiteltiin TASC:en (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) mukaisesti.



TASC-luokittelu jaettiin luokkiin A-B ja C-D (kuvio 6). Toimenpidetaso määritettiin pelkästään reisi-polvitasolla tehtäväksi tai tämä yhdistettynä polven alapuoliseen pallolaajennukseen. Toimenpiteen esilaajennus tehtiin tavallisella pallolaajennuksella ja mikäli stentille ei ollut tarvetta, lääkeainepallon käyttö perustui toimenpidelääkärin päätökseen toimenpiteen tekohetkellä.

Toimenpiteen jälkeisiin komplikaatioihin katsottiin kuuluvaksi 30 päivän aikana sattuneet tapahtumat. Näitä olivat uusintatoimenpide, amputaatio, verenvuoto, haavainfektio, aivohalvaus, sydäninfarkti, verisuonitukos, syvä laskimotukos, pseudoaneurysma, akuutti munuaisten vajaatoiminta sekä kuolema. Pidemmällä aikavälillä tarkasteltiin tarvetta hoidetun raajan uusintatoimenpiteeseen ja/tai amputaatioon sekä kuolemaa.



**Kuvio 6.** TASC-II luokittelu femoropopliteaalisissa muutoksissa (49, mukailtu).

## 5.2 Aineiston analysointi

Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi katsottiin kaikkien syiden aiheuttamat kuolleisuudet seurantajakson aikana. Toissijaisesti tarkasteltiin 30 päivän aikana toimenpiteestä saatuja tuloksia. Analyysit suoritettiin IBM SPSS Statisticsin version 26 avulla ja tilastollinen merkitsevyys määriteltiin P-arvoksi  $< 0.05$ . Kategoristen muuttujien vertailuihin käytettiin Fisherin tarkkaa testiä sekä Pearsonin  $X^2$ -testiä. Jatkuville muuttujille käytössä oli Mann-Whitneyn U-testi. Kaikki olemassa olevat muuttujat ennen toimenpidettä testattiin muuttumattomassa analyysissä ja kaikki, millä P-arvo oli  $< 0.05$ , kävivät vielä läpi monimuuttujaisen Cox-regressioanalyysin. Näin saatiin määritettyä kuolleisuudesta riippumattomat riskitekijät. Eloonjäämisen arviointiin käytettiin Kaplan-Meier menetelmää ja ryhmien välisen pitkän aikavälin eloonjäämisen vertailuun hyödynnettiin log-rank-testiä.

## 6 TULOKSET

Kaikista 329 potilaasta tavallisella pallolaajenuksella (PB) hoidettiin 139 potilasta (42 %) ja lääkeainepallolaajenuksella (DCB) 190 potilasta (58 %). Potilasryhmien välillä havaittiin hyvin vähän tilastollisesti merkitseviä eroja, kun tarkasteltiin liitännäissairauksia ja potilaiden ominaisuuksia. Lääkeainepallolla hoidetuilla potilailla korostui merkittävästi vähäisempi antikoagulaatiohoidon käyttö (34 % vs. 48 %, p=0,01) sekä suurempi kroonisen keuhkosairauden esiintyvyys (27 % vs. 17 %, p=0,02) verrattuna tavallisella pallolaajenuksella hoidettuihin (taulukko 8). Muissa potilaiden ominaisuuksissa ryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja.

**TAULUKKO 8.** Tutkimuspotilaiden sukupuoli, liitännäissairaudet ja lääkitykset.

Muuttuja	PB-ryhmä (n=139)	DCB-ryhmä (n=190)	P-arvo
<b>Sukupuoli</b>			
Ikä (v)	77 ± 11	75 ± 11	0,07
Miessukupuoli	61 (44%)	90 (47%)	0,58
Painoindeksi(kg/m <sup>2</sup> )	26,8 ± 5,6	26,8 ± 4,5	0,54
<b>Sairaudet</b>			
Diabetes	72 (52%)	91 (48%)	0,51
Korkea verenpaine	120 (86%)	152 (80%)	0,14
Hyperlipidemia	76 (55%)	104 (55%)	1,00
Sepelvaltimotauti	64 (46%)	81 (43%)	0,58
Sydämen vajaatoiminta	38 (27%)	44 (23%)	0,44
Aivoinfarkti	21 (15%)	22 (12%)	0,41
Kr. keuhkosairaus	23 (17%)	52 (27%)	<b>0,02</b>
Kr. munuaisten vajaatoiminta	44 (32%)	52 (27%)	0,46
Plasman kreatiniini (µmol/l)	115	105	0,16
Loppuvaiheen munuaissairaus	5 (4%)	7 (4%)	0,77
Aktiivinen pahanlaatuisuus	6 (4%)	8 (4%)	1,00
Pahanlaatuisuuden historia	16 (12%)	32 (17%)	0,21
Tupakointi	18 (13%)	23 (12%)	0,87
<b>Lääkitys</b>			
Antitromboottinen lääkitys	86 (62%)	119 (63%)	0,91
Antikoagulaatio lääkitys	67 (48%)	65 (34%)	<b>0,01</b>
Lipidejä alentava lääkitys	84 (60%)	123 (63%)	0,42

