

5

Conceptrichtlijn Perifeer arterieel vaatlijden

10

15

20

25

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

30

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlands Huisartsen Genootschap

Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck

35

Hareraad

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

KLANKBORDGROEP

-

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

45

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit [de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)].

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN

© 2024

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

5 Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Tel. 085 048 1460

Email: nvvh@heelkunde.nl

Website: <https://www.heelkunde.nl>

10

15

20

25

30

35

40

45

Alle rechten voorbehouden.

50 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie
55 boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina	5
	Verantwoording.....	7
5	Module 1: Antitrombotische behandeling in het kader van secundaire preventie bij PAV	19
	Module 2: Antitrombotische therapie na chirurgische en/of endovasculaire interventie ..	41
	Module 3: Iliacaal: Primaire stentplaatsing versus stentplaatsing op indicatie	64
	Module 4: Iliacaal: Bare metal stents versus gecoverde stents.....	76
	Module 5: Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB)	84
10	Module 6: Femoro-popliteaal: Gecoate ballonnen en stents.....	88
	Module 7: Femoro-popliteaal: Endovasculaire behandeling versus bypasschirurgie	114
	Module 8: Infragenuaal: Gecoate ballonnen en stents.....	135
	Module 9: Vessel preparation (femoro-popliteaal).....	151
	Module 10: Voorkomen van wondinfecties in de lies na arteriële chirurgie.....	164
15	Module 11: Beeldvorming bij follow-up na interventies	170
	Module 12: Kwetsbare ouderen	180
	Module 13a: Patiëntvoorlichting en shared decision making	188
	Module 13b: Stepped care en bewustwording kosten	193
	Kennisvragen	195

20

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- dr. B. (Bram) Fioole (voorzitter), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- 5 • dr. C. (Çagdas) Ünlü, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- drs. J.L. (Jorg) de Bruin, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Prof. dr. B.M.E. (Barend) Mees, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- E. (Emilien) Wegerif, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- drs. D.A.F. (Daniel) van den Heuvel, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- 10 • dr. S.W. (Sanne) de Boer, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Dr. R. (Rinske) Loeffen, Nederlandse Internisten Vereniging
- Dr. M.E.L. (Marie-Louise) Bartelink, Nederlands Huisartsen Genootschap
- J. (Jenny) Zwigelaar, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie / Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck
- 15 • G. (Gilaine) Kleian, Harteraad
- P.A.H. (Patricia) van Mierlo – van den Broek, MANP, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland / VS Vaatchirurgie Netwerk

Met ondersteuning van:

- 20 • dr. M.S. (Matthijs) Ruiters, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- M. (Mitchel) Griekspoor, MSc, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

5 Het doel van de herziening van de Richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden is het verbeteren van de kwaliteit van zorg door de klinische besluitvorming te ondersteunen. De huidige Richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden is in augustus 2016 geautoriseerd en uiterlijk 2021 zou bepaald worden of deze richtlijn nog actueel is. Er zijn nieuwe inzichten en er is nieuwe evidence beschikbaar die een herziening van deze richtlijn rechtvaardigen. Met name op het gebied van verschillende endovasculaire behandelingen zijn de afgelopen jaren multi-pele gerandomiseerde trials gepubliceerd. Ook op het gebied van antitrombotische medicatie zijn 10 er nieuwe ontwikkelingen en inzichten. De modules uit 2016, zoals nu beschreven, zijn niet toereikend. Er ontbreekt daarnaast een aantal belangrijke zaken, zoals bijvoorbeeld de behandeling van patiënten met kritische ischemie, behandeling van het iliacale traject en de behandeling middels bypasschirurgie. Daarnaast zijn er meerdere vergelijkingen (PICO's) 15 binnen de huidige modules die geüpdatet moeten worden en als aparte modules in de herziening zullen worden weergegeven. De huidige modulaire indeling zal enigszins aangepast worden.

De onderwerpen die in de richtlijn zijn ontwikkeld of herzien zijn:

- 20 • De optimale antitrombotische behandeling in het kader van secundaire preventie bij perifeer arterieel vaatlijden
- De optimale antitrombotische behandeling na chirurgische of endovasculaire interventie bij perifeer arterieel vaatlijden
- De optimale behandeling van het iliacaal traject bij perifeer arterieel vaatlijden
- 25 • De optimale behandeling van het femoro-popliteaal traject bij perifeer arterieel vaatlijden
- De waarde van endovasculaire behandeling bij patiënten met kritieke ischemie
- De waarde van endovasculaire behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens
- 30 • De optimale behandeling van het infragenuaal traject bij perifeer arterieel vaatlijden
- De optimale behandeling van kwetsbare ouderen met perifeer arterieel vaatlijden
- De waarde van CERAB bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden
- De waarde van aanvullende beeldvorming bij follow-up na interventies bij perifeer arterieel vaatlijden
- 35 • De waarde van verschillende liesbenaderingen bij perifeer arterieel vaatlijden
- Patiëntvoorlichting en samen beslissen
- Stepped care en bewustwording van de kosten

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

40 De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (chronisch) perifeer arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit, binnen en buiten het ziekenhuis.

Voor patiënten

45 Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) van de onderste extremiteit is de medische omschrijving voor een vernauwing of afsluiting van een slagader in of naar het been. Patiënten met PAV kunnen onderscheiden worden in twee hoofdgroepen. Patiënten met *claudicatio intermittens* hebben pijn of kramp in bil of kuit tijdens het lopen na een bepaalde afstand (etalagebenen). Patiënten met *kritieke ischemie* hebben rustpijn in de voet en/of niet 50 genezende wonden of gangreen van de voet of het onderbeen. PAV kan zich op vele

verschillende manieren presenteren en soms hebben patiënten geen klachten. PAV komt voornamelijk voor op hogere leeftijd. In de leeftijdsklasse van 55 tot 59 jaar lijdt 7% van de mensen aan PAV. Dat loopt op naar meer dan de helft bij ouderen boven de 85 jaar.

5 Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de vaatchirurgen, huisartsen, verpleegkundig specialisten, fysiotherapeuten, internist vasculaire geneeskunde, interventieradiologen en V&VN / VS Vaatchirurgie netwerk. Er is aandacht besteed aan het patiëntperspectief door Harteraad te betrekken bij de knelpunteninventarisatie, deelname aan de werkgroep en in de commentaarfase. De richtlijn sluit aan bij de eerstelijns NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden uit 2014 en heeft raakvlakken met andere richtlijnen, zoals de multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2019), de KNGF-richtlijn Symptomatisch Perifeer arterieel vaatlijden (2017) en de richtlijn Diabetische voet van de NIV (2017). Het NHG, KNGF en de NIV werden betrokken bij deze richtlijnontwikkeling.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: **Volgt.**
Eerstvolgende beoordeling actualiteit **Volgt.**
5 Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: Niet van toepassing.
Herbevestiging: Niet van toepassing.
10 Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS).
15 De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de **zorg rondom patiënten met (chronisch) perifeer arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit(en).**
20

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
25
30 Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen.

Werkgroepid	Hoofdfunctie	Project Tekstveld	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke Financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intell. Belangen en reputatie	Overige belangen	Ondernomen actie
Bram Fioole (vz.)	Vaatchirurg	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Opleider vaatchirurgie en algemene heelkunde Maasstadziekenhuis, onbetaald Secretaris Stichting DEAll (stichting ter bevordering van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de vaatchirurgie en interventieradiologie), onbetaald.	Geen.	Geen.	Stichting DEAll/FOREST trial/projectleider-> ja Getinge/DISCOVER trial/projectleider-> ja Cook/Zephyr registry/projectleider -> ja	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Marie-Louise Bartelink	* 80% huisartsdocent en - onderzoeker, associate professor * 20% huisartsdocent	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Geen.	Geen.	Geen.	ZonMw - EBM-leren in de huisartspraktijk, kwalitatieve studies - Projectleider	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Patricia van Mierlo – van den Broek	Verpleegkundig Specialist in het specialisme Algemene Gezondheidszorg werkzaam bij de afdeling Vaatchirurgie.	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Als vrijwilliger werkzaam (onbetaald) als collectant voor een aantal goede doelen (KWF en dierenbescherming)	Geen.	Geen.	Betrokken bij de "FOREST"-trial (randomized comparison of FemORal drug-Eluting balloons and Stents), een gerandomiseerd prospectief multicenter onderzoek waarbij de langere termijn resultaten van drug-eluting ballonnen en stents in het AFS	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.

						traject onderzocht wordt (NL57055.101.16). Deze trial wordt gesponsord door de stichting DEAll (Dutch Endovascular Alliance).			
Emilien Wegerif	Arts onderzoeker	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Eigenaresse Caro-Jo Amsterdam, eenmanszaak betaald Caro-Jo Amsterdam is een Chaar sierraden merk	Ik heb geen financiële belangen bij de uitkomsten van de publicaties	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Jenny Zwigelaar	*Fysiotherapeut, hart-vaat-long gespecialiseerd *Projectmedewerker Chronisch ZorgNet Beide functies in loondienst	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Geen.	Geen, enkel de bekende werkrelaties.	Geen.	Geen.	Geen persoonlijk belangen of reputatiegewin. Ik treed in deze werkgroep als afgevaardigde van de beroepsgroep KNGF en zal enkel de kennis vanuit ChronischZorgnet (voorheen ClaudicatioNet) meebrengen.	Chronisch ZorgNet is op de hoogte en ondersteund de inbreng in deze werkgroep. Vanuit KNGF is de duidelijke opdracht om alle fysiotherapeuten met de specialisatie PAV te vertegenwoordigen. Dit zal naar verwachting ook beter zichtbaar worden bij het invoeren van het aantekenregister Vaat (als onderdeel van deelregistratie hart-vaat-long-fysiotherapeut). Er is een open en prettige communicatie onderling en geen belangenverstremming.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Rinske Loeffen	Internist vasculair geneeskundige	Richtlijn Perifeer	* Redactielid Focus Vasculair (onbetaald)	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.

		arterieel vaatlijden	* Werkgroep Tabaksontmoediging NVALT (onbetaald) * Werkgroep SKMS project Stop met Roken Zorg (onbetaald) * Werkgroep Acute boekje vasculaire geneeskunde (onbetaald).						
Sanne de Boer	Interventieradioloog	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	* Verschillende wetenschappelijke en beleidscommissies binnen de NVIR (onbetaald) * Institutioneel contract met Brainlab voor consultant werkzaamheden * Institutioneel contract met MUMC/CTCM * Incidenteel consultant werkzaamheden voor Philips, ook via institutioneel contract.	Zie nevenwerkzaamheden.	Geen.		Geen.	Geen.	Neerleggen van advieswerkzaamheden gedurende de deelname ontwikkelen van de richtlijn PAV.
Çagdas Ünlü	Vaatchirurg	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Projectleider CLEARPATH, studie na antistolling na endovasculaire behandeling ZonMw subsidie	Geen.	Geen.	ZonMw (Clearpath)	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Daniel van den Heuvel	Interventie Radioloog	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Proctor voor bedrijf LimFlow SA, Parijs. Betaald. Adjudicator voor Bioreact studie, Biotronic. Betaald.	Zie nevenwerkzaamheden. Verder geen persoonlijke financiële belangen.	Geen.	Philips/Illuminata BTK PMS. Effectiviteit en veiligheid van de Stellarex .014 Ballon bij patiënten met kritieke ischemie ->ja.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.

						Micromedical/Heal study, PMS. Effectiviteit en veiligheid van de Microstent bij patiënten met kritieke ischemie -> ja. Philips/REPEAT study. Reproduceerbaarheid van 2D perfusie angiografie-> ja.			
Jorg de Bruin	Vaatchirurg	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	EMC; Klinisch en wetenschappelijk werk vaatchirurgie in academisch ziekenhuis	Geen conflict of specifiek belang.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Ilse Verstraaten	Beleidsadviseur Harteraard (betaald)	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Gilaine Kleian	Junior projectmedewerker, Harteraard	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan de richtlijn.
Barend Mees	Vaatchirurg	Richtlijn Perifeer arterieel vaatlijden	* Secretaris bestuur Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie * Lid Commissie Richtlijnen NVvH * Council Member European Society for Vascular Surgery * Member ESVS Steering Guideline Committee * Director European Vascular Course. * Bestuur Stichting Drie Lichten * Lid	Geen.	Geen.	* Regmed XB: Cardiovascular Moonshot (Moonshot leader) * EU-Horizon 2020: PAPA-ARTIS (local PI) * InScite: XS-graft (onderzoeksleider) * Philips: SAVER-registry (National PI) * ID3: Supersurg trial (local PI) * Cook: Zephyr registry (local PI) * Philips: FORS registry (local co-PI) *	*Ontwikkelaar van de mazeBox, een training tool voor endovasculaire technieken.	Geen.	Geen restricties voor deelname aan richtlijn. Genoemde onderzoek valt buiten de afbakening van de richtlijn.

			Onderzoekspijler Dutch Cardiovascular Alliance * Lid adviesraad Marfan patienten * Consultancy werkzaamheden voor Philips, Bentley Innomed.			ZonMw: GENPAD study (local PI)			
--	--	--	---	--	--	--------------------------------	--	--	--

Inbreng patiëntenperspectief

- Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het **uitnodigen van Harteraad voor de schriftelijke knelpuntenanalyse**. Het verslag hiervan is besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de **deelnemers van de schriftelijke knelpuntenanalyse** en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

- Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz**
- 10 Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnen-database).

15

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 1: Antitrombotische behandeling in het kader van secundaire preventie bij PAV	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 2: Antitrombotische therapie na chirurgische en/of endovasculaire interventie	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 3: Iliacaal: Primaire stentplaatsing versus stentplaatsing op indicatie	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 4: Iliacaal: Bare metal stents versus gecoverde stents	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 5: Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB)	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 6: Femoro-popliteaal: Gecoate ballonnen en stents	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 7: Femoro-popliteaal: Gecoate ballonnen en stents	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 8: Infragenuaal: Gecoate ballonnen en stents	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 9: Vessel preparation (femoro-popliteaal)	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 10: Voorkomen van wondinfecties in de lies na arteriële chirurgie	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

5

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 11: Beeldvorming bij follow-up na interventies	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 12: Kwetsbare ouderen	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 13a: Patientvoorlichting en shared decision making	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

<i>Module</i>	Uitkomst raming	Toelichting
Module 13b: Stepped care en bewustwording kosten	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.

Werkwijze

AGREE

5 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

10 Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met **(chronisch) perifeer arterieel vaatlijden van de onderste extremiteit(en)**. Tevens zijn er knelpunten aangedragen via een schriftelijke knelpuntenanalyse. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

15 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

20 Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste 25 voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

30 Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. [Review Manager 5.4] werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

35 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per 40 uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er 45 bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
-------	-----------

Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> - er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeër laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot
10 een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn,
15 kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn
20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

25 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de
30 overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling

wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

- 5 In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke
- 10 aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

- 15 In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.
- 20

Commentaar- en autorisatiefase

- 25 De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel
- 30 geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE

criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

- 5 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 10 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 15 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 20 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 25 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- 30 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 35 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.

40

45

Module 1: Antitrombotische behandeling in het kader van secundaire preventie bij PAV

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de optimale antitrombotische behandeling in het kader van secundaire preventie bij patiënten met PAV?

Introduction (English)

- 10 Patients with peripheral arterial disease (PAD) can experience intermittent claudication, ischemic rest pain, or gangrene, due to the manifestation of atherosclerosis in the arteries of the lower extremities. Atherosclerosis is a systematic disease, which can affect all arteries. Therefore, PAD patients are at risk for major cardiovascular adverse events (MACE) such as cardiovascular death, myocardial infarction and stroke, as well as major adverse limb events (MALE) such as amputation and acute limb ischemia. The use of antithrombotic therapy for the prevention of thrombotic events is important to improve the prognosis of symptomatic PAD patients. However, selecting the optimal antithrombotic therapy for each patient is difficult and the advantages should be weighed against the risk of bleeding. Current guidelines advise single antiplatelet therapy, with a preference for clopidogrel. However, with newer antithrombotic options available, the optimal treatment strategy in symptomatic PAD patients is still under debate.
- 15
- 20

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What are the benefits and harms of antithrombotic treatment other than clopidogrel in comparison with clopidogrel treatment regarding secondary prevention in patients with peripheral arterial disease?
- 25

Table 1. PICO

Patients	Patients with peripheral arterial disease.
Intervention	Antithrombotic treatment except clopidogrel.
Control	Clopidogrel.
Outcomes	Major adverse cardiac events (MACE; stroke, myocardial infarction and cardiovascular death), major adverse limb events (MALE; such as restenosis, reintervention, amputation above the ankle), treatment adherence, costs, bleeding.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

- 30 Relevant outcome measures
The guideline panel considered MACE and MALE as **critical** outcome measures for decision making; and separate components of MACE/MALE, treatment adherence, costs, adverse events, and bleeding as **important** outcome measures for decision making.
- 35 The guideline panel defined a difference of 25% for dichotomous outcome measures (relative risk <0.8 or >1.25) and a difference of 10% for continuous outcome measures as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

5 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 24th of June 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 570 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on antithrombotic treatment regarding secondary prevention in patients with peripheral arterial disease. Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one publication was excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and two publications were included.

Summary of literature

Description of studies

15 Two publications were initially included in the analysis of the literature. From the systematic review by Beiswenger (2018), all relevant original studies were retrieved. In total, two randomized controlled trials were included. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics and results of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias
<i>Included in systematic review of Beiswenger (2018)</i>						
CAPRIE (1996)	<p><u>N at baseline</u> Intervention: N = 3229 Control: N = 3223</p> <p><u>Age</u> Intervention: 64.4 (9.7) years Control: 64.2 (9.6) years</p> <p><u>Sex</u> Intervention: 72% male Control: 73% male</p>	<p><u>Intervention:</u> Aspirin (325 mg once daily)</p> <p><u>Control:</u> Clopidogrel (75 mg once daily)</p>	Three years.	<p><u>Stroke (fatal)</u> I: 8/3229 (0.2%) C: 11/3223 (0.3%)</p> <p><u>Stroke (non-fatal)</u> I: 74/3229 (2.3%) C: 70/3223 (2.2%)</p> <p><u>Myocardial infarction (fatal)</u> I: 27/3229 (0.8%) C: 18/3223 (0.6%)</p> <p><u>Myocardial infarction (non-fatal)</u> I: 81/3229 (2.5%) C: 50/3223 (1.6%)</p> <p>Other vascular death I: 87/3229 (2.7%) C: 66/3223 (2.0%)</p>	The study was funded by Sanofi and Bristol-Myers Squibb.	Low

<p>EUCLID (2016)</p>	<p><u>N at baseline</u> Intervention: N = 6930 Control: N = 6955</p> <p><u>Age</u> Intervention: 66 (60-72) years Control: 66 (60-72) years</p> <p><u>Sex</u> Intervention: 1908 (27.5) females Control: 1980 (28.5) females</p>	<p><u>Intervention:</u> Ticagrelor (90 mg twice daily)</p> <p><u>Control:</u> Clopidogrel (75 mg once daily)</p>	<p>The median follow-up was approximately 30 months.</p>	<p><u>Cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke</u> I: 751/6930 (10.8%) C: 740/6955 (10.6%)</p> <p><u>Cardiovascular death</u> I: 363/6930 (5.2%) C: 343/6955 (4.9%)</p> <p><u>Myocardial infarction</u> I: 349/6930 (5.0%) C: 334/6955 (4.8%)</p> <p><u>Ischemic stroke</u> I: 131/6930 (1.9%) C: 169/6955 (2.4%)</p>	<p>Supported by AstraZeneca. Dr. Fowkes reports receiving consulting fees from Bayer and Merck; Dr. Berger, receiving fees for serving on advisory boards from Janssen, Merck, and Takeda; Dr. Baumgartner, receiving fees for serving on a steering committee from AstraZeneca, fees for serving on advisory boards from Bayer and Sanofi, and grant support from Abbott Vascular, Cook Medical, Optimed, Terumo Medical, Promedics, Amgen, and Boston Scientific; Drs. Held, Katona, and Blomster and Mr. Millegård, being employees of AstraZeneca, and Dr. Held, having an equity interest in AstraZeneca; Dr. Mahaffey, receiving consulting fees from</p>	<p>Low</p>
----------------------	--	--	--	--	---	------------

				<p><u>Hospitalization for acute limb ischemia</u> I: 117/6930 (1.7%) C: 115/6955 (1.7%)</p> <p><u>Lower-limb revascularization</u> I: 846/6930 (12.2%) C: 892/6955 (12.8%)</p> <p><u>Bleeding (any bleeding leading to discontinuation):</u> I: 168/6910 (2.4%) C: 112/6932 (1.6%)</p>	<p>BAROnova, Bayer, Bio2 Medical, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cub- ist, Eli Lilly, Epsom, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, MyoKardia, Omthera Pharmaceuticals, Portola Pharmaceuticals, Purdue Pharma, the Medicines Company, Theravance, Vindico, and WebMD, grant support to his institution from Amgen, Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, St. Jude Medical, and TenaxTherapeutics, and having an equity interest in BioPrint Fitness; Dr. Norgren, receiv- ing fees for serving on steering committees from Bayer, AnGes MG, and Pluristem Therapeutics, receiving fees for serving on an</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					<p>advisory board from Cesca Therapeutics, receiving consulting fees from Mitsubishi Tanabe Pharma, and receiving grant support from AnGes MG and Mitsubishi Tanabe Pharma; and Dr. Patel, receiving consulting fees from Bayer, Cardiovascular Systems, Genzyme, Janssen Research and Development, Medtronic, and Merck and receiving grant support to his institution from Cardiovascular Systems, HeartFlow, Janssen Research and Development, Johnson & Johnson, Maquet, and Medtronic. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

1. Major adverse cardiovascular events (MACE) (critical)

5 EUCLID (2016) reported the composite outcome cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke. With an incidence of 751/6930 (10.8%) in the ticagrelor group and 740/6955 (10.6%) in the clopidogrel group, the risk ratio (RR) was 1.02, with a 95 % confidence interval (CI) from 0.93 to 1.12. This was not considered clinically relevant.

1.1. *Stroke (important)*

10 The number of strokes was reported in two trials (CAPRIE, 1996; EUCLID, 2016;). Incidence of fatal strokes was 8/3229 (0.2%) in patients receiving aspirin versus 11/3223 (0.3%) in patients receiving clopidogrel, resulting in a RR of 0.73 and a 95% CI from 0.29 to 1.80, in favor of aspirin treatment (CAPRIE, 1996). In patients receiving ticagrelor, ischemic stroke incidence was 131/6930 (1.9%) versus 169/6955 (2.4%) in patients receiving clopidogrel, resulting in a RR of 0.78 (95% CI 0.62 to 0.97) in favor of ticagrelor. The differences were considered clinically relevant.

20 The number of non-fatal strokes was reported in one trial (CAPRIE, 1996). The number of non-fatal strokes in patients who received aspirin was 74/3229 (2.3%), compared to 70/3223 (2.2%) in patients who received clopidogrel. This resulted in a RR of 1.06 (95% CI 0.76 to 1.46), in favor of clopidogrel treatment. This difference was not considered clinically relevant.

1.2. *Myocardial infarction (important)*

25 The number of fatal myocardial infarctions was reported in two trials (CAPRIE, 1996; EUCLID, 2016). Incidence of fatal myocardial infarction was 27/3229 (0.8%) in patients receiving aspirin versus 18/3223 (0.6%) in patients receiving clopidogrel, resulting in a risk ratio (RR) of 1.50 (95% CI 0.83 to 2.71, in favor of clopidogrel treatment (CAPRIE, 1996). The difference was considered clinically relevant.

30 In patients receiving ticagrelor, myocardial infarction was reported in 349/6930 patients (5.0%) versus 334/6955 (4.8%) in patients with clopidogrel, resulting in a RR of 1.05 (95% CI 0.62 to 0.97) in favor of clopidogrel. The difference was not considered clinically relevant. The number of non-fatal myocardial infarctions was reported in one trial (CAPRIE, 1996). The number of non-fatal myocardial infarctions in patients with aspirin treatment was 81/3229 (2.5%), compared to 50/3223 (1.6%) in patients who received clopidogrel treatment. This resulted in a RR of 1.62 (95% CI 1.14 to 2.29), in favor of clopidogrel treatment. This difference was considered clinically relevant.

40 1.3. *Cardiovascular death (important)*

Two studies reported (cardio)vascular death. EUCLID (2016) reported cardiovascular death of 363/6930 (5.2%) with ticagrelor treatment versus 343/6955 (4.9%) with clopidogrel treatment. The RR of 1.06 (95% CI 0.92 to 1.23) in favor of clopidogrel was not considered clinically relevant. CAPRIE (1996) reported "other vascular death" of 87/3229 (2.7%) in the aspirin group versus 66/3223 (2.0%) in the clopidogrel group. The RR of 1.32 (95% CI 0.96 - 1.81) was considered clinically relevant in favor of clopidogrel.

2. Major adverse limb events (MALE) (critical)

50 None of the included studies reported MALE for the comparison of antithrombotic treatment and clopidogrel regarding secondary prevention in patients with peripheral arterial disease.

2.1. Lower-limb revascularization (important)

Lower-limb revascularization was reported in one trial. EUCLID (2016) reported 846/6930 (12.2%) in the ticagrelor-treated group, versus 892/6955 (12.8%) in the clopidogrel-treated group. The RR of 0.95 (95% CI 0.87 to 1.04) in favor of ticagrelor was not clinically relevant.

2.2. Lower-limb revascularization (important)

Lower-limb revascularization was reported in one trial. EUCLID (2016) reported 846/6930 (12.2%) in the ticagrelor-treated group, versus 892/6955 (12.8%) in the clopidogrel-treated group. The RR of 0.95 (95% CI 0.87 to 1.04) in favor of ticagrelor was not clinically relevant.

2.3. Hospitalization for acute limb ischemia (important)

EUCLID (2016) reported hospitalization for acute limb ischemia and found 117/6930 (1.7%) for ticagrelor versus 115/6955 (1.7%) for clopidogrel, resulting in a RR of 1.02 (95% CI 0.79 to 1.32). This was not considered clinically relevant.

3. Bleeding (important)

The number of non-fatal bleedings was reported in one trial (EUCLID, 2016). The EUCLID-trial (2016) reported any bleeding leading to discontinuation. The number of non-fatal bleedings in patients in the ticagrelor-treated group was 168/6910 (2.4%), compared (1.6%) in patients who received clopidogrel treatment. This resulted in a RR of 1.50 (95% CI 1.19 to 1.91), in favor of clopidogrel treatment. This difference was considered clinically relevant.

4. Treatment adherence (important)

None of the included studies reported treatment adherence for the comparison of antithrombotic treatment and clopidogrel regarding secondary prevention in patients with peripheral arterial disease.

5. Costs (important)

None of the included studies reported costs for the comparison of antithrombotic treatment and clopidogrel regarding secondary prevention in patients with peripheral arterial disease.

Summary of Findings

Population: Patients with peripheral arterial disease

Intervention: Aspirin

Comparator: Clopidogrel

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Clopidogrel	Aspirin		
Stroke (fatal) (important outcome)	Relative risk: 0.73 (CI 95% 0.29 - 1.8) Based on data from 6452 participants in one study	3 per 1000	2 per 1000	Very low Due to extremely serious imprecision ²	We are uncertain whether aspirin improves or worsens fatal stroke
Stroke (non-fatal) (important outcome)	Relative risk: 1.06 (CI 95% 0.76 - 1.46) Based on data from 6452 participants in one study	22 per 1000	23 per 1000	Very low Due to extremely serious imprecision ³	We are uncertain whether aspirin improves or worsens non-fatal stroke
Myocardial infarction (fatal) (important outcome)	Relative risk: 1.5 (CI 95% 0.83 - 2.72) Based on data from 6452 participants in one study	6 per 1000	9 per 1000	Low Due to very serious imprecision ⁴	Aspirin may worsen fatal myocardial infarction slightly
Myocardial infarction (non-fatal) (important outcome)	Relative risk: 1.62 (CI 95% 1.14 - 2.29) Based on data from 6452 participants in one study	16 per 1000	26 per 1000	Low Due to very serious imprecision ⁵	Aspirin may worsen non-fatal myocardial infarction

Other vascular death (important outcome)	Relative risk: 1.32 (CI 95% 0.96 - 1.81) Based on data from 6452 participants in one study	20 per 1000 26 per 1000 Difference: 6 more per 1000 (CI 95% 1 fewer - 16 more)	Low Due to very serious imprecision ⁶	Aspirin may increase other vascular death slightly
MALE (critical outcome)		The included studies did not report MALE	Not applicable	No studies were found that reported MALE
MACE (critical outcome)		The included studies did not report MACE	Not applicable	No studies were found that reported MACE
Bleeding (important outcome)		The included studies did not report bleeding	Not applicable	No studies were found that reported bleeding
Treatment adherence (important outcome)		The included studies did not report treatment adherence	Not applicable	No studies were found that reported treatment adherence
Costs (important outcome)		The included studies did not report bleeding	Not applicable	No studies were found that reported bleeding

1. Source: CAPRIE, 1996. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention .
2. **Imprecision: very serious.** Wide confidence interval crossing one limit of clinical relevance and few events;
3. **Imprecision: extremely serious.** Wide confidence interval crossing both limits of clinical relevance;
4. **Imprecision: extremely serious.** Wide confidence interval crossing both limits of clinical relevance;
5. **Imprecision: extremely serious.** Wide confidence interval crossing both limits of clinical relevance;
6. **Imprecision: very serious.** Wide confidence interval crossing one limit of clinical relevance and few events.

Population: Patients with peripheral arterial disease

Intervention: Ticagrelor

Comparator: Clopidogrel

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Clopidogrel	Ticagrelor		
Cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke (critical outcome)	Relative risk: 1.02 (CI 95% 0.93 - 1.12) Based on data from 13885 participants in 1 studies ¹	106 per 1000	108 per 1000	High	Ticagrelor has little or no difference on the composite outcome cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke (EUCLID, 2016)
Myocardial infarction (important outcome)	Relative risk: 1.05 (CI 95% 0.91 - 1.21) Based on data from 13885 participants in 1 studies ²	48 per 1000	50 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ²	Ticagrelor probably has little or no difference on myocardial infarction (EUCLID, 2016)
Cardiovascular death (important outcome)	Relative risk: 1.06 (CI 95% 0.92 - 1.23) Based on data from 13885 participants in 1 studies ⁴	49 per 1000	52 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ³	Ticagrelor probably has little or no difference on cardiovascular death (EUCLID, 2016)
Ischemic stroke (important outcome)	Relative risk: 0.78 (CI 95% 0.62 - 0.97) Based on data from 13885 participants in 1 studies ⁶	24 per 1000	19 per 1000	Low Due to very serious imprecision ⁴	Ticagrelor may decrease ischemic stroke slightly (EUCLID, 2016)
Lower-limb revascularization	Relative risk: 0.95 (CI 95% 0.87 - 1.04)	128 per 1000	122 per 1000	High	

(important outcome)	Based on data from 13885 participants in 1 studies ⁸	Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 17 fewer - 5 more)		Ticagrelor has little or no difference on lower-limb revascularization (EUCLID, 2016)	
Hospitalization for acute limb ischemia (important outcome)	Relative risk: 1.02 (CI 95% 0.79 - 1.32) Based on data from 13885 participants in 1 studies ⁹	17 per 1000	17 per 1000	Very low Due to extremely serious imprecision ⁵	We are uncertain whether ticagrelor improves or worsen hospitalization for acute limb ischemia (EUCLID, 2016)
Bleeding (important outcome)	Relative risk: 1.5 (CI 95% 1.19 - 1.91) Based on data from 13842 participants in 1 studies ¹¹	16 per 1000	24 per 1000	Low Due to very serious imprecision ⁶	Ticagrelor may increase bleeding slightly (EUCLID, 2016)
MALE (critical outcome)		The included studies did not report MALE		Not applicable	No studies were found that reported MALE
Treatment adherence (important outcome)		The included studies did not report treatment adherence		Not applicable	No studies were found that reported treatment adherence
Costs (important outcome)		The included studies did not report treatment adherence		Not applicable	No studies were found that reported costs

1. Source: EUCLID, 2016 **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention.
2. **Imprecision: serious.** Few events;
3. **Imprecision: serious.** Few events;
4. **Imprecision: very serious.** the confidence interval crossing one threshold of clinical relevance and few events;
5. **Imprecision: extremely serious.** Wide confidence intervals crossing both limits of clinical relevance;
6. **Imprecision: very serious.** Wide confidence interval crossing one level of clinical relevance and few events;

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van verschillende antitrombotische
behandeling in vergelijking met behandeling met clopidogrel ter secundaire preventie bij
10 patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. MACE en MALE werden als cruciale
uitkomstmaten gedefinieerd. Herseninfarct, myocardinfect, bloedingen, kosten en
therapietrouw werden als belangrijke uitkomstmaten gedefinieerd. Twee studies werden
geïnccludeerd. De EUCLID-trial (2016) vergeleek ticagrelor met clopidogrel. De CAPRIE-trial
15 (1996) vergeleek aspirine met clopidogrel. Behandeling met ticagrelor geeft geen klinisch
relevante verandering in MACE (bewijskracht hoog) ten opzichte van clopidogrel. MACE
werd niet gerapporteerd. Bij de afzonderlijke uitkomstmaten werden geen klinisch relevante
verschillen gevonden in myocardinfect, cardiovasculaire mortaliteit en revascularisatie van
de onderste extremiteit (redelijke tot hoge bewijskracht). Ticagrelor verlaagt mogelijk wel
het aantal herseninfarcten, maar verhoogt daarentegen mogelijk het aantal bloedingen
20 (beide lage bewijskracht). De overige uitkomstmaten werden niet beschreven of konden
door de zeer lage bewijskracht geen richting geven aan de besluitvorming.

Voor de vergelijking tussen aspirine en clopidogrel werden alleen herseninfarct,
myocardinfect en “overige vasculaire mortaliteit” beschreven. Aspirine lijkt het aantal fatale
25 myocardinfecten en overige mortaliteit enigszins te doen toenemen (lage bewijskracht). De
bewijskracht voor herseninfarcten was zeer laag, waardoor deze uitkomstmaten geen richting
konden geven aan de besluitvorming.

Omdat primair werd gekeken naar de vergelijking met clopidogrel als 1^e keus
25 antitromboticum voor de secundaire preventie bij patiënten met perifeer arterieel
vaatlijden, werd de COMPASS trial niet meegenomen in de huidige analyse. In de COMPASS
trial is gekeken naar de preventieve waarde van de combinatie van aspirine met een lage
dosis rivaroxaban bij patiënten met coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden. Deze ‘dual
30 pathway inhibition (DPI)’, zorgt voor remming van zowel de primaire als secundaire
hemostase. DPI gaf in vergelijking met aspirine als monotherapie een reductie in
ischemische cardiovasculaire events, maar tegelijkertijd een toename in het aantal
bloedingen.

Kwaliteit van bewijs

35 De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag, omdat de cruciale uitkomstmaat MACE niet werd
beschreven. Bij ticagrelor was de bewijskracht van de belangrijke uitkomstmaten redelijk tot
hoog, Dit betekent dat we (redelijk) zeker zijn over het gevonden geschatte effect van deze
uitkomstmaten. Bij aspirine is de bewijskracht van de gerapporteerde belangrijke
40 uitkomstmaten laag tot zeer laag. Deze uitkomstmaten kunnen zeer niet of nauwelijks
richting geven aan de besluitvorming.

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige imprecisie, omdat het
betrouwbaarheidsinterval één of in sommige gevallen beide grenzen van klinische relevantie
overschrijdt. Ook was de incidentie bij een aantal uitkomstmaten zeer laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

45 Voor patiënten is goede uitleg over de antitrombotische therapie en de daarbij te maken
afwegingen van belang. Patiënten hebben behoefte aan informatie over de medicatie, de
voor- en nadelen en de invloed op het dagelijkse leven. Een individuele afweging tussen het
risico op ischemische en bloedingcomplicaties is van belang en dient met de patiënt te
50 worden besproken.

Kostenaspecten

Er zijn geen studies gevonden naar kosteneffectiviteit van de verschillende antitrombotische behandelingen. Ticagrelor is duurder dan clopidogrel en moet tweemaal daags worden ingenomen (ongeveer €60,- versus €1750,- per jaar).