PB=tavallinen pallolaajennus, DCB=lääkeainepallolaajennus, Kr.=krooninen

Toimenpiteelle ominaisia tekijöitä tarkasteltaessa havaittiin, että tavallisella pallolaajenuksella hoidetuilla potilailla toimenpiteen indikaationa oli todennäköisemmin kriittinen alaraajaiskemia (82 % vs. 72 %,  $p=0,04$ ) (taulukko 9). Kontrolliryhmässä todettiin myös hoidettujen alueiden olevan merkittävästi suuremmalla todennäköisyydellä vakavampia TASC C-D luokan tapauksia (23 % vs. 13 %,  $p=0,02$ ) verrattuna lääkeainepallolaajenuksella hoidettuihin. Toimenpidetason (pelkkä reisipolvi- tai tähän yhdistetty polvitason alapuolinen hoito) osalta tavallisen pallolaajenuksen ryhmässä toimenpiteiden määrät menivät tasan, mutta lääkeainepallolla hoidetuilla potilailla pelkkiä reisipolvi- tapauksia oli enemmän (58 %) kuin yhdistelmällä hoidettuja (42 %). Tällä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta.

**TAULUKKO 9.** Toimenpideindikaatiot ja TASC-luokitus.

Muuttuja	PB-ryhmä (n=139)	DCB-ryhmä (n=190)	P-arvo
<b>Indikaatio</b>			
Klaudikaatio	25 (18%)	54 (28%)	<b>0,04</b>
Kriittinen iskemia	114 (82%)	136 (72%)	<b>0,04</b>
<b>Puoli</b>			
Oikea	63 (45%)	98 (52%)	0,27
Vasen	71 (51%)	90 (47%)	0,58
Molemmat	5 (4%)	2 (1%)	0,14
<b>Taso</b>			
Reisipolvi yksin	70 (50%)	111 (58%)	0,18
Yhdistetty polven alapuolinen	69 (50%)	79 (42%)	0,18
<b>TASC-luokitus</b>			
TASC A-B	107 (77%)	166 (87%)	<b>0,02</b>
TASC C-D	32 (23%)	24 (13%)	<b>0,02</b>

PB = tavallinen pallolaajennus, DCB = lääkeainepallolaajennus

Toimenpiteen jälkeisissä merkittävässä komplikaatioissa tai 30 päivän kuolleisuudessa ei havaittu suuria eroja tutkittavien ryhmien välillä (taulukko 10). Tilastollisesti merkitsevin havainto oli, että tavallisella pallolaajenuksella hoidetuilla potilailla oli kuukauden sisällä toimenpiteestä suurempi hoidetun raajan amputaation riski kuin lääkeainepallolla hoidetuilla (7 % vs. 1 %,  $p=0,01$ ).

**TAULUKKO 10.** Toimenpiteen jälkeisen 30 päivän aikana esiintyneet komplikaatiot.

Muuttuja	PB-ryhmä (n=139)	DCB-ryhmä (n=190)	P-arvo
Verenvuoto	5 (4%)	2 (1%)	0,14
Pseudoaneurysma	1 (1%)	5 (3%)	0,41
Tromboosi	1 (1%)	2 (1%)	1,00
Syvä laskimotukos	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Sydäninfarkti	0 (0%)	1 (1%)	1,00
Aivoinfarkti	1 (1%)	0 (0%)	0,42
Akuutti munuaisten vajaatoiminta	2 (1%)	3 (2%)	1,00
Paluu leikkaussaliin	0 (0%)	1 (1%)	1,00
Jalan suuri amputaatio	10 (7%)	2 (1%)	<b>0,01</b>
Muu komplikaatio	3 (2%)	5 (3%)	1,00
30 päivän kuolleisuus	3 (2%)	4 (2%)	1,00