5

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De keuze van antistollingsbehandeling heeft geen invloed op gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

10 De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de huidige zorg en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.

Ethische aanvaardbaarheid

15 Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Er zijn geen relevante aspecten met betrekking tot duurzaamheid tussen de beschreven behandelingen.

20

Haalbaarheid

De vergeleken behandelingen zijn over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanbeveling(en)

25 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Behandeling met ticagrelor geeft geen klinisch relevante verandering in MACE ten opzichte van clopidogrel. Ticagrelor verlaagt mogelijk wel het aantal herseninfarcten, maar verhoogt daarentegen mogelijk het aantal bloedingen. De bewijskracht voor deze beide uitkomsten is echter laag. Daarnaast liggen de kosten van ticagrelor aanzienlijk hoger dan van clopidogrel.

30

Voor de vergelijking tussen aspirine en clopidogrel werden alleen herseninfarct, myocardinfaarct en "overige vasculaire mortaliteit" beschreven. Aspirine lijkt het aantal myocardinfaarcten en overige vasculaire mortaliteit enigszins te doen toenemen. Door de lage tot zeer lage bewijskracht kon de literatuur niet of nauwelijks richting geven aan de besluitvorming. Er kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van de verschillende antitrombotica op de uitkomstmaat MALE.

35

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

Behandel patiënten met PAV met clopidogrel 75 mg eenmaal daags ter reductie van het risico op MACE.

40

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

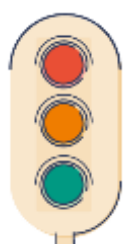
Toelichting

5 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse

15



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Behandel patiënten met PAV met clopidogrel ter reductie van het risico op MACE.	Sterk (doe/gebruik)	Overall bewijskracht: Zeer laag GRADE. Range bewijskracht van alle uitkomstmaten: Zeer laag GRADE tot Hoog GRADE.	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input checked="" type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1	
<p>1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?</p>	<p>x Ongewenste praktijkvariatie <input type="checkbox"/> Nieuwe evidentie <input type="checkbox"/> Anders</p> <p>Toelichting: [toelichting, beschrijf de huidige situatie indien mogelijk met onderbouwing/ getallen]</p>
<p>2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?</p>	<p><input type="checkbox"/> < 1000 <input type="checkbox"/> < 5000 <input type="checkbox"/> 5000-40.000 <input checked="" type="checkbox"/> > 40.000</p>
<p>3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?</p>	<p>x Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling?</p> <p><input type="checkbox"/> Nee <u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)</u> Voor patiënten is goede uitleg over de antitrombotische therapie en de daarbij te maken afwegingen van belang. Patiënten hebben behoefte aan informatie over de medicatie, de voor- en nadelen en de invloed op het dagelijkse leven. Een individuele afweging tussen het risico op ischemische en bloedingscomplicaties is van belang en dient met de patiënt te worden besproken.</p> <p><u>Kostenaspecten</u></p>

	<p>Er zijn geen studies gevonden naar kosteneffectiviteit van de verschillende antitrombotische behandelingen. Ticagrelor is duurder dan clopidogrel en moet tweemaal daags worden ingenomen (ongeveer €60,- versus €1750,- per jaar).</p> <p><u>Gelijkheid ((health) equity/equitable)</u> De keuze van antistollingsbehandeling heeft geen invloed op gezondheidsgelijkheid.</p> <p><u>Aanvaardbaarheid:</u> De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de huidige zorg en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.</p> <p><i>Ethische aanvaardbaarheid</i> Er zijn geen ethische bezwaren.</p> <p><u>Duurzaamheid</u> Er zijn geen relevante aspecten met betrekking tot duurzaamheid tussen de beschreven behandelingen.</p> <p><u>Haalbaarheid</u> De vergeleken behandelingen zijn over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.</p>		
<p>4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:</p>	<p>Voorbeelden</p>	<p>Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?</p>	<p>Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?</p>
<p>a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)</p>	<p>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</p>	<p>Geen.</p>	<p>De vergeleken behandelingen zijn over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.</p>

b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines	Geen.	Geen.
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	Kennis, vaardigheden, houding, compliance	Voor patiënten is goede uitleg over de antitrombotische therapie en de daarbij te maken afwegingen van belang. Patiënten hebben behoefte aan informatie over de medicatie, de voor- en nadelen en de invloed op het dagelijkse leven. Een individuele afweging tussen het risico op ischemische en bloedingscomplicaties is van belang en dient met de patiënt te worden besproken.	Geen.
d) Sociale context	Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap	Geen.	Geen.
e) Organisatorische context	Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren	Geen.	De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de huidige zorg en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.

f) Economische en politieke context	Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)	Geen	Geen.
--	---	------	-------

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	x Patiënt/ cliënt (naaste) x Professional <input type="checkbox"/> Beroepsvereniging <input type="checkbox"/> Ziekenhuis(bestuurder) x Zorgverzekeraars/ NZa <input type="checkbox"/> Zorginstituut [duiding nodig] <input type="checkbox"/> (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Geen verandering nodig.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	x < 1 jaar <input type="checkbox"/> < 2 jaar <input type="checkbox"/> < 3 jaar <i>[toelichting]</i>
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	<input type="checkbox"/> Ja* x Nee Toelichting: De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de huidige zorg en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

5

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

10

Literatuur

- Beiswenger AC, Jo A, Harth K, Kumins NH, Shishehbor MH, Kashyap VS. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018 Jun;67(6):1922-1932.e6. doi: 10.1016/j.jvs.2018.02.047. PMID: 29801560.
- 5 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *CAPRIE Steering Committee. Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3. PMID: 8918275.
- 10 Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegård M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27959717.
- 15 Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruns N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2306-2315. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.008. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29540326.

Module 2: Antitrombotische therapie na chirurgische en/of endovasculaire interventie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de optimale antitrombotische therapie na chirurgische en/of endovasculaire interventie?

Introduction (English)

10 Despite antithrombotic therapy, patients with peripheral arterial disease (PAD) continue to develop atherothrombotic events (Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group, 2003; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Particularly after intervention. In patients with peripheral arterial disease (PAD), 18.2% experienced myocardial infarction (MI), stroke and/or cardiovascular death after one-year follow-up. Compared with patients with primary coronary artery disease (CAD), it is 13.3% and cerebrovascular disease (CVD) 10% (Steg, 2007).

15 Another major problem remains the patency rates after intervention. These are lower in PAD patients compared with cardiac interventions. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of the arteria femoralis superior (AFS) is around 25% during the first year of follow-up (Krankenber, 2009). For below-knee revascularisation, patency rates are much lower with restenosis rates (approximately 60%) (Schwarzwalder, 2009). This suggests that (mono) platelet aggregation inhibitor(s) are less effective in preventing atherosclerosis of the peripheral arteries especially after intervention. To further reduce atherothrombotic events, several antiplatelet therapies have been investigated, including dual antiplatelet therapies. In CAD and CVD patients, the benefit of dual antiplatelet therapy 20 has been demonstrated in two large, randomised trials (Steinhubl, 2002; Wang, 2013). The striking difference in incidence rates between PAD, CAD and CVD patients receiving monotherapy with platelet aggregation inhibitors suggests that the outcomes of DAPT studies in CAD and CVD patients cannot be extrapolated to PAD patients. Finally, several new platelet aggregation inhibitors and antithrombotics have become available. The aim is 25 to determine the optimal antithrombotic treatment after both endovascular and surgical 30 treatment in patients with PAD.

Search and select

35 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What are the benefits and harms of different antithrombotic treatments after both endovascular and/or surgical treatment in patients with peripheral arterial disease?

Table 1. PICO

Patients	Patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular and/or surgical treatment.
Intervention	Antithrombotic treatment.
Control	Different antithrombotic treatments compared to each other.
Outcomes	Major adverse cardiac events (MACE), major adverse limb events (MALE), major bleeding, compliance, costs.
Other selection criteria	Study design: randomized controlled trials.

40 Relevant outcome measures

The guideline panel considered MACE and MALE as **critical** outcome measures for decision making; and major bleeding, compliance, and costs as **important** outcome measure for decision making.

- 5 The guideline panel considered a relative risk <0.80 or >1.25 and a difference of 10% of the maximum score for continuous outcome measures as a minimal clinically (patient) important difference. In case of inclusion of a network meta-analysis, the definition of minimally important difference of that publication was followed.

10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 22nd of April 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 29 hits. Studies were selected based on the following criteria: network meta-analyses on the effects of various antithrombotic treatments in patients with peripheral arterial disease. Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, three studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one study was included for descriptive purposes but this study was not suitable for GRADE conclusions.

20

Summary of literature

A network meta-analysis is the most appropriate study design to answer the research question of this guideline module. Therefore, we searched the electronic databases for network meta-analyses on the optimal antithrombotic therapy after surgical and/or endovascular treatment. None of the network meta-analyses captured by the literature search met the PICO criteria of this guideline module. Although the systematic review by Willems (2022) did not fully comply, the study still included several individual randomized controlled trials answering the research question of this module. The description of the studies and the results of each study were presented descriptively in the 'description of studies and 'results' section.

Description of studies

35 One network meta-analysis (**Willems (2022)**) was included in the analysis of the literature. Willems (2022) searched the electronic databases for randomized controlled trials (RCTs) published between the 1st of January 1995 up to the 31st of December 2021. Studies on patients with symptomatic lower extremity PAD, based on a clinical presentation of intermittent claudication or chronic limb-threatening ischaemia that either was related to an ankle-brachial index below 0.9 and in the need for peripheral revascularization, were considered eligible for this guideline if (1) two or more antithrombotic treatment strategies were compared, (2) patients were followed for clinical outcome measurements. Clinical outcome measurements included death, myocardial infarction, stroke, acute limb ischaemia (ALI), need for revascularization, major amputation, and bleeding events. Study reports meeting one or more of the following criteria were excluded: (1) studies on patients using anticoagulant therapy for venous thromboembolic disease, (2) studies on patients using anti-coagulant therapy for the prevention of systemic embolism in atrial fibrillation, (3) studies on patients with known congenital bleeding or thrombotic disorders, (4) studies with intravenous or intra-arterial antithrombotic treatment as intervention, (5) studies in which the clinical outcomes were described for a follow-up period that was twice or more the

50

duration of the intervention period, (6) animal studies, (7) in vitro studies, and (8) non-revascularized cohorts.

In total, 24 RCTs were included. Important study characteristics and results are summarized in Table 1. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tab').

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Risk of bias (adopted from the network meta-analysis of Willems (2022))*
<i>Included in the systematic review of Willems (2022)</i>					
Becquimin (1997)	<u>N total:</u> N = 243 <u>Age</u> 67.0 years <u>Sex % (male)</u> 77% male <u>Population</u> Infrainguinal saphenous-vein bypass grafts	<u>Intervention:</u> TP2 <u>Control:</u> P	24 months	MACE	Low risk
BOA (2000)	<u>N total:</u> N = 2690 <u>Age</u> 69.0 years <u>Sex % (male)</u> 64% male <u>Population</u> Infrainguinal bypass graft vein, biograft, prosthetic, composite	<u>Intervention:</u> A <u>Control:</u> VKA2	21 months	MACE MALE	Low risk
CABBAGE (2017)	<u>N total:</u> N = 50 <u>Age</u> 73.0 years <u>Sex % (male)</u> 74% male	<u>Intervention:</u> A <u>Control:</u> A+CI	3 months	MACE MALE MB	Low risk

Population
EVR,
balloonangioplasty
infrapopliteal

CAPRIE (1996)	<u>N total:</u> N = 6452	<u>Intervention:</u> A	23 months	MACE	Low risk
	<u>Age</u> 64.0 years	<u>Control:</u> C			
	<u>Sex % (male)</u> 72% male				

Population
PAD

CASPAR (2010)	<u>N total:</u> N = 851	<u>Intervention:</u> A	12 months	MALE MB	Low risk
	<u>Age</u> 66.0 years	<u>Control:</u> A + C			
	<u>Sex % (male)</u> 76% male				

Population
Bypass graft
(venous and
prosthetic) below
the knee

CHARISMA (2009)	<u>N total:</u> N = 3096	<u>Intervention:</u> A	26 months	MACE MB	Low risk
	<u>Age</u> 60.0 years	<u>Control:</u> A + C			
	<u>Sex % (male)</u> 70% male				

Population
PAD

CLIPS (2007)	<u>N total:</u> N = 366	<u>Intervention:</u> A	21 months	MACE	
	<u>Age</u> 66.0	<u>Control:</u> P			
	<u>Sex % (male)</u> 77% male				

Population
PAD

COMPASS (2018)	<u>N total:</u> N = 7470	<u>Intervention:</u> A	21 months	MACE MALE MB ALI	Some concerns
	<u>Age</u> 68.0	<u>Control:</u> A + R1			
	<u>Sex % (male)</u> 72% male	<u>Control:</u> R2			
	<u>Population</u> PAD				
COOPER (2012)	<u>N total:</u> N = 431	<u>Intervention:</u> C	3 months	MACE	Low risk
	<u>Age</u> 71.0	<u>Control:</u> TPI			
	<u>Sex % (male)</u> 88% male				
	<u>Population</u> PAD				
CREDO (2006)	<u>N total:</u> N = 272	<u>Intervention:</u> A	12 months	MACE	Low risk
	<u>Age</u> 67.0	<u>Control:</u> A + C			
	<u>Sex % (male)</u> 66% male				
	<u>Population</u> CAD				
ePAD (2018)	<u>N total:</u> N = 203	<u>Intervention:</u> A + C	2.7 months	MACE MB	Low risk
	<u>Age</u> 67.0	<u>Control:</u> A + E			
	<u>Sex % (male)</u> 29% male				
	<u>Population</u> EVR, femoropopliteal				
EUCLID (2017)	<u>N total:</u> N = 13,885	<u>Intervention:</u> C	30 months	MACE MB ALI	Low risk
	<u>Age</u> 66.0	<u>Control:</u> TG2			

Sex % (male)

72% male

Population

PAD

Gresele (2000)	<u>N total:</u> N = 159	<u>Intervention:</u> A	6 months	MACE	Low risk
-------------------	----------------------------	---------------------------	----------	------	----------

Age

66.0

Control:

A + CC

Sex % (male)

86% male

Population

PAD

Johnson (2002)	<u>N total:</u> N = 831	<u>Intervention:</u> A	38 months	MB	Low risk
-------------------	----------------------------	---------------------------	-----------	----	----------

Age

64.0

Control:

A + VKA1

Sex % (male)

Not reported.

Population

Infrainguinal
bypass graft
(venous and
prosthetic)

Li (2013)	<u>N total:</u> N = 50	<u>Intervention:</u> C	12 months	MACE MB	High risk
-----------	---------------------------	---------------------------	-----------	------------	-----------

Age

74.0

Control:

C + VKA1

Sex % (male)

Population

EVR

femoropopliteal

MIRROR (2011)	<u>N total:</u> N = 80	<u>Intervention:</u> A	6 months	MACE	High risk
------------------	---------------------------	---------------------------	----------	------	-----------

Age

70.0

Control:

A + C

Sex % (male)

66% male

Population

EVR
femoropopliteal

Monaco (2012)	<u>N total:</u> N = 318	<u>Intervention:</u> A + C	77 months	MACE MB	Low risk
	<u>Age</u> 67.0	<u>Control:</u> C + VKA1			
	<u>Sex % (male)</u> 53% male				
	<u>Population</u> Femoropopliteal bypass (venous and prosthetic)				
PEGASUS TIMI 54 (2016)	<u>N total:</u> N = 1143	<u>Intervention:</u> A	36 months	MACE MALE MB ALI	Low risk
	<u>Age</u> 66.0	<u>Control:</u> A + TGI			
	<u>Sex % (male)</u> 70% male				
	<u>Population</u> CAD				
PLATO (2015)	<u>N total:</u> N = 1144	<u>Intervention:</u> A + C	9 months	MACE MB	Low risk
	<u>Age</u> 66.0	<u>Control:</u> A + TG2			
	<u>Sex % (male)</u> 78% male				
	<u>Population</u> CAD				
RIVAL-PAD (2020)	<u>N total:</u> N = 20	<u>Intervention:</u> A + C	3 months	MB	Low risk
	<u>Age</u> 67.0	<u>Control:</u> A + R1			
	<u>Sex % (male)</u> 60% male				
	<u>Population</u> EVR, balloon angioplasty infrainguinal				

Soga (2009)	<u>N total:</u> N = 80	<u>Intervention:</u> A + TP1	24 months	MACE MB	Some concerns
	<u>Age</u> 71.0	<u>Control:</u> A + TP1 + CI			
	<u>Sex % (male)</u> 83% male				
	<u>Population</u> EVR femoropopliteal				
STOP-IC (2013)	<u>N total:</u> N = 200	<u>Intervention:</u> A	12 months	MACE MALE	Low risk
	<u>Age</u> 73.0	<u>Control:</u> A + CI			
	<u>Sex % (male)</u> 59% male				
	<u>Population</u> EVR femoropopliteal				
VOYAGER- PAD (2020)	<u>N total:</u> N = 6564	<u>Intervention:</u> A	28 months	MACE MALE MB ALI	Low risk
	<u>Age</u> 67.0	<u>Control:</u> A + R1			
	<u>Sex % (male)</u> 74% male				
	<u>Population</u> Bypass and EVR femoropopliteal				
WAVE (2007)	<u>N total:</u> N = 2161	<u>Intervention:</u> A	35 months	MACE MB ALI	Low risk
	<u>Age</u> 64.0	<u>Control:</u> A + VKA1			
	<u>Sex % (male)</u> 74% male				
	<u>Population</u> PAD				

***The risk of bias assessment was adopted from the systematic network meta-analysis from Willems (2022).**

Antithrombotic regimen: A acetylsalicylic acid 75–325 mg daily, C clopidogrel 75 mg once daily, , CI cilostazol 200 mg once daily, E edoxaban 60 mg once daily, P placebo only, R1 rivaroxaban 2.5 mg twice daily, TP1 ticlopidine 200 mg twice daily, TP2 ticlopidine 250 mg twice daily, VKA1 vitamin K antagonist with target INR between 1.4 and 3, VKA2 vitamin K antagonist with target INR between 3 and 4.5

Population: EVR femoropopliteal studies on patients who underwent a peripheral vascular intervention for peripheral arterial disease

Outcomes: ALI acute limb event, INR international normalized ratio, MACE major adverse cardiovascular events, MALE major adverse limb events, MB major bleeding, Nx number of patients in group x PAD peripheral arterial disease, Tx treatment in group x.

Table 2: Definitions of outcome measurements

Author	MACE ^a	MALE ^b	Major bleeding ^c
Becquemin (1997)	1, 3, 4	-	-
BOA (2000)	2, 3, 4, 6	-	1, 2, 3
CABBAGE (2017)	1, 3, 4	1, 2, 3	1, 2, 3, 4
CAPRIE (1996)	2, 3, 4	-	-
CASPAR (2010)	-	1, 3, 4	GUSTO ^d
CHARISMA (2009)	1, 3, 4	-	GUSTO ^d
CLIPS (2007)	1, 3, 4	-	-
COMPASS (2018)	2, 3, 4	1, 3, 5	Modified ISTH ^e
COOPER (2012)	2, 3, 4	-	-
CREDO (2006)	1, 3, 4	-	-
ePAD (2018)	2, 3, 4	-	TIMI ^f
EUCLID (2017)	2, 3, 5	1, 5	TIMI ^f
Gresele (2000)	2, 3, 4	-	-
Johnson (2002)	-	-	-
Li (2013)	1, 3, 4	-	-
MIRROR (2011)	NS	-	-
Monaco (2012)	2, 3, 4, 7	-	-
PEGASUS TIMI 54 (2016)	2, 3, 4	1, 5	TIMI ^f
PLATO (2015)	2, 3, 4	-	TIMI ^f
RIVAL-PAD (2020)	-	-	TIMI ^f
Soga (2009)	1, 3, 4	-	5, 6, 9
STOP-IC (2013)	1, 3, 4	3, 4, 5, 6	-
VOYAGER-PAD (2020)	1, 3, 4, 6, 8	1, 3, 5	ISTH ^e
WAVE (2007)	2, 3, 4	-	1, 2, 5, 6, 10

^aMACE: 1 = death; 2 = cardiovascular death; 3 = myocardial infarction; 4 = stroke; 5 = ischaemic stroke; 6 = amputation; 7 = urgent revascularization; 8 = acute limb event.

^bMALE: 1 = peripheral revascularization; 2 = any revascularization; 3 = major amputation; 4 = re-occlusion/revascularization of target lesion after intervention; 5 = acute limb event; 6 = death.

^cMB: 1 = fatal bleeding; 2 = intracranial haemorrhage; 3 = bleeding requiring hospitalization; 4 = gastro-intestinal haemorrhage; 5 = bleeding requiring intervention; 6 = bleeding requiring blood product transfusion; 7 = hematoma with diameter > 5 cm; 8 = haemoglobin reduction of > 4 g/dL; 9 = hypotension requiring inotropic support; 10 =

5 intraocular haemorrhage. GUSTO = major bleeding defined as intracranial haemorrhage and/or haemodynamic compromise. ISTH = major bleeding including (1) fatal bleeding, (2) symptomatic bleeding into a critical organ, or (3) bleeding causing a fall in haemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells. Modified ISTH = major bleeding including (1) symptomatic bleeding into a critical organ, (2) surgical site bleeding requiring reoperation, or (3) any bleeding requiring hospitalization (including presentation to an acute care facility without an overnight stay). TIMI = major bleeding including (1) any intracranial bleeding, (2) clinically overt signs of haemorrhage associated with a drop in haemoglobin of ≥ 5 g/dL or a $\geq 15\%$ absolute decrease in haematocrit, and (3) fatal bleeding.

10 ^cMALE: 1 = peripheral revascularization; 2 = any revascularization; 3 = major amputation; 4 = re-occlusion / re-vascularization of target lesion after intervention; 5 = acute limb event; 6 = death.

15 ^dGUSTO Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries.

^eISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis, MACE major adverse cardiovascular events, MALE major adverse limb events, MB major bleeding, NS not specified.

^fTIMI Thrombolysis In Myocardial Infarction.

20

25

Table 3: Number of events per study, sorted by study population

Author	Antithrombotic regimen			Sample size			MACE			Major bleeding			Male		
	T1	T2	T3	N1	N2	N3	N1	N2	N3	N1	N2	N3	N1	N2	N3
Studies on patients who are solely selected for PAD															
CAPRIE (1996)	A	C		3229	3223		277	215							
CHARISMA (2009)	A	A + C		1551	1545		138	117		27	26				
CLIPS (2007)	A	P		185	181		9	19							
COMPASS (2018)	A	A + R1	R2	2504	2492		174	126	149	42	68	66	56	32	40
COOPER (2012)	C	TP1		215	216		0	2							
EUCLID (2017)	C	TG2		6955	6930		740	751		109	113				
Gresele (2000)	A	A + CC		73	74		0	0							
WAVE (2007)	A	A = VKA1		1081	1080		144	132		24	74				
Studies on patients who underwent a peripheral vascular intervention for PAD															
Becquimin (1997)	P	TP2		121	122		31	28							
BOA (2000)	A	VKA2		1324	1326		275	248		56	107				
CABBAGE (2017)	A	A + CI		25	25		2	1		0	1		2	3	
CASPAR (2010)	A	A + C		426	425					5	9		151	149	
ePAD (2018)	A + C	A + E		101	100		1	3		2	0				
Johnson (2002)	A	A = VKA1		413	418					15	35				
Li (2013)	C	C + VKA1		25	25		2	1		0	1				
MIRROR (2011)	A	A + C		40	40		15	12							
Monaco (2012)	A + C	C + VKA1		157	161		5	7		13	15				
RIVAL-PAD (2020)	A + C	A + R1		11	9					0	0				

Soga (2009)	A + TP1	A + TP1 + CI	39	39	3	1	0	0						
STOP-IC (2013)	A	A + CI	98	93	9	11					28	16		
VOYAGER-PAD (2020)	A	A + R1	3278	3286	588	514	100	140			770	687		
<i>Studies on patients with coronary artery disease who coincide with PAD</i>														
CREDO (2006)	A	A + C	140	132	24	12								
PEGASUS TIMI 54 (2016)	A	A + TG1	A + TG2	404	368	71	47	54	4	4	5	26	23	17
PLATO (2015)	A + C	A + TG2		578	566	112	93		46	58				

Results

Multiple studies in the network meta-analysis of Willems (2022) reported data regarding the optimal antithrombotic treatment in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical and/or endovascular treatment. However, a few studies in the network meta-analysis included patients with peripheral arterial disease who did not undergo surgical and/or endovascular treatment and therefore, we were unable to grade the level of evidence of the included studies. The results of the.

For this guideline, we followed the results from the network meta-analysis of Willems (2022).

1. Major adverse cardiac events (MACE) (critical)

The network meta-analysis of Willems (2022) investigated the effect of different antithrombotic treatments on MACE. In total, 21 studies with 46,961 patients reported MACE (Becquemin, 1997; BOA, 2000; CABBAGE, 2017; CAPRIE, 1996; CHARISMA, 2009; CLIPS, 2007; COMPASS, 2018; COOPER, 2012; CREDO, 2006; ePAD, 2018; EUCLID, 2017; Gresele, 2000; Li, 2013; MIRROR, 2011; Monaco, 2012; PEGASUS TIMI 54, 2016; PLATO, 2015; Soga, 2009; STOP-IC, 2013; VOYAGER-PAD, 2020; WAVE, 2007). One study (Soga, 2009) with 78 patients is not part of the network graph, since its treatment regimens did not connect to other studies. A network graph for MACE, is presented in figure 1.

Compared to acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, ticagrelor, ASA plus ticagrelor, and ASA plus low-dose rivaroxaban were more effective in reducing MACE. None of these four antithrombotic regimens were superior to one another (see table 4).

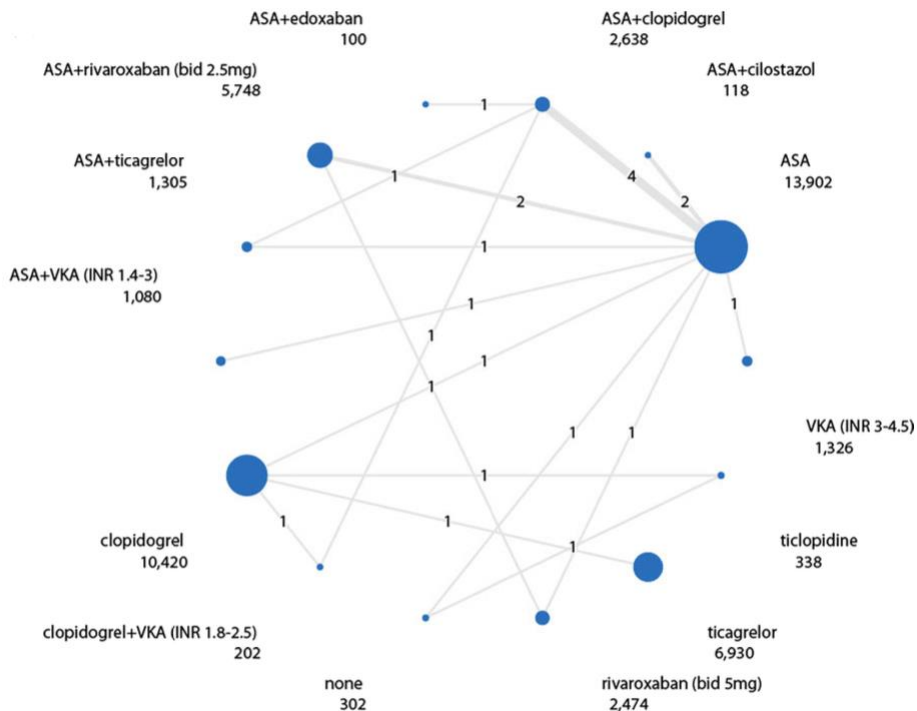


Figure 1. Network graph of all studies for outcome MACE in network meta-analysis (Willems, 2022). The values on the line in the graph represent the number of studies between two treatments. The values under each antithrombotic treatment represent the number of patients.

1. Major adverse limb events (MALE) (critical)

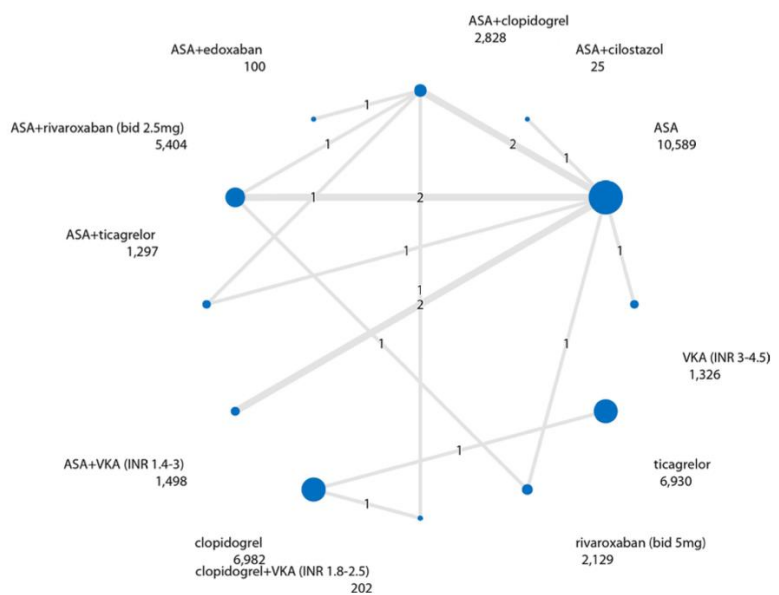
The network meta-analysis of Willems (2022) investigated the effect of different antithrombotic treatments on MALE. In total, seven studies with 29,015 patients reported MALE. A network graph could be built of six studies (COMPASS, 2018; VOYAGER-PAD, 2020;

CABBAGE, 2017; CASPAR, 2010; PEGASUS-TIMI 54, 2016; STOP-IC, 2013). The EUCLID (2017) trial was left out since its treatment options did not connect to other studies. ASA plus clopidogrel, ASA plus ticagrelor, rivaroxaban 5 milligram twice daily, ASA plus low-dose rivaroxaban, and ASA plus cilostazol were compared to ASA, but none was superior in preventing MALE (see table 5).

2. Major bleeding (important)

The network meta-analysis of Willems (2022) investigated the effect of different antithrombotic treatments on major bleeding. In total, sixteen studies with 39,388 patients reported major bleeding (BOA, 2000; CABBAGE, 2017; CASPAR, 2010; CHARISMA, 2009; COMPASS, 2018; ePAD, 2018; EUCLID, 2017; Li, 2013; Monaco, 2012; PEGASUS TIMI 54, 2016; PLATO, 2015; RIVAL-PAD, 2020; Soga, 2009; VOYAGER-PAD, 2020; WAVE, 2007). One study (Soga, 2009) with 78 patients is not part of the network graph. A network graph for MACE, is presented in figure 2.

High-intensity VKA, rivaroxaban 5 milligram twice daily, ASA plus low-intensity VKA, and ASA plus low-dose rivaroxaban all significantly increased the risk of major bleeding compared to ASA monotherapy. No antithrombotic regimen or placebo reduced the risk of major bleeding (see table 6).



20 **Figure 2.** Network graph of all studies for outcome major bleeding in network meta-analysis (Willems, 2022). The values on the line in the graph represent the number of studies between two treatments. The values under each antithrombotic treatment represent the number of patients.

25 3. Compliance (important)
None of the studies in the network meta-analysis of Willems (2022) reported information regarding compliance.

30 4. Costs (important)
None of the studies in the network meta-analysis of Willems (2022) reported information regarding costs.

35 5. Complications (important)
None of the studies in the network meta-analysis of Willems (2022) reported information regarding complications.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van behandeling met verschillende antitrombotica bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. MACE en MALE werden

5 gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. Bloedingen, compliantie, kosten en complicaties werden als belangrijke uitkomstmaten aangemerkt.

Er werd één netwerk meta-analyse geïnccludeerd, waaruit 24 individuele gerandomiseerde onderzoeken werden geïnccludeerd.

10 De geïnccludeerde studies bevatten over het algemeen kleine cohorten waardoor slechts een enkele studie goed gepowerd was. Ook waren de studies veelal heterogeen in hun methodes. Zo verschilden de definities van MACE, MALE en majeure bloedingen. Door deze majeure limitatie is het vergelijken van de verschillende antitrombotische therapieën zeer lastig.

15 Ook moet meegewogen worden dat er meerdere factoren invloed hebben op MACE, MALE en majeure bloedingen zoals therapietrouw, type interventies, behandeltechnieken, behandeltrajecten en gebruikte materialen, zoals bijvoorbeeld stents. Hierom is ervoor gekozen de literatuur niet te graderen, maar beschrijvend weer te geven.

20 *Endovasculaire behandeling*

Bij endovasculaire behandelingen is het wachten op de uitkomsten van de trials die op dit moment lopen zoals CLEAR-PATH (Wegerif, 2024). Tot die tijd is het advies om

25 monotherapie acetylsalicylzuur of clopidogrel te volgen. De VOYAGER-trial onderzocht ASA plus lage dosering rivaroxaban vergeleken met ASA-monotherapie. Deze studie laat een hogere mortaliteit zien met 2% ARR in MALE uitkomsten (Rymer, 2023). Ook in hun subanalyse laten ze geen voordeel zien in effectiviteit voor ASA plus lage dosering rivaroxaban in de groep die een endovasculaire behandeling onderging. In deze landmark studie is weliswaar het effect van acetylsalicylzuur met of zonder rivaroxaban onderzocht,

30 maar op basis van de CAPRIE-trial zou clopidogrel effectiever zijn dan acetylsalicylzuur. Een combinatie van clopidogrel en acetylsalicylzuur (DAPT) kan ook worden overwogen bij endovasculaire behandeling van complexe laesies, alleen is de winst hiervan niet onomstotelijk aangetoond. Onder endovasculaire behandeling van complexe laesies valt de

35 behandeling van bijvoorbeeld cumulatieve stentplaatsing van tenminste 10cm, multi-level procedures en uitgebreide procedures van arteriën onder de knie. De studie van Cho (2019) laat wel zien dat indien DAPT gegeven wordt er minimaal zes maanden clopidogrel en ascal gegeven moet worden.

Veneuze bypass:

40 De BOA-trial en de VOYAGER-PAD-trial zijn beiden verreweg de grootste trials, die het gebruik van antitrombotische therapie na veneuze bypasschirurgie hebben geëvalueerd. De BOA trial toont een betere patency in veneuze bypasses bij gebruik van een VKA ten opzichte van ASA. De VOYAGER PAD subanalyse van bypassoperaties toont een voordeel in

45 MACE en MALE voor rivaroxaban en ASA ten opzichte van placebo en ASA. Het risico op bloedingen is na gebruik van VKA mogelijk wat groter dan na gebruik van Rivaroxaban en ASA, echter de definities in de studies verschillen en zijn daarom niet goed te vergelijken. Ook werd in de BOA trial een streef INR van 3.0-4.5 aangehouden, hetgeen tegenwoordig als relatief hoog wordt geëvalueerd. Een groot nadeel van het gebruik van rivaroxaban en ASA is de

50 beperkte therapietrouw. In Nederland hebben we daarentegen een goed georganiseerde trombosedienst, die bij patiënten die een VKA gebruiken, de INR controleert. Deze INR-

controles werken therapietrouw in de hand. Een tweede nadeel van rivaroxaban is de prijs. De kosten zijn momenteel nog aanmerkelijk hoger dan de kosten van het gebruik van een VKA. Dit kan in de toekomst veranderen na het verlopen van het patent.

- 5 Op basis van bovenstaande argumenten gaat in Nederland vooralsnog de voorkeur uit naar het gebruik van een VKA na aanleg van een veneuze perifere bypass.

Kunststof bypass:

10

In de BOA-trial werd bij patiënten met een perifere kunststof bypass na gebruik van ASA een betere patency gevonden dan na gebruik van een VKA. In de CASPAR trial werd in patiënten met een infragenuale kunststof bypass een betere patency gevonden na gebruik van clopidogrel en ASA dan na gebruik van alleen ASA. In supragenuale kunststof bypass werd geen verschil in patency gevonden. Echter, de beschreven patency rates in de CASPAR trial zijn aanmerkelijk lager dan in de BOA-trial en VOYAGER-PAD-trial. In de VOYAGER PAD trial leidt het gebruik van Rivaroxaban en ASA tot een lagere MALE dan na gebruik van alleen ASA. Vanwege het lage risico op occlusie van de bypass in de VOYAGER PAD trial lijken patiënten met een kunststof bypass het meest gebaat bij een behandelstrategie met rivaroxaban en ASA. Zoals eerder beschreven zijn de nadelen van deze behandeling de therapietrouw, de kosten en het verhoogde risico op bloedingscomplicaties.

15

20

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel van antistolling na een endovasculaire of chirurgische revascularisatie is het verlagen van de trombo-embolische events (MALE en MACE) met daarbij aanvaardbare bloedingsrisico's. Het is duidelijk dat meer of betere bloedverdunding leidt tot minder trombo-embolische events. Alleen dit gaat ten koste van het bloedingsrisico, in sommige studies leidt tot maar liefst 20% meer majeure bloedingen. Ook therapietrouw is een veel voorkomend probleem. Patiënten met ernstig perifeer arterieel vaatlijden zijn vaak ouder en kwetsbaar. Er is dan ook veel sprake van polyfarmacie. Polyfarmacie leidt tot verminderde therapietrouw in het medicijn gebruik van de patiënten. Meer pillen betekent minder gebruik hiervan. In Nederland hebben we daarentegen een goed georganiseerde trombosedienst, die bij patiënten die een VKA gebruiken de INR controleert. Deze INR-controles werken therapietrouw in de hand.

30

Kosten (middelenbeslag)

De meeste antistollingsmedicatie bestaat al jaren en de kosten ervan zijn laag. Een uitzondering hierop is rivaroxaban, hetgeen aanmerkelijk duurder is dan ASA, clopidogrel of een VKA.

40

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op dit moment worden alle soorten antistollingsregimenten in Nederland door elkaar gebruikt en is er geen eenduidigheid (Ipema, 2020). De aanbevelingen kunnen hierin meer eenduidigheid creëren.

45

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor (doen).

Aanbeveling(en)

Endovasculaire interventies:

1. Behandel patiënten na endovasculaire interventies met acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags of clopidogrel 75 milligram eenmaal daags.
2. Overweeg na complexe endovasculaire* interventies behandeling middels clopidogrel 75 milligram eenmaal daags plus acetylsalicylzuur eenmaal daags 100 milligram voor minimaal zes maanden en maximaal twaalf maanden.*

Chirurgische interventies

1. Behandel patiënten na veneuze bypasschirurgie gedurende minimaal twee jaar met een VKA.
2. Behandel patiënten na kunststof bypasschirurgie minimaal drie jaar met rivaroxaban 2,5 milligram tweemaal daags plus acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags.
3. Behandel patiënten na kunststof bypasschirurgie met een verhoogd bloedingsrisico** met acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags of clopidogrel 75 milligram eenmaal daags.

*Complexe endovasculaire interventies zijn bijvoorbeeld cumulatieve stentplaatsing van tenminste tien centimeter en multi-level procedures, uitgebreide procedures van arteriën onder de knie.

**Hoog bloedingsrisico gedefinieerd als: de arts beoordeelt het bloedingsrisico als hoog, een beroerte binnen één maand, een voorgeschiedenis van hemorragische of lacunaire beroerte, leverziekte geassocieerd met coagulopathie.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

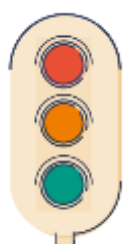
Toelichting

5 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- 10 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse

15



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
<p>Aanbeveling 1:</p> <p><u>Endovasculaire interventies:</u></p> <p>1. Behandel patiënten na endovasculaire interventies met acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags of clopidogrel 75 milligram eenmaal daags.</p> <p>2. Overweeg na complexe endovasculaire* interventies behandeling middels clopidogrel 75 milligram eenmaal daags plus</p>	x Zwak (overweeg)	<p>Overall bewijskracht Geen GRADE.</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten Geen GRADE.</p>	<p><input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in</p> <p>x ORANJE: gebruik tabel B</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in</p>

<p>acetylsalicylzuur eenmaal daags 100 milligram voor minimaal zes maanden en maximaal twaalf maanden.*</p>			
<p>Aanbeveling 2 of sub-aanbeveling</p> <p><u>Chirurgische interventies:</u></p> <p>1. Behandel patiënten na veneuze bypasschirurgie gedurende minimaal twee jaar met een VKA.</p> <p>1. Behandel patiënten na kunststof bypasschirurgie met rivaroxaban 2,5 milligram tweemaal daags plus acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags.</p> <p>2. Behandel patiënten na kunststof bypasschirurgie met een verhoogd bloedingsrisico** met acetylsalicylzuur 100 milligram eenmaal daags of clopidogrel 75 milligram eenmaal daags.</p>	<p>Zwak (overweeg)</p>	<p>Overall bewijskracht Geen GRADE.</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten Geen GRADE.</p>	<p><input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in</p> <p>x ORANJE: gebruik tabel B</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in</p>

Implementatietabel Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.
------------------------	---

Literatuur

- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ* 2002 Jan 19;324(7330):141. PMID: 11786451; PMCID: PMC64503.
- 5 Becquemin JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine après Pontage Fémoro-Poplité and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1726-31. doi: 10.1056/NEJM199712113372404. PMID: 9392698.
- 10 Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee; Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Gollledge J, Jawien A, Lepántalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):825-33, 833.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027. Epub 2010 Aug 1. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2011 Feb;53(2):564. Biasi, B M [corrected to Biasi, G M]. PMID: 20678878.
- 15 Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014 Apr;167(4):437-444.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.020. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24655690.
- 20 Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, Fanelli F, Capell WH, Diao L, Jaeger N, Hess CN, Pap AF, Kittelson JM, Gudiz I, Mátyás L, Krievins DK, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Hiatt WR. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222135.
- 25 Debus ES, Nehler MR, Govskyeyev N, Bauersachs RM, Anand SS, Patel MR, Fanelli F, Capell WH, Brackin T, Hinterreiter F, Krievins D, Nault P, Piffaretti G, Svetlikov A, Jaeger N, Hess CN, Sillesen HH, Conte M, Mills J, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Hiatt WR, Bonaca MP. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial. *Circulation*. 2021 Oct 5;144(14):1104-1116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054835. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34380322.
- 30 Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):346-51. Erratum in: *Lancet* 2000 Mar 25;355(9209):1104. PMID: 10665553.
- 35 Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2002 Mar;35(3):413-21. doi: 10.1067/mva.2002.121847. PMID: 11877686.
- 40 Krankenbergh H, Tübler T, Sixt S, Fischer M, Schmiedel R, Schulte KL, Balzer JO, Kieback A, Fiehn E, Wittenberg G, Ali T, Tiefenbacher C, Jahnke T, Steinkamp HJ, Wegscheider K, Treszl A, Ingwersen M, Zeller T. German multicenter real-world registry of stenting for superficial femoral artery disease: clinical results and predictive factors for revascularization. *J Endovasc Ther*. 2014 Aug;21(4):463-71. doi: 10.1583/13-4625R.1. PMID: 25101571.
- 45
- 50

- Li H, Zhang F, Liang G, Luo X, Zhang C, Feng Y, Guo M. A prospective randomized controlled clinical trial on clopidogrel combined with warfarin versus clopidogrel alone in the prevention of restenosis after endovascular treatment of the femoropopliteal artery. *Ann Vasc Surg.* 2013 Jul;27(5):627-33. doi: 10.1016/j.avsg.2012.07.011. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23540665.
- 5 Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Urasawa K, Shintani Y, Miyamoto A, Hirano K, Miyashita Y, Tsuchiya T, Shinozaki N, Nakamura M, Isshiki T, Hamasaki T, Nanto S; STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013 Jun 11;127(23):2307-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711. Epub 2013 May 7. PMID: 23652861.
- 10 Moll F, Baumgartner I, Jaff M, Nwachuku C, Tangelder M, Ansel G, Adams G, Zeller T, Rundback J, Grosso M, Lin M, Mercur MF, Minar E; ePAD Investigators. Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther.* 2018 Apr;25(2):158-168. doi: 10.1177/1526602818760488. PMID: 29552984; PMCID: PMC5862321.
- 15 Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg.* 2012 Jul;56(1):96-105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004. Epub 2012 May 1. PMID: 22551909.
- 20 Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, Emanuelsson H, Hiatt WR, Horrow J, Husted S, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, Wallentin L, James SK. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Jun;22(6):734-42. doi: 10.1177/2047487314533215. Epub 2014 May 15. PMID: 24830710.
- 25 Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Jul;26(1):1-16. doi: 10.1053/ejvs.2002.1927. PMID: 12819642.
- 30 Qureshi MI, Li HL, Ambler GK, Wong KHF, Dawson S, Chaplin K, Cheng HY, Hinchliffe RJ, Twine CP. Antiplatelet and Anticoagulant Use in Randomised Trials of Patients Undergoing Endovascular Intervention for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Narrative Synthesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Jul;60(1):77-87. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.010. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32265113.
- 35 Rymer J, Anand SS, Sebastian Debus E, Haskell LP, Hess CN, Jones WS, Muehlhofer E, Berkowitz SD, Bauersachs RM, Bonaca MP, Patel MR. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone After Endovascular Revascularization for Symptomatic PAD: Insights From VOYAGER PAD. *Circulation.* 2023 Dec 12;148(24):1919-1928. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063806. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37850397.
- 40 SCHWARZWALDER U, ZELLER T. Below-the-knee revascularization. *Advanced techniques. J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009 Oct;50(5):627-34. PMID: 19741578.
- 45 Shigematsu H, Komori K, Tanemoto K, Harada Y, Nakamura M. Clopidogrel for Atherothrombotic Event Management in Patients with Peripheral Arterial Disease (COOPER) Study: Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients. *Ann Vasc Dis.* 2012;5(3):364-75. doi: 10.3400/avd.oa.12.00039. PMID: 23555538; PMCID: PMC3595857.
- 50 Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, Nakashima H, Tsurugida M, Hikichi Y, Nobuyoshi M. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients

- with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 6;53(1):48-53. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.020. PMID: 19118724.
- 5 Soga Y, Takahara M, Iida O, Yamauchi Y, Hirano K, Fukunaga M, Zen K, Suzuki K, Shintani Y, Miyashita Y, Tsuchiya T, Yamaoka T, Ando K. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon Angioplasty in Patients with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg*. 2017 Nov;45:22-28. doi: 10.1016/j.avsg.2017.05.029. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28600024.
- 10 Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1197-206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197. PMID: 17374814. 10.1001/jama.288.19.2411. Erratum in: *JAMA*. 2003 Feb 26;289(8):987. PMID: 12435254.
- 15 Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JP. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. doi: 10.1136/bmj.d4002. PMID: 21784880.
- 20 Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, Strobl FF. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy--the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol*. 2012 Sep;22(9):1998-2006. doi: 10.1007/s00330-012-2441-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22569995.
- 25 Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23803136.
- 30 Wegerif ECJ, Ünlü Ç, Generaal MI, van den Bor RM, van de Ven PM, Bots ML, de Borst GJ. Rationale and design for the randomized placebo-controlled double-blind trial studying the effect of single antiplatelet therapy (clopidogrel) versus dual antiplatelet therapy (clopidogrel/acetylsalicylic acid) on the occurrence of atherothrombotic events following lower extremity peripheral transluminal angioplasty (CLEAR-PATH). *Am Heart J*. 2024 Jul;273:121-129. doi: 10.1016/j.ahj.2024.04.001. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38608997.
- 35

Module 3: Iliacaal: Primaire stentplaatsing versus stentplaatsing op indicatie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de optimale behandeling van het iliacaal traject?

Introduction (English)

10 As a result of atherosclerosis, iliac stenoses or occlusions may develop. In endovascular treatment of the iliac route, simple lesions, such as short stenoses, are usually treated with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) alone. If treatment by PTA is unsuccessful, an additional stent is placed (Klein, 1997 - DIST trial). In complex stenoses and occlusions, a stent is also placed primarily (Goode, 2013 - STAG trial). However, the literature on endovascular treatment of the iliac pathway is limited and therefore the evidence for the optimal, endovascular treatment is limited.

15

Translated with DeepL.com (free version)

Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of treatment of the iliac artery with primary stent placement in comparison to primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease?

- 25 P: Patients with iliac artery occlusive disease.
I: Primary stent placement (PS).
C: Primary angioplasty (PTA) followed by selective stent placement.
O: Primary patency, secondary patency, reinterventions, technical success, complications, symptomatic improvement, and resolution of symptoms and signs.

Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered **primary patency, secondary patency, and reinterventions** as critical outcomes for decision making; and **technical success, complications, symptomatic improvement, and resolution of symptoms and sign** as important outcomes for decision making.

35 The working group defined a threshold of 10% for continuous outcomes and a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 5th of July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 592 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCT and observational studies about treatment of iliac artery disease with a primary stent. Observational studies were excluded when RCTs were available that met the PICO of this guideline. Eight RCTs were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and two studies were included.

45

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

5

Summary of literature

Description of studies

10 The randomized controlled trial of **Klein (1997 – DIST-trial)** investigated the effects of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in comparison with primary stenting (PS) for stenotic and occlusive lesions of the iliac artery. In the Dutch Iliac Stent Trial, stent diameter was determined by the width of the uninvolved portion of the vessel. PTA was performed according to “standard techniques”. Secondary stenting was performed in cases in which the residual mean pressure gradient after PTA was greater than 10 mmHg. In 38% of lesions, 15 stenting was required. All patients received anticoagulant medication in accordance with local guidelines or the individual preference of the physician who initially referred the patient for treatment. In total, 279 patients were included. All 279 patients underwent at least one follow-up examination. One patient was lost to follow-up. Twenty-six patients (eight treated with primary stent placement; eighteen treated with PTA and selective stent 20 placement) did not want to undergo the last follow-up examination. Eleven patients refused because of health reasons other than peripheral arterial disease (Alzheimer disease, stroke, cancer), and fifteen patients refused because of personal reasons. The reported outcomes in Klein (1997 – DIST-trial) were secondary patency, reinterventions, technical success, complications, symptomatic improvement, and resolution of symptoms and signs.

25

The randomized controlled trial of **Goode (2013 – STAG-trial)** investigated the effects of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in comparison with primary stenting (PS) for stenotic and occlusive lesions of the iliac artery. In Goode (2013 – STAG-trial), secondary stenting was performed in case no forward flow, or complications that could be resolved by 30 the use of a stent. If any flow, regardless of residual stenosis or pressure gradient, no stent was placed. In 38% of lesions, stenting was required. Before intervention aspirin was started, or dipyridamole if patients were aspirin-intolerant. The trial was conducted before the introduction of statins and thienopyridines. After arterial access had been achieved, 5000 units of UFH were given. In total, 118 patients were included. Six patients were excluded 35 because of major protocol violations, leaving a total of 112 for the analysis. The reported outcomes in Goode (2013) were primary patency, technical success, complications, and symptomatic improvement.

35

Results

40

1. Primary patency (critical)

Primary patency between treatment with PS and treatment with PTA was reported in one trial (Goode, 2013 - STAG-trial). Goode (2013 – STAG-trial) defined patency as any flow through the treated segment measured by angiography after one- and two years follow-up. 45 Primary patency was defined as patency without any reinterventions.

45

1.1. Primary patency at one year follow-up

Primary patency in Goode (2013 – STAG-trial) at one year follow-up was observed in 39/41 (95.1%) patients who underwent treatment with PS, compared to 40/42 (95.2%) patients 50 who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.00 (95% CI 0.91 to 1.10), not favoring either of the treatments. This was not considered as a clinically relevant difference.

50

1.2. Primary patency at two years follow-up

Primary patency in Goode (2013 – STAG-trial) at two years follow-up was achieved in 39/41 (95.1%) patients who underwent treatment with PS, compared to 40/42 (95.2%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.07 (95% CI 0.87 to 1.31), in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

2. Secondary patency (critical)

Secondary patency between treatment with PS and treatment with PTA was reported in one trial (Klein, 1997 – DIST-trial). Klein (1997 – DIST-trial) defined secondary patency as patency after any successful reintervention. Secondary patency was reported at eight years follow-up.

Secondary patency in Klein (1997 – DIST-trial) at eight years follow-up was achieved in 90/109 (82.6%) patients who underwent treatment with PS, compared to 67/90 (74.4%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.90 (95% CI 0.78 to 1.05), in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

3. Reinterventions (critical)

Reinterventions between initial treatment with PS and treatment with PTA was reported in one trial (Klein, 1997 – DIST-trial). Re-interventions were defined as reinterventions of the treated lesions. Reinterventions were reported at two-, five-, and eight years follow-up. At two- and eight years follow-up, The Dutch Iliac Stent Trial reported the number of patients who needed reintervention, while at five years the number of treated segments were reported.

3.1. Reinterventions at two years follow-up

Reinterventions in Klein (1997 – DIST-trial) at two years follow-up were performed in 10/143 (7.0%) patients who underwent initial treatment with PS, compared to 6/136 (4.4%) patients who underwent initial treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.59 (95% CI 0.59 to 4.24), in favor of treatment with PTA. This was considered as a clinically relevant difference.

3.2. Reinterventions at five years follow-up

Reinterventions in Klein (1997 – DIST-trial) at five years follow-up were performed in 33/187 (17.6%) segments that underwent initial treatment with PS, compared to 33/169 (19.5%) segments that underwent initial treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.90 (95% CI 0.58 to 1.40), in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

3.3. Reinterventions at eight years follow-up

Reinterventions in Klein (1997 – DIST-trial) at eight years follow-up were performed in 25/143 (17.5%) patients who underwent initial treatment with PS, compared to 28/136 (20.6%) patients who underwent initial treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.85 (95% CI 0.52 to 1.38), in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

4. Technical success (important)

Technical success between treatment with PS and treatment with PTA was reported in two trials (Goode, 2013 – STAG-trial; Klein, 1997 – DIST-trial). The results could not be pooled due to clinical heterogeneity between the studies. In Klein (1997 – DIST-trial), the treatment

was considered a technical success when the pressure gradient across the treated segment was equal to or less than 10 mmHg after the procedure and during pharmacologically induced vasodilatation. Goode (2013 – STAG-trial) defined technical success as the presence of antegrade flow through the treated segment. Therefore, patients in the PTA group who required a stent were categorized as having a technical failure. Secondary stenting judged to be a technical success rather than a technical failure.

Technical success in Klein (1997 – DIST-trial) was achieved in 119/143 (83.2%) for treatment with PS, compared to 120/136 (88.2%) for treatment with PTA. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.06 (95% CI 0.96 to 1.17), slightly in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

Technical success in Goode (2013 – STAG-trial) was achieved in 56/57 (98.2%) for treatment with PS, compared to 55/55 (100%) for treatment with PTA. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.02 (95% CI 0.97 to 1.07), slightly in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

5. Complications (important)

Complications between treatment with PS and treatment with PTA were reported in two trials (Goode, 2013 – STAG-trial; Klein, 1997 – DIST-trial). In Klein (1997 – DIST-trial), authors did not state in their publications' methods sections how complications were defined. They made no distinction between major or minor complications. They stated that complications included haematoma at the puncture site, arterial-wall perforation, acute occlusion of the treated arterial segment, embolism, and vasovagal collapse. They did not report how these complications were distributed over both treatment groups.

In Klein (1997 – DIST-trial), treatment with PS resulted in 6/143 (4.2%) immediate complications within 72 hours, compared to 10/136 (7.4%) immediate complications within 72 hours for treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.95 (95% CI 0.41 to 2.21), slightly in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

In Goode (2013 – STAG-trial), investigators defined major complications as those resulting in death, permanent disability, unplanned amputation due to the intervention, an unexpected or unplanned secondary procedure (excluding secondary stent placement), delayed hospital discharge or blood transfusion. The other complications were two acute thromboses in the PTA group, and one arterial wall rupture in the PS group.

In Goode (2013 – STAG-trial), treatment with PS resulted in 3/57 (5.3%) immediate major complications within 72 hours, compared to 11/55 (20.0%) immediate major complications within 72 hours for treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.26 (95% CI 0.08 to 0.89), in favor of treatment with PS. This was considered as a clinically relevant difference.

6. Symptomatic improvement (important)

Symptomatic improvement between treatment with PS and treatment with PTA followed by selective stent placement was reported in two trials (Goode, 2013 – STAG-trial; Klein, 1997 – DIST-trial). Klein (1997 – DIST-trial) defined symptomatic improvement as improvement in the stage of peripheral arterial disease, termed clinical success, and reported results at three months and one year follow-up. Goode (2013 – STAG-trial) defined symptomatic improvement as improvement in the stage of peripheral arterial disease and only reported results at two years follow-up.

6.1. Symptomatic improvement at three months follow-up

Klein (1997 – DIST-trial), symptomatic improvement at three months follow-up was achieved in 103/135 (76.3%) patients treated with PS, compared to 101/123 (82.1%) patients treated with PTA. This resulted in a RR of 1.08 (95% CI 0.95 to 1.22), in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

6.2. Symptomatic improvement at one year follow-up

Klein (1997 – DIST-trial), symptomatic improvement at one year follow-up was achieved in 64/80 (80.0%) patients treated with PS, compared to 62/77 (80.5%) patients treated with PTA. This resulted in a RR of 1.01 (95% CI 0.86 to 1.18), in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

6.3. Symptomatic improvement at two years follow-up

In Goode (2013 – STAG-trial), symptomatic improvement at two years follow-up was achieved in 29/37 (78.4%) patients treated with PS, compared to 26/34 (76.5%) patients treated with PTA. This resulted in a RR of 0.98 (95% CI 0.76 to 1.26), in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

7. Resolution of symptoms and signs (important)

Resolution of symptoms and signs between initial treatment with PS and treatment with PTA was reported in one trial (Klein, 1997 – DIST-trial). Resolution of symptoms were reported at three months, one year, two years, and eight years follow-up.

7.1. Resolution of symptoms and signs at three months follow-up

Resolution of symptoms and signs in Klein (1997 – DIST-trial) at three months follow-up was achieved in 88/138 (63.8%) patients who underwent treatment with PS, compared to 85/125 (68.0%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.07 (95% CI 0.90 to 1.27), in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

7.2. Resolution of symptoms and signs at one year follow-up

Resolution of symptoms and signs in Klein (1997 – DIST-trial) at one year follow-up was achieved in 72/112 (64.3%) patients who underwent treatment with PS, compared to 72/107 (67.3%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.05 (95% CI 0.86 to 1.27), in favor of treatment with PTA. This was not considered as a clinically relevant difference.

7.3. Resolution of symptoms and signs at two years follow-up

Resolution of symptoms and signs in Klein (1997 – DIST-trial) at two years follow-up was achieved in 59/92 (64.1%) patients who underwent treatment with PS, compared to 56/91 (61.5%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 0.96 (95% CI 0.77 to 1.20), in favor of treatment with PS. This was not considered as a clinically relevant difference.

7.4. Resolution of symptoms and signs at eight years follow-up

Resolution of symptoms and signs in Klein (1997 – DIST-trial) at eight years follow-up was achieved in 31/90 (34.4%) patients who underwent treatment with PS, compared to 38/78 (48.7%) patients who underwent treatment with PTA. This resulted in a RR of 1.41 (95% CI 0.98 to 2.04), slightly in favor of treatment with PTA. This was considered as a clinically relevant difference.

Level of evidence of the literature

1. Primary patency (critical)

5 The level of evidence regarding the outcome **primary patency** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

2. Secondary patency (critical)

10 The level of evidence regarding the outcome **secondary patency** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the wide confidence interval crossing the lower boundary of clinical relevance and the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

3. Reinterventions (critical)

15 The level of evidence regarding the outcome **reinterventions** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

20

4. Technical success (important)

25 The level of evidence regarding the outcome **technical success** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

5. Complications (important)

30 The level of evidence regarding the outcome **complications** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

6. Symptomatic improvement (important)

35 The level of evidence regarding the outcome **symptomatic improvement** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

7. Resolution of symptoms and signs (important)

40 The level of evidence regarding the outcome **resolution of symptoms and signs** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision, -2) and heterogeneity in the study results (inconsistency, -1). The level of evidence was considered as **very low**.

45

Conclusions

1. Primary patency (critical)

Low GRADE	Treatment with primary stenting may result in little to no difference in primary patency at one- and two years follow-up, when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.
------------------	---

	<i>Sources: Goode (2013 – STAG-trial).</i>
--	--

2. Secondary patency (critical)

Low GRADE	<p>Treatment with primary stenting may result in little to no difference in secondary patency at eight years follow-up when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p><i>Sources: Dutch Klein (1997 – DIST-trial).</i></p>
------------------	--

3. Reinterventions (critical)

Low GRADE	<p>Treatment with primary stenting may result in less reinterventions at two years follow-up when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p>Treatment with primary stenting may result in little to no difference in the number of reinterventions at five- and eight years follow-up when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p><i>Sources: Dutch Klein (1997 – DIST-trial)</i></p>
------------------	--

5

4. Technical success (important)

Low GRADE	<p>Treatment with primary stenting may result in little to no difference in technical successes when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p><i>Sources: Goode (2013 – STAG-trial).</i></p>
------------------	---

5. Complications (important)

Low GRADE	<p>Treatment with primary stenting may result in fewer complications when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusions.</p> <p><i>Sources: Klein (1997 – DIST-trial); Goode (2013 – STAG-trial).</i></p>
------------------	--

10

6. Symptomatic improvement (important)

Low GRADE	<p>Treatment with primary stenting may result in little to no difference in symptomatic improvement when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p><i>Sources: Klein (1997 – DIST-trial); Goode (2013 – STAG-trial).</i></p>
------------------	--

7. Resolution of symptoms and signs (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of primary stenting on the need for reintervention when compared with primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac artery occlusive disease.</p> <p><i>Sources: Klein (1997 – DIST-trial).</i></p>
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van endovasculaire behandeling met
een primaire stentplaatsing in vergelijking met een percutane transluminale angioplastiek
(PTA) en stent op indicatie. Primary patency, secondary patency en re-interventies werden
gedefinieerd als cruciale uitkomst. Technisch succes, complicaties, symptomatische
10 verbetering en het verdwijnen van symptomen en kenmerken werden als belangrijke
uitkomsten beschouwd. Er werden twee gerandomiseerde onderzoeken geïnccludeerd (Klein,
1997 – DIST-Trial; Goode, 2013 - STAG-trial). Er werden geen klinisch relevante verschillen
gevonden voor behandeling met een primaire stentplaatsing in vergelijking met een stent op
indicatie voor de cruciale uitkomstmaten 'primary patency' en 'secondary patency'. De
bewijskracht voor zowel 'primary patency' als 'secondary patency' werd gegradeerd op laag,
vanwege het kleine aantal events in de geïnccludeerde studies. Voor de cruciale
15 uitkomstmaat 're-interventies' werden wisselende effecten gevonden. Zo werd er een
klinisch relevant verschil in effect gevonden in het voordeel van een stent op indicatie voor
're-interventies' op twee jaar follow-up. Echter, wanneer er werd gekeken naar het aantal
're-interventies' op vijf en acht jaar follow-up werd er geen klinisch relevant verschil
gevonden tussen beide groepen (RR 0.90 (95% BI 0.58 tot 1.40) op vijf jaar follow-up en RR
20 0.85 (95% BI 0.52 tot 1.38) op acht jaar follow-up). De bewijskracht voor 're-interventies'
werd echter op 'zeer laag' gegradeerd. Dit betekent dat de literatuur zeer onzeker is over
het effect van een primaire stent op het aantal re-interventies in vergelijking met een stent
op indicatie en dat de resultaten zeer voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden en dat het
zeer twijfelachtig is of het gevonden effect uit de literatuur het daadwerkelijke effect in de
25 praktijk representeert.

Er werden ook geen klinisch relevante verschillen gevonden (met lage bewijskracht) tussen
behandeling met een primaire stent in vergelijking met een stent op indicatie voor de
belangrijke uitkomstmaten 'technisch succes' en 'symptomatische verbetering'. Behandeling
30 met een primaire stent lijkt wel te resulteren in minder complicaties dan wanneer
behandeling met een stent op indicatie wordt toegepast. De bewijskracht hiervoor was
eveneens laag. De literatuur bleek erg onzeker over het effect van een primaire stent op het
verdwijnen van symptomen.

35 Bij de endovasculaire behandeling van iliacale letsels zijn er grofweg twee
behandelstrategieën te kiezen; PTA met selectieve stentplaatsing of primaire stentplaatsing.
Zowel in de DIST als in de STAG studie wordt in beperkte mate gekeken naar de invloed van
laesie-specifieke eigenschappen en welke invloed deze hebben op uitkomst. In de DIST
studie betrof het overgrote merendeel van de laesies in de PTA + selectieve stentplaatsing
40 een stenose (92,9%). Er waren slechts 12/169 (7.1%) oclusies en van deze twaalf laesies zijn
uiteindelijk tien laesies alsnog met een stent behandeld. Verder is er in DIST-trial niet
gekeken naar de invloed van kalk op de uitkomst van behandeling. Wel zijn er andere studies
die hebben laten zien dat sterk verkalkte laesies een slechtere langer termijn uitkomst
hebben (Tasbulak, 2022; Squizzato 2023). In de STAG studie zijn alleen patiënten met een
45 oclusie geïnccludeerd. De uitkomst hier was dat patiënten die primaire stentplaatsing
ondergingen, een hoger technisch succes hadden en minder complicaties, met name het
voorkomen van distale embolisatie. Primaire stentplaatsing leidde met name tot minder
distale embolieën. Patency was gelijk in beide groepen na één en twee jaar. Derhalve
adviseren wij bij patiënten met oclusies of complexere, verkalkte stenoserings (TASC
50 B/C/D) primaire stentplaatsing.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

5 In de DIST studie werden verschillende metingen gedaan naar kwaliteit van leven voor en na de behandeling. Er was geen verschil in toename van kwaliteit van leven tussen beide groepen. Ook is gekeken naar hoe snel klachten verdwenen na interventie en het uitblijven van klinische symptomen op de langere termijn. Dit was eveneens vergelijkbaar voor beide groepen.

Kosten (middelenbeslag)

10 In de DIST studie werden de kosten van PTA met stent op indicatie vergeleken met primaire stentplaatsing (Bosch, 1998). De strategie primaire stentplaatsing was gemiddeld \$957,- duurder dan PTA met selectieve stentplaatsing. Hierbij werd uitgegaan dat er gemiddeld 1,4 stents nodig waren en dat een stent gemiddeld \$1166,- kostte. Het is de vraag of deze bedragen ruim 20 jaar later nog steeds valide zijn. De gemiddelde prijzen van stents vandaag de dag liggen een factor drie tot vier lager dan de prijs waar mee gerekend is in de DIST studie. Er is noodzaak tot nieuwe kosteneffectiviteitsstudies om betrouwbaar een uitspraak te kunnen doen over kosteneffectiviteit.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

20 Alle Nederlandse klinieken waar deze behandeling wordt uitgevoerd beschikken over adequate middelen en voeren deze behandeling sinds geruime tijd uit. Er valt dan ook niet te verwachten dat implementatie van deze aanbevelingen tot onwerkbaar situaties zal leiden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

25 Er werden wisselende resultaten gevonden in de geïnccludeerde literatuur voor de cruciale en belangrijke uitkomstmaten in deze richtlijn voor de vergelijking van een primaire stent in vergelijking met een stent op indicatie. Dit kan een behoorlijke invloed hebben op het percentage selectieve stentplaatsing na PTA. Voor eenvoudige stenoserings (TASC A/B) kan PTA + selectieve stentplaatsing worden overwogen. Bij patiënten met occlusies is een
30 primaire stentplaatsing geïndiceerd om de kans op distale embolieën te verkleinen.

Aanbeveling(en)

Behandel een iliacale stenose bij voorkeur met een PTA met selectieve stentplaatsing.

Behandel een iliacale occlusie bij voorkeur met primaire stentplaatsing om de kans op technisch succes te vergroten en de kans op distale embolieën te verkleinen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 en 2	<1 jaar	1. Deze strategie kan mogelijk voordeliger zijn dan primaire stentplaatsing. 2. Precies andersom	Beide strategieën zijn al geïmplementeerd in de verschillende ziekenhuizen.	Geen	Deze module/richtlijn delen met de wetenschappelijke verenigingen.	Richtlijncommissie, NVVV en NVIR.	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Literatuur

- Bosch JL, Tetteroo E, Mali WP, Hunink MG. Iliac arterial occlusive disease: cost-effectiveness analysis of stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Radiology*. 1998 Sep;208(3):641-8. doi: 10.1148/radiology.208.3.9722840. PMID: 9722840.
- Bosch JL, van der Graaf Y, Hunink MG. Health-related quality of life after angioplasty and stent placement in patients with iliac artery occlusive disease: results of a randomized controlled clinical trial. The Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Circulation*. 1999 Jun 22;99(24):3155-60. doi: 10.1161/01.cir.99.24.3155. PMID: 10377079.
- de Boer SW, Heinen S, van den Heuvel D, van de Vosse FN, de Vries J; study contributors. How to define the hemodynamic significance of an equivocal iliofemoral artery stenosis: Review of literature and outcomes of an international questionnaire. *Vascular*. 2017 Dec;25(6):598-608. doi: 10.1177/1708538117700751. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28705079.
- *Goode SD, Cleveland TJ, Gaines PA; STAG trial collaborators. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg*. 2013 Aug;100(9):1148-53. doi: 10.1002/bjs.9197. PMID: 23842828.
- Kamphuis AG, van Engelen AD, Tetteroo E, Hunink MG, Mali WP. Impact of different hemodynamic criteria for stent placement after suboptimal iliac angioplasty. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *J Vasc Interv Radiol*. 1999 Jun;10(6):741-6. doi: 10.1016/s1051-0443(99)70108-9. PMID: 10392941.
- *Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):491-8. doi: 10.1148/radiol.2322030725. PMID: 15286319.
- Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Spithoven JH, Buskens E, van Baal JG, Buth J, Moll FL, Overtom TT, van Sambeek MR, Mali WP. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):734-44. doi: 10.1148/radiol.2382041053. Epub 2005 Dec 21. PMID: 16371580.
- Squizzato F, Mosquera-Rey V, Zanabili Al-Sibbai A, Cambor Santervas LA, Pasqui E, Palasciano G, de Donato G, Alonso Pérez M, Antonello M, Piazza M. Outcomes of Self-Expanding Covered Stents for the Treatment of External ILIAC Artery Obstructive Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023 May;46(5):579-587. doi: 10.1007/s00270-023-03370-9. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36826489; PMCID: PMC10156894.
- Tasbulak O, Duran M, Aktemur T, Guler A, Kahraman S, Ulutas AE, Erturk M, Yalcin AA. Impact of iliac arterial calcification on procedure success and long-term outcomes among patients undergoing endovascular intervention. *Vascular*. 2022 Jun;30(3):490-499. doi: 10.1177/17085381211020958. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34098814.
- Tetteroo E, Haaring C, van der Graaf Y, van Schaik JP, van Engelen AD, Mali WP. Intraarterial pressure gradients after randomized angioplasty or stenting of iliac artery lesions. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996 Nov-Dec;19(6):411-7. doi: 10.1007/BF02577629. PMID: 8994707.
- Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet*. 1998 Apr 18;351(9110):1153-9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)09508-1. PMID: 9643685.

- 5 Tetteroo E, Van der Graaf Y, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. No difference in effect on intermittent claudication between primary stent placement and primary percutaneous transluminal angioplasty followed by selective stent placement: a prospective randomized trial [Geen verschil in effect op claudicatio intermittens tussen primaire stentplaatsing of primaire ballonangioplastiek gevolgd door selectieve stentplaatsing; een prospectief gerandomiseerd onderzoek]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2000;**144**(4):167-71.

*Indicates the major publication for the study.

Module 4: Iliacaal: Bare metal stents versus gecoverde stents

Uitgangsvraag

Wat is de optimale endovasculaire behandeling van het iliacaal traject?

5

Introduction (English)

As a result of atherosclerosis, iliac stenoses or occlusions may develop. In endovascular treatment of the iliac route, simple lesions, such as short stenoses, are usually treated with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) alone. If treatment by PTA is unsuccessful, an additional stent is placed (DIST, 1997). In complex stenoses and occlusions, a stent is also placed primarily (STAG-trial, 2013). In the case of highly calcified lesions, the risk of rupture is somewhat higher and a covered stent is a good option. Also, the long-term patency of covered stents may be better in the treatment of complex lesions. The literature on endovascular treatment of the iliac pathway is limited and therefore the evidence for the optimal, endovascular treatment is limited.