PB = tavallinen pallolaajennus, DCB = lääkeainepallolaajennus

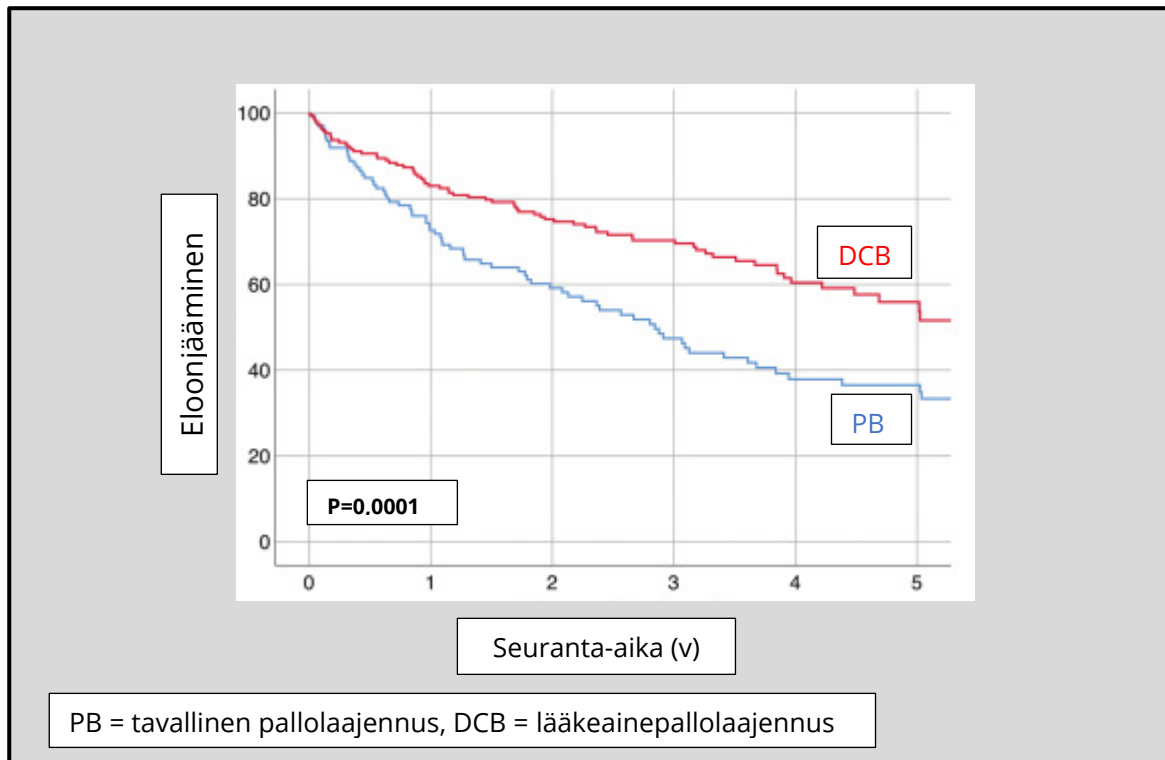
Potilaiden seuranta toimenpiteen jälkeen kesti keskimäärin  $2,7 \pm 1,9$  vuotta, josta lääkeainepallolla hoidettuja seurattiin keskimäärin  $2,9 \pm 1,7$  vuotta ja tavallisella pallolaajennuksella hoidettuja  $2,3 \pm 2,1$  vuotta ( $p < 0,001$ ). Koko seuranta-ajan kuolleisuus oli merkittävästi alhaisempaa lääkeainepallolla hoidettujen ryhmässä (37 % vs. 55 %,  $p = 0,002$ ) (taulukko 11). Seuranta-aikana lääkeainepallolla hoidetuilla havaittiin myös lähes merkitsevästi vähemmän toimenpideraajan amputaatioita (8 % vs. 14 %,  $p = 0,07$ ) sekä suurempi todennäköisyys toimenpideraajan uusinta toimenpiteeseen (32 % vs. 23 %,  $p = 0,08$ ).

**TAULUKKO 11.** Pitkäaikaisseurannan tulokset.

Muuttuja	PB-ryhmä (n=139)	DCB-ryhmä (n=190)	P-arvo
Keskimääräinen seuranta-aika (vuosia)	$2,3 \pm 2,1$	$2,9 \pm 1,7$	<b>&lt;0,001</b>
Kuolleisuus	76 (55%)	70 (37%)	<b>0,002</b>
Toimenpideraajan suuri amputaatio	20 (14%)	15 (8%)	0,07
Kaikki toimenpideraajan uusintatoimenpiteet	32 (23%)	61 (32%)	0,08
Uusintatoimenpide vapaa elämä (vuosia)	$1,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 1,2$	0,21

PB = tavallinen pallolaajennus, DCB = lääkeainepallolaajennus

Selkeitä eroja ryhmien välisessä pitkän ajan kuolleisuudessa osoittivat myös Kaplan-Meier-käyrät (kuvio 7). Näissä ensimmäisen vuoden eloonjääminen lääkeainepallolaajennus ryhmässä oli 83 % ± 3 % ja vastaavasti tavallisen pallolaajennuksen ryhmässä 73 % ± 4 %. Toisen vuoden vastaavat luvut olivat 75 % ± 3 % ja 59 % ± 5 % ja viidennen vuoden arviot 56 % ± 5 % ja 37 % ± 5 %.