10

15

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of treatment with a covered stent in comparison with a bare metal stent in patients with peripheral arterial disease in the iliac region?

20

P (Patients)	= patients with peripheral arterial disease in the iliac region
I (Intervention)	= covered stent
C (Comparison)	= bare metal stent
O (Outcomes)	= freedom from binary restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, quality of life, amputation

25

Relevant outcome measures

The guideline development group considered freedom from binary restenosis as a critical outcome measure for decision making. Re-intervention based on symptomatic restenosis, quality of life, and amputation were considered as important outcome measures for decision making.

30

The working group did not define the outcome measure listed above a priori, but followed the definitions used in the studies.

35

The working group defined 10% as a minimally clinically (patient) important difference for freedom from binary restenosis and TLR (risk ratio <0.91 or >1.10), 10% of the maximum score for quality of life scales and 0.5 for standardized mean differences.

40

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 15th of February 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 538 hits.

45

Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational studies for the optimal treatment for peripheral arterial disease in the iliac region. Observational studies were excluded in case randomized trials were found. Twenty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

50

Results

Two RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

5

Summary of literature

Description of studies

10 The Covered versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) by **Mwipatayi (2011)** compared the durability of balloon-expandable covered stents and bare-metal stents for treating aortoiliac occlusive disease with a TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) lesion of B, C, or D for up to 18 months. This randomised controlled trial included 168 iliac arteries in 125 patients with aortoiliac occlusive disease who were randomly assigned to receive either a balloon-expandable covered stent (n=83) or a bare-metal stent (n=85). The mean age for the covered stent group was 65.3 years and for the covered group 67.2 years. The reported outcomes in the study were freedom from binary restenosis, TLR, and number of amputations.

15

20 The Dutch Iliac Stent trial: COVERed balloon expandable vs. uncovered balloon expandable stents in the common iliac artery (DISCOVER) by **Bekken (2022)** compared the effectiveness and safety of covered stents versus bare-metal stents for treating all common iliac artery lesions of all TASC levels at 24 months. This randomised clinical trial included 174 patients with common iliac artery lesions who were randomly assigned to receive either a covered stent (n=87) or a bare-metal stent (n=87). The mean age for the covered stent group was 60 years and for the covered group 62 years. The reported outcomes in the study were freedom from binary restenosis, TLR, and number of amputations.

25

Results

1. Freedom from binary restenosis (critical)

30 Freedom from binary restenosis was reported in both studies. The study of Mwipatayi (2011) defined freedom from binary restenosis as an uninterrupted patency (lack of stenosis of >50% or occlusion of the treated segment determined by vascular imaging after the procedure) with no procedures performed on or at the margins of the treated segment. The study of Bekken (2022) defined freedom from binary restenosis as the percentage of limbs with the absence of >50% stenosis in or within 1 cm of the stent edge.

35

In the study of Mwipatayi (2011), freedom from binary restenosis at 18 months follow-up between the covered stent (N=83) and the bare metal stent (N=85) resulted in a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% CI; 0.15 to 0.82) in favor of covered stents. This means there is a 65% lower chance for binary restenosis in patients who received a covered stent within 18 months. The difference is considered clinically relevant.

40

In the study of Bekken (2022), freedom from binary restenosis at 24 months for the covered stent group (N=87) was 89.1% (95% CI; 82.4 to 95.8) and for the bare metal stent group (N=87) 84.7% (95% CI; 76.7 to 92.7). The difference is not considered clinically relevant.

45

2. Target lesion revascularization (important)

50 Target lesion revascularization (TLR) was reported in both trials. The study of Mwipatayi (2011) defined TLR as any repeat percutaneous intervention or surgical bypass occurring within 5 mm of the proximal or distal end of the stented segment of the target vessel. The study of Bekken (2022) defined TLR as the rate and frequency of the need for repeated procedures (endovascular or open surgical) due to a problem arising from the target-lesion

(+1 cm proximally and distally to include edge phenomena) in surviving patients with preserved limb.

5 The study of Mwipatayi (2011) reported an odds-ratio (OR) of 0.21 (95% CI; 0.07 to 0.64) between the covered stents (N=83) and bare metal stents (N=85), in favor of covered stents at 18 months follow-up. This is a clinically relevant difference showing that the bare metal stents required almost five times more interventions at 18 months follow-up when compared to covered stents.

10 In the study of Bekken (2022), TLR showed a relative risk (RR) of 1.05 (95% CI; 0.97 to 1.14) at 24 months follow-up between the covered stents (N=87) and bare metal stents (N=87). This means that there was no clinically relevant difference in risk of re-intervention in the either group.

15 *3. Quality of life (important)*

No evidence for the effect of covered stents versus bare metal stents on quality of life was found.

4. Number of amputations (important)

20 The study of Mwipatayi (2011) reported the number of amputations at 18 months follow-up. Two amputations were performed in either group.

The study of Bekken (2022) reported the number of amputations at 24 months follow-up. No amputations were performed in either group. Thus, there were no differences between
25 the groups.

Level of evidence of the literature

1. Freedom from binary restenosis

30 The level of evidence regarding the outcome measure freedom from binary restenosis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias due to blinding and loss to follow-up, -1) and crossing the limit for clinical decision-making (imprecision, -1). The level of evidence was considered as *low*.

35

2. Target lesion vascularization

The level of evidence regarding the outcome measure target lesion vascularization was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of inconsistent data (inconsistency, -1) and a low
40 number of events (imprecision, -1). The level of evidence was considered as *low*.

3. Quality of life

No level of evidence for quality of life could be determined because no data was found.

45 *4. Amputations*

The level of evidence regarding the outcome measure number of amputations was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels due to small number of events and very broad confidence intervals (imprecision, -3). The level of evidence was considered as *very low*.

50

Conclusions

1. Freedom from binary restenosis

Low GRADE	The use of covered stents may increase freedom from binary restenosis at 18 months follow-up, but not at 24 months follow-up compared with bare metal stents in patients with peripheral arterial disease. <i>Source: Mwipatayi, 2011; Bekken, 2022</i>
------------------	--

2. Target lesion revascularization

Low GRADE	The use of covered stents may reduce target lesion revascularization at 18 months follow-up, but not at 24 months follow-up compared with bare metal stents in patients with peripheral arterial disease. <i>Source: Mwipatayi, 2011; Bekken, 2022</i>
------------------	---

5

3. Quality of life

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of covered stents on quality of life when compared with bare metal stents in patients with peripheral arterial disease. <i>Source: -</i>
-----------------	--

4. Amputations

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of covered stents on amputations when compared with bare metal stents at 18 or 24 months follow-up in patients with peripheral arterial disease. <i>Source: Mwipatayi, 2011; Bekken, 2022</i>
-----------------------	--

10 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het gebruik van gecoverde stents en bare metal stents in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. De patency, gedefinieerd als het uitblijven van restenosen, na 24 maanden werd gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat; re-interventie, kwaliteit van leven en amputaties werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten.

Er werden twee studies geïncludeerd die gecoverde stents vergeleken met bare metal stents. Eén studie rapporteerde hun resultaten na 18 maanden follow-up en de andere na 24 maanden follow-up. Er werd een klinisch relevant verschil gevonden in het uitblijven van restenose na 18 maanden, maar niet na 24 maanden. De bewijskracht voor deze uitkomstmaat was laag, want er werd afgewaardeerd op risico op bias en op imprecisie omdat er sprake is van een laag aantal events. Voor TLR werd een klinisch relevant verschil gevonden na 18 maanden, maar niet na 24 maanden. De bewijskracht voor deze uitkomstmaat was laag, want er werd voor twee niveaus afgewaardeerd voor imprecisie.

Er werd geen literatuur gevonden over kwaliteit van leven. Door de zeer lage bewijskracht is het onduidelijk of er een verschil is in amputaties. Alles samengenomen kan op basis van de literatuur onvoldoende richting worden gegeven aan de besluitvorming.

De COBEST toont in een subgroep analyse van TASC C en D laesies een voordeel voor de gecoverde stent ten aanzien van de patency (uitblijven van re-stenosen) en TLR in vergelijking met een niet gecoverde stent. In de ESVS richtlijn (Nordanstig, EJVES 2024) wordt dan ook geadviseerd om in geval van TASC C en D laesies een gecoverde stent te overwegen. Er zijn meerdere argumenten om deze conclusie in twijfel te trekken:

1. De resultaten van COBEST (Mwipatayi, 2011) en DISCOVER (Bekken, 2023) spreken elkaar tegen. DISCOVER toont geen verschil in patency en TLR.
2. De conclusie van COBEST is gebaseerd op een subgroep analyse, waar de studie niet voor gepowerd is. Kijkend naar het gehele cohort is dit primaire eindpunt niet verschillend.
3. Het verschil in patency in COBEST lijkt met name het gevolg van de tegenvallende resultaten na gebruik van een bare-metal stent, welke in DISCOVER veel beter zijn (vergelijkbaar met de gecoverde stent). Het valt op dat het verschil in patency van circa 20-25% in de COBEST al na één maand optreedt. Gedurende de follow-up blijven de Kaplan-Meier curves in de beide groepen grotendeels parallel verlopen. De auteurs bespreken zelf niet wat hier mogelijke oorzaken voor zijn. Omdat een restenose op basis van intima hyperplasie veelal pas optreedt na 6 maanden, lijkt hier met name sprake van een technische oorzaak zonder een duidelijk verschil in restenoserings op de lange termijn.
4. De TASC classificatie is niet goed extrapoleerbaar naar de dagelijkse praktijk. Zo moet bijvoorbeeld, volgens de conclusie van COBEST, een unilaterale arteria iliaca communis occlusie (TASC B) met een BMS behandeld worden en een bilaterale occlusie (TASC C) met gecoverde stents. Zo zijn er nog talloze voorbeelden, waarbij een aanbeveling op basis van de TASC classificatie alleen voor verwarring zorgt.

Op basis van het bovenstaande hebben we de aanbeveling uit de ESVS richtlijn om in geval van TASC C en D laesies een gecoverde stent te overwegen, niet overgenomen.

Een belangrijk verschil in het behandelprotocol in de beide trials, is dat in DISCOVER bij alle patiënten een postoperatieve drukmeting werd verricht om het peroperatieve technische succes van de behandeling te controleren. Mocht er een resterende stenose gevonden worden, dan werd deze direct aanvullend behandeld. Wat ook opvalt is dat in COBEST meer TASC C en D laesies behandeld zijn, terwijl het aantal aanvullende ingrepen (PTA/stenting van andere segmenten, liesdesobstructie, etc.) juist lager is dan in DISCOVER. Het lijkt er derhalve op dat een zorgvuldige behandeling van de arteria iliaca communis (AIC) (zoals het protocol in DISCOVER) middels een niet gecoverde stent leidt tot een technisch succes vergelijkbaar met een behandeling middels gecoverde stents. Op de (middel-)lang termijn lijkt een gecoverde stent niet te resulteren in een betere patency.

Er zijn echter iliacale afwijkingen waarbij een gecoverde stent wel voordelen kan hebben. Is er sprake van een sterk gecalcificeerde iliacale stenose of occlusie, dan is er een verhoogd risico op een ruptuur. Bij patiënten met dergelijke afwijkingen kan het primair plaatsen van een gecoverde stent overwogen worden (Piazza, EJVES 2017). Ook zijn er aanwijzingen dat de optimale behandeling van een in-stent stenose in de AIC een gecoverde stent is (Bekken, EJVES 2023). Deze behandeling werd echter vergeleken met alleen PTA en niet met een behandeling middels niet-gecoverde stents.

Aorta-iliacale stenosen kunnen ook behandeld worden middels Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB). Bij deze behandeling wordt wel gebruik gemaakt van gecoverde stents, maar dit is bedoeld om een meer fysiologische geometrie te creëren. De CERAB-configuratie heeft een lagere radiaire mismatch dan kissing stents,

hetgeen zou moeten leiden tot minder flow veranderingen en trombusvorming. Dit valt echter buiten de scope van deze module.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- 5 Bij de endovasculaire behandeling van de arteria iliaca communis is de patiënt gebaat bij een optimaal klinisch succes met zo min mogelijk re-interventies. Bij de interpretatie van de literatuur lijkt er ten aanzien van het bovenstaande geen voordeel voor het standaard gebruik van een gecoverde stent. Ten aanzien van de belasting van de patiënt is de sheath maat bij gebruik van een gecoverde stent veelal net een maat groter dan bij gebruik van een
10 niet-gecoverde stent. Het gebruik van gecoverde stents zou derhalve kunnen leiden tot meer toegangscomplicaties (bloeding, occlusie, dissectie), al is dit niet aangetoond in de onderzochte studies.

Kosten (middelenbeslag)

- 15 De kosten van een gecoverde stent variëren sterk tussen de verschillende firma's. De gebruikte gecoverde stent in de beide studies (Atrium V12, Getinge) is gemiddeld twee keer zo duur als een niet gecoverde stent. Aangezien er geen aanwijzingen zijn, dat gecoverde stents leiden tot een betere patency of minder re-interventies, lijkt het gerechtvaardigd om
20 bij voorkeur de goedkopere optie, de niet-gecoverde stent, te gebruiken bij de endovasculaire behandeling van de arteria iliaca communis.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 25 Zowel gebruik van gecoverde als niet-gecoverde stents zijn standaard technieken voor endovasculaire specialisten. Behoudens enig verschil in sheath maten is er voor de patiënt geen verschil tussen de beide behandelingen. Zowel gecoverde als niet-gecoverde stents zijn in alle soorten en maten beschikbaar voor patiënten die behandeld worden in een ziekenhuis waar endovasculaire behandelingen plaatsvinden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 30 Op basis van de hogere kosten en onvoldoende aanwijzingen voor een betere patency na gebruik van een gecoverde stent is er geen indicatie voor het routinematig gebruik van gecoverde stents bij de behandeling van de AIC.

- 35 Standaard gebruik van gecoverde stents bij de behandeling van geïsoleerde AIC-letsels is op dit moment niet geïndiceerd.

Aanbeveling(en)

Kies bij de endovasculaire behandeling van de AIC, indien een stent geïndiceerd is, bij voorkeur een bare metal stent.

Overweeg een gecoverde stent bij de endovasculaire behandeling van een sterk verkalkte AIC-stenose of occlusie, of bij behandeling van een in-stent stenose van de AIC.

Literatuur

- 40 Bekken JA, Vroegindewey D, Vos JA, de Vries JPM, Lardenoije JWHP, Petri BJ, Pierie MEN, van Weel V, Teijink JAW, Fioule B. Editor's Choice - Two Year Results of the Randomised DISCOVER Trial Comparing Covered Versus Bare Metal Stents in the Common Iliac Artery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Mar;65(3):359-368. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.11.008. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36336284.
- 45 Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, Temple SE, Vijayan V, Jackson M, Burrows SA; Covered Versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) Co-investigators. A comparison of

covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. 2011 Dec;54(6):1561-70. doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.097. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21906903.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	<1 jaar	Bare metal stents zijn goedkoper dan gecoverde stents, waardoor enige afname in de kosten zou kunnen optreden.	Beide strategieën zijn al geïmplementeerd in de verschillende ziekenhuizen.	Geen	Deze module/richtlijn delen met de wetenschappelijke verenigingen.	Richtlijncommissie, NVVV en NVIR.	
2 ^e	Idem	Andersom 1.	Idem	Idem	Idem	Idem	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 5: Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB)

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de waarde van CERAB-behandeling bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden?

Introduction (English)

Open surgical aorto-bifemoral bypass surgery is the classic treatment for aorto-iliac occlusive disease (AIOD). Its advantages are good long-term patency and good clinical improvement.

- 10 The disadvantages are a longer hospital stay, recovery period and increased operative risk. This open surgical technique is not suitable for all patients, due to, for example, advanced age and comorbidities.

- 15 Endovascular treatment of AIOD has evolved tremendously. It is a less invasive surgery that uses covered stents to restore blood circulation. The advantages of this method are shorter operation time, shorter hospital stay, faster recovery and lower perioperative risk. Here, classically, the kissing stent technique was always used, however, this approach does not offer a solution for all situations. The CERAB (Covered Endovascular Reconstruction of Aortic Bifurcation) is a further development of the kissing stent technique, in which a stent is also placed in the distal aorta. Here, lesions in the distal aorta can also be adequately treated.

- 20 The geometry of a CERAB and its influence on flow appear to be better than kissing stents (Reijnen, 2020; Sharafuddin, 2008). Also, a CERAB gives more flexibility with regard to chimney grafts for preserving lateral branches. The choice between CERAB and open surgery depends on several factors, including patient anatomy, life expectancy, cost, availability of techniques, and patient and physician preference. There is still insufficient evidence on the long-term effects and cost-effectiveness of CERAB compared with open surgery.

Search and select

- 30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of covered endovascular reconstruction of aortic bifurcation (CERAB) in comparison with open bypass surgery in patients with aorto-iliac occlusive disease?

P: patients with aorto-iliac occlusive disease.

I: covered endovascular reconstruction of aortic bifurcation (CERAB).

- 35 C: open bypass surgery.

O: primary patency, secondary patency, clinically driven target lesion revascularization (CD-TLR), amputation, mortality, reintervention, complications.

Relevant outcome measures

- 40 The guideline development group considered patency and CD-TLR as critical outcome measures for decision making; and amputation, mortality, reintervention and complications as important outcome measures for decision making.

- 45 The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but followed the definitions used in the studies.

The working group defined 25% as a minimal clinically (patient) important difference for all dichotomous outcomes (relative risk ≤ 0.80 or ≥ 1.25).

Search and select (Methods)

The databases Embase.com and Ovid/Medline were searched with relevant search terms until March 5, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 663 hits. Studies were selected based on the following criteria: prospective or retrospective studies comparing CERAB with open bypass surgery in patients with aorto-iliac occlusive disease. Eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included for the analysis.

10

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

15 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de gunstige en ongunstige effecten van *Covered Endovascular Reconstruction of Aortic Bifurcation* (CERAB) ten opzichte van open chirurgische aortobifemorale bypasschirurgie bij patiënten met *aorta-iliac occlusive disease* (AOID). Er zijn geen vergelijkende studies gevonden. De literatuur kan hiermee geen richting geven aan de besluitvorming. Hier ligt een kennisvraag.

20

Salem (2021) voerde een meta-analyse uit om de verschillende behandelingen van AIOD te vergelijken. Op basis van voornamelijk retrospectieve case series en cohortonderzoeken werd geconcludeerd dat CERAB en standaard endovasculaire behandelingen minder morbiditeit en mortaliteit geven op 30 dagen dan chirurgie, maar dat primary patency bij endovasculair technieken minder goed is dan bij chirurgie. Er werden geen directe vergelijkingen gemaakt met CERAB in de geïncludeerde studies.

25

Rouwenhorst (2023) voerde een single center cohortstudie uit waarbij er een hoog technisch resultaat wordt beschreven met een goede primary, primary-assisted en secondary patency. Tevens is de CD-TLR laag en is er na vijf jaar een persisterend klinisch effect waarbij er in 97.8% van de patiënten een verlaging van de Rutherford-classificatie is.

30

Semaan (2024) voerde een retrospectieve matched cohortstudie uit in 4225 patiënten van wie 3944 bypasschirurgie hebben ondergaan en 281 patiënten een CERAB. Hieruit bleek dat patiënten die een CERAB ondergaan een significant kortere opname duur hebben en significant minder pulmonale, renale en cardiale complicaties. Er werd geen verschil gezien in de patency rates na één jaar, echter waren er in de CERAB-groep wel significant meer re-interventies.

35

Ondanks het gebrek aan goede vergelijkende studies, is het aannemelijk dat CERAB een zinvol, duurzaam en minder invasief alternatief is in vergelijking met bypasschirurgie.

40

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij de behandeling van AOID is de patiënt gebaat bij een optimaal en langdurig klinisch succes met zo min mogelijk re-interventies en morbiditeit. Bij de interpretatie van de literatuur lijkt CERAB een minder invasief alternatief dan chirurgie, met goede resultaten op de middellange en lange termijn. Hierbij kan het voor patiënten belangrijk zijn dat de opnameduur korter is en zij waarschijnlijk ook sneller zullen revalideren.

45

50

Kosten (middelenbeslag)

- 5 Voor zover zijn er geen gelijkende studies bekend waarbij is gekeken naar het verschil in kosten tussen de procedures. Het feit dat CERAB een minder invasief alternatief is met kortere opnameduur en minder complicaties, maakt zeer waarschijnlijk dat de initiële operatie goedkoper zal zijn, echter zijn er in het traject daarna wel meer re-interventies nodig, welke ook kosten met zich mee zullen brengen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 10 Beide technieken worden al aangeboden in vasculaire centra waarbij er voldoende geschoolde chirurgische en endovasculaire specialisten zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 15 Op basis van de lagere morbiditeit met vergelijkbare klinische resultaten op de middellange en lange termijn, lijkt CERAB een goed alternatief voor de behandeling van AOID, zeker bij patiënten met een hoog risico op postoperatieve complicaties.

Aanbeveling(en)

Overweeg bij patiënten met uitgebreide aorta-iliacale occlusieve ziekte een CERAB.

Overweeg bij patiënten met uitgebreide aorto-iliacale occlusieve ziekte met een laag risico op postoperatieve complicaties en een hoge levensverwachting bypasschirurgie.

Literatuur

- 20 Reijnen MM. Update on covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation. *Vascular*. 2020 Jun;28(3):225-232. doi: 10.1177/1708538119896197. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31896301.
- Rouwenhorst KB, Abdelbaqy OMA, van der Veen D, van Rijswijk RE, Holewijn S, Reijnen MMPJ. Long-Term Outcomes of the Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB) Technique in Patients With Aorto-Iliac Occlusive Disease. *J Endovasc Ther*. 2023 Apr 28:15266028231166539. doi: 10.1177/15266028231166539. Epub ahead of print. PMID: 37114939.
- 25 Salem M, Hosny MS, Francia F, Sallam M, Saratzis A, Saha P, Patel S, Abisi S, Zayed H. Management of Extensive Aorto-Iliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 9319 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021 Oct;44(10):1518-1535. doi: 10.1007/s00270-021-02785-6. Epub 2021 Mar 3. PMID: 34279686.
- 30 Sharafuddin MJ, Hoballah JJ, Kresowik TF, Sharp WJ, Golzarian J, Sun S, Corson JD. Long-term outcome following stent reconstruction of the aortic bifurcation and the role of geometric determinants. *Ann Vasc Surg*. 2008 May-Jun;22(3):346-57. doi: 10.1016/j.avsg.2007.12.013. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411026.
- 35 Semaan DB, Habib SG, Abdul-Malak OM, Siracuse JJ, Madigan MC, Salem KM, Chaer RA, Eslami MH. Aortobifemoral bypass vs covered endovascular reconstruction of aortic bifurcation. *J Vasc Surg*. 2024 Aug;80(2):459-465.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2024.03.437. Epub 2024 Mar 31. PMID: 38565344.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Overweeg bij patiënten met uitgebreide aorto-iliacale occlusieve ziekte een CERAB.	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke verenigingen.	
Overweeg bij patiënten met een laag risico op postoperatieve complicaties en een hoge levensverwachting bypasschirurgie.	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke verenigingen.	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 6: Femoro-popliteaal: Gecoate ballonnen en stents

Uitgangsvraag

Wat is de optimale endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject?

5

Introduction (English)

Endovascular treatment of patients with peripheral arterial disease has increased dramatically in recent decades due to improved techniques and increased expertise. The major advantage of endovascular treatment is its minimally invasive nature, however, the disadvantage is its limited patency compared to surgical revascularisation. To improve the patency of endovascular treatment, several technical developments have become available, such as the use of stents and coating balloons and stents with antiproliferative drugs. Balloons and stents are coated with, for example, Paclitaxel or Sirolimus to reduce the risk of intima hyperplasia and restenosis. Especially in the femoro-popliteal and infragenicular pathways, there is a lot of experience with coated endovascular balloons and stents.

15

Translated with DeepL.com (free version)

De behandeling van stenoserend en occluderend vaatlijden is geïndiceerd bij patiënten die zich presenteren met kritieke ischemie (Chronic Limb Threatening Ischemia; CLTI). Ook patiënten met claudicatio intermittens (CI), die onvoldoende reageren op een behandeling middels gesuperviseerde looptraining komen in aanmerking voor een endovasculaire revascularisatie.

20

De behandeling van patiënten met CI is gericht op verbeteren van de loopafstand. Patiënten met CLTI hebben vaak een of meerdere wonden aan de voet en het doel van de behandeling is dan ook het genezen van deze wonden. Behandeling van het infragenuale traject is in principe voorbehouden aan patiënten met CLTI.

25

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of treatment with a drug-coated balloon or stent compared with treatment with an uncoated balloon or stent, in patients with peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region?

30

P (Patients) = patients with peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region

35

I (Intervention) = drug-coated balloon/stent

C (Comparison) = uncoated balloon/stent

O (Outcomes) = patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, quality of life, wound healing, amputation, mortality

40

Relevant outcome measures

The guideline development group considered patency/restenosis and re-intervention based on symptomatic restenosis as critical outcome measures for decision making; and quality of life, amputation, wound healing and mortality as important outcome measures for decision making.

45

The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

The working group defined 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes (relative risk ≤ 0.80 or ≥ 1.25), and 10% of the maximum score for quality of life scores.

5 Search and select (Methods)

On the 10th of August, relevant search terms were used to search for systematic reviews, RCT and observational studies about the optimal treatment for patients with infragenicular/infrapopliteal arterial occlusive disease in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 475 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) randomized controlled trials in (2) patients with peripheral arterial disease in either the femoro-popliteal or the crural region, in which (3) drug-coated balloons or stents were compared with uncoated balloons or stents. Twenty-six publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and eight studies were included.

Results

One systematic review and seven randomized trials were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of the literature

Description of studies

25 Table 1 outlines the main study characteristics.

Koeckerling (2023) performed a systematic review and meta-analysis to compare efficacy and safety outcomes for balloon angioplasty, bare-metal stents, drug-coated balloons, drug-eluting stents, covered stents, and atherectomy. Inclusion criteria were: -Randomized trials with active controls, comparing efficacy or safety endpoints between two or more of the following device-based interventions: BA, DCB, DES, BMS, covered stents with atherectomy, reporting exact proportions of participants with aortoiliac and femoropopliteal disease, primarily investigated de novo atherosclerotic lesions, proportion of study participants with IC exceeded 70% or estimates for IC patients were provided separately. Trials examining isolated infrapopliteal artery disease were excluded. The following databases were searched from inception through November 2021: EMBASE, MEDLINE, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Google Scholar. In total, 51 randomized controlled trials were included in the systematic review, but only 20 randomized controlled trials were included in this analysis. The follow-up duration differed between the included RCTs. Studies were categorized into short-term follow-up (up to 1 year), mid-term follow-up (1-2 years), and long-term follow-up (more than 2 years). The following relevant outcome measures were reported by the systematic review: primary patency, target-lesion revascularization, amputation, and mortality.

45 **Fransson (2023)** performed a prospective, single centre, randomized controlled trial to compare drug eluting stent implantation with bare metal stent implantation in a subgroup of chronic limb threatening ischemia patients with lesions in the superficial femoral artery and the P1-P2 portion of the popliteal artery. Patients with CLTI and lesions in the SFA and first part of PA, with a target vessel diameter of 4-8 mm and at least one crucial artery patent to the foot were eligible for trial participation. Exclusion criteria were age below 18 years, ongoing or planned pregnancy, and patient unwillingness to participate. In total, 49 patients

were eligible and were randomized to receive intervention or control. The intervention group (n=27) received Zilver Flex drug eluting stents. The control group (n=22) received Zilver Flex bare metal stents. The duration of the follow-up was 24 months (mortality records were monitored up to 5 years). The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, amputation, and mortality.

Gouëffic (2022) performed a prospective, multicenter, randomized controlled trial to evaluate the patency of the Eluvia drug eluting stent, a polymer-coated paclitaxel-eluting stent, compared with bare metal stents for the treatment of femoropopliteal artery lesions. Patients with presentation with Rutherford class 2, 3 or 4 symptomatology, lesions in the native SFA or proximal popliteal artery with stenosis $\geq 70\%$ by visual angiographic assessment, vessel diameter of 4-6 mm, and total lesion length of 30-120 mm were eligible for inclusion. The exclusion criteria were dialysis treatment; target lesion or vessel previously treated with a drug-coated balloon within the prior 12 months or previously stented; prior SFA or proximal popliteal artery surgery in target limb; heavy calcification; and intraprocedural use of atherectomy, laser, or other debulking devices. In total, 775 patients were eligible and were randomized to receive intervention or control. The intervention group (n=508) received drug eluting stents. The control group (n=267) received bare metal stents. The duration of the follow-up was 12 months. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, quality of life, amputation, and mortality.

Hausegger (2024) performed a follow-up study of a prospective randomized controlled trial to evaluate long-term patient safety and treatment efficacy. Previous patients from the Freeway stent study with stenosis or occlusion in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery segment were eligible for inclusion. In total, 150 patients were included. The intervention group (n=76) received a nitinol stent plus freeway drug-eluting balloon. The control group (n=74) received a nitinol stent plus non-paclitaxel PTA. The follow-up duration was 5 years. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, amputation, and mortality.

Liao (2022) performed a prospective, single center randomized controlled trial to assess the efficacy of the Orchid drug-coated balloon for the treatment of femoropopliteal artery disease versus percutaneous transluminal angioplasty. Patients 18 to 85 years with de novo stenosis of at least 70% or occlusion lesions between 40 and 200mm long in the femoropopliteal artery, artery diameter at 4 to 8 mm, Rutherford category 2 to 5 in the target limb, and at least 1 non occluded vessel runoff to the foot were eligible for trial participation. Exclusion criteria were acute or subacute thrombus or aneurysm in the target vessel; the guidewire failed to cross the target lesion; severe flow-limiting dissections grade D) or residual stenosis $>70\%$ are generated after predilatation; serum creatinine >2.5 mg/dL; allergy to aspirin, heparin, clopidogrel, paclitaxel, or contrast agent; patients with bilateral lower limb lesions need to be treated at the same time; prior bypass surgery or stent implantation of the target vessel; planned amputation of the target limb; and life expectancy <1 years. In total, 60 patients were eligible and were randomized to receive intervention or control. The intervention group (n=30) received Orchid drug-coated balloon. The control group (n=30) received PTA. The duration of follow-up was 12 months. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, quality of life, amputation, and mortality.

5 **Lyden (2022)** performed a multicenter randomized controlled trial to examine safety and efficacy of the Stellarex drug-coated angioplasty balloon for the treatment of femoropopliteal disease. Inclusion and exclusion criteria were reported in the ILLUMENATE Pivotal trial. In total, 300 patients were included. The intervention group (n=200) received Stellarex drug-coated angioplasty balloon. The control group (n=100) received POBA. The follow-up duration was 4 years. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, amputation, and mortality.

10 **Ni (2022)** performed a prospective, multicenter randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of a novel ZENFlow carrier-free drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal artery occlusive disease. Patients 18–85 years of age, who had severe intermittent claudication or ischemic rest pain or minor tissue loss (Rutherford Clinical Category 3–5); with stenosis of 70–99% with lesion lengths ≤30 cm, or a complete occlusion with lengths of ≤10 cm involving the superficial femoral or popliteal arteries (or both) were eligible for trial participation. Exclusion criteria were acute thrombus in the target vessels severe renal or hepatic dysfunction; known contraindication or allergy to aspirin, clopidogrel, heparin, or paclitaxel; life expectancy <1 year; vessel stenosis or occlusion due to Buerger’s disease or autoimmune arteritis; pregnancy; and immunosuppressive agent therapy. In total, 192 patients were eligible and were randomized to receive intervention or control. The intervention group (n=93) received a drug-coated balloon with paclitaxel. The control group (n=99) received an uncoated balloon. The duration of the follow-up was 12 months. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, amputation, and mortality.

25 **Teichgräber (2022)** performed a prospective, multicenter randomized controlled trial to compare drug-coated balloon angioplasty with POBA in patients with femoropopliteal artery disease of Rutherford category 2-4. Patients of Rutherford category 2-4 and single femoropopliteal target lesions ≤15 cm were eligible for trial participation. In total, 171 patients were eligible and were randomized to receive intervention or control. The intervention group (n=85) received drug-coated balloon catheters, coated with paclitaxel. The control group (n=86) received uncoated balloon catheters. The duration of the follow-up was 5 years. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention based on symptomatic restenosis, amputation, and mortality.

Table 1. Study characteristics.

Study	Disease severity	Comparison	N (I/C)	Follow-up
Liao, 2022	Rutherford class 2-5	Orchid DCB vs. PTA	N=60 (30/30)	12 months
Lyden, 2022	NR	Stellarex drug-coated angioplasty balloon vs. POBA	N=300 (200/100)	4 years
Ni, 2022	Rutherford class 3-5	ZENFlow paclitaxel-coated balloon vs. uncoated balloon	N=192 (93/99)	12 months
Gouëffic, 2022	Rutherford class 2-5	Eluvia DES coated stent vs. BMS bare nitinol stent	N=775 (508/267)	12 months

Teichgräber, 2022	Rutherford class 2-5	Luminor 35 DCB catheter vs. uncoated balloon catheter	N=171 (85/86)	5 years
Fransson, 2023	Rutherford class median 5 (IQR 4-5)	Zilver Flex DES vs. Zilver Flex BMS	N=49 (27/22)	24 months (mortality 5 years)
Hausegger, 2024	NR	Nitinolstent plus FREEWAY drug-eluting balloon postdilatation vs. nitinolstent plus non-patclitaxel PTA	N=150 (76/74)	5 years
Koeckerling, 2023	NR	Drug-coated balloon angioplasty vs. conventional balloon angioplasty OR drug eluting stents vs. bare metal stents	20 studies with in total n=3769 patients	Different follow-up time (at least 1 year to up to more than 2 years).

Results

Drug-coated balloon angioplasty vs. conventional balloon angioplasty

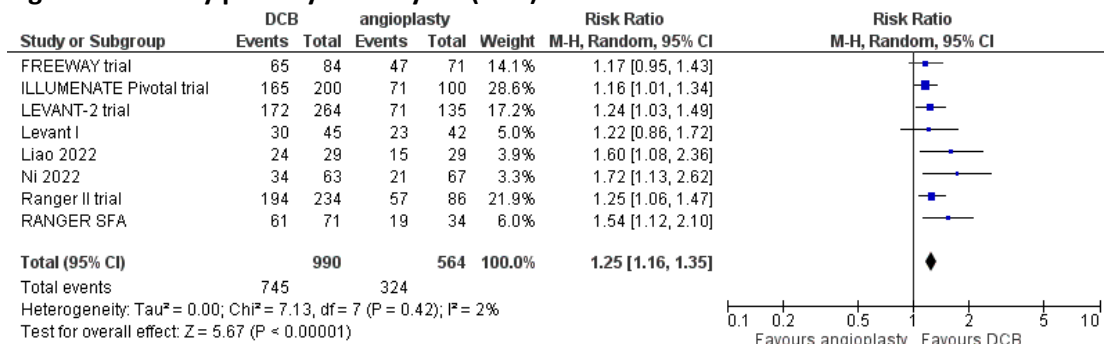
- 5 One systematic review and five studies reported the comparison drug-coated balloon angioplasty versus conventional balloon angioplasty (Hausegger, 2024; Koeckerling, 2023; Liao, 2022; Lyden, 2022; Ni, 2022; Teichgräber, 2022).