**Kuvio 7.** Potilaiden eloonjäämisennuste 5 vuoden seurantajakson aikana (Kaplan-Meier).

Seuranta-aikana lääkeainepallolaajennuksella hoidetuista kuoli 70 potilasta ja tavallisen pallolaajennuksen ryhmässä 76 potilasta. Ryhmien välisissä kuolemansyissä havaittiin vain vähän merkitseviä eroja (taulukko 12). Sydän- ja verisuonisairauksien osuus kuolemista oli lääkeainepalloryhmässä suurempi (44 kpl eli 63 % kuolemista) kuin tavallisen pallon saaneilla (32 kpl eli 42 % kuolleista) ( $p=0,01$ ). Hengitystieperäinen ongelma johti puolestaan kuolemaan tavallisella pallolaajennuksella hoidetuilla 16 %:lla (16 kpl) ja lääkeainepallolla hoidetuilla 4 %:lla (3 kpl) ( $p=0,03$ ). Koko potilasaineistoon verrattuna sydän- ja verisuonisairauksien aiheuttamissa kuolemissa ei todettu merkitseviä eroja, mutta hengitystieperäisiä kuolemia oli merkitsevästi ( $p=0,003$ ) enemmän tavallisen pallolaajennuksen ryhmässä (taulukko 13).

**TAULUKKO 12.** Kuolemansyyt kaikista kuolemantapauksista.

Tekijä	PB-ryhmä (n=76)	DCB-ryhmä (n=70)	P-arvo
Sydän- ja verisuonisairaus	32 (42%)	44 (63%)	<b>0,01</b>
Syöpä	4 (5%)	7 (10%)	0,35
Infektio	6 (8%)	6 (9%)	1,00
Neurologinen	5 (7%)	2 (3%)	0,44
Hengitystieperäinen	12 (16%)	3 (4%)	<b>0,03</b>
Munuaisperäinen	3 (4%)	1 (1%)	0,62
Vatsaelinperäinen	3 (4%)	3 (4%)	1,00
Muu/tuntematon	11 (14%)	4 (6%)	0,10

PB = tavallinen pallolaajennus, DCB = lääkeainepallolaajennus

**TAULUKKO 13.** Kuolemansyyt koko potilasaineistossa.

Tekijä	PB-ryhmä (n=139)	DCB-ryhmä (n=190)	P-arvo
Sydän- ja verisuonisairaus	32 (23%)	44 (23%)	1,00
Syöpä	4 (3%)	7 (4%)	0,77
Infektio	6 (4%)	6 (3%)	0,77
Neurologinen	5 (4%)	2 (1%)	0,14
Hengitystieperäinen	12 (9%)	3 (2%)	<b>0,003</b>
Munuaisperäinen	3 (2%)	1 (1%)	0,31
Vatsaelinperäinen	3 (2%)	3 (2%)	0,70
Muu/tuntematon	11 (8%)	4 (2%)	<b>0,02</b>
Kaikki kuolleet	76 (55%)	70 (37%)	<b>0,002</b>

PB = tavallinen pallolaajennus, DCB = lääkeainepallolaajennus

Seuranta-ajan kuolleisuuden itsenäisesti vaikuttavat tekijät analysoitiin monimuuttujaisella Cox-regressioanalyysillä. Analyysi osoitti, että lääkeainepallon käyttö liittyi pienempään kuolemanriskiin (riskisuhde [HR] 0,70; 95 %:n luottamusväli [CI], 0,50-0,97). Suurentuneen kuolemanriskin itsenäiset tekijät olivat ikä (HR 1,04/v; 95 % CI, 1,02-1,06), sydämen vajaatoiminta (HR 1,60; 95 %:n CI, 1,12-2,27), krooninen munuaisten vajaatoiminta (HR 2,04; 95 %:n CI, 1,47-2,85), antikoagulaatiohoito (HR 1,65; 95 %:n CI, 1,16-2,34) sekä kriittinen alaraajaiskemia (HR 2,85; 95 %:n CI, 1,51-5,39). Alaryhmittäin analyysi osoitti matalampaa kuolleisuutta lääkeainepallolaajennus potilailla, joilla ei ollut käytössä lainkaan antikoagulaatiohoitoa (HR 0,17;

95 %:n CI, 0,24–0,65), mutta molempia alaryhmiä tarkasteltaessa kuolleisuudessa ei ollut eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli indeksitoimenpiteen aikana käytössä jokin antikoagulaatiohoito (HR 0,91; 95 %:n CI, 0,59-1,41). Toinen alaryhmäanalyysi tutki klaudikaatiosta ja kriittisestä alaraajaiskemiasta kärsivien potilaiden kuolleisuutta. Kuolleisuus oli merkitsevästi alhaisempaa lääkeainepalloryhmän potilailla sekä klaudikaation (HR 0,17; 95 %:n CI, 0,05-0,57) että kriittisen alaraajaiskemian (HR 0,70; 95 %:n CI, 0,50-0,99) kohdalla.



## 7 POHDINTA

Tutkimuksessa todettiin, että paklitakselilla päällystetyllä lääkeainepallolla hoidettujen alaraajojen valtimotautia sairastavien potilaiden eloonjäämisennuste 5 vuoden seurannassa oli parempi, kuin tavallisella pallolaajennuksella hoidettujen potilaiden. Kuolemaan johtaneissa syissä havaittiin merkitseviä eroja tutkittavien ryhmien välillä. Ainoastaan kuolleet potilaat huomioituna, sydän- ja verisuonisairaudet aiheuttivat suuremman osan kuolemista lääkeainepalloryhmässä (63 %) verrattuna tavallisella pallolla hoidettuihin (42 %), mutta kun sydän- ja verisuonisairauksien aiheuttamia kuolemia tarkasteltiin huomioiden kaikki potilaat, todettiin prosenttiosuuksien olevan yhtä suuret molemmissa ryhmissä (23 %). Sydän- ja verenkiertosairauksilla oli siis merkitystä kuolleiden potilaiden kohdalla ( $p=0,01$ ), mutta ei kokonaisuutena kaikilla potilailla ( $p=1,00$ ). Hengitystiesairauksiin kuoli tavallisella pallolaajennuksella hoidetuista 16 %, kun lääkeainepalloryhmässä vain 4 %, vaikka jälkimmäisessä ryhmässä esiintyi lähtötilanteessa enemmän kroonista keuhkosairautta sairastavia potilaita. Kuolleisuuslukujen erot hengitystiesairauksien kohdalla olivat kuitenkin pieniä ( $p=0,03$ ) ja todennäköisesti tässä tilanteessa sattumaa. Tutkimus osoitti lääkeainepalloryhmän potilailla alhaisemman toimenpideraajan amputaatoriskin 30 päivän kuluessa toimenpiteestä verrattuna tavallisen pallolaajennuksen ryhmään. Tavallisella pallolaajennuksella hoidetuilla potilailla esiintyi enemmän kriittistä alaraajaiskemiamia sekä pidempiä vaurioalueita kuin lääkeainepallolla hoidetuilla. Vakavammat liitännäissairaudet tavallisella pallolaajennuksella hoidetuilla potilailla vaikuttivat todennäköisesti heidän korkeampaan kuolleisuuteen. Tästä huolimatta, kun yllä mainitut tekijät huomioitiin monimuuttuja analyysillä, säilytti lääkeainepalloryhmä etunsa kuolleisuuden suhteen.

Tutkimuksen tulos alhaisemmasta paklitakselilla hoidettujen potilaiden kuolleisuudesta on ristiriidassa Katsanoksen ym. (2018) julkaiseman meta-analyysin kanssa, missä heräsi huoli paklitakselilla päällystettyjen hoitojen lisäämästä kuolemanriskistä. Katsanoksen tutkimuksen kanssa samanlaisia tuloksia havainnointiin myös myöhemmin ilmestyneissä julkaisuissa [10, 11]. Huomion arvoista on, että näissä myöhemmissä julkaisuissa käytettiin lähteinä samoja satunnaistettuja tutkimuksia, kuin mitä Katsanos käytti julkaisuussaan, joten tällä voidaan olettaa olleen vaikutusta samankaltaisiin johtopäätöksiin päätymisessä. Monien muiden

tutkijoiden meta-analyyseissä ja RCT-tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan paklitakselihoitoon liittyvää lisääntynettä kuolleisuusriskiä [12, 13, 14, 15, 16]. Myöskään muissa rekisteripohjaisissa analyyseissä ei ole havaittu yhteyttä lääkeainepäällysteisien hoitojen ja lisääntyneen kuolleisuuden välillä [50, 51, 16, 52]. Nyt tehty tutkimus lisää todisteita siitä, että paklitakselipäällysteisillä hoitokeinoilla ei ole yhteyttä pitkän ajan kuolleisuuteen. Mielenkiintoisena yksityiskohtana tutkimuksessa havaittiin jopa parempi eloonjääminen paklitakselihoitoon saaneilla verrattuna tavallisella pallolla hoidettuihin.

Katsanoksen ym. (2018) artikkelissa paklitakselihoitetuilla potilailla kuolleisuusluvut alkoivat nousta kahden vuoden seurannan jälkeen verrattuna ilman paklitakseliä hoidettuihin potilaisiin (7,2 % vs. 3,8 %). Nyt tehdyssä tutkimuksessa kahden vuoden aikainen kokonaiskuolleisuus oli merkittävästi suurempi molemmissa ryhmissä, kuin Katsanoksen tutkimuksessa. Tämän eron selittää todennäköisimmin tutkimuspopulaation korkea ikä, useat liitännäissairaudet sekä kriittisen alaraajaiskemian ja vakavan alaraajojen valtimotaudin muodon esiintyvyys väestössämme. Meidän tutkimuksessa potilailla esiintyi sekä klaudikaatiota että kriittistä alaraajaiskemiaa. Satunnaistetuissa tutkimuksissa on usein puute kriittistä alaraajaiskemiaa sairastavista potilaista. Tämä havainnollistaa hyvin luontaisesti syntyviä eroja potilaspopulaatioissa, kun verrataan tosielämän tutkimuksia ja satunnaistettuja tutkimuksia.