Primary patency (critical)

One year

- 10 Eight studies reported the outcome measure primary patency at one year (FREEWAY trial; ILLUMENATE Pivotal trial; Levant I; LEVANT-2 trial; Liao, 2022; Ni, 2022; RANGER SFA; Ranger II trial). In total, 745 of the 990 patients who received drug-coated balloon angioplasty had primary patency at 1 year, compared with 324 of the 564 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 1). The risk ratio was 1.25 (95% CI 1.16 to 1.35), in
15 favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 1. Primary patency at one year (DCB)

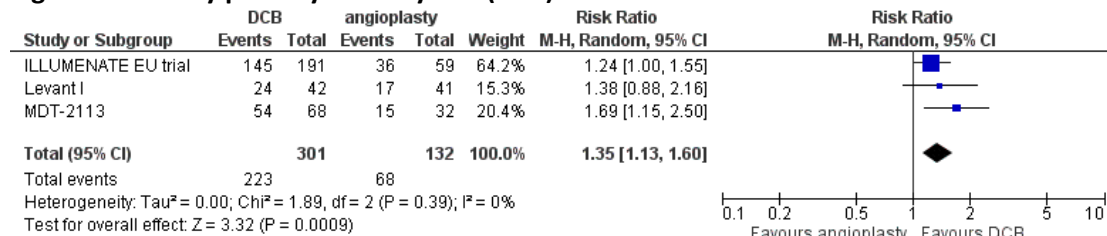


- 20 **Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.**

Two years

Three studies reported the outcome measure primary patency at two years (ILLUMENATE EU trial; Levant I; MDT-2113). In total, 223 of the 301 patients who received drug-coated balloon angioplasty had primary patency at two years, compared with 68 of the 132 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 2). The risk ratio was 1.35 (95% CI 1.13 to 1.60), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 2. Primary patency at two years (DCB)

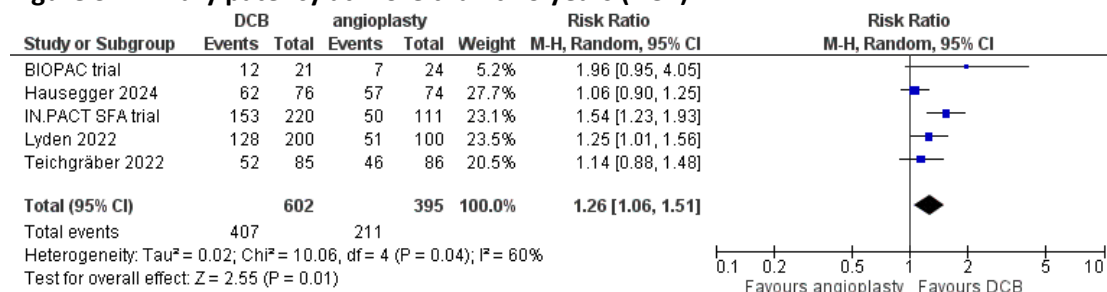


Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

More than two years

Five studies reported the outcome measure primary patency at more than two years (BIOPAC trial; Hausegger, 2024; IN.PACT SFA trial; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022). In total, 407 of the 602 patients who received drug-coated balloon angioplasty had primary patency at more than two years, compared with 211 of the 395 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 3). The risk ratio was 1.26 (95% CI 1.06 to 1.51), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 3. Primary patency at more than two years (DCB)



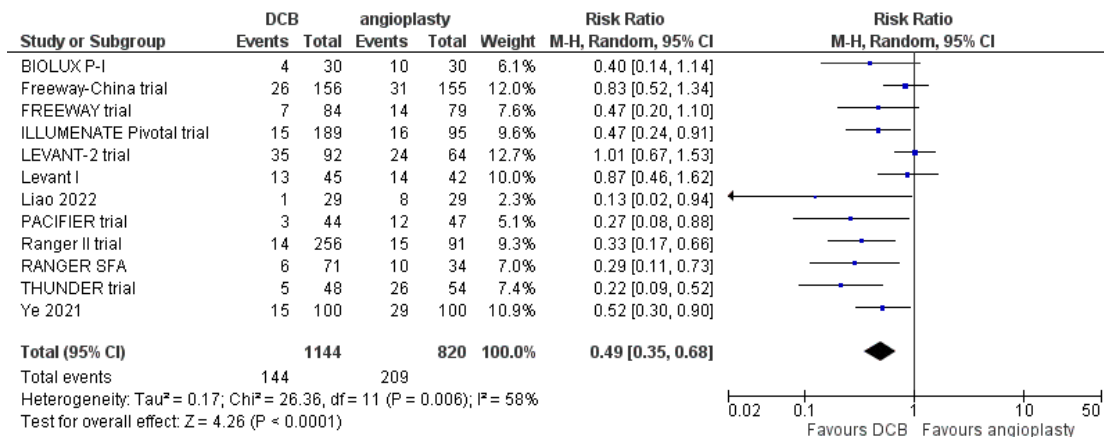
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Clinically driven target lesion revascularization (critical)

One year

Twelve studies reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at one year (BIOLUX P-I; FREEWAY trial; Freeway-China trial; ILLUMENATE Pivotal trial; Levant I; LEVANT-2 trial; Liao, 2022; PACIFIER trial; RANGER SFA; Ranger II trial; THUNDER trial; Ye, 2021). In total, 144 of the 1144 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent clinically driven target lesion revascularization at one year, compared with 209 of the 820 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 4). The risk ratio was 0.49 (95% CI 0.35 to 0.68), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 4. Clinically driven target lesion revascularization at one year (DCB)

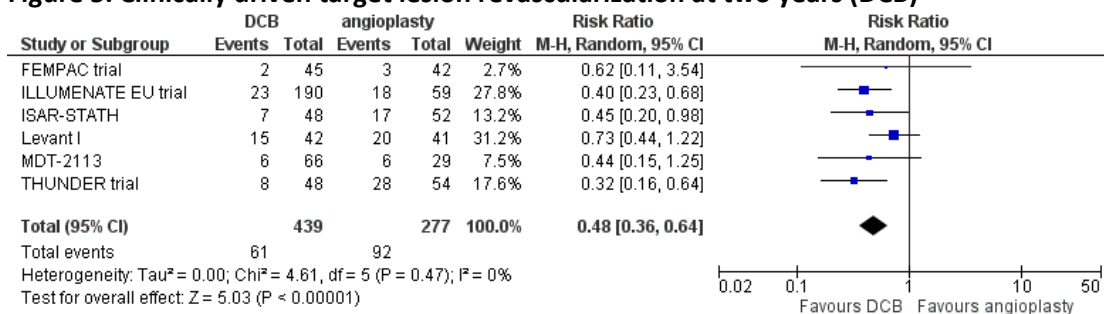


Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5 Two years

Six studies reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at two years (FEMPAC trial; ILLUMENATE EU trial; ISAR-STATH; Levant I; MDT-2113; THUNDER trial). In total, 61 of the 439 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent clinically driven target lesion revascularization at two years, compared with 92 of the 277 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 5). The risk ratio was 0.48 (95% CI 0.36 to 0.64), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 5. Clinically driven target lesion revascularization at two years (DCB)

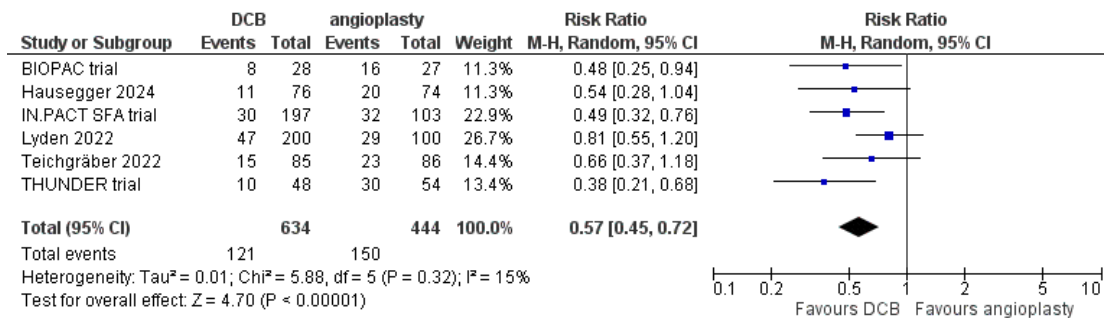


Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

More than two years

Six studies reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at more than two years (BIOPAC trial; Hausegger, 2024; IN.PACT SFA trial; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022; THUNDER trial). In total, 121 of the 634 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent clinically driven target lesion revascularization at more than two years, compared with 150 of the 444 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 6). The risk ratio was 0.57 (95% CI 0.45 to 0.72), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is considered clinically relevant.

Figure 6. Clinically driven target lesion revascularization at more than two years (DCB)



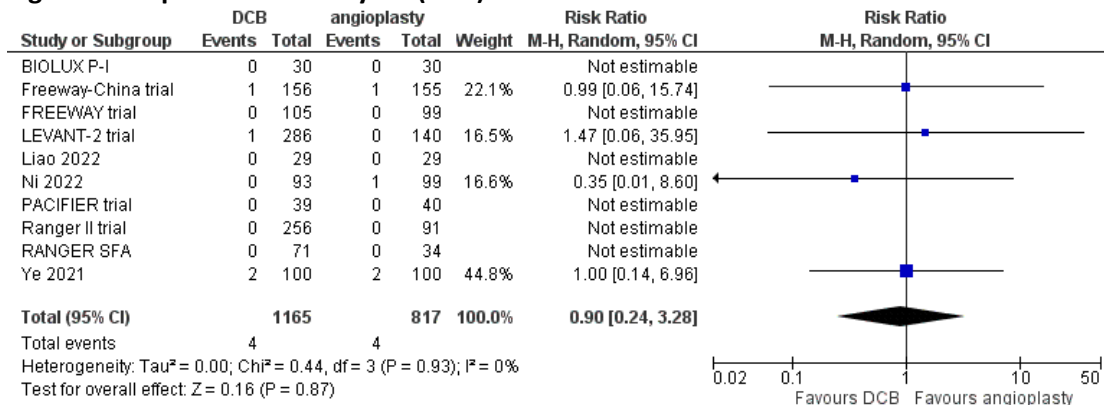
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5 **Amputation (important)**

One year

Ten studies reported the outcome measure amputation at one year (BIOLUX P-I; FREEWAY trial; Freeway-China trial; LEVANT-2 trial; Liao, 2022; Ni, 2022; PACIFIER trial; RANGER SFA; Ranger II trial; Ye, 2021). In total, 4 of the 1165 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent amputation at one year, compared with 4 of the 817 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 7). The risk ratio was 0.90 (95% CI 0.24 to 3.28), and the risk difference was 0.00 (95% CI -0.01 to 0.01) in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

15 **Figure 7. Amputation at one year (DCB)**



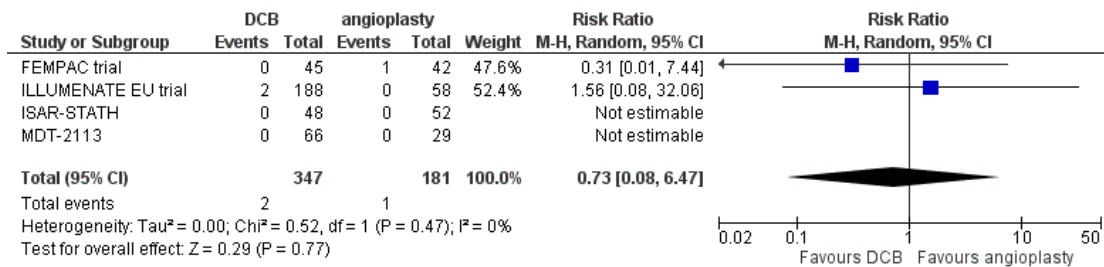
Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

20

Two years

Four studies reported the outcome measure amputation at two years (FEMPAC trial; ILLUMENATE EU trial; ISAR-STATH; MDT-2113). In total, 2 of the 347 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent amputation at two years, compared with 1 of the 181 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 8). The risk ratio was 0.73 (95% CI 0.08 to 6.47) and the risk difference was 0.00 (95% CI -0.02 to 0.02), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

30 **Figure 8. Amputation at two years (DCB)**

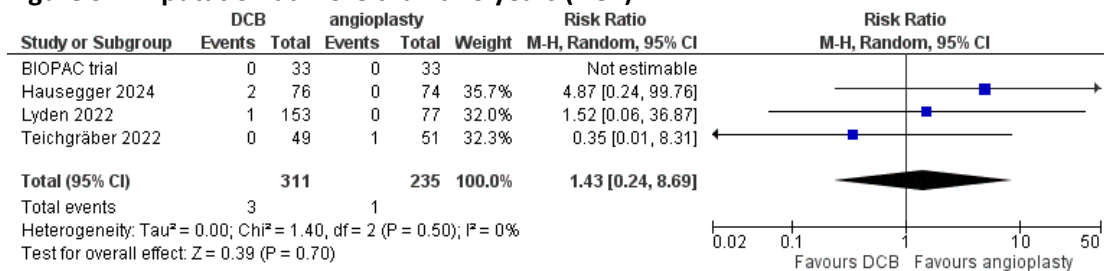


Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

5 More than two years

Four studies reported the outcome measure amputation at more than two years (BIOPAC trial; Hausegger, 2024; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022). In total, 3 of the 311 patients who received drug-coated balloon angioplasty underwent amputation at more than two years, compared with 1 of the 235 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 9). The risk ratio was 1.43 (95% CI 0.24 to 8.69) and the risk difference was 0.01 (95% CI -0.01 to 0.02), in favour of the patients who received conventional balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

Figure 9. Amputation at more than two years (DCB)



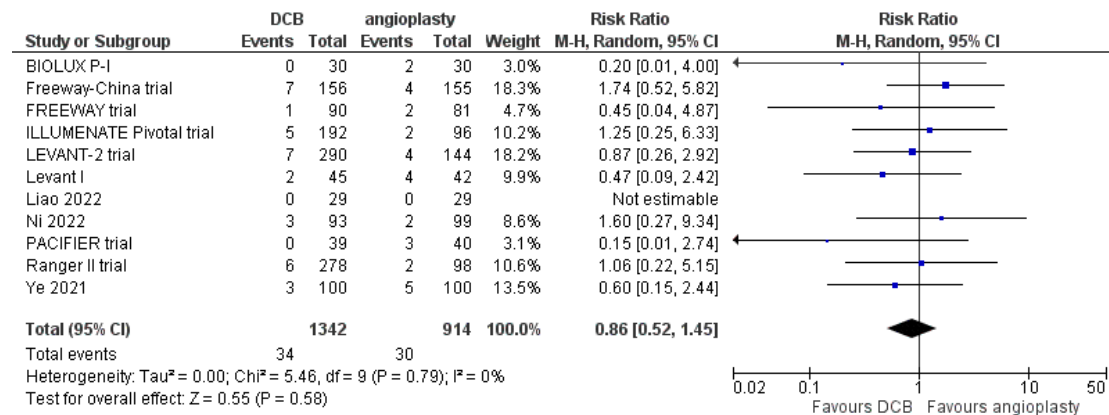
Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

Mortality (important)

20 One year

Eleven studies reported the outcome measure mortality at one year (BIOLUX P-I; FREEWAY trial; Freeway-China trial; ILLUMENATE Pivotal trial; Levant I; LEVANT-2 trial; Liao, 2022; Ni, 2022; PACIFIER trial; Ranger II trial; Ye, 2021). In total, 34 of the 1342 patients who received drug-coated balloon angioplasty had died at one year, compared with 30 of the 914 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 10). The risk ratio was 0.86 (95% CI 0.52 to 1.45), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

Figure 10. Mortality at one year (DCB)

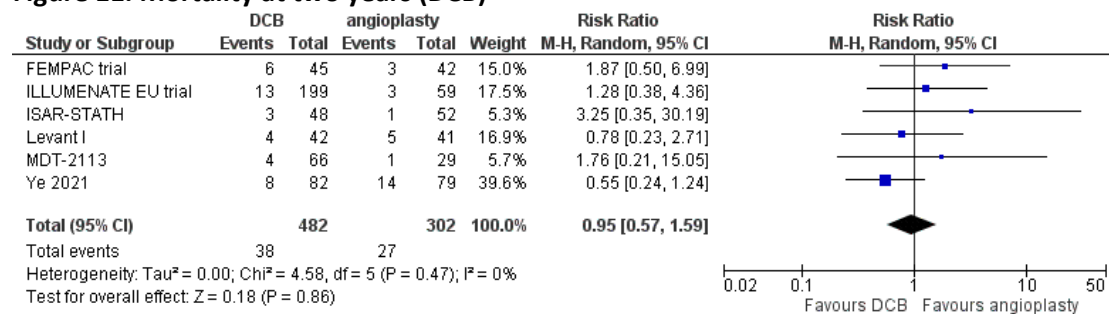


Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5 Two years

Six studies reported the outcome measure mortality at two years (FEMPAC trial; ILLUMENATE EU trial; ISAR-STATH; Levant I; MDT-2113; Ye, 2021). In total, 38 of the 482 patients who received drug-coated balloon angioplasty had died at two years, compared with 27 of the 302 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 11). The risk ratio was 0.95 (95% CI 0.57 to 1.59), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

Figure 11. Mortality at two years (DCB)

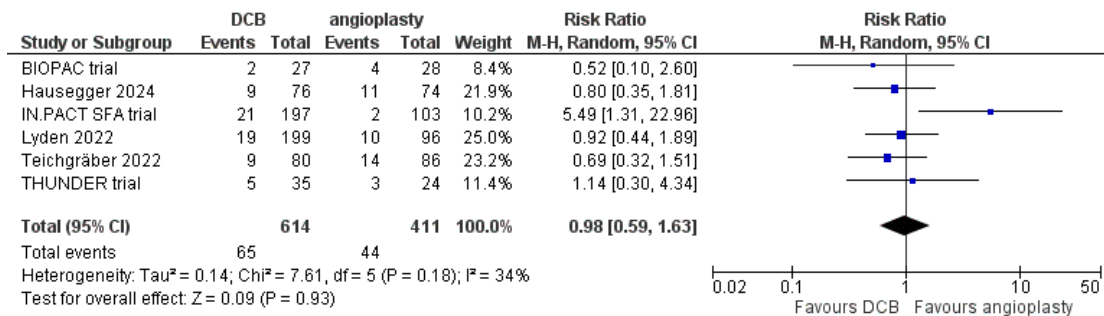


Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

20 More than two years

Six studies reported the outcome measure mortality at more than two years (BIOPAC trial; Hausegger, 2024; IN.PACT SFA trial; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022; THUNDER trial). In total, 65 of the 614 patients who received drug-coated balloon angioplasty had died at more than two years, compared with 44 of the 411 patients who received conventional balloon angioplasty (Figure 12). The risk ratio was 0.98 (95% CI 0.59 to 1.63), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.

Figure 12. Mortality at more than two years (DCB)



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5 *Wound healing (important)*

None of the included studies reported the outcome measure wound healing.

Quality of life (important)

One year

- 10 One study reported the outcome measure quality of life at one year (Liao, 2022). Quality of life was defined as change from baseline by EQ-5D index. The patients who received drug-coated balloon angioplasty (n=30) had a mean change of 0.092 (SD ± 0.142), compared with a mean change of 0.085 (SD ± 0.147) for the patients who received conventional balloon angioplasty (n=30). The mean difference was 0.007 (95% CI -0.07 to 0.08), in favour of the patients who received drug-coated balloon angioplasty. This difference is not considered clinically relevant.
- 15

Drug-eluting stents vs. bare-metal stents

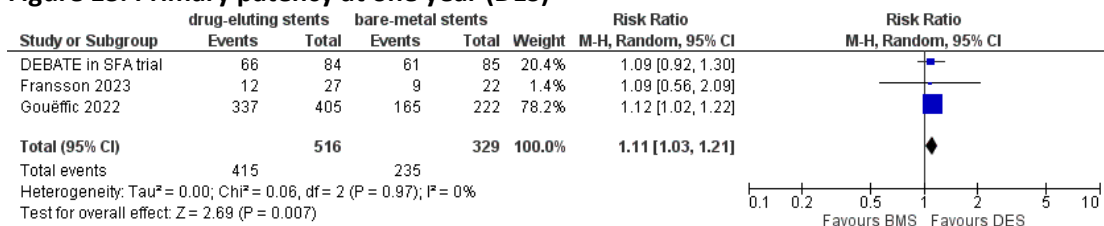
- 20 One systematic review and two studies reported the comparison drug-eluting stents versus bare-metal stents at different follow-up times (Fransson, 2023; Gouëffic, 2022; Koeckerling, 2023).

Primary patency (critical)

One year

- 25 Three studies reported the outcome measure primary patency at 1 year (DEBATE in SFA trial; Fransson, 2023; Gouëffic, 2022). In total, 415 of the 516 patients who received drug-eluting stents had primary patency at one year, compared with 235 of the 329 patients who received bare-metal stents (Figure 13). The risk ratio was 1.11 (95% CI 1.03 to 1.21), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is not considered clinically relevant.
- 30

Figure 13. Primary patency at one year (DES)



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

35

Two years

Two studies reported the outcome measure primary patency at two years (BATTLE trial; Fransson, 2023). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

5 BATTLE trial reported primary patency at two years. In total, 63 of the 85 patients (74.6%) who received drug-eluting stents had primary patency, compared with 68 of the 86 patients (78.8%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.94 (95% CI 0.79 to 1.11), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is not considered clinically relevant.

10 Fransson (2023) reported primary patency at 24 months. In total, 9 of the 27 patients (33%) who received drug-eluting stents had primary patency at two years, compared with 9 of the 22 patients (41%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.81 (95% CI 0.39 to 1.70), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is not considered clinically relevant.

15

More than two years

One study reported the outcome measure primary patency at more than two years (Zilver PTX trial). Since only one study reported the outcome measure, the results could not be pooled. In total, 38 of the 59 patients who received drug-eluting stents had primary patency at more than two years, compared with 12 of the 61 patients who received bare-metal stents. The risk ratio was 3.27 (95% CI 1.91 to 5.63), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is considered clinically relevant.

20

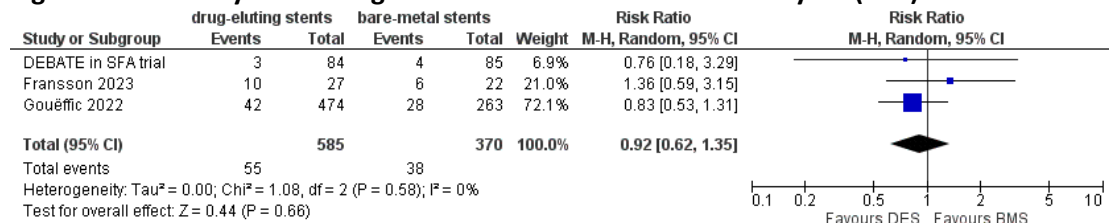
Clinically driven target lesion revascularization (critical)

25 One year

Three studies reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at one year (DEBATE in SFA trial; Fransson, 2023; Gouëffic, 2022). In total, 55 of the 585 patients who received drug-eluting stents underwent clinically driven target lesion revascularization at one year, compared with 38 of the 370 patients who received bare-metal stent (Figure 14). The risk ratio was 0.92 (95% CI 0.62 to 1.35), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is not considered clinically relevant.

30

Figure 14. Clinically driven target lesion revascularization at one year (DES)



35

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Two years

40 Two studies reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at two years (BATTLE trial; Fransson, 2023). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

BATTLE trial reported clinically driven target lesion revascularization at two years. In total, 12 of the 85 patients (14.4%) who received drug-eluting stents underwent clinically driven target lesion revascularization, compared with 11 of the 86 patients (12.4%) who received

45

bare-metal stents. The risk ratio was 1.10 (95% CI 0.52 to 2.36), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is not considered clinically relevant.

5 Fransson (2023) reported clinically driven target lesion revascularization at 24 months. In total, 11 of the 27 patients (41%) who received drug-eluting stents underwent clinically driven target lesion revascularization at two years, compared with 8 of the 22 patients (36%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 1.12 (95% CI 0.55 to 2.29), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is not considered clinically relevant.

10 More than two years

One study reported the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at more than two years (Zilver PTX trial). Since only one study reported the outcome measure, the results could not be pooled. In total, 9 of the 59 patients (16.1%) who received drug-eluting stents underwent clinically driven target lesion revascularization, compared with 17 of the 61 patients (28.0%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.55 (95% CI 0.27 to 1.13), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is considered clinically relevant.

Amputation

20 One year

Two studies reported the outcome measure amputation at one year (DEBATE in SFA trial; Gouëffic, 2022). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

25 DEBATE in SFA trial reported amputation at one year. In total, 0 of the 84 patients (0%) who received drug-eluting stents underwent amputation, compared with 0 of the 85 patients (0%) who received bare-metal stents. There was no difference between the two groups. Gouëffic (2022) reported amputation at one year. In total, 1 of the 474 patients (0.2%) who received drug-eluting stents underwent amputation, compared with 0 of the 263 patients (0%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 1.67 (95% CI 0.07 to 40.79), and the risk difference was 0.00 (95% CI -0.01 to 0.01), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is not considered clinically relevant.

Two years

35 Two studies reported the outcome measure amputation at two years (BATTLE trial; Fransson, 2023). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

40 BATTLE trial reported amputation at two years. In total, 0 of the 84 patients (0%) who received drug-eluting stents underwent amputation, compared with 0 of the 85 patients (0%) who received bare-metal stents. There was no difference between the two groups. Fransson (2023) reported amputation at 24 months. In total, 4 of the 27 patients (15%) who received drug-eluting stents underwent amputation, compared with 0 of the 22 patients (0%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 7.39 (95% CI 0.42 to 130.28), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is considered clinically relevant.

45

Mortality

One year

50 Two studies reported the outcome measure mortality at one year (DEBATE in SFA trial; Gouëffic, 2022). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

DEBATE in SFA trial reported mortality at one year. In total, 5 of the 84 patients (6.0%) who received drug-eluting stents had died at one year, compared with 1 of the 85 patients (1.2%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 5.06 (95% CI 0.60 to 42.39), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is considered clinically relevant.

5 Gouëffic (2022) reported all-cause mortality at one year. In total, 13 of the 474 patients (2.7%) who received drug-eluting stents had died at one year, compared with 3 of the 263 (1.1%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 2.40 (95% CI 0.69 to 8.36), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is considered clinically relevant.

10

Two years

Two studies reported the outcome measure mortality at two years (BATTLE trial; Fransson, 2023). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

15 BATTLE trial reported mortality at two years. In total, 5 of the 85 patients (6.4%) who received drug-eluting stents had died at two years, compared with 1 of the 86 patients (1.2%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 5.06 (95% CI 0.60 to 42.40), in favour of the patients who received bare-metal stents. This difference is considered clinically relevant.

20 Fransson (2023) reported at two years. In total, 3 of the 27 patients (11%) who received drug-eluting stents had died at two years, compared with 4 of the 22 patients (18%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.61 (95% CI 0.15 to 2.45), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is considered clinically relevant.

More than two years

25 Two studies reported the outcome measure mortality at more than two years (Fransson, 2023; Zilver PTX trial). Since only two studies reported the outcome measure, the results were not pooled.

30 Fransson (2023) reported mortality at five years. In total, 6 of the 27 patients (22%) who received drug-eluting stents had died at five years, compared with 5 of the 22 patients (23%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.98 (95% CI 0.34 to 2.78), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is not considered clinically relevant.

35 Zilver PTX trial reported mortality at five years. In total, 6 of the 59 patients (10.2%) who received drug-eluting stents had died at five years, compared with 10 of the 61 patients (16.9%) who received bare-metal stents. The risk ratio was 0.62 (95% CI 0.24 to 1.60), in favour of the patients who received drug-eluting stents. This difference is considered clinically relevant.

Wound healing

40 None of the studies reported the outcome measure wound healing.

Quality of life

One year

45 One study reported the outcome measure health-related quality of life (Gouëffic, 2022). Since only one study reported the outcome measure, the results could not be pooled. The patients who received drug-eluting stents (n=444) had a quality of life score of 0.9 (SD ± 0.2), compared with a quality of life score of 0.9 (SD ± 0.1) for the patients who received bare-metal stents (n=246). The mean difference was 0.0 (95% CI -0.02 to 0.02). There was no difference in quality of life between the groups.

50

Level of evidence

The level of evidence for all outcomes was based on randomized controlled trials and therefore started high.

Drug-coated balloon vs. balloon angioplasty

5 *Primary patency*

One year, two years, more than two years

10 The level of evidence regarding the outcome measure primary patency was downgraded by two levels to LOW due to study limitations (risk of bias because of unclear randomization process and missing outcome data, -1), and because the confidence interval exceeds the upper level for clinical relevance, indicating uncertainty of the reported effect size (imprecision, -1).

Clinically driven target lesion revascularization

One year, two years, more than two years

15 The level of evidence regarding the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at two years and at more than two years was downgraded by one level to MODERATE due to study limitations (risk of bias because of unclear randomization process, missing outcome data, and selection of reported results, -1).

20 *Amputation*

One year

25 The level of evidence regarding the outcome measure amputation at one year was downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

Two years, more than two years

30 The level of evidence regarding the outcome measure amputation at two or more than two years was downgraded by four levels to VERY LOW due to study limitations (risk of bias because of unclear randomization process and missing outcome data, -1), and due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

Mortality

35 One year, two years, more than two years

40 The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded by three levels to VERY LOW due to study limitations (risk of bias, because of missing outcome data, selection of reported results, and unclear randomization process, -1), and because the confidence interval exceeds both levels for clinical relevance, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

Wound healing

45 The level of evidence regarding the outcome measures wound healing could not be determined due to the absence of data.

Quality of life

One year

50 The level of evidence regarding the outcome measure quality of life at one year was downgraded by two levels to LOW due to a very small sample size (imprecision, -2).

Drug-eluting stents vs. bare metal stents

Primary patency

One year

5 The level of evidence regarding the outcome measure primary patency at one year was downgraded by one level to MODERATE due to study limitations (risk of bias, because of missing outcome data and unclear randomization process, -1).

Two years

10 The level of evidence regarding the outcome measure primary patency at two years was downgraded by one level to MODERATE due to a small sample size (imprecision, -1).

More than two years

15 The level of evidence regarding the outcome measure primary patency at more than two years was downgraded by two levels to LOW due to study limitations (risk of bias, because of deviations from intended interventions and missing outcome data, -1), and due to a small sample size (imprecision, -1).

Clinically driven target lesion revascularization

One year

20 The level of evidence regarding the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at one year was downgraded by three levels to VERY LOW due to study limitations (risk of bias, because of missing outcome data and unclear randomization process, -1), and because the confidence interval exceeds both levels for clinical relevance, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

Two years

25 The level of evidence regarding the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at two years was downgraded by two levels to LOW because the confidence interval exceeds both levels for clinical relevance, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

30

More than two years

35 The level of evidence regarding the outcome measure clinically driven target lesion revascularization at more than two years was downgraded by two levels to LOW due to study limitations (risk of bias, because of deviations from intended interventions and missing outcome data, -1), and because the confidence interval exceeds the lower level for clinical relevance, indicating uncertainty of the reported effect size (imprecision, -1).

Amputation

One year

40 The level of evidence regarding the outcome measure amputation at one year was downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

Two years

45 The level of evidence regarding the outcome measure amputation at two years was downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

50

Mortality

One year

5 The level of evidence regarding the outcome measure mortality at one year was downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

Two years

10 The level of evidence regarding the outcome measure mortality at two years was downgraded by three levels to VERY LOW because the confidence interval exceeds both levels for clinical relevance, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2), and due to conflicting results (inconsistency, -1).

More than two years

15 The level of evidence regarding the outcome measure mortality at more than two years was downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals and the limited number of events reported, indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -3).

Wound healing

20 The level of evidence regarding the outcome measures wound healing could not be determined due to the absence of data.

Quality of life

One year

25 The level of evidence regarding the outcome measure quality of life at one year was downgraded by one level to MODERATE due to study limitations (risk of bias, because of missing outcome data, -1).

Conclusions

30 **Drug-coated balloon angioplasty vs. conventional balloon angioplasty**

Primary patency (critical)

One year

Low GRADE	Drug-coated balloon angioplasty may increase primary patency when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023; Liao, 2022; Ni, 2022</i>
------------------	---

35 Two years

Low GRADE	Drug-coated balloon angioplasty may increase primary patency when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
------------------	---

More than two years

Low GRADE	Drug-coated balloon angioplasty may increase primary patency when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region.
------------------	---

Source: Hausegger, 2024; Koeckerling, 2023; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022

Clinically driven target lesion revascularization (critical)

One year

Moderate GRADE	Drug-coated balloon angioplasty likely reduces clinically driven target lesion revascularization when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023; Liao, 2022</i>
-----------------------	---

5 Two years

Moderate GRADE	Drug-coated balloon angioplasty likely reduces clinically driven target lesion revascularization when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

More than two years

Moderate GRADE	Drug-coated balloon angioplasty likely reduces clinically driven target lesion revascularization at more than two years when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Hausegger, 2024; Koeckerling, 2023; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022</i>
-----------------------	---

Amputation (important)

10 One year

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on amputation at one year when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023; Liao, 2022; Ni, 2022</i>
-----------------------	---

Two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on amputation at two years when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	--

More than two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on amputation at more than two years when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Hausegger, 2024; Koeckerling, 2023; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022</i>
-----------------------	---

Mortality (important)

One year

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on mortality at one year when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023; Liao, 2022; Ni, 2022</i>
-----------------------	--

5 Two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on mortality at two years when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

More than two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-coated balloon angioplasty on mortality at more than two years when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Hausegger, 2024; Koeckerling, 2023; Lyden, 2022; Teichgräber, 2022</i>
-----------------------	--

Wound healing (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of drug-coated balloon angioplasty on wound healing when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: -</i>
-----------------	---

10

Quality of life (important)

One year

Low GRADE	Drug-coated balloon angioplasty may result in little to no difference in quality of life when compared conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Liao, 2022</i>
------------------	---

Drug-eluting stents vs. bare-metal stents

15 *Primary patency (critical)*

One year

Moderate GRADE	Drug-eluting stents likely result in little to no difference in primary patency at one year when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Gouëffic, 2022; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

Two years

Moderate GRADE	Drug-eluting stents likely result in little to no difference in primary patency at two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	--

More than two years

Low GRADE	Drug-eluting stents may increase primary patency at more than two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
------------------	---

5 *Clinically driven target lesion revascularization (critical)*

One year

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-eluting stents on clinically driven target lesion revascularization at one year when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Gouëffic, 2022; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

Two years

Low GRADE	Drug-eluting stents may result in little to no difference in clinically driven target lesion revascularization at two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Koeckerling, 2023</i>
------------------	---

10 More than two years

Low GRADE	Drug-eluting stents may reduce clinically driven target lesion revascularization at more than two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Koeckerling, 2023</i>
------------------	---

Amputation (important)

One year

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-eluting stents on amputation at one year when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Gouëffic, 2022; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	--

15 Two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-eluting stents on amputation at two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

Mortality (important)

One year

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-eluting stents on mortality at one year when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Gouëffic, 2022; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	---

5 Two years, more than two years

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of drug-eluting stents on mortality at two years and more than two years when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Fransson, 2023; Koeckerling, 2023</i>
-----------------------	--

Wound healing (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of drug-coated balloon angioplasty on wound healing when compared with conventional balloon angioplasty in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: -</i>
-----------------	---

Quality of life (important)

10 One year

Moderate GRADE	Drug-eluting stents likely result in little to no difference in quality of life when compared with bare-metal stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease in the femoro-popliteal region. <i>Source: Gouëffic, 2022</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

15 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de voor- en nadelen van ballonnen en stents gecoat met een geneesmiddel vergeleken met niet-gecoate ballonnen of stents bij endovasculaire behandeling van patiënten met claudicatio intermittens en CLTI in het femoro-popliteale traject. Als cruciale uitkomstmaten werden patency/re-stenose en klinisch gedreven re-interventies gedefinieerd. Kwaliteit van leven, wondgenezing, amputatie en mortaliteit werden beschouwd als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

20 Er werd één systematische review en zeven gerandomiseerde trials gevonden. Angioplastiek met een gecoate ballon leek verbeteringen te geven in patency en het aantal re-interventies. Amputatie, mortaliteit en kwaliteit van leven konden geen richting geven aan de besluitvorming. De uitkomstmaat wondgenezing werd niet gerapporteerd in de studies. De

- beschreven studies hebben met name patiënten geïncludeerd met claudicatio intermittens klachten. In deze groep patiënten zien we dan ook nauwelijks wonden, amputaties en mortaliteit. Endovasculaire behandelingen met gecoate stents leek verbeteringen te geven in patency en het aantal re-interventies na langer dan 2 jaar en in mortaliteit tot 2 jaar. Er werd geen verbetering in kwaliteit van leven gevonden na behandeling met gecoate stents. De uitkomstmaat wondgenezing werd niet gerapporteerd in de studies. Op basis van de literatuur zou de voorkeur dus uitgaan naar gebruik van een gecoate ballon en een gecoate stent, ten opzichte van ongecoate ballon of stent.
- 10 Bij de behandeling van claudicatio intermittens zou men misschien wel moeten kiezen voor kwaliteit van leven als belangrijkste uitkomstmaat. Deze uitkomst is echter niet verschillend in de beschreven studies. De reden hiervoor is waarschijnlijk, dat patiënten met een symptomatische re-stenose voor het einde van de follow-up een re-interventie ondergaan. Dit is dan ook precies wat uit de analyse naar voren komt: de patiënten in beide groepen (gecoate ballonnen en stents vs. niet-gecoate ballonnen en stents) hebben aan het einde van de studie dezelfde kwaliteit van leven. Echter, om dit te bereiken ondergaan de patiënten die initieel behandeld zijn met niet-gecoate ballonnen en stents meer re-interventies vanwege een slechtere patency.
- 20 In 2018 publiceerde Katsanos een meta-analyse van alle op dat moment beschikbare randomised controlled trials over de behandeling met Paclitaxel gecoate ballonnen en stents. (Katsanos, JAHA 2018). De conclusie was dat Paclitaxel gecoate ballonnen en stents op de lange termijn leidde tot meer mortaliteit. Ondanks uitgebreide analyses kon geen goede verklaring voor deze uitkomst gegeven worden. Deze publicatie leidde tot een advies van de Food and Drug Administration (FDA) om de Paclitaxel gecoate ballonnen en stents niet meer te gebruiken. Mocht een behandelaar deze devices toch willen gebruiken, dan moesten de patiënten goed geïnformeerd worden over het verhoogde risico op mortaliteit op de lange termijn. Nadien is er extra data beschikbaar gekomen, waaronder extra follow-up van de bestaande studies, extra informatie over de vitale status van patiënten in de bestaande studies, maar ook nieuwe data van nieuwe studies. De FDA heeft naar aanleiding van hernieuwde analyses besloten, dat er geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op mortaliteit na behandeling met gecoate ballonnen en stents. Dit statement werd op 11 juli 2023 gepubliceerd en overgenomen door de Europese verenigingen voor interventieradiologie (CIRSE) en vaatchirurgie (ESVS). (<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-paclitaxel-coated-devices-treat-peripheral-arterial-disease-unlikely-increase-risk-mortality>).
- 40 Zowel gecoate ballonnen als stents resulteren na behandeling van het femoro-popliteale traject in een betere patency en minder re-interventies. Echter, of gecoate ballonnen dan wel stents betere resultaten geven na behandeling van het femoro-popliteale traject is nog onduidelijk. De BASIL-3 trial, de SWEDEPAD 1 en 2 trials en de FOREST-trial gaan hier meer duidelijkheid over geven.
- Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
- 45 Voor patiënten is het van belang zo min mogelijk re-interventies te ondergaan. Zij zijn derhalve gebaat bij een goede patency en minder re-interventies. Derhalve heeft een primaire endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject middels een gecoate ballon of stent de voorkeur.
- 50

Kosten (middelenbeslag)

5 Gecoate ballonnen en stents zijn duur (400-1000 euro). Echter, het gebruik van deze producten leidt tot een betere patency en dientengevolge minder re-interventies. De kosten worden op die manier (deels) weer terugverdiend en derhalve lijkt het gebruik van deze dure producten goed te verdedigen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

10 Gecoate ballonnen en stents worden in de meeste ziekenhuizen al jaren gebruikt als standaardbehandeling voor het femoro-popliteale traject. Het is wel van belang te benoemen dat bij gebruik van gecoate ballonnen en stents voldoende kennis van het behandelprotocol moet zijn. Zaken als predilatatie, geographic miss en atherectomy van sommige trajecten dragen bij aan de beschreven resultaten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 Gecoate ballonnen en stents zijn bij de endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject geassocieerd met een betere patency en aantal re-interventies dan niet-gecoate ballonnen en stents. De literatuur is redelijk eenduidig ten aanzien van deze conclusie.