Rekisteripohjaisessa Kon tutkimuksessa (2021), jossa altisteet olivat yhtäläiset meidän tutkimuksen kanssa, havaittiin samansuuntaisesti parempi amputaatiovapaa selviytyminen paklitakselilla hoidetuilla potilailla; kuitenkin samanlaista vaikutusta kokonaiskuolleisuudessa ei todettu. Vastikään julkaistussa Katsanoksen (2022) uudessa meta-analyysissä puolestaan havaittiin paklitakselilla hoidetuilla potilailla suurempi amputaatoriski kahden vuoden kuluttua hoidosta verrattuna potilasryhmään, joita hoidettiin tavallisella pallolaajennuksella. Paklitakselipäällysteisiä lääkepalloja käytetään laajasti sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa. Edelleen kuitenkin tarvitaan lisää tutkimuksia paklitakselihoitoon tehosta perifeerisen valtimokovettumataudin hoidossa.

Vaikka tutkimus oli luonteeltaan retrospektiivinen, tutkimuksen potilasryhmät olivat hyvin vertailukelpoisia keskenään iän, sukupuolen, painoindeksin, tupakoinnin, syöpähistorian, sydän- ja verisuonisairauksien, diabeteksen sekä munuaisten vajaatoiminnan suhteen. Myös lääkitys oli antitromboottisten ja lipidejä alentavien lääkkeiden osalta yhdenvertaista.

Hengitystiesairauksien suurempi esiintyvyys lääkeainepallolla hoidetuilla ei vaikuttanut lopputuloksiin, sillä ero sairastavuudessa oli suhteellisen pieni eikä krooninen keuhkosairaus ollut tutkimuksen riskitekijä. Tavallisen pallolaajennuksen ryhmässä potilailla oli lähtötilanteessa enemmän käytössä antikoagulaatiohoitoja, mutta ryhmien välisessä kuolleisuudessa ei kuitenkaan havaittu eroja näitä hoitoja käyttävien potilaiden välillä. Vaikka antikoagulaatiohoito oli kuolleisuuteen vaikuttava itsenäinen riskitekijä, voidaan katsoa, ettei se ollut merkittävä korkeamman kuolleisuuden selittäjä tavallisella pallolaajennuksella hoidettujen ryhmässä. Kriittistä alaraajaiskemioa esiintyi enemmän tavallisella pallolla hoidetuilla potilailla, mutta kriittisen alaraajaiskemian ilmaantuvuus oli kaiken kaikkiaan suurta tehdyssä tutkimuksessa ja absoluuttinen ero ryhmien välillä jäi pieneksi. Todennäköistä on, ettei tälläkään tekijällä ole merkittävää vaikutusta tavallisen pallolaajennuksen saaneiden suurempaan kuolleisuuteen, vaikka kriittinen alaraajaiskemio liittyi monimuuttuja-analyseissä lähes kolminkertaiseen kuolemanriskiin. Mahdollista kuitenkin on, että tutkimuksessa on jäänyt näkymättömäksi tekijöitä, jotka voisivat vaikuttaa ryhmien välisiin eloonjäämiseroihin.

Tutkimukseemme liittyi tiettyjä rajoituksia. Ensimmäiseksi tutkimuksen potilasaineisto oli melko heterogeeninen, missä potilailta huomioitiin kaikki perifeerisen valtimotaudin esiintymismuodot. Toiseksi otoskoko oli pieni ja mahdollisesti suuremmassa ryhmässä olisi voinut havaita selkeämpiä kuolinsyiden eroja. Kolmanneksi tutkittavien ryhmien suunniteltu valinta ei perustunut satunnaistamiseen, vaan tutkimusryhmän lääkärin mieltymyksiin, mikä on voinut johtaa ryhmien väliseen vaihteluun. Neljänneksi tutkimuksessa ei ollut mahdollista määrittää jokaiseen lääkeainepalloryhmän potilaaseen kumuloituvaa paklitakseli annosta, vaan kaikki lääkeainepallolla hoidetut katsottiin kuuluvaksi paklitakseli-ryhmään, riippumatta hoidon sisältämästä lääkeaineannoksesta. Viidenneksi potilaiden seuranta-aika oli vain viisi vuotta, toisaalta kyseisellä aikavälillä muodostui kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero potilasryhmien välille. Viimeiseksi tavallisen pallolaajennuksen saaneilla potilailla ilmeni todennäköisemmin kriittistä alaraajaiskemioa ja amputaatioita, mikä on voinut vaikuttaa tämän potilasryhmän korkeampaan kuolleisuuteen.