Aanbeveling(en)

20 Gebruik gecoate ballonnen of stents voor de primaire endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject.

Literatuur

- 25 Fransson T, Gottsäter A, Abdulrasak M, Malina M, Resch T. Randomized clinical Trial Comparing drug Eluting Stent Zilver PTX® Versus Bare Metal Stent Zilver Flex® for Treatment of Lesions in Femoral and Popliteal Arteries in Chronic Limb Threatening Ischemia. *Vasc endovascular Surg.* 2023 Oct;57(7):706-716. doi: 10.1177/15385744231171746. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37085152.
- 30 Gouëffic Y, Torsello G, Zeller T, Esposito G, Vermassen F, Hausegger KA, Tepe G, Thieme M, Gschwandtner M, Kahlberg A, Schindewolf M, Sapoval M, Diaz-Cartelle J, Stavroulakis K; EMINENT Investigators. Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. *Circulation.* 2022 Nov 22;146(21):1564-1576. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059606. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36254728.
- 35 Hausegger K, Kurre W, Schröder H, Dambach J, Stahnke S, Loewe C, Schürmann K, Fischbach R, Textor J, Schäfer S, Müller-Hülsbeck S. Long-Term Follow-up and Mortality Rate of Patients of the Randomized Freeway Stent Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2024 Feb;47(2):186-193. doi: 10.1007/s00270-023-03646-0. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273128; PMCID: PMC10844456.
- 40 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. PMID: 30561254; PMCID: PMC6405619.
- 45 Koeckerling D, Raguindin PF, Kastrati L, Bernhard S, Barker J, Quiroga Centeno AC, Raeisi-Dehkordi H, Khatami F, Niehot C, Lejay A, Szeberin Z, Behrendt CA, Nordanstig J, Muka T, Baumgartner I. Endovascular revascularization strategies for aortoiliac and femoropopliteal artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023 Mar 14;44(11):935-950. doi: 10.1093/eurheartj/ehac722. PMID: 36721954; PMCID: PMC10011342.

- Liao CJ, Song SH, Li T, Zhang YZAW. Orchid drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: 12-month result of the randomized controlled trial. *Vascular*. 2022 Jun;30(3):448-454. doi: 10.1177/17085381211013968. Epub 2021 May 22. PMID: 34024196.
- 5 Lyden SP, Faries PL, Niazi KAK, Sachar R, Jain A, Brodmann M, Werner M, Sood A, Krishnan P. No Mortality Signal With Stellarex Low-Dose Paclitaxel DCB: ILLUMENATE Pivotal 4-Year Outcomes. *J Endovasc Ther*. 2022 Dec;29(6):929-936. doi: 10.1177/15266028211068769. Epub 2022 Jan 8. PMID: 35000470.
- 10 Ni L, Ye W, Zhang L, Jin X, Shu C, Jiang JS, Yang M, Wu DM, Li M, Yu GF, Yang J, Huang JH, Wang XB, Li XQ, Jiang WL, Wu ZQ, Liu CW. A Multicenter Randomized Trial Assessing ZENFlow Carrier-Free Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Artery Lesions. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 15;9:821672. doi: 10.3389/fcvm.2022.821672. PMID: 35391838; PMCID: PMC8982076.
- 15 Teichgräber U, Lehmann T, Ingwersen M, Aschenbach R, Zeller T, Brechtel K, Blessing E, Lichtenberg M, von Flotow P, Heilmeier B, Sixt S, Brucks S, Erbel C, Beschorner U, Werk M, Rimbau V, Wienke A, Klumb C, Thieme M, Scheinert D. Long-Term Effectiveness and Safety of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty : 5-Year Results of the Randomized Controlled EffPac Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Dec;45(12):1774-1783. doi: 10.1007/s00270-022-03265-1. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36088609; PMCID: PMC9705448.
- 20

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar (Gecoate ballonnen en stents worden in de meeste ziekenhuizen al jaren gebruikt als standaardbehandeling voor het femoropopliteale traject.)	Gecoate ballonnen en stents zijn duur (400-1000 euro). Echter, het gebruik van deze producten leidt tot een betere patency en dientengevolge minder re-interventies. De kosten worden op die manier (deels) weer terugverdiend en derhalve lijkt het gebruik van	Het is van belang dat bij gebruik van gecoate ballonnen en stents voldoende kennis van het behandelprotocol aanwezig is. Zaken als predilatatie, geographic miss en atherectomie van sommige trajecten dragen bij aan de beschreven resultaten.	Voldoende kennis van de uit te voeren procedure.	Communiceren van deze aanbeveling met de wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	Wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	

		deze dure producten goed te verdedigen.					
--	--	---	--	--	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 7: Femoro-popliteaal: Endovasculaire behandeling versus bypasschirurgie

Introduction (English)

5 In patients with peripheral arterial disease and particularly claudication complaints, it is unclear whether endovascular treatment is superior to optimal medication with supervised gait therapy in the long term. Invasive treatments in respect of claudication complaints are effective in the short term, however, complementary value is disappointing in the long term. For critical limb ischaemia (chronic limb-threatening ischaemia; CLTI), re-vascularisation is indicated to prevent major amputation. However, this is a vulnerable group of patients, many of whom are elderly and have extensive co-morbidities. Patients with critical ischaemia therefore have an increased risk of amputation and mortality. It remains a dilemma in many patients whether they can cope with bypass surgery or would benefit more from endovascular treatment.

15

PICO 1: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia

Uitgangsvraag

20 Wat is de waarde van een endovasculaire behandeling bij patiënten met kritieke ischemie?

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of endovascular treatment with a PTA with or without stenting compared with a surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia?

25

P: Patients with chronic limb-threatening ischemia.

I: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty.

C: Surgical bypass.

30 O: Major amputation, reintervention, mortality, patency, technical success, quality of life, wound healing

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered major amputation, reintervention, and mortality as critical outcomes for decision making and patency, technical success, quality of life, and wound healing as important outcomes for decision making for the comparison of endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty in patients with chronic limb-threatening ischemia.

40

As minimal clinically (patient) important differences, the working group used 5% for mortality (risk ratio; RR), 25% for other RR, 10% of the maximum score for continuous outcomes (quality of life scales) and 0.5 for standardized mean differences.

Search and select (Methods)

45 First of all, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 14th of April 2022. However, since the literature search was incomplete, the search strategy was sensitized and expanded to include additional terminology. The detailed search strategy of the primary search and the update of the

literature search is depicted under the tab Methods. The systematic literature search eventually resulted in 1326 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on endovascular treatment of the femoropopliteal tract. Seventeen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and seven studies, of which four studies were relevant for PICO 1, were included.

Results

10 Four studies were included in the analysis of the literature for PICO 1. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

PICO 2: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with intermittent claudication

5 Uitgangsvraag

Wat is de waarde van endovasculaire behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens?

Search and select

10 A systematic review of the literature was performed to answer the following questions: What are the benefits and harms of endovascular treatment with a stent and/or balloon compared with a surgical bypass in patients with intermittent claudication?

P: Patients with intermittent claudication.

15 I: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty.

C: Surgical bypass.

O: Quality of life, primary patency, clinically driven target lesion revascularization, amputation, technical success, wound healing.

20

Relevant outcome measures

The guideline development group considered quality of life, primary patency, and clinically driven target lesion revascularization as critical outcomes for decision making and amputation, reintervention, technical success, and wound healing as important outcomes for decision making for the comparison of endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty in patients with intermittent claudication.

25

As minimal clinically (patient) important differences, the working group used 25% for RR, 10% of the maximum score for continuous outcomes (quality of life scales) and 0.5 for standardized mean differences.

30

Search and select (Methods)

First of all, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 14th of April 2022. However, since the literature search was incomplete, the search strategy was sensitized and expanded to include additional terminology. The detailed search strategy of the primary search and the update of the literature search is depicted under the tab Methods. The systematic literature search eventually resulted in 1326 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on endovascular treatment of the femoropopliteal tract. Seventeen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and seven studies of which three studies were relevant for PICO 2, were included.

35

40

45 Results

Three studies were included in the analysis of the literature for PICO 2. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

50

Summary of literature: Description of studies

5 **PICO 1: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia**

Systematic review(s)

-

10 *Randomized controlled trial(s)*

The multicenter randomized controlled trial of **Bradbury (2023; BASIL-2)** investigated the effect of endovascular treatment with a vein bypass in patients with chronic limb threatening ischemia who required infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal, re-vascularization procedure to restore limb perfusion. In total, 345
15 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment (N=173) or surgical bypass (N=172). Any endovascular device being used as part of standard of care was permissible. For surgical bypass, any vein deemed suitable by the responsible vascular surgeons could be used. All patients were included in the intention-to-treat analysis. The maximum length of follow-up was 24 months. The reported outcomes in Bradbury (2023;
20 BASIL-2) were mortality, amputation, reintervention, and quality of life.

The randomized controlled trial of **Farber (2022; BEST-CLI)** investigated the effect of endovascular treatment in comparison with surgical revascularization in patients with chronic limb-threatening ischemia caused by infrainguinal peripheral artery disease. The
25 study included two separate cohorts. Patients with a single segment of great saphenous vein underwent randomization in cohort 1, in which 719 patients received surgical treatment and 716 received endovascular treatment. Cohort 2 consisted of patients without a single segment of great saphenous vein. Of these, 197 patients received surgical treatment and 199 received endovascular treatment. All patients were included in the intention-to-treat
30 analysis. The maximum length of follow-up was 24 months. The reported outcomes in Farber (2022; BEST-CLI) were mortality, reintervention, and amputation.

The randomized controlled trials of **Eleissaway (2019)** investigated the effect of endovascular treatment with a surgical bypass in patients with trans-atlantic inter-society
35 consensus IIB, C, or D lesions, having a patent popliteal artery. In total, 53 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment (ipsilateral antegrade angioplasty) (N=28) or surgical bypass (N=25). The maximum length of follow-up was twelve months. The reported outcome in Eleissaway (2019) was patency.

The randomized controlled trial of **Bradbury (2005; BASIL)** investigated the outcome of endovascular treatment with balloon angioplasty in comparison with surgical bypass in
40 patients with severe limb ischemia. In total, 452 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment (N=224) or surgical bypass (N=228). All patients were included in the intention-to-treat analysis. The maximum length of follow-up was 24
45 months. The reported outcome in Bradbury (2005; BASIL) were mortality, amputation, and quality of life.

50

Summary of literature: Description of studies

5 **PICO 2: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with intermittent claudication**

Systematic review(s)

-

10 *Randomized controlled trial(s)*

The randomized controlled trial of **Bosiers (2020)** investigated the effect of endovascular treatment (with a stent) in comparison with prosthetic (Dacron or expanded polytetrafluoroethylene) surgical bypass in patients with femoropopliteal lesions. In total, 220 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment with a stent (N=113) or surgical bypass (N=107). Standard procedures were followed based on the instructions for use for the devices. Intraoperative heparinization (5000 units) was applied in both treatment groups. The only pretreatment allowed prior to placement of the stent was standard balloon angioplasty; no re-entry or atherectomy devices were permitted. The use of pre- and post-dilation was recommended but at the physician's discretion. Two patients in the endovascular treatment group and three patients in the surgical bypass group were lost to follow-up. The maximum length of follow-up was twelve months. The reported outcome in Bosiers (2020) was patency.

The randomized controlled trial of **Enzmann (2019)** investigated the effect of endovascular treatment in comparison with surgical bypass in patients with long femoropopliteal lesions. In total, 103 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment with a stent (N=50) or surgical bypass (N=53). In the endovascular group, a contralateral retrograde, ipsilateral antegrade, or retrograde access via the distal popliteal artery, in a prone positioned patient, was used according to surgeon's preference. In the surgical bypass group, standard femoropopliteal surgical bypass was used with systemic heparinization as well as proximal and distal end-to-side anastomoses. When the common femoral artery (CFA) was stenosed or occluded, endarterectomy was performed as well. The preferred conduit was the greater saphenous vein. No patients were lost to follow-up. The maximum length of follow-up was 24 months. The reported outcomes in Enzmann (2019) were patency and amputation.

The randomized controlled trial of **McQuade (2009)** compared the efficacy of endovascular treatment with a stent graft in comparison with surgical bypass in patients with superficial femoral artery occlusive diseases. In total, 86 patients were enrolled and randomly assigned to either endovascular treatment (N=40) or surgical bypass (N=46). The maximum length of follow-up was 24 months. The reported outcome in McQuade (2009) was patency.

45

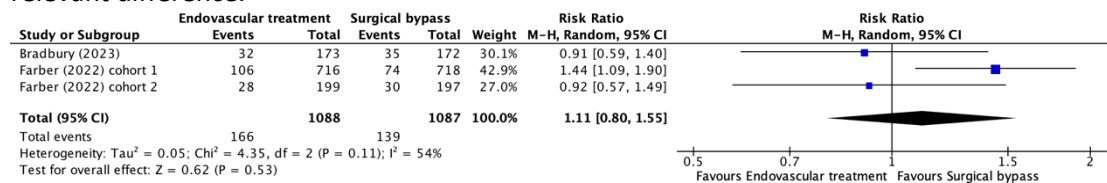
50

Results

5 PICO 1: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia

Major amputation (critical)

Amputations were reported in three studies (Bradbury, 2023 – BASIL-2; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 1; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 2). Bradbury (2023 – BASIL-2) reported major amputations. Farber (2022 – BEST-CLI cohort 1 & 2) reported amputation above the ankle. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of amputations in the endovascular treatment group was 166/1088 (15.2%), compared to 139/1087 (12.8%) in the surgical bypass group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 1.11 (95% CI 0.80 to 1.55), in favor of surgical bypass treatment (figure 1). This was not considered as a clinically relevant difference.

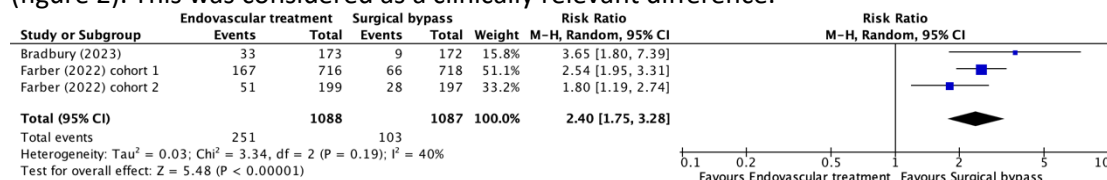


15
20 **Figure 1: Forest plot showing the comparison between endovascular treatment to surgical bypass for amputations in patients with chronic limb-threatening ischemia. Pooled risk-ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.**

Reintervention (critical)

Reinterventions were reported in three studies (Bradbury, 2023 – BASIL-2; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 1; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 2). Bradbury (2023 – BASIL-2) reported reinterventions in general, while Farber (2022 – BEST-CLI cohort 1 & 2) made a distinction between major and minor reinterventions. Bradbury (2023 – BASIL-2) defined reinterventions as a repeat of the same type of procedure (e.g., vein bypass followed by an endovascular procedure). Farber (2022) defined reinterventions as a new bypass, interposition graft revision, thrombectomy, or thrombolysis. The results of the major interventions in Farber (2022 – BEST-CLI) were pooled with the results from Bradbury (2023 – BASIL-2). The minor reinterventions from Farber (2022 – BEST-CLI) were presented separately.

35 The pooled number of reinterventions in the endovascular treatment group was 251/1088 (23.1%), compared to 103/1087 (9.5%) in the surgical bypass group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 2.40 (95% CI 1.75 to 3.28), in favor of surgical bypass treatment (figure 2). This was considered as a clinically relevant difference.



40 **Figure 2: Forest plot showing the comparison between endovascular treatment to surgical bypass for reinterventions in patients with chronic limb-threatening ischemia. Pooled risk-ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.**

The number of minor reinterventions in the study of Farber (2022 – BEST-CLI) in the endovascular treatment group was 237/716 (33.1%), compared to 205/718 (28.6%) in the surgical bypass group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.16 (95% CI 0.63 to 6.03), in favor of surgical bypass treatment. This was not considered as a clinically relevant difference.

Mortality (critical)

Four studies reported mortality (Bradbury, 2023 – BASIL-2; Bradbury, 2005 – BASIL; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 1; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 2). Bradbury (2023) reported the 30-day mortality rate, while Bradbury (2005) reported the mortality rate during the same hospital stay as the first intervention. Farber (2022 – BEST-CLI cohort 1 & 2) reported deaths from any cause. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled mortality rate in the endovascular treatment group was 329/1325 (24.8%), compared to 309/1284 (24.1%) in the surgical bypass group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.94 (95% CI 0.70 to 1.27), in favor of endovascular treatment (figure 3). This was not considered as a clinically relevant difference.

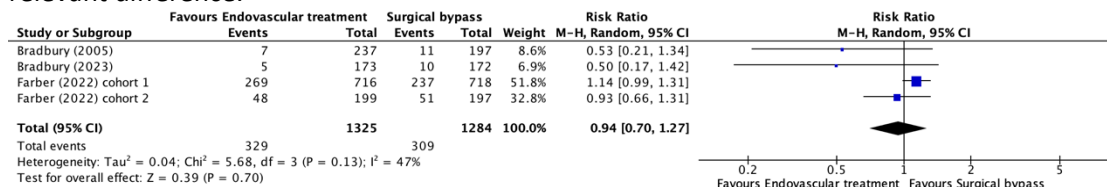


Figure 3: Forest plot showing the comparison between endovascular treatment to surgical bypass for mortality in patients with chronic limb-threatening ischemia. Pooled risk-ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Patency (important)

Primary patency

Primary patency was reported in one study (Eleissaway, 2019). Eleissaway (2019) reported primary patency at twelve months follow-up. Primary patency was defined as an absence of occlusion or significant restenosis (less than 30%) within the treated segment. The results are depicted in table 1.

Table 1. Primary patency rates in patients with claudication intermittens

<u>Author</u>	<u>Primary patency endovascular treatment group (%)</u>	<u>Primary patency surgical bypass group (%)</u>
Eleissaway (2019)	64.5%	72.0%

Secondary patency

Secondary patency was reported in one study (Eleissaway, 2019). Eleissaway (2019) reported secondary patency at twelve months follow-up. Secondary patency was defined as the use of an additional procedure, to regain patency, after reocclusion. The results are depicted in table 2.

Table 2. Secondary patency rates in patients with claudication intermittens

<u>Author</u>	<u>Secondary patency endovascular treatment group (%)</u>	<u>Secondary patency surgical bypass group (%)</u>
Eleissaway (2019)	74.2%	81.6%

Technical success (important)

5 Technical success was reported in one study (Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 1; Farber, 2022 – BEST-CLI cohort 2). Technical success was defined as reestablishment of patency with a residual stenosis of less than 30% for endovascular interventions, or a patent graft with optimal Doppler flow for surgical bypasses.

10 The number of technical successes in cohort 1 in the endovascular treatment group was 596/704 (84.7%), compared to 651/662 (98.3%) in the surgical bypass group. This resulted in a relative risk (RR) of 1.16 (95% CI 1.12 to 1.20), in favor of surgical bypass. This was not considered as a clinically relevant difference.

Quality of life (important)

15 Quality of life was reported in one study (Bradbury, 2023 – BASIL-2). Quality of life was quantified with the EQ-5D-5L questionnaire. The EQ-5D is a standardized instrument that scores at five levels of health (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort, and anxiety/depression). From this, a weighted health index can be derived for an individual or population. The patient must indicate how he perceives his health status on a scale of 0 to

20 100, in which 100 means ‘the best health you can imagine’ and zero means ‘the worst health you can imagine’. The mean (SD) EQ-5D-5L score in the endovascular treatment group (N=85) was 63.2 (21.6) points, compared to 58.5 (22.7) points in the surgical bypass group (N=76). This resulted in a mean difference (MD) of 4.70 (95% CI -2.17 to 11.57), in favor of endovascular treatment. This was not considered as a clinically relevant difference.

Wound healing (important)

25 None of the included studies reported information regarding wound healing for the comparison of endovascular treatment and surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia.

30

35

40

45

Results

PICO 2: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with intermittent claudication

5

Quality of life (critical)

None of the included studies reported information regarding quality of life for the comparison of endovascular treatment and surgical bypass in patients with intermittent claudication.

10

Patency (critical)

Primary patency

Primary patency was reported in three studies (Bosiers, 2020; Enzmann, 2019; McQuade, 2009). Bosiers (2020) and Enzmann (2019) reported primary patency at twelve months follow-up, while McQuade (2009) reported primary patency at 24 months follow-up. In Bosiers (2020), patency for the endovascular treatment was defined as no evidence of binary restenosis or occlusion within the target lesion based on a duplex-derived peak systolic velocity ratio less than 2.4 and no clinically-driven target lesion revascularization. For bypass treatment, patency was defined as no evidence of binary restenosis or occlusion at the anastomoses or over the entire length of the bypass graft based on a peak systolic velocity ratio less than 2.4 and no clinically driven reintervention to restore flow in the bypass. Enzmann (2019) defined primary patency as absence of occlusion or flow-limiting stenosis (peak systolic velocity ratio more than 2.5) of the treated segment including one centimeter proximal and distal of the anastomosis. The studies only reported the primary patency rates. The results are depicted in table 3.

25

Table 3. Primary patency rates in patients with intermittent claudication

<u>Author</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Primary patency endovascular treatment group (%)</u>	<u>Primary patency surgical bypass group (%)</u>
Bosiers (2020)	12 months	74.5%	72.5%
Enzmann (2019)	12 months	60.0%	56.0%
McQuade (2009)	24 months	63.0%	64.0%

30

Secondary patency

Secondary patency was reported in three studies (Bosiers, 2020; Enzmann, 2019; McQuade, 2009). Bosiers (2020) and Enzmann (2019) reported secondary patency at twelve months follow-up, while McQuade (2009) reported secondary patency at 24 months follow-up. In Bosiers (2020), patency for the endovascular treatment was defined as no evidence of binary restenosis or occlusion within the target lesion based on a duplex-derived peak systolic velocity ratio less than 2.4 and no clinically-driven target lesion revascularization. For bypass treatment, patency was defined as no evidence of binary restenosis or occlusion at the anastomoses or over the entire length of the bypass graft based on a peak systolic velocity ratio less than 2.4 and no clinically driven reintervention to restore flow in the bypass. Enzmann (2019) defined secondary patency as a secondary procedure performed for graft of stent occlusion in an afterward patent vessel. The studies only reported the secondary patency rates. The results are depicted in table 4.

40

Table 4. Secondary patency rates in patients with intermittent claudication

<u>Author</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Secondary patency endovascular treatment group (%)</u>	<u>Secondary patency surgical bypass group (%)</u>
Bosiers (2020)	12 months	95.1%	95.9%
Enzmann (2019)	12 months	72.0%	73.0%
McQuade (2009)	24 months	74.0%	76.0%

Clinically driven target lesion revascularization (critical)

5 Clinically driven target lesion revascularization was reported in two studies (Bosiers, 2020; Enzmann, 2019). Bosiers (2020) reported freedom from target lesion revascularization at twelve months follow-up. Enzmann (2019) reported freedom from target lesion revascularization at 24 months follow-up. The studies only reported the freedom from target lesion revascularization rates. The results are depicted in table 4.

10

Table 3. Primary patency rates in patients with intermittent claudication

<u>Author</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Freedom from target lesion revascularization endovascular treatment group (%)</u>	<u>Freedom from target lesion revascularization surgical bypass group (%)</u>
Bosiers (2020)	12 months	80.9%	76.2%
Enzmann (2019)	24 months	75.0%	67.0%

Amputation (important)

15 Amputations were reported in two studies (Bosiers, 2020; Enzmann, 2019). Bosiers (2020) reported major amputations. Enzmann (2019) reported minor amputations. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of amputations in the endovascular treatment group was 6/168 (3.6%), compared to 7/162 (4.3%) in the surgical bypass group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.84 (95% CI 0.29 to 2.42), in favor of endovascular treatment (figure 4). This was not considered as a clinically relevant difference.

20

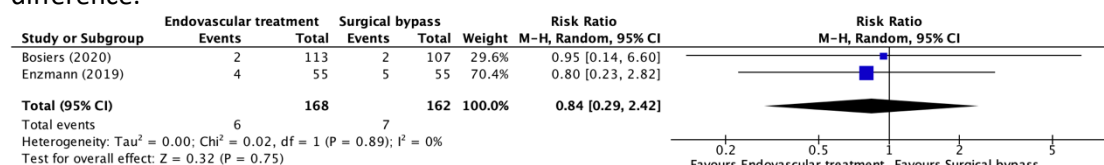


Figure 4: Forest plot showing the comparison between endovascular treatment to surgical bypass for amputations in patients with intermittent claudication. Pooled risk-ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

25

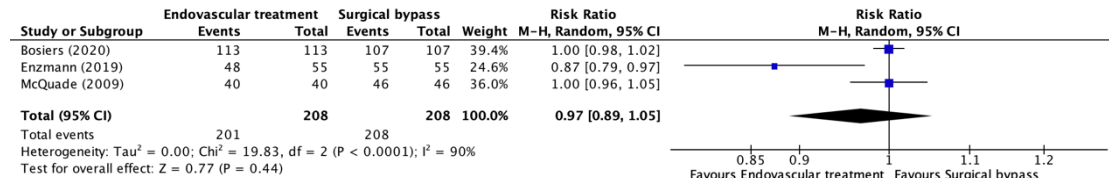
Technical success (important)

30 Technical success was reported in three studies (Bosiers, 2020; Enzmann, 2019; McQuade, 2009). Bosiers (2020) defined technical success for the endovascular treatment as residual restenosis equal or less than 30% by angiography or less than 50% by ultrasound. Bosiers

30

defined technical success for bypass treatment as no graft lesion and a low resistance blood flow pattern in the distal graft and outflow artery, a residual stenosis of less than 50% evidenced on duplex. Enzmann (2019) defined technical success as completion of the procedure and less than 30% residual stenosis. The results were pooled in a meta-analysis.

5 The pooled number of technical successes in the endovascular treatment group was 797/912 (87.4%), compared to 859/870 (98.7%) in the surgical bypass group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.97 (95% CI 0.89 to 1.05), in favor of endovascular treatment (figure 5). This was not considered as a clinically relevant difference.



10 **Figure 5: Forest plot showing the comparison between endovascular treatment to surgical bypass for technical success in patients with intermittent claudication. Pooled risk-ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.**

15 Wound healing (important)

None of the included studies reported information regarding wound healing for the comparison of endovascular treatment and surgical bypass in patients with intermittent claudication.

Level of evidence of the literature

PICO 1: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia

5

Major amputation (critical)

The level of evidence regarding the outcome major amputation was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the wide confidence interval crossing both thresholds of clinical relevance (imprecision, -2), and heterogeneity in the study results (inconsistency, -1). The level of evidence was considered as *very low*.

10

Reintervention (critical)

The level of evidence regarding the outcome reintervention was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of a lack of blinding in the included studies (risk of bias, -1). The level of evidence was considered as *moderate*.

15

Mortality (critical)

The level of evidence regarding the outcome mortality was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding in the included studies (risk of bias, -1) and the wide confidence interval crossing both thresholds of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

20

Patency (important)

Primary patency

Due to a lack of statistical information, no level of evidence could be determined for the outcome primary patency in patients with chronic limb-threatening ischemia.

25

Secondary patency

Due to a lack of statistical information, no level of evidence could be determined for the outcome secondary patency in patients with chronic limb-threatening ischemia.

30

Technical success (important)

The level of evidence regarding the outcome technical success was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of a lack of blinding in the included studies (risk of bias, -1). The level of evidence was considered as *moderate*.

35

Quality of life (important)

The level of evidence regarding the outcome quality of life was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of a lack of blinding in the included studies (risk of bias, -1) and the wide confidence interval crossing the upper threshold of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence was considered as *low*.

40

Wound healing (important)

Since none of the included studies reported information regarding wound healing, no level of evidence could be determined for the outcome wound healing in patients with chronic limb-threatening ischemia.

45

Level of evidence of the literature

PICO 2: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with intermittent claudication

5

Quality of life (critical)

Since none of the included studies reported information regarding quality of life, no level of evidence could be determined for the outcome quality of life in patients with intermittent claudication.

10

Patency (critical)

Primary patency

Due to a lack of statistical information, no level of evidence could be determined for the outcome primary patency in patients with intermittent claudication.

15

Secondary patency

Due to a lack of statistical information, no level of evidence could be determined for the outcome secondary patency in patients with intermittent claudication.

20

Clinically driven target lesion revascularization (critical)

Due to a lack of statistical information, no level of evidence could be determined for the outcome clinically driven target lesion revascularization in patients with intermittent claudication.

25

Amputation (important)

The level of evidence regarding the outcome amputation was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of heterogeneity between the intervention in the included studies (inconsistency, -1) and the wide confidence interval crossing both thresholds of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

30

Technical success (important)

The level of evidence regarding the outcome technical success was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding in the included studies (risk of bias, -1) and heterogeneity in the study results (inconsistency, -1). The level of evidence was considered as *low*.

35

Wound healing (important)

Since none of the included studies reported information regarding wound healing, no level of evidence could be determined for the outcome wound healing in patients with intermittent claudication.

40

45

50

Conclusions

PICO 1: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia

5 Major amputation (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of endovascular treatment on major amputation when compared with surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Bradbury (2023 – BASIL-2); Farber (2022 – BEST-CLI).</i>
-----------------------	--

Reintervention

Moderate GRADE	Endovascular treatment does not likely result in less reinterventions when compared with surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Bradbury (2023 – BASIL-2); Farber (2022 – BEST-CLI).</i>
-----------------------	--

Mortality (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of endovascular treatment on mortality when compared with surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Bradbury (2023 – BASIL-2); Bradbury (2005 – BASIL); Farber (2022 – BEST-CLI).</i>
-----------------------	--

10

Patency (important)

Primary patency

No GRADE	Due to a lack of useful statistical information, it was not possible to draw a conclusion regarding the predefined outcome primary patency in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Eleissaway (2019).</i>
-----------------	--

Secondary patency

No GRADE	Due to a lack of useful statistical information, it was not possible to draw a conclusion regarding the predefined outcome secondary patency in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Eleissaway (2019).</i>
-----------------	--

15

Technical success (important)

Moderate GRADE	Endovascular treatment does not likely result in fewer technical success when compared with surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia. <i>Sources: Farber (2022).</i>
-----------------------	---

Quality of life (important)

Low GRADE	Endovascular treatment may not improve quality of life when compared with surgical bypass in patients with chronic limb-threatening ischemia.
------------------	---

	Sources: Bradbury (2023 – BASIL-2).
--	-------------------------------------

Wound healing (important)

No GRADE	<p>Since none of the included studies reported information regarding wound healing, it was not possible to draw a GRADE-conclusion regarding wound healing patients with chronic limb-threatening ischemia.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	---

Conclusions

- 5 **PICO 2: Endovascular treatment with a stent and/or balloon angioplasty or surgical bypass in patients with intermittent claudication**

Quality of life (critical)

No GRADE	<p>Since none of the included studies reported information regarding wound healing, it was not possible to draw a GRADE-conclusion regarding quality of life in patients with intermittent claudication.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

- 10 Patency (critical)

Primary patency

No GRADE	<p>Due to a lack of useful statistical information, it was not possible to draw a conclusion regarding the predefined outcome primary patency in patients with intermittent claudication.</p> <p>Sources: Bosiers (2020); Enzmann (2019); McQuade (2009).</p>
-----------------	---

Secondary patency

No GRADE	<p>Due to a lack of useful statistical information, it was not possible to draw a conclusion regarding the predefined outcome secondary patency in patients with intermittent claudication.</p> <p>Sources: Bosiers (2020); Enzmann (2019); McQuade (2009).</p>
-----------------	---

- 15 Clinically driven target lesion revascularization (critical)

No GRADE	<p>Due to a lack of useful statistical information, it was not possible to draw a conclusion regarding the predefined outcome clinically driven target lesion revascularization in patients with intermittent claudication.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	---

Amputation (important)

Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of endovascular treatment on amputation when compared with surgical bypass in patients with intermittent claudication.</p> <p>Sources: Bosiers (2020); Enzmann (2019).</p>
------------------	---

Technical success (important)

Low GRADE	Endovascular treatment may result in little to no difference in technical success when compared with surgical bypass in patients with intermittent claudication. <i>Sources: Bosiers (2020); Enzmann (2019); McQuade (2009).</i>
------------------	---

Wound healing (important)

No GRADE	Since none of the included studies reported information regarding wound healing, it was not possible to draw a GRADE-conclusion regarding wound healing in patients with intermittent claudication. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van endovasculaire behandeling met een dotterbehandeling met of zonder stent in vergelijking met een chirurgische bypass bij patiënten met kritieke ischemie en perifeer vaatlijden aan het femoro-popliteale traject (PICO 1) en bij patiënten met claudicatio intermittens in hetzelfde traject (PICO 2).