Rajoituksista riippumatta tutkimuksella on myös omat vahvuutensa. Tutkimus perustui tosielämän potilasaineistoon, mikä antaa mahdollisuuden tuloksien luotettavaan tarkasteluun. Toiseksi, potilaita oli hoidettu peräkkäisesti vain yhdessä sairaalassa, minkä vuoksi aineiston

kerääminen ja tutkimuksessa tarkasteltujen asioiden luokittelu oli yhdenmukaista. Kolmanneksi potilaita menetettiin seurannan aikana vain pieni määrä ja näissäkin tapauksissa menehtymisen aiheuttaja oli todennäköisemmin jokin muu kuin sydän- ja verisuonisairaus.

Tutkimuksen johtopäätöksenä on, että hoito paklitakselipäällystetyllä lääkepallolla vähensi kuolleisuutta. Paklitakselilla päällystetyn pallon käyttö alaraajojen valtimonkovettumataudin hoidossa on siis turvallista.

## LÄHTEET

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013 May 1;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
2. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis.* 2018 Aug; 275:379-381. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033.
3. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849. Erratum in: *Circ Res.* 2015 Jun 19;117(1):e12.
4. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001 Sep 19;286(11):1317-24. doi: 10.1001/jama.286.11.1317.
5. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Montori VM, Conte MS, Murad MH. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2015 Mar;61(3 Suppl):42S-53S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.008.
6. Aho P., Björkman P. ja Uurto I., Aortan ja lonkkavaltimoiden tukokset ja niiden hoito, Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim* 2020; 136(22): 2525-30.
7. Saarinen E., ja Albäck A., Valtimoperäinen alaraajakipu, *Duodecim* 2013; 129: 1813-19.
8. Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1599-613. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303503.
9. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018 Dec 18;7(24):e011245. doi: 10.1161/JAHA.118.011245.
10. Beckman JA, White CJ. Paclitaxel-Coated Balloons and Eluting Stents: Is There a Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease? *Circulation.* 2019 Oct 15;140(16):1342-1351. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041099.
11. Rocha-Singh KJ, Duval S, Jaff MR, Schneider PA, Ansel GM, Lyden SP, Mullin CM, Ioannidis JPA, Misra S, Tzafriri AR, Edelman ER, Granada JF, White CJ, Beckman JA; VIVA Physicians, Inc. Mortality and Paclitaxel-Coated Devices: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23):1859-1869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044697.
12. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, et al. Association of Survival With Femoropopliteal Artery Revascularization With Drug-Coated Devices. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):332-340. doi:10.1001/jamacardio.2019.0325.
13. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, Micari A, Shishehbor MH, Tepe G, Zeller T. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 28;73(20):2550-2563. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.013.
14. Dake MD, Ansel GM, Bosiers M, Holden A, Iida O, Jaff MR, Lottes AE, O'Leary EE, Saunders AT, Schermerhorn M, Yokoi H, Zeller T. Paclitaxel-Coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent Treatment Does Not Result in Increased Long-Term All-Cause Mortality Compared to Uncoated Devices. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 Jan;43(1):8-19. doi: 10.1007/s00270-019-02324-4. Epub 2019 Sep 9.

15. Dinh K, Gomes ML, Thomas SD, Paravastu SCV, Holden A, Schneider PA, Varcoe RL. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endovasc Ther.* 2020 Apr;27(2):175-185. doi: 10.1177/1526602820904783.
16. Kim TI, Kiwan G, Mohamedali A, Zhang Y, Mena-Hurtado C, Mojibian H, Guzman RJ, Ochoa Char CI. Outcomes of treatment with paclitaxel-coated devices for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2021 Mar;73(3):911-917. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.146.
17. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
18. Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verisuonikirurgisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (päivitetty 18.02.2021).
19. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ J.* 2017 Feb 24;81(3):281-289. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1286.
20. Kovanen P, Pentikäinen M. Miten sepelvaltimoiden ateroskleroosi kehittyy? Teoksessa Airaksinen J, Aalto-Seppälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste A. (toim.) *Kardiologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 11.5.2022). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): <https://www.oppiportti.fi/op/kar01068/do>.
21. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012 Oct 24;308(16):1660-7. doi: 10.1001/jama.2012.13415. PMID: 23093164; PMCID: PMC3733106.
22. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7;47(5):921-9. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.065.
23. Lu Y, Ballew SH, Tanaka H, Szklo M, Heiss G, Coresh J, Matsushita K. 2017 ACC/AHA blood pressure classification and incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jan;27(1):51-59. doi: 10.1177/2047487319865378.
24. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S, Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence. *Circulation.* 2018 Nov 20;138(21):2330-2341. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035432.
25. Jalkanen J. ja Hakovirta H., Alaraajan valtimoverenkiertohäiriön ennuste, erotusdiagnoosi ja hoito. *Suomen lääkirilehti* 2019; 17/2019 vsk 74: 1041-1046.
26. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
27. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and

- vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
28. Venermo M, Hakovirta H, Kauhanen P, Saarinen E, Söderstöm M, Albäck A, Juutilainen V. Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Teoksessa Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P. (toim.) *Kirurgia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 17.5.2022). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): <https://www.oppiportti.fi/op/kia20615/do>.
  29. Thulesius O, Gjöres JE. Use of Doppler shift detection for determining peripheral arterial blood pressure. *Angiology*. 1971 Nov;22(10):594-603. doi: 10.1177/000331977102201007.
  30. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006 Feb;11(1):29-33. doi: 10.1191/1358863x06vm663oa.
  31. Venermo M. Kvantamistutkimukset alaraajojen tukkivaa valtimotautia epäiltäessä. Käypä hoito- suosituksen lisätieto 15. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2021. Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi/nix02833](http://www.kaypahoito.fi/nix02833).
  32. Tarnanen K, Venermo M, Saarinen E, Malmivaara A. Alaraajojen tukkiva valtimotauti huonontaa jalkojen verenkiertoa. Käypä hoito- suosituksen Alaraajojen tukkiva valtimotauti potilasversio. Helsinki: Suomalainen Lääkärisseura Duodecim, 2021. Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi/khp00093](http://www.kaypahoito.fi/khp00093).
  33. Mäkinen K ja Kauhanen P. Tupakointi ja krooninen alaraajaiskemia. Käypä hoito- suosituksen lisätieto 17. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2021. Saatavilla internetissä: <https://www.kaypahoito.fi/nix01498>.
  34. Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, van den Houten MM, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 6;4(4):CD005263.
  35. Kutinlahti E, Pellikka M. Katkokävely – liikuntaohje [online]. *Lääkärikirja Duodecim*, 2021. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2022.
  36. Gordin D. Lipidilääkitys ja alaraajaiskemia. Käypä hoito- suosituksen lisätieto 18. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2021. Saatavilla internetissä: <https://www.kaypahoito.fi/nix01499>.
  37. Mach F, Baigent C, Catapano AL ym. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
  38. Writing Committee Members, Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME; ACC/AHA Task Force Members, Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA, Gentile F, Gidding S, Hlatky MA, Ikonomidis J, Joglar J, Pressler SJ, Wijeyesundera DN. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med*. 2017 Jun;22(3):NP1-NP43. doi: 10.1177/1358863X17701592.

39. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Pasternak B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.
40. Kaplovitch E, Rannelli L, Anand SS. Antithrombotics in stable peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2019 Apr;24(2):132-140. doi: 10.1177/1358863X18820123.
41. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):1004-14. doi: 10.1056/NEJM199504133321507.
42. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):149-66. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.003.
43. Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in Revascularization for Peripheral Artery Disease: Revascularization in PAD. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):1885-1912. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318261.
44. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 Jul 1;15:187-208. doi: 10.2147/VHRM.S209241.
45. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):220-34.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003.
46. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
47. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Paraskevopoulos I, Karnabatidis D. Risk of Death and Amputation with Use of Paclitaxel-Coated Balloons in the Infrapopliteal Arteries for Treatment of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Feb;31(2):202-212. doi: 10.1016/j.jvir.2019.11.015.
48. Kalbus V, Kärkkäinen JM, Wallin W, Kettunen M, Koivusalo K, Hartikainen J, Halonen J, Saari P. Use of paclitaxel-coated balloons in clinical setting is not associated with increased mortality compared with plain balloon angioplasty in femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2022 Oct;76(4):979-986. doi: 10.1016/j.jvs.2022.06.002.
49. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, Reekers J, Norgren L. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): The TASC Steering Committee(.). *Ann Vasc Dis*. 2015;8(4):343-57. doi: 10.3400/avd.tasc.15-01000.
50. Heidemann F, Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Sedrakyan A, Marschall U, L'Hoest H, Debus ES, Behrendt CA. Long Term Outcomes After Revascularisations Below the Knee with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Oct;60(4):549-558. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.06.033.
51. Bertges DJ, Sedrakyan A, Sun T, Eslami MH, Schermerhorn M, Goodney PP, Beck AW, Cronenwett JL, Eldrup-Jorgensen J. Mortality After Paclitaxel Coated Balloon Angioplasty and



- Stenting of Superficial Femoral and Popliteal Artery in the Vascular Quality Initiative. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020 Feb;13(2):e008528. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008528.
52. Ko DS, Bae GH, Choi ST, Jung J, Kang JM. Mortality is not associated with paclitaxel-coated devices usage in peripheral arterial disease of lower extremities. *Sci Rep.* 2021 Sep 14;11(1):18214. doi: 10.1038/s41598-021-97675-9.
53. Katsanos K, Spiliopoulos S, Teichgräber U, Kitrou P, Del Giudice C, Björkman P, Bisdas T, de Boer S, Krokidis M, Karnabatidis D. Editor's Choice - Risk of Major Amputation Following Application of Paclitaxel Coated Balloons in the Lower Limb Arteries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Jan;63(1):60-71. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.027.