10 Mortaliteit en patency werden gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten voor PICO 1. Voor PICO 2 werd patency als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd. Vrij blijven van binaire restenose, re-interventie op basis van symptomatische restenose, amputatie, technisch succes, kwaliteit van leven en wondgenezing werden als belangrijke uitkomstmaten gedefinieerd.

15 Er werden zeven RCTs geïnccludeerd in de literatuuranalyse, waarvan vier studies voldeden aan de inclusiecriteria van PICO 1 en drie studies aan de inclusiecriteria van PICO 2 voldeden. Er werden voor PICO 1 klinisch relevant verschillen gevonden in het voordeel voor endovasculaire behandeling voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit en voor de belangrijke uitkomstmaat re-interventies in het voordeel van een chirurgische bypass bij patiënten met kritieke ischemie. PICO 2 liet voor geen enkele uitkomstmaat een klinisch relevant verschil zien tussen endovasculaire behandeling en een chirurgische bypass behandeling voor patiënten met claudicatio intermittens. De studies lieten voor beide PICO's geen klinisch relevant verschil zien voor de andere cruciale en belangrijke uitkomstmaten. Daarbij dient het gevonden klinisch relevante verschil voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit voor PICO 1 voorzichtig geïnterpreteerd te worden, aangezien de bewijskracht werd gegradeerd op zeer laag. De zeer lage bewijskracht is met name te wijten aan het mogelijk risico op bias en het kleine aantal events, wat resulteerde in een breed betrouwbaarheidsinterval. Een zeer lage bewijskracht betekent dat de literatuur zeer onzeker is of het gevonden effect het daadwerkelijke effect juist weerspiegelt.

30 Indien het een kwetsbare oudere patiënt met kritieke ischemie betreft, heeft een minimaal invasieve (endovasculaire) behandeling de voorkeur. Bij jongere patiënten met kritieke ischemie, staat duurzaamheid en patency meer op de voorgrond en is het logischer een veneuze bypass te overwegen in het geval van kritieke ischemie. Uiteraard dient de kwaliteit van leven ook in beschouwing te worden genomen en zal 'Shared Decision Making (SDM)' met de patiënt met duidelijke uiteenzetting van voordelen en nadelen van beide behandelingen uiteindelijk de doorslag geven. Bij patiënten met claudicatioklachten dient uiteraard dezelfde afweging gemaakt te worden, waarbij over het algemeen nog kritischer gekeken moet worden naar het gebruik van bypasschirurgie bij deze groep patiënten. Bij korte laesies in femoro-popliteale traject dient endovasculaire behandeling na falen van gesuperviseerde looptherapie overwogen te worden.

In het geval van kritieke ischemie en met name bij patiënten met wonden heeft revascularisatie de voorkeur, aangezien het genezen van een wond of voorkomen van amputatie uitgebreide gevolgen heeft voor patiënt en naasten. Het nadeel van trials is uiteraard dat er slechts een fractie van de patiënten wordt geïncludeerd, hetgeen kan resulteren in een versimpeling van de daadwerkelijke situatie. Bij de jongere patiënt kan het hebben van claudicatioklachten ook ernstige gevolgen hebben met betrekking tot het uitvoeren van werkzaamheden en soms zelfs verlies van werk. Derhalve blijft het altijd een overweging op basis van bovengenoemde shared decision making ten aanzien van interventie of niet. Dit in samenhang met zorgprofessionals binnen en buiten het ziekenhuis.

10

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het verlies van een been kan zeer veel impact hebben en soms leiden tot volledig zorgafhankelijkheid en verlies van zelfstandigheid. Voor patiënten en hun verzorgers kunnen het belangrijkste doel van een interventie het verminderen van pijn, verbeteren van mobiliteit en kwaliteit van leven en het voorkomen van een amputatie zijn. Voor familie en verzorgende kan ook het doel zijn de zelfstandigheid van de patiënt te behouden of verbeteren en daarmee de zorglast te verminderen. Patiënten kunnen een verschil in waarde hebben en voor en/of nadelen verschillend bekijken. Sommigen zullen bereid zijn een groter risico op complicaties te accepteren als dit betekent dat ze een grotere kans hebben om mobiliteit en zelfstandigheid te behouden. Andere patiënten geven de voorkeur aan een minder invasieve behandeling om het risico op korte termijn complicaties te verminderen, ook indien ze in de toekomst eventueel aanvullende procedures nodig zullen hebben. De waarden en voorkeuren kunnen verschillen per subgroep. Bijvoorbeeld jongere patiënten kunnen de voorkeur hebben voor een meer duurzame oplossing zoals een bypass, terwijl oudere of meer kwetsbare patiënten minder invasieve endovasculaire behandeling kunnen prefereren om de herstelperiode en risico op complicaties te verminderen.

15

20

25

Kosten (middelenbeslag)

Uiteraard dienen de kosten van devices en ziekenhuisopname in overweging te worden genomen. Het is de vraag of de gunstige effecten de extra middelen waard zijn. De analyse hiervan zou de interventie zelf moeten omvatten, alsmede de lange termijn kosten en maatschappelijke kosten die verbonden zijn aan nazorg, mogelijke complicaties en re-interventies. Dit zou naast de kosten geassocieerd met kwaliteitsgecorrigeerde levensjaren (QALY's) ook andere maatschappelijke en gezondheidskosten dienen te omvatten. De kwaliteit van dit soort onderzoek hangt uiteraard af van de kwaliteit van de gegevens alsmede maatschappelijke kosten en de relevantie van de context waarin de studie is uitgevoerd. Deze analyse zal anders zijn bij patiënten met claudicatioklachten in vergelijking met patiënten met kritieke ischemie. Er kunnen patiënten zijn waarbij de kosten andere argumenten zullen laten gelden. Bij patiënten met een lage kans op succesvolle duurzame endovasculaire behandeling, zou eventueel de chirurgische bypass een betere optie kunnen zijn. Gepaard gaande met initiële hoge kosten, echter op langere termijn kosten effectiever. Bij patiënten met slechtere gezondheid en meer comorbiditeit zou een endovasculaire behandeling de voorkeur kunnen hebben ondanks hogere re-interventie kans. Uiteraard blijft het belangrijk dat behandelteams, patiënten en familie/verzorgers middels shared decision making (SDM) duidelijk communiceren over de wens van de patiënt. Zodat in het besluitvormingsproces wordt geborgd dat de gekozen behandeling past bij de persoonlijke waarden en voorkeuren van de patiënt.

30

35

40

45

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

50

In Nederland is er geen landelijke registratie die de behandelingen van perifere vaatlijden structureel evalueert, zoals dit wel het geval is bij behandelingen van het abdominaal aorta

aneurysma of bij carotischirurgie. Derhalve is een goed en gedegen antwoord hierover moeilijk, het is echter wel zo dat in Nederland conform de huidige Europese richtlijnen patiënten behandeld worden en endovasculaire technieken evenals open bypasschirurgie en hybride beiden als goed onderwezen technieken worden gezien en bekend zijn in Nederland. Deze huidige richtlijn is conform de Europese richtlijn zoals recent gepubliceerd en staat niet ver af van de dagelijkse praktijk, derhalve zijn de aanbevelingen niet tegenstrijdig met huidige praktijk, waar gezien de evidence (of gebrek aan evidence) ook veel ruimte is voor de voorkeur van de patiënt in samenspraak met zijn/haar behandelaar. De invloed van een interventie op gezondheidsongelijkheid is complex en wordt beïnvloed door vele factoren, waaronder toegang tot zorg, culturele en taalbarrières en socio-economische status. De toegang tot ons gezondheidsstelsel is groot, maar bovengenoemde factoren kunnen ondanks hun kleine rol echter wel leiden tot discrepanties. Op dit moment worden geen belemmerende factoren voor implementatie voorzien, dit zou eventueel door vergrijzing op termijn een steeds groter probleem kunnen worden en verdient in de toekomst zeker de aandacht. De haalbaarheid van een interventie kan afhangen van de infrastructuur van de zorginstelling en beschikbaarheid van zorgverleners en middelen. Zoals bovenstaand commentaar is de haalbaarheid op dit moment geen probleem, echter zouden er in de toekomstproblemen kunnen optreden.

20 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden is het de uitdaging de juiste behandeling te kiezen niet alleen gebaseerd op klinische gegevens, maar ook op basis van de patiënt en zijn/haar voorkeuren. De beslissing tussen endovasculaire behandeling of chirurgische bypass hangt af van verschillende factoren zoals leeftijd, comorbiditeit, ernst van de ziekte (claudicatio intermittens versus kritieke ischemie) en de potentieel levens veranderende impact van de behandeling op de patiënt. De huidige literatuur biedt enige richting, echter kwaliteit en interpretatie van de huidige evidence blijft een uitdaging. Daarom is het cruciaal samen met patiënt met behulp van SDM tot een keuze te komen die zowel medisch verantwoord is als aansluit bij de waarden van patiënt en diens steunsysteem.

30

Aanbeveling(en)

Aanbevelingen PICO 1:

Overweeg bij kwetsbare oudere patiënten met CLTI een endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject.

Overweeg bij een patiënt met CLTI en een levensverwachting van minimaal twee jaar een revascularisatie van het femoro-popliteale traject middels een chirurgische bypass.

Aanbevelingen PICO 2:

Behandel patiënten met claudicatio intermittens initieel middels gesuperviseerde looptherapie (GLT).

Overweeg bij patiënten met claudicatio intermittens, die niet of onvoldoende reageren op GLT, in eerste instantie een endovasculaire behandeling.

Bespreek bij langere laesies de voor- en nadelen van een endovasculaire of een chirurgische behandeling.

Literatuur

35 Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in

- severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1925-34. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5. PMID: 16325694.
- 5 Bosiers M, Setacci C, De Donato G, Torsello G, Silveira PG, Deloose K, Scheinert D, Veroux P, Hendriks J, Maene L, Keirse K, Navarro T, Callaert J, Eckstein HH, Teßarek J, Giaquinta A, Wauters J. ZILVERPASS Study: ZILVER PTX Stent vs Bypass Surgery in Femoropopliteal Lesions. *J Endovasc Ther*. 2020 Apr;27(2):287-295. doi: 10.1177/1526602820902014. Epub 2020 Jan 30. Erratum in: *J Endovasc Ther*. 2020 Feb 18;:1526602820908729. PMID: 31997715.
- 10 Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, Chetter I, Diamantopoulos A, Ganeshan A, Hall J, Hobbs S, Houllind K, Jarrett H, Lockyer S, Malmstedt J, Patel JV, Patel S, Rashid ST, Saratzis A, Slinn G, Scott DJA, Zayed H, Deeks JJ; BASIL-2 Investigators. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1798-1809. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00462-2. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37116524.
- 15 Eleissawy MI, Elbarbary AH, Elwagih MM, Elheniedy MA, Santoso C, Fournneau I. Ipsilateral Antegrade Angioplasty for Flush Superficial Femoral Artery Occlusion versus Open Bypass Surgery. *Ann Vasc Surg*. 2019 Nov;61:55-64. doi: 10.1016/j.avsg.2019.05.062. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394228.
- 20 Enzmann FK, Nierlich P, Aspalter M, Hitzl W, Dabernig W, Hölzenbein T, Ugurluoglu A, Seitelberger R, Linni K. Nitinol Stent Versus Bypass in Long Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Dec 23;12(24):2541-2549. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.006. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31786218.
- 25 Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, Hamza TH, Assmann SF, Creager MA, Cziraky MJ, Dake MD, Jaff MR, Reid D, Siami FS, Sopko G, White CJ, van Over M, Strong MB, Villarreal MF, McKean M, Azene E, Azarbal A, Barleben A, Chew DK, Clavijo LC, Douville Y, Findeiss L, Garg N, Gasper W, Giles KA, Goodney PP, Hawkins BM, Herman CR, Kalish JA, Koopmann MC, Laskowski IA, Mena-Hurtado C, Motaganahalli R, Rowe VL, Schanzer A, Schneider PA, Siracuse JJ, Venermo M, Rosenfield K; BEST-CLI Investigators. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2305-2316. doi: 10.1056/NEJMoa2207899. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342173.
- 30 McQuade K, Gable D, Hohman S, Pearl G, Theune B. Randomized comparison of ePTFE/nitinol self-expanding stent graft vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2009 Jan;49(1):109-15, 116.e1-9; discussion 116. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.041. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19028055.
- 35
- 40

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p><u>Aanbevelingen PICO 1:</u> Overweeg bij kwetsbare oudere patiënten met CLTI een endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject.</p> <p>Overweeg bij een patiënt met CLTI en een levensverwachting van minimaal twee jaar een revascularisatie van het femoro-popliteale traject middels een chirurgische bypass.</p> <p><u>Aanbevelingen PICO 2:</u> Patiënten met claudicatio intermittens behandel je in eerste instantie middels</p>	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	

<p>gesuperviseerde looptherapie (GLT).</p> <p>Overweeg bij patiënten met claudicatio intermittens, die niet of onvoldoende reageren op GLT, in eerste instantie een endovasculaire behandeling.</p> <p>Bespreek bij langere laesies de voor- en nadelen van beide behandelingen.</p>							
--	--	--	--	--	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 8: Infragenuaal: Gecoate ballonnen en stents

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van het infragenuale traject?

5

Introduction (English)

Endovascular treatment of patients with peripheral arterial disease has increased dramatically in recent decades due to improved techniques and increased expertise. The major advantage of endovascular treatment is its minimally invasive nature, however, the disadvantage is its limited patency compared to surgical revascularisation. To improve the patency of endovascular treatment, several technical developments have become available, such as the use of stents and coating balloons and stents with antiproliferative drugs. Balloons and stents are coated with, for example, Paclitaxel or Sirolimus to reduce the risk of intima hyperplasia and restenosis. Particularly in the femoro-popliteal, but also in the infragenicular pathway, there is a lot of experience with coated endovascular balloons and stents.

Treatment of stenotic and occluding vasculature is indicated in patients presenting with critical ischaemia (Chronic Limb Threatening Ischemia; CLTI). Patients with intermittent claudication (CI) who do not respond adequately to treatment by supervised gait training are also eligible for endovascular revascularisation.

Treatment of patients with CI is aimed at improving walking distance. Patients with CLTI often have one or more wounds on the foot and the aim of treatment is therefore to heal these wounds. Treatment of the infragenicular pathway is basically reserved for patients with CLTI.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the benefits and harms of drug-coated balloons or stents compared with uncoated balloons or stents in patients with chronic limb threatening ischemia below the knee?

P (Patients) = patients with chronic limb threatening ischemia below the knee
I (Intervention) = drug-coated balloon/stent
C (Comparison) = uncoated balloon/stent
O (Outcomes) = major amputation, mortality, clinically driven re-intervention, patency/restenosis, quality of life, wound healing.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered major amputation, clinically driven re-intervention, and mortality as critical outcome measures for decision making; and patency, quality of life and wound healing as important outcome measures for decision making.

The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

45

The working group defined 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes (relative risk ≤ 0.80 or ≥ 0.25).

Search and select (Methods)

On the 10th of August, relevant search terms were used to search for systematic reviews, RCT and observational studies about the optimal treatment for patients with infragenicular/infrapopliteal arterial occlusive disease in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 475 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) randomized controlled trials in (2) patients with critical limb ischemia below the knee, in which (3) drug-coated balloons or stents were compared with uncoated balloons or stents. Twenty-six publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, sixteen publications were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and ten publications were included.

Results

One systematic review and nine additional randomized trials were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Table 1 outlines the main study characteristics of the included publications.

Ipema (2020) performed a systematic review and meta-analysis of drug-coated balloon angioplasty versus standard percutaneous transluminal angioplasty in below the knee peripheral arterial disease and included studies published between January 2008 and November 2018. Ten studies representing 1593 patients met the inclusion criteria. The current analysis only included the four randomized controlled trials (Haddad, 2017; Liistro, 2013; Zeller, 2014; Zeller, 2015).

Jia (2020) reported results of the AcoArt II–BTK study, a prospective, multicenter, randomized controlled trial that sought to assess the safety and efficacy of Litos or Tulip DCBs versus uncoated balloons for patients with stenotic or occlusive infrapopliteal lesions. The trial enrolled 120 patients who were randomly assigned to angioplasty with either a DCB (n=61; mean age 70.7±7.4 years; 36 men) or a conventional balloon catheter (n=59; mean age 70.8±9.0 years; 36 men). Most patients had diabetes and hypertension, and nearly all patients (119/120) suffered from CLTI (Rutherford category 4–6). The primary efficacy outcome was primary patency at 6 months, defined as the absence of target lesion occlusion on angiography or the need for clinically-driven target lesion revascularization (CD-TLR) and no major amputation of the target limb. The follow-up window at 6 months ranged from 5 to 9 months.

In the ACOART-BTK randomized controlled single-center study, **Liistro (2020)** compared the efficacy and safety of the Litos drug-coated balloon (N=52) versus plain old balloon angioplasty (N=53) in patients with critical limb ischemia undergoing below-the-knee intervention. Inclusion criteria were critical limb ischemia (Rutherford class ≥4) and significant stenosis or occlusion >40 mm of at least 1 vessel below the knee with distal runoff successfully treated with angioplasty. Six-month angiographic late lumen loss was the primary endpoint. Occlusive restenosis at 6 months and clinically driven target lesion revascularization at 12 months were secondary endpoints.

Liistro (2022) assessed the safety and effectiveness of the IN.PACT 014 paclitaxel-coated balloon versus conventional percutaneous transluminal angioplasty for infrapopliteal chronic total occlusions in patients with chronic limb-threatening ischaemia. In the IN.PACT BTK prospective, multicentre, randomised pilot study, fifty participants (Rutherford clinical

category 4-5) were randomised 1:1 to DCB (N=23) or PTA (N=27). The primary effectiveness endpoint was late lumen loss at 9 months post procedure. Safety outcomes up to 9 months included all-cause mortality, major target limb amputation, and clinically driven target lesion revascularisation.

5

The single-center, randomized DEBATE-BTK trial enrolled 132 diabetic patients with critical limb ischemia. Subjects were randomized 1:1 to IN.PACT paclitaxel-coated or plain old balloon angioplasty. Major clinical endpoints were, freedom from all-cause death, freedom from clinically driven target lesion revascularization and the occurrence of major amputation at 12 months. **Liistro (2013)** reported twelve-month results and **Liistro (2022)** results up to 5 years.

10

In the SINGA-PACLI trial, a prospective, randomized, two-center, double-blind superiority study, **Patel (2021)** included participants with critical limb ischemia with rest pain or tissue loss with atherosclerotic disease in the native below-the-knee arteries. Patient were randomly assigned to paclitaxel-coated balloon angioplasty or conventional angioplasty, after stratification for diabetes and renal failure between November 2013 and October 2017. The primary efficacy end point was angiographic primary patency at 6 months analyzed on an intention-to-treat basis. Secondary end points through 12 months were composed of major adverse events including death and major amputations, wound healing, limb salvage, clinically driven target-lesion revascularization, and amputation-free survival.

15

20

Bosiers (2012) reported results of the DESTINY trial, a randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. 74 patients were treated with Xience V and 66 patients were treated with Vision. Follow-up patient assessments were conducted at 1, 6, and 12 months and included a history and physical examination, assessment of the clinical category of CLI according to the Rutherford categorization, and a color-flow Doppler ultrasound investigation.

25

30

The PADI trial compared paclitaxel-eluting stents with bare-metal stents for infrapopliteal lesions in adults with critical limb ischemia (Rutherford category ≥ 4). **Spreen (2016)** and **Spreen (2017)** reported the 12-month outcomes and results up to 5 years, respectively. Primary end point was 6-month primary binary patency of treated lesions, defined as $\leq 50\%$ stenosis on computed tomographic angiography. Loss of $>50\%$ of luminal diameter on CT, treatment in interim by means of infrapopliteal bypass or endovascular reintervention, major amputation, and death related to CLI were considered as treatment failure. An ordinal score was used to grade the severity of treatment failure from vessel restenosis, through vessel occlusion to treatment in interim, major amputation, or CLI-related death. Additional secondary end points were ischemic categorization of the treated leg by means of Rutherford classification, minor and major amputation (at or below versus above ankle level, respectively) of the trial leg, and periprocedural (within 30 days) complications, serious adverse events, and death.

35

40

45 **Table 1. Study characteristics.**

Study	Disease severity	Comparison	N (I/C)	Follow-up
Bosiers, 2012 DESTINY trial	Rutherford category 4 or 5	Xience-V everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent	74/66	12 months

Haddad, 2017	Rutherford 4 to 6	Luminor 14 paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	48/48	12 months
Jia, 2021	Rutherford category 4 to 6	Litos or Tulip paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	61/59	12 months
Liistro, 2020 ACOART-BTK trial	Rutherford category 4 or higher	Litos paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	52/53	12 months
Liistro, 2013 Liistro, 2022 DEBATE-BTK	Rutherford category 4 or higher	IN.PACT paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	65/67	12 months, 5 years
Liistro, 2022 IN.PACT trial	Rutherford category 4 or 5	IN.PACT paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	23/27	9 months
Patel, 2021 SINGA-PACLI trial	Rutherford category 4, 5, or 6	Passeo-18 Lux paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	70/68	12 months
Spreen, 2016 Spreen, 2017 PADI trial	Rutherford category 4 or higher	paclitaxel-eluting stent vs. bare-metal stent	73/64	12 months, 5 years
Zeller, 2014 IN.PACT DEEP	CLI	IN.PACT Ampherion paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	239/119	12 months
Zeller, 2015 BIOLUX-PII	CLI	Passeo-18 Lux paclitaxel-coated vs. uncoated balloon	36/36	12 months

Results

Major amputation (critical outcome)

5 Major amputation was reported in eight publications comparing balloons, and two comparing stents (figure 1). For balloons, the pooled RR was 1.51 (95% CI 0.89 to 2.57, N=1032) in favor of uncoated balloons. The difference was considered clinically relevant. At longer follow-up, Liistro (2022) reported major amputations at 5 years in 1/65 (2%) patients with drug-coated balloons versus 2/67 (3%) patients with uncoated balloons.

10 In contrast, for stents, the pooled RR was 0.54 (95% CI 0.63 to 1.75, N=280) in favor of drug-eluting stents. The difference was considered clinically relevant. At longer follow-up, Spreen (2017) reported major amputations at 2 years in 9/68 (13.2%) patients with drug-coated balloons versus 15/60 (24.8%) patients with uncoated balloons. At 5 years, major amputations were performed in 11/57 (19.3%) versus 17/50 (34%) patients.

15

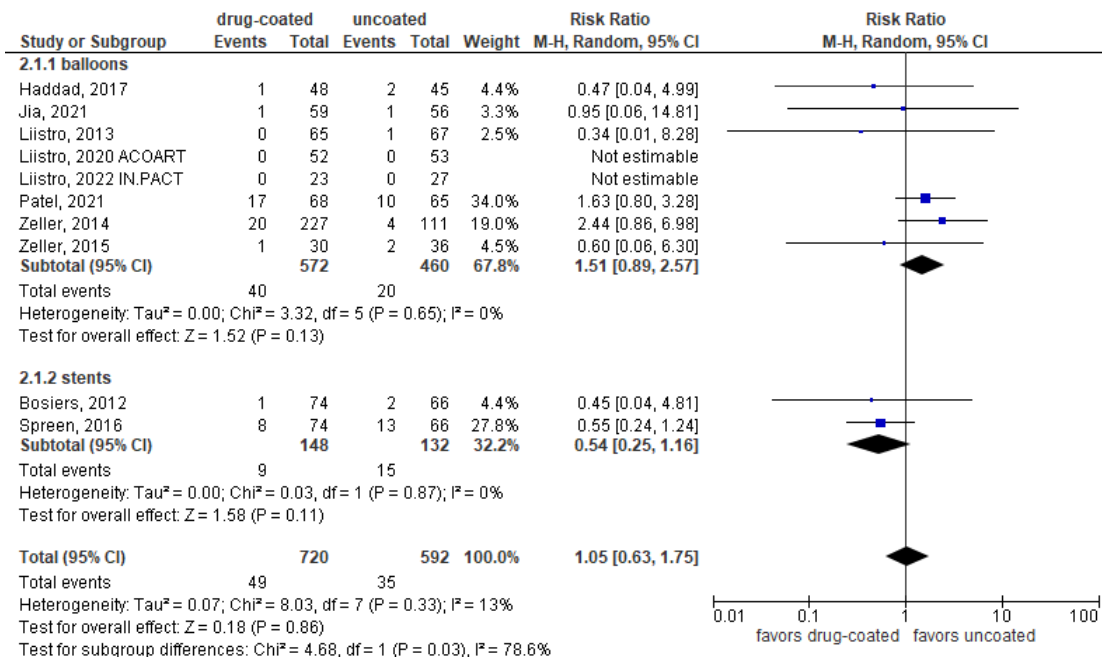


Figure 1. Major amputation at 12 months

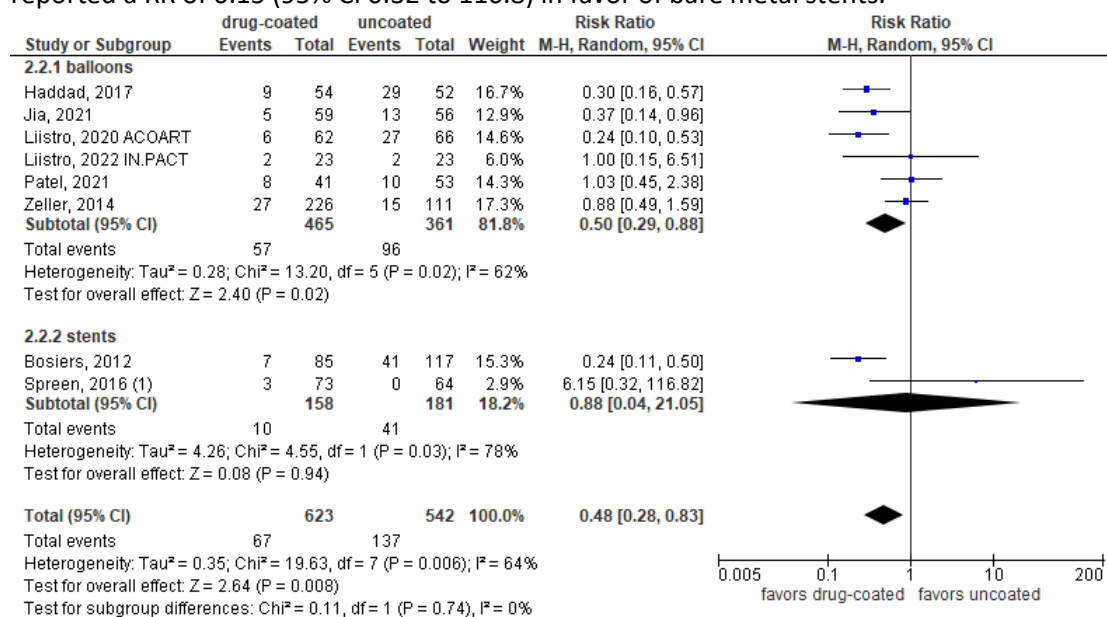
Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

5

Clinically driven target lesion revascularization (critical outcome)

Six publications reported CD-TLR at 12 months for drug-coated versus uncoated balloons and two studies reported CD-TLR for drug-eluting versus bare metal stents at 6 to 12 months (figure 2). For balloons, the pooled RR was 0.50 in favor of drug-coated balloon angioplasty, (95% CI 0.29 to 0.88, N=826). For stents, the results were inconsistent. Bosiers (2012) found a RR of 0.24 (95% CI 0.11 to 0.50) in favor of drug-eluting stents, whereas Spreen (2016) reported a RR of 6.15 (95% CI 0.32 to 116.8) in favor of bare metal stents.

10



Footnotes
(1) 6 months

15

Figure 2. Clinically driven target lesion revascularization at 12 months

Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

Mortality (critical outcome)

Eight publications reported mortality at 12 months balloon drug-coated and uncoated balloon angioplasty. Two studies reported mortality comparing stents (figure 3). The pooled RR for balloons was 1.13 (95% CI 0.78 to 1.64; N=1049) in favor of uncoated balloons. At longer follow-up, Liistro (2022) reported a 5-year mortality of 24/65 (36.9%) with drug-coated balloons versus 32/67 (46.3%) in uncoated balloons.

For stents, the pooled RR was 0.98 (95% CI 0.62 to 1.55, N=277) in favor of uncoated stents. Taken together, the RR was 1.07 (95% CI 0.80 to 1.43; N=1326) in favor of drug-eluting stents. The differences were not considered clinically relevant.

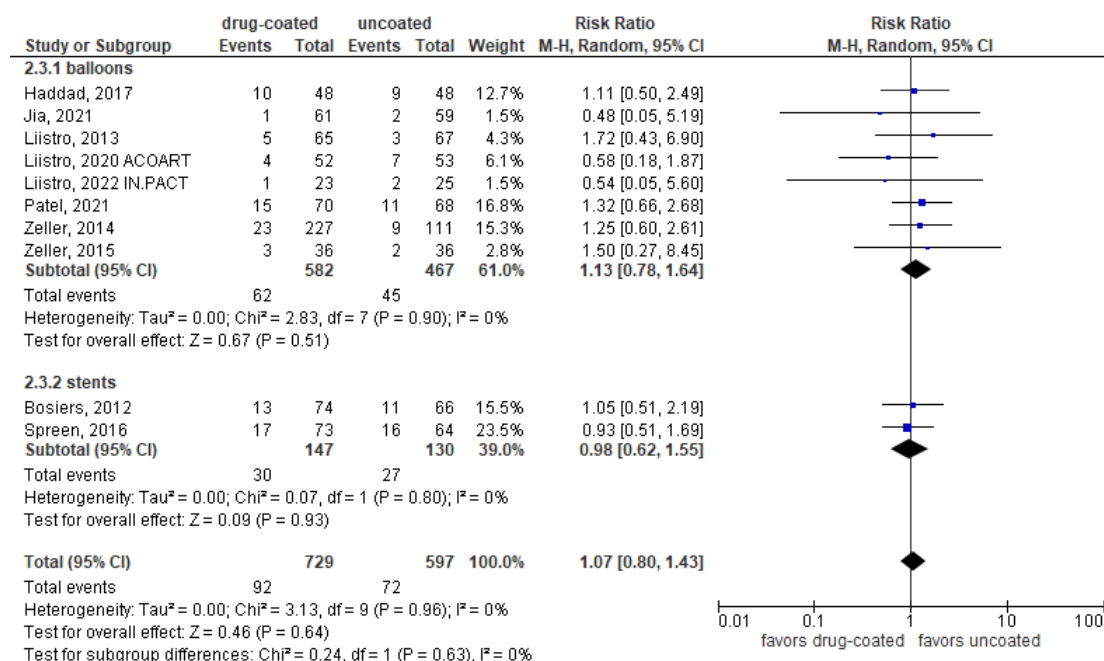
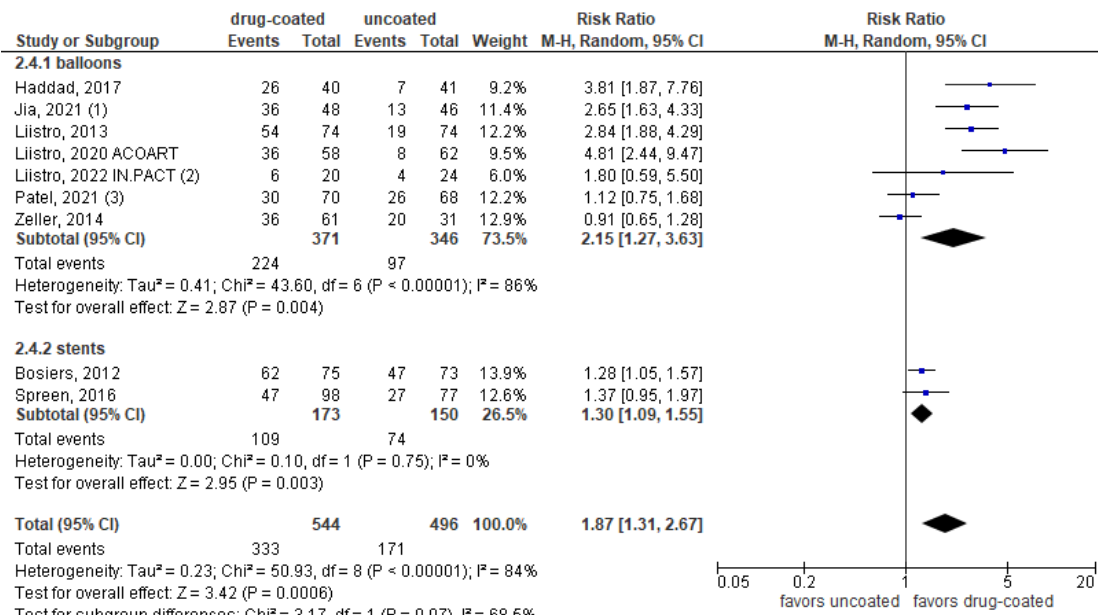


Figure 3. Mortality at 12 months
Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

At longer follow-up, Spreen (2017) reported a 2-year mortality of 17/73 (23.3%) with drug-eluting stents versus 19/64 (29.7%) in bare metal stents.

Patency

Seven publications reported patency of freedom from binary restenosis at 6 to 12 months in drug-coated versus balloon angioplasty, and three in drug-eluting versus bare metal stents. For balloons, the pooled RR was 2.15 (95% CI 1.27 to 3.63, N=717) in favor of drug-coated balloon angioplasty, as indicated in figure 1. For stents, the RR was 1.30 (95% CI 1.09 to 1.55, N=323) in favor of drug-coated stents. Taken together, the RR was 1.87 in favor of drug-coated devices, with a 95% CI from 1.31 to 2.67 (N=1040). The differences were considered clinically relevant.



Footnotes

(1) primary patency at 6 months

(2) 9 months

(3) primary patency at 6 months

Figure 4. Patency or freedom of binary restenosis at 12 months

Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.

5

In addition, Spreen (2017) reported freedom from binary restenosis at 2 years of 15/48 (31.3%) with drug-eluting stents versus 11/45 (24.4%) with bare metal stents, and 5/43 (11.6%) versus 3/35 (8.6%), respectively, at 5 years.

10 **Wound healing**

Three publications reported wound healing at 12 months comparing balloon drug-coated and uncoated balloon angioplasty (figure 5). The included studies comparing stents did not report wound healing. The pooled RR for balloons was 1.09 (95% CI 0.92 to 1.30; N=291) in favor of drug-coated balloons.

15 The difference was not considered clinically relevant.

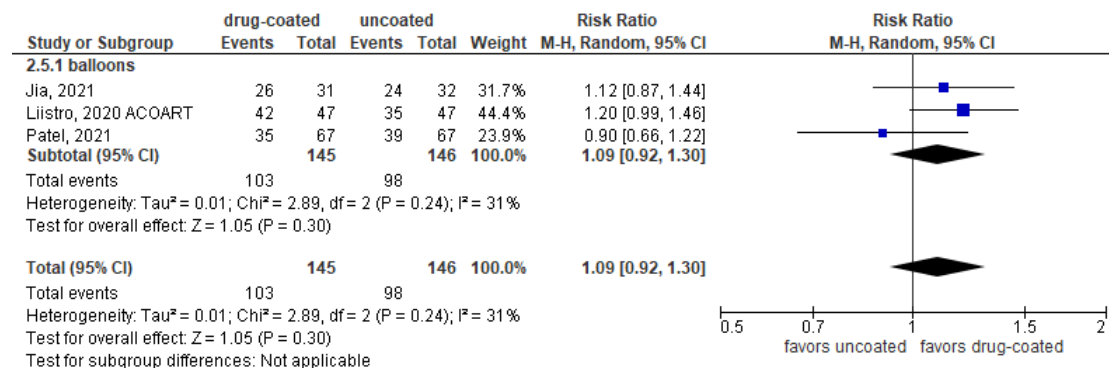


Figure 5. Wound healing at 12 months

5 *Random effects model; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval; Z: p-value of pooled effect.*

Quality of life

Quality of life was not reported in the included studies

10

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized controlled trials and therefore started high.

15

The level of evidence regarding the outcome measure major amputation was downgraded by two levels to LOW due to conflicting results (inconsistency, -1) and due to the limited number of events (imprecision, -1).

20

The level of evidence regarding the outcome measure clinically driven target lesion revascularization was downgraded by one level to LOW due to conflicting results (inconsistency, -1) and due to the limited number of events (imprecision, -1).

25

The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded by one level to MODERATE, due to conflicting results (inconsistency, -1).

30

The level of evidence regarding the outcome measure patency was downgraded by one level to MODERATE, due to conflicting results (inconsistency, -1).

35

The level of evidence regarding the outcome measure wound healing was downgraded by two levels to LOW, due to conflicting results (inconsistency, -1), and because the confidence interval crossed one limit of clinical decision making (imprecision, -1).

Conclusions

Critical outcomes

Low GRADE	<p>Treatment with drug-coated balloon angioplasty may increase major amputation at 12 months when compared with uncoated balloon angioplasty in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Ipema, 2020; Jia, 2020; DEBATE-BTK; ACOART-BTK; IN.PACT; SINGA-PACLI.</i></p>
------------------	--

35

Low GRADE	<p>Treatment with drug-eluting stents may reduce major amputation at 12 months when compared with uncoated stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: DESTINY; PADI.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Treatment with drug-coated balloons may reduce clinically driven target lesion revascularization at 12 months when compared with uncoated balloons in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: Ipema, 2020; Jia, 2020; DEBATE-BTK; ACOART-BTK; IN.PACT; SINGA-PACLI.</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Treatment with drug-eluting stents may have little to no effect on clinically driven target lesion revascularization at 12 months when compared with uncoated stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: DESTINY; PADI.</i></p>
------------------	--

Moderate GRADE	<p>Treatment with drug-coated balloons or stents likely has little to no effect on mortality at 12 months when compared with uncoated balloons or stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: Ipema, 2020; Jia, 2020; DEBATE-BTK; ACOART-BTK; IN.PACT; SINGA-PACLI; DESTINY; PADI.</i></p>
-----------------------	---

5 Important outcomes

Moderate GRADE	<p>Treatment with drug-coated balloons or stents likely reduces binary restenosis at 12 months when compared with uncoated balloons or stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: Ipema, 2020; Jia, 2020; DEBATE-BTK; ACOART-BTK; IN.PACT; SINGA-PACLI; DESTINY; PADI.</i></p>
-----------------------	--

Low GRADE	<p>Treatment with drug-coated balloons may improve wound healing at 12 months when compared with uncoated balloons in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p> <p><i>Source: Jia, 2020; ACOART-BTK; SINGA-PACLI.</i></p>
------------------	--

No GRADE	<p>No evidence was found about the effect of treatment with drug-eluting stents on wound healing when compared with uncoated stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p>
-----------------	---

No GRADE	<p>No evidence was found about the effect of treatment with drug-coated balloons or stents on quality of life when compared with uncoated balloons or stents in CLTI patients with below-the-knee arterial stenoses and occlusions.</p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- Er is literatuuronderzoek gedaan naar de voor- en nadelen van de behandeling van crurale arteriële stenosen en occlusies middels ballonnen en stents gecoat met een geneesmiddel vergeleken met niet-gecoate ballonnen of stents bij patiënten met kritieke ischemie. Als cruciale uitkomstmaten werden majeure amputatie en klinisch gedreven revascularisatie en mortaliteit gedefinieerd. Patency/restenose, wondgenezing en kwaliteit van leven werden beschouwd als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.
- 5
- 10 Er werden tien trials gevonden. Op basis van deze trials werd na een jaar een betere patency en dientengevolge ook een reductie in klinisch gedreven revascularisatie ten opzichte van niet-gecoate stents/ballonnen gezien. Ook resulteert een behandeling middels gecoate ballonnen en stents na een jaar waarschijnlijk in een betere wondgenezing. Echter, er werd een duidelijke trend gezien richting meer majeure amputaties bij de behandeling middels gecoate ballonnen ten opzichte van niet-gecoate ballonnen, terwijl gecoate stents het aantal majeure amputaties juist leken te verminderen ten opzichte van niet-gecoate stents. Een verschil in mortaliteit tussen de groepen leek er niet te zijn. Kwaliteit van leven werd niet beschreven. Hier ligt een kennislacune.
- 15
- 20 Op basis van de literatuur lijkt behandeling met gecoate ballonnen en stents effectiever op het gebied van patency, reïnterventie en wondgenezing dan behandeling met niet-gecoate ballonnen en stents bij patiënten met kritieke ischemie en crurale arteriële stenosen en occlusies. Gecoate ballonnen lijken echter het risico op majeure amputatie te vergroten.

25 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- Voor de patiënt met CLTI is het doel om de wond(en) aan de voet te laten genezen en een (majeure) amputatie te voorkomen. Derhalve kiest de behandelaar in principe voor een behandeling met een niet-gecoate ballon. In geval van onvoldoende resultaat zal een korte, gecoate stent geplaatst worden. Bij korte letsels kan primair gekozen worden voor een gecoate stent.
- 30

Kosten (middelenbeslag)

- Gecoate ballonnen en stents zijn duur (400-1000 euro). Echter, het gebruik van deze producten bij CLTI-patiënten heeft als doel om een amputatie te voorkomen. De kosten voor de maatschappij na een majeure amputatie zijn aanzienlijk en derhalve lijkt het gebruik van deze dure producten goed te verdedigen.
- 35

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- Atherosclerotische letsels in de crurale arteriën zijn vaak lang (meer dan tien centimeter). Er zijn talloze ballonnen beschikbaar in alle denkbare lengtes en diameters om deze letsels te behandelen. Echter, dit geldt niet voor stents. De stents, die gebruikt worden bij de behandeling van crurale afwijkingen, komen vanuit de cardiologie. Ondanks dat de diameters van de crurale arteriën en de coronairen in grote lijnen overeenkomen, zijn de lengtes van de afwijkingen in de coronairen over het algemeen veel korter dan in de cruraal arteriën. De beschikbare gecoate stents hebben dan ook een maximale lengte van circa 3 centimeter. Derhalve wordt het gebruik van gecoate stents bij de behandeling van crurale afwijkingen gereserveerd voor de kortere letsels en als bail-out bij onvoldoende resultaat na PTA. Daarbij is ook de locatie van de afwijkingen van belang bij de keuze voor een gecoate stent. Proximaal in het onderbeen zijn de crurale arteriën redelijk gefixeerd, maar richting de enkel worden deze arteriën steeds mobieler. Distaal in het onderbeen wordt derhalve het gebruik van stents door de werkgroep afgeraden.
- 40
- 45
- 50

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 5 Op basis van de literatuur lijkt behandeling met gecoate ballonnen en stents effectiever op het gebied van patency, reïnterventie en wondgenezing dan behandeling met niet-gecoate ballonnen en stents bij patiënten met kritieke ischemie en crurale arteriële stenosen en occlusies. Gecoate ballonnen lijken echter het risico op majeure amputatie te vergroten. Voor een patiënt is het belangrijk amputatie te voorkomen. Bij behandeling van patiënten met kritieke ischemie en arteriële stenosen en occlusies onder de knie gaat de voorkeur uit
- 10 naar niet-gecoate ballonnen. Mocht dit onvoldoende resultaat geven dan wordt bail-out stenting geadviseerd middels een gecoate stent.

Kies bij endovasculaire behandeling van patiënten met kritieke ischemie en crurale stenosen of occlusies bij voorkeur primair voor PTA met niet-gecoate ballonnen.

Plaats bij voorkeur een gecoate stent bij onvoldoende resultaat (persisterende stenose of flow-limiterende dissectie) na PTA met een niet-gecoate ballon.

Overweeg bij primaire behandeling van focale (minder dan drie centimeter) proximale crurale stenosen of occlusies plaatsing van een gecoate stent.

Plaats geen stents distaal in de crurale arteriën.

Literatuur

- 15 Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K, Schmidt A, Tessarek J, Vinck E, Schwartz LB. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2012 Feb;55(2):390-8. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.099. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22169682.
- 20 Ipema J, Huizing E, Schreve MA, de Vries JPM, Ünlü Ç. Editor's Choice - Drug Coated Balloon Angioplasty vs. Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty in Below the Knee Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Feb;59(2):265-275. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.10.002. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31889657.
- 25 Jia X, Zhuang B, Wang F, Gu Y, Zhang J, Lu X, Dai X, Liu Z, Bi W, Liu C, Wang S, Liistro F, Guo W. Drug-Coated Balloon Angioplasty Compared With Uncoated Balloons in the Treatment of Infrapopliteal Artery Lesions (AcoArt II-BTK). *J Endovasc Ther.* 2021 Apr;28(2):215-221. doi: 10.1177/1526602820969681. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33118432.
- 30 Liistro F, Angioli P, Ventoruzzo G, Ducci K, Reccia MR, Ricci L, Falsini G, Scatena A, Pieroni M, Bolognese L. Randomized Controlled Trial of Acotec Drug-Eluting Balloon Versus Plain Balloon for Below-the-Knee Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Oct 12;13(19):2277-2286. doi: 10.1016/j.jcin.2020.06.045. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32950416.
- 35 Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013 Aug 6;128(6):615-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001811. PMID: 23797811.
- 40 Liistro F, Weinberg I, Almonacid Popma A, Shishehbor MH, Deckers S, Micari A. Paclitaxel-coated balloons versus percutaneous transluminal angioplasty for infrapopliteal

chronic total occlusions: the IN.PACT BTK randomised trial. *EuroIntervention*. 2022 Apr 1;17(17):e1445-e1454. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00444. PMID: 34602386; PMCID: PMC9896391.

- 5 Patel A, Irani FG, Pua U, Tay KH, Chong TT, Leong S, Chan ES, Tan GWL, Burgmans MC, Zhuang KD, Quek LHH, Kwan J, Damodharan K, Gogna A, Tan BP, Too CW, Chan SXJM, Chng SP, Yuan W, Tan BS. Randomized Controlled Trial Comparing Drug-coated Balloon Angioplasty versus Conventional Balloon Angioplasty for Treating Below-the-Knee Arteries in Critical Limb Ischemia: The SINGA-PACLI Trial. *Radiology*. 2021 Sep;300(3):715-724. doi: 10.1148/radiol.2021204294. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34227886.
- 10 Spreen MI, Martens JM, Hansen BE, Knippenberg B, Verhey E, van Dijk LC, de Vries JP, Vos JA, de Borst GJ, Vonken EJ, Wever JJ, Stadius van Eps RG, Mali WP, van Overhagen H. Percutaneous Transluminal Angioplasty and Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia (PADI) Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Feb;9(2):e002376. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002376. PMID: 26861113; PMCID: PMC4753788.
- 15 Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, van Dijk LC, de Vries JPM, Vos JA, de Borst GJ, Vonken EPA, Bijlstra OD, Wever JJ, Stadius van Eps RG, Mali WPTM, van Overhagen H. Long-Term Follow-up of the PADI Trial: Percutaneous Transluminal Angioplasty Versus Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 14;6(4):e004877. doi: 10.1161/JAHA.116.004877. PMID: 28411244; PMCID: PMC5533004.
- 20

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Kies bij endovasculaire behandeling van patiënten met kritieke ischemie en crurale stenosen of occlusies bij voorkeur primair voor ballonangioplastiek met niet-gecoate ballonnen.	< 1 jaar (niet-gecoate ballonnen worden in de meeste ziekenhuizen al jaren gebruikt als standaardbehandeling voor het crurale traject.)	Gecoate stents zijn beduidend duurder dan niet-coate ballonnen. Deze strategie zal leiden tot beperking van de kosten.	Het is van belang dat bij gebruik van niet-gecoate ballonnen en gecoate stents voldoende kennis van het behandelprotocol aanwezig is. Zaken als predilatatie en geographic miss dragen bij aan de beschreven resultaten.	Voldoende kennis van de uit te voeren procedure.	Communiceren van deze aanbeveling met de wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	Wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	
Plaats bij voorkeur een gecoate stent bij onvoldoende resultaat (persisterende	< 1 jaar (gecoate stents worden in de meeste ziekenhuizen al op indicatie gebruikt bij de endovasculaire	Gecoate stents zijn beduidend duurder dan niet-coate ballonnen.	Het is van belang dat bij gebruik van niet-gecoate ballonnen en gecoate stents voldoende kennis	Voldoende kennis van de uit te voeren procedure.	Communiceren van deze aanbeveling met de wetenschappelijk	Wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	

stenose of flow-limiterende resectie) na ballonangioplastiek met een niet-gecoate ballon.	behandeling van het crurale traject.)	Deze strategie zal leiden tot enige toename van de kosten, maar ook tot een betere patency en minder re-interventies. De kosten worden op die manier (deels) weer terugverdient en derhalve lijkt het gebruik van deze dure producten goed te verdedigen.	van het behandelprotocol aanwezig is. Zaken als predilatatie en geographic miss dragen bij aan de beschreven resultaten.		e verenigingen (NVIR en NVVV)		
Overweeg bij primaire behandeling van focale (minder dan drie centimeter)	< 1 jaar (gecoate stents worden in de meeste ziekenhuizen al op indicatie gebruikt bij de endovasculaire	Gecoate stents zijn beduidend duurder dan niet-coate ballonnen.	Het is van belang dat bij gebruik van niet-gecoate ballonnen en gecooate stents voldoende kennis	Voldoende kennis van de uit te voeren procedure.	Communiceren van deze aanbeveling met de wetenschappelijk	Wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	

crurale stenosen of occlusies plaatsing van een gecoate stent.	behandeling van het crurale traject.)	Deze strategie zal leiden tot enige toename van de kosten, maar ook tot een betere patency en minder re- interventies. De kosten worden op die manier (deels) weer terugverdien d en derhalve lijkt het gebruik van deze dure producten goed te verdedigen.	van het behandelprotocol aanwezig is. Zaken als predilatatie en geographic miss dragen bij aan de beschreven resultaten.		e verenigingen (NVIR en NVVV)		
Wees terughoudend met het plaatsen van stents distaal	< 1 jaar (gecoate stents worden in de meeste ziekenhuizen al op indicatie gebruikt bij de endovasculaire	Gecoate stents zijn beduidend duurder dan niet-coate ballonnen.	Het is van belang dat bij gebruik van niet-gecoate ballonnen en gecoate stents voldoende kennis	Voldoende kennis van de uit te voeren procedure.	Communiceren van deze aanbeveling met de wetenschappelijk	Wetenschappelijke verenigingen (NVIR en NVVV)	

in de crurale arteriën.	behandeling van het crurale traject.)	Deze strategie zal leiden tot beperking van de kosten.	van het behandelprotocol aanwezig is. Zaken als predilatatie en geographic miss dragen bij aan de beschreven resultaten.		e verenigingen (NVIR en NVVV)		
-------------------------	---------------------------------------	--	--	--	-------------------------------	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 9: Vessel preparation (femoro-popliteaal)

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van het femoro-popliteale traject (vessel preparation)?

5

Introduction (English)

Vessel preparation can potentially contribute to better peri- and post-procedural outcomes in complex lesions, especially in the case of severe vessel wall calcifications. Vessel preparation is a broad term and includes mechanical atherectomy MA: directional atherectomy (DA), rotational atherectomy (RA), orbital atherectomy (OA), laser atherectomy (LA), scoring balloons and intravascular lithotripsy (IVL). MA devices remove atheroma by abrasion, shearing, drilling and aspiration, while LA devices remove plaque and thrombus by vapourisation and modify vessel wall calcifications, creating better compliance. Scoring balloons feature wires mounted on the surface of the balloons, which act as microsurgical blades to generate controlled plaque incision. IVL uses an angioplasty balloon, which generates pulsating sound waves that cause microfractures in the calcification of the intimal and medial layer of the vessel wall.

10

15

20

25

These are relatively expensive medical devices and/or they are of additional value is still uncertain. Studies have shown that there are important predictors of a good technical and durable outcome of a PTA. Lesion length, degree of vessel wall calcification and chronic total occlusion (CTO) are the most important of these. Severe vessel wall calcification limits the stretchability of the artery, leading to more dissections and more frequent stent placement. The goal of vessel preparation is to reduce the number of dissections and improve vessel wall elasticity. In CTOs, it also aims to 'debulk', which means less plaque and thrombus material remains in the vessel and a PTA will have a better outcome. Whether the use of vessel prep in the femoro-popliteal pathway is indicated will be explored in this module.

Search and select

30

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of treatment with vessel preparation in combination with PTA/stent in comparison with a PTA/stent alone in patients with peripheral arterial disease (femoro-popliteal injury)?

35

P: patients

Patients with PAV (femoro-popliteal injury)

I: intervention

Vessel preparation + PTA/stent

C: control

PTA/stent

O: outcome measure

Mortality, freedom from binary restenosis/patency, reintervention based on symptomatic restenosis, quality of life, amputation, complications

40

Relevant outcome measures

The guideline development group considered patency/restenosis and re-intervention based on symptomatic restenosis as critical outcome measures for decision making; and quality of life, amputation, complications and mortality as important outcome measures for decision making.

45

The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

50

The working group defined 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes (relative risk ≤ 0.80 or ≥ 1.25), and 10% of the maximum score for quality of life.

5 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 15 April 2024 (update after 6 July 2022). The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 36 hits. The original systematic literature search on 6 July 2022 resulted in 321 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials in patients with PAV (femoropopliteal injury) comparing vessel preparation + PTA or stent with PTA or stent. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

15

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

20

Summary of literature

Description of studies

Böhme (2021) performed a prospective, randomized controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of preparing in-stent femoropopliteal lesion with photo ablative laser atherectomy or plain balloon angioplasty prior to drug-coated balloon angioplasty. Patients with Rutherford Clinical Category Score of 1-5, willing and capable of complying with all follow-up evaluations at the specified times, aged ≥ 18 years, and providing written informed consent prior to the study procedures were eligible for trial participation. Exclusion criteria were contraindications, hypersensitivity to contrast material/device material, uncontrollable hypercoagulable condition or refuses blood transfusion, life expectancy of less than 12 months, pregnant, not taking adequate contraceptives or nursing, surgical or endovascular procedure of the target vessel within 14 days prior to the index procedure, planned surgical intervention or endovascular procedure within 30 days after the index procedure, currently participating in a study which may interfere, co-morbid condition which precludes safe percutaneous intervention, previous peripheral bypass affecting the target vessel, chronic renal insufficiency with creatinine >2.5 mg/L, and unable or unwilling to receive dual anti-platelet therapy. The intervention group (n=30) underwent a photoablation (laser atherectomy) procedure followed by drug-coated balloon angioplasty. The control group (n=31) underwent PTA followed by drug-coated balloon angioplasty. The follow-up duration was 24 months. The study reported the following relevant outcome measures: target lesion stenosis, primary patency, target lesion revascularization, quality of life, and mortality.

Cai (2019) performed a single center, prospective randomized controlled trial to compare the therapeutic effects of directional atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty with drug-coated balloon angioplasty alone in the treatment of femoropopliteal arteriosclerosis obliterans. Patients who signed an informed consent form, with femoropopliteal artery stenosis $>70\%$ (revealed by digital subtraction angiography), or occlusion with unobstructed vascular inflow, with at least a vessel runoff, with good compliance and regular follow-up were eligible for trial participation. Exclusion criteria were cerebrovascular diseases less than half a year, arterial thrombosis, abnormal liver function

50

(serum creatinine >176 micromole/L), contraindications on paclitaxel, antiplatelet or anticoagulation, abnormal protein C, protein S, and antithrombin III, abnormal number of platelets and lower fibrinogen, unsatisfactory control of blood pressure, blood glucose and lipid, unable to quit smoking completely, and poor compliance. In total, 94 patients were eligible and received the allocated intervention. Those patients were randomized into two groups. The intervention group (n=45) underwent directional atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty. The control group (n=49) underwent drug-coated balloon angioplasty alone. The duration of the follow-up was 24 months after endovascular interventions. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis (at twelve and 24 months), re-intervention, amputation, and mortality.

Dattilo (2014) performed a multicenter, prospective, randomized pilot study to compare treatment results of orbital atherectomy versus balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease. Patients who were eighteen years or older, who had peripheral arterial disease with Rutherford class 2-4 symptoms and de novo FP lesions of at least 70% stenosis with fluoroscopically visible calcium, who gave informed consent, and had at least one patent run-off vessel, were eligible for trial participation. Exclusion criteria were An anticipated life span of less than 1 year, known allergy to heparin, aspirin, and clopidogrel, or sensitivity to contrast media, chronic renal failure, cardiac arrhythmias, congestive heart failure exacerbation, and myocardial infarction. In total, 50 patients were eligible and received the allocated intervention. The intervention group (n=25) underwent vessel preparation utilizing orbital atherectomy combined with balloon angioplasty. The control group (n=25) underwent balloon angioplasty alone. The duration of the follow-up was 12 months. The study reported the following relevant outcome measure: patency/restenosis.

Zeller (2017) performed a multicenter randomized pilot trial to estimate the effect of directional atherectomy before drug-coated balloons to facilitate the development of future end point-driven randomized studies. Patients with an RCC of 2-4, who were eighteen years or older, with a target lesion of $\geq 70\%$ de novo stenosis or restenosis or occlusion in the SFA and/or popliteal artery, who had a target lesion length of 7-15 cm, and who had a reference vessel diameter of 4-7 mm were eligible for trial participation. Exclusion criteria were surgical or endovascular procedure of the target vessel within 14d before the index procedure, planned intervention within 30d after the index procedure, had ≥ 2 lesions that required treatment in the target limb (not including the iliac arteries), had a target lesion with an occluded segment ≥ 5 cm in length, had in-stent restenosis of the target lesion or restenosis of the target lesion after previous treatment with a drug-coated balloon, had an acute intraluminal thrombus within the target lesion, had an aneurysmal target vessel. In total, 102 patients were eligible and received the allocated intervention. The intervention group (n=48) underwent directional atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty. The control group (n=54) underwent drug-coated balloon angioplasty alone. The duration of the follow-up was 1 year. The study reported the following relevant outcome measures: patency/restenosis, re-intervention, amputation, and mortality.

Tepe (2021) performed a randomized controlled trial to compare short-term outcomes in patients with femoropopliteal artery calcification receiving vessel preparation with intravascular lithotripsy or percutaneous transluminal angioplasty prior to drug-coated balloon. Patients with symptomatic leg claudication or rest pain (Rutherford class 2 to 4) and angiographic evidence of at least 70% stenosis within the superficial femoral or popliteal artery, lesion length up to 180 mm (up to 100 mm for chronic total occlusion), reference vessel diameter 4 to 7 mm, and moderate or severe calcification were eligible for trial participation. Exclusion criteria were not reported in the study. In total, 306 patients were

eligible and received the allocated intervention. The intervention group (n=153) underwent intravascular lithotripsy combined with drug-coated balloon angioplasty. The control group (n=153) underwent percutaneous transluminal angioplasty combined with drug-coated balloon angioplasty. The follow-up duration was 30 days. The study reported the following relevant outcome measures: re-intervention and mortality.

Table 1. Study characteristics.

Study	Disease severity	Comparison	N (I/C)	Follow-up
Cai, 2019	Rutherford class 3-5	DA + DCB vs. DCB	N=94 (45/49)	24 months
Dattilo, 2014	Rutherford class 2-4	OA + BA vs. BA	N=50 (25/25)	12 months
Zeller, 2017	Rutherford class 2-4	DA + DCB vs. DCB	N=102 (48/54)	1 year
Tepe, 2021	Rutherford class 2-5	IVL vs. PTA	N=306 (153/153)	30 days
Böhme, 2021	Rutherford-Becker-class 1-5	Laser (photoablation) + DCB vs. PTA + DCB	N=61 (30/31)	24 months

Results

10 **Freedom from binary restenosis/patency (critical)**

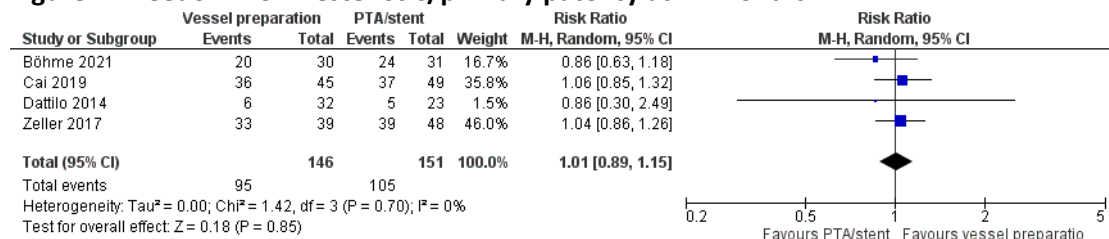
One year

Four studies reported the outcome measure freedom from binary restenosis or primary patency at twelve months follow-up (Böhme, 2021; Cai, 2019; Dattilo, 2015; Zeller, 2017).

15 In total, 95 of 146 patients (65.1%) who underwent vessel preparation were free from restenosis at twelve months, compared with 105 of 151 patients (69.5%) who did not undergo vessel preparation. This resulted in a pooled risk ratio of 1.01 (95% CI 0.89 to 1.15), in favor of the patients who underwent vessel preparation (Figure 1). This difference is not considered clinically relevant.

20

Figure 1. Freedom from restenosis/primary patency at 12 months



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I2: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

25

Two years

Two studies reported primary patency at 24 months (Böhme, 2021; Cai, 2019).

30

In total, 10 of the 18 patients (55.6%) who underwent vessel preparation had primary patency at 24 months, compared with 11 of the 20 patients (55.0%) who did not undergo vessel preparation (Böhme, 2021). This resulted in a risk ratio of 1.01 (95% CI 0.57 to 1.79), in favor of the patients who underwent vessel preparation. This difference is not considered clinically relevant.

In total, 30 of the 45 patients (66.7%) who underwent vessel preparation had primary patency at 24 months, compared with 27 of the 49 patients (55.1%) who underwent no

vessel preparation (Cai, 2019). This resulted in a risk ratio of 1.21 (95% CI 0.87 to 1.68), in favor of the patients who underwent vessel preparation. This difference is not considered clinically relevant.

5 Reintervention based on symptomatic restenosis (critical)

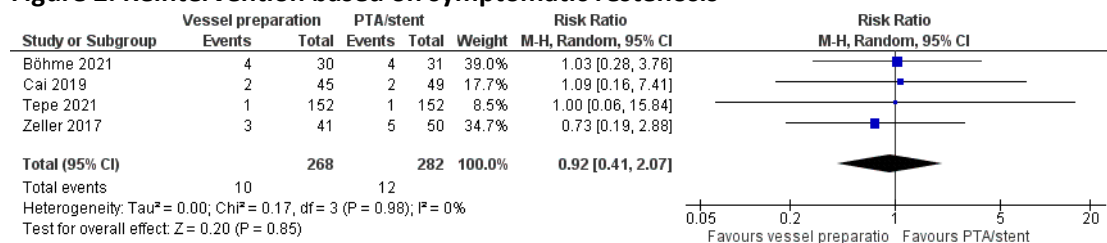
One year

Four studies reported the outcome measure reintervention based on symptomatic restenosis (Böhme, 2021; Cai, 2019; Tepe, 2021; Zeller, 2017).

10 In total, 10 of 268 patients (3.7%) who underwent vessel preparation underwent reintervention, compared with 12 of 282 patients (4.3%) who did not undergo vessel preparation. This resulted in a pooled risk ratio of 0.92 (95% CI 0.41 to 2.07), in favor of the patients who underwent vessel preparation (Figure 2). This difference is not considered clinically relevant.

15

Figure 2. Reintervention based on symptomatic restenosis



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

20

Two years

One study reported the outcome measure re-intervention based on symptomatic restenosis at two years (Böhme, 2021). In total, 8 of the 22 patients (36.4%) who underwent vessel preparation underwent re-intervention, compared with 7 of the 25 patients (28.0%) who did not undergo vessel preparation. The risk ratio was 1.30 (95% CI 0.56 to 3.00), in favor of the patients who did not undergo vessel preparation. This difference is considered clinically relevant.

25

Quality of life (important)

30 One of the studies reported the outcome measure health-related quality of life measured by EQ-5D at one year and at two years (Böhme, 2021).

One year

35 At one year, the patients who underwent vessel preparation (n=30) had a mean QoL score of 64.46 (SD ± 20.7), compared with a mean QoL score of 68.71 (SD ± 22.5) for the patients who did not undergo vessel preparation (n=31). The mean difference was -4.25 (95% CI -15.09 to 6.59), in favor of the patients who did not undergo vessel preparation. This difference is not considered clinically relevant.

40 Two years

45 At two years, the patients who underwent vessel preparation (n=30) had a mean QoL score of 61.84 (SD ± 18.57), compared with a mean QoL score of 68.36 (SD ± 23.06) for the patients who did not undergo vessel preparation (n=31). The mean difference was -6.52 (95% CI -17.01 to 3.97), in favor of the patients who did not undergo vessel preparation. This difference is not considered clinically relevant.

Amputation (important)

Two studies reported the outcome measure amputation (Cai, 2019; Zeller, 2017).

Both Cai (2019) and Zeller (2017) reported limb amputation (treated limb). In both studies, no limb amputations were performed in the group of patients who underwent vessel preparation and in the group of patients who did not undergo vessel preparation. Therefore, no risk ratio could be calculated.

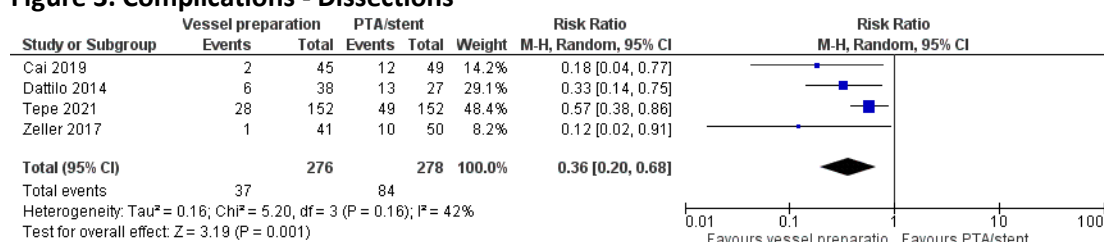
Complications (important)

10 Dissections

Four studies reported the outcome measure dissections or flow-limiting dissections (Cai, 2019; Dattilo, 2014; Tepe, 2021; Zeller, 2017).

In total, 37 of the 276 patients (13.4%) who underwent vessel preparation suffered from dissection, compared with 84 of the 278 patients (30.2%) who did not undergo vessel preparation. This resulted in a pooled risk ratio of 0.36 (95% CI 0.20 to 0.68), in favor of the patients who underwent vessel preparation (Figure 3). This difference is considered clinically relevant.

20 Figure 3. Complications - Dissections



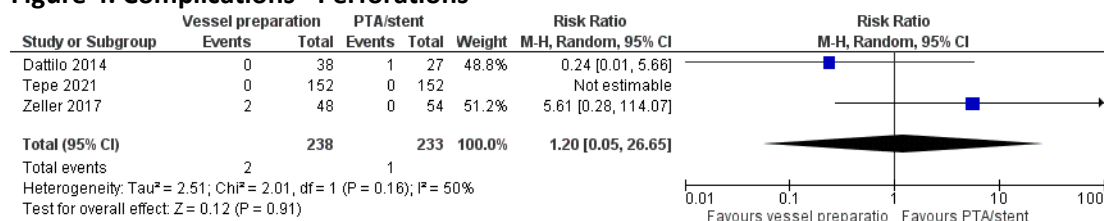
Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

25 Perforations

Three studies reported the outcome measure perforations (Dattilo, 2014; Tepe, 2021; Zeller, 2017).

In total, 2 of the 238 patients (0.8%) who underwent vessel preparation suffered from perforation, compared with 1 of the 233 patients (0.4%) who did not undergo vessel preparation. This resulted in a pooled risk ratio of 1.20 (95% CI 0.05 to 26.65), and the risk difference was 0.00 (95% CI -0.02 to 0.03), in favor of the patients who did not undergo vessel preparation (Figure 4). This difference is not considered clinically relevant.

35 Figure 4. Complications - Perforations



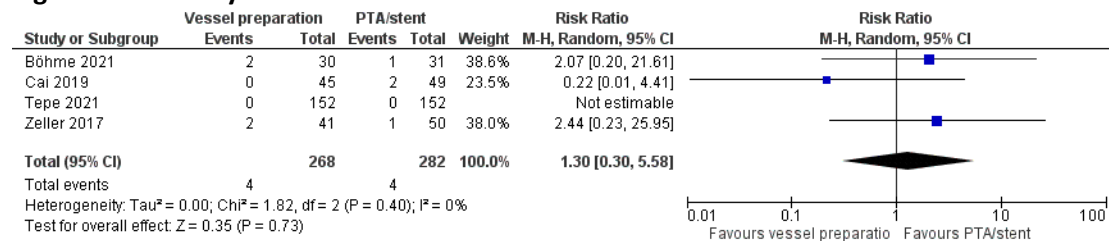
Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

40 Mortality (important)

Four studies reported the outcome measure mortality (Böhme, 2021; Cai, 2019; Tepe, 2021; Zeller, 2017).

In total, 4 of the 268 patients (1.5%) who underwent vessel preparation died, compared with 4 of the 282 patients (1.4%) who did not undergo vessel preparation. This resulted in a pooled risk ratio of 1.30 (95% CI 0.30 to 5.58), and a pooled risk difference of -0.00 (95% CI -0.01 to 0.01), in favor of the patients who did not undergo vessel preparation (Figure 5). This difference is not considered clinically relevant.

10 Figure 5. Mortality



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

15 Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on randomized controlled trials and therefore started high.

Freedom from binary restenosis/primary patency (critical)

20 One year

The level of evidence regarding the outcome measure freedom from binary restenosis/primary patency at one year was downgraded by one level to **MODERATE** due to study limitations (risk of bias, -1).

25 Two years

The level of evidence regarding the outcome measure freedom from binary restenosis/primary patency at two years was downgraded by two levels to **LOW** due to study limitations (risk of bias, -1), and due to the wide confidence intervals indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -1).

30

Re-intervention based on symptomatic restenosis (critical)

One year, two years

The level of evidence regarding the outcome measure re-intervention at one year and two years was downgraded by three levels to **VERY LOW** due to study limitations (risk of bias, -1), and due to the wide confidence intervals indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

35

Quality of life (important)

One year, two years

40

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life at one year and two years was downgraded by two levels to **LOW** due to study limitations (risk of bias, -1), and due to the wide confidence intervals indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -1).

45 **Amputation (important)**

The level of evidence regarding the outcome measure amputation was downgraded by three levels to **VERY LOW** due to no events reported leading to large uncertainty (imprecision, -3).

Complications (important)

5 *Dissections*

The level of evidence regarding the outcome measure complications (dissections) was downgraded by one level to **MODERATE** due to study limitations (risk of bias, -1).

Perforations

10 The level of evidence regarding the outcome measure complications (perforations) was downgraded by three levels to **VERY LOW** due to study limitations (risk of bias, -1), and due to the wide confidence intervals indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

15 **Mortality (important)**

The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded by two levels to **LOW** due to the wide confidence intervals indicating large uncertainty of the reported effect size (imprecision, -2).

20 **Conclusions**

Freedom from binary restenosis/primary patency (critical)

One year

Moderate GRADE	Vessel preparation likely results in little to no difference in freedom from binary restenosis/primary patency at one year when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Böhme, 2021; Cai, 2019; Dattilo, 2014; Zeller, 2017</i>
-----------------------	--

Two years

Low GRADE	Vessel preparation may result in little to no difference in freedom from binary restenosis/primary patency at two years when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Böhme, 2021; Cai, 2019</i>
------------------	--

25

Reintervention based on symptomatic restenosis (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of vessel preparation on reintervention based on symptomatic restenosis when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Böhme, 2021; Cai, 2019; Tepe, 2021; Zeller, 2017</i>
-----------------------	--

Quality of life (important)

Low GRADE	Vessel preparation may result in little to no difference in quality of life when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Böhme, 2021</i>
------------------	---

30 **Amputation (important)**

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of vessel preparation on amputation when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Cai, 2019; Zeller, 2017</i>
-----------------------	---

Complications (important)

Dissections

Moderate GRADE	Vessel preparation likely reduces dissections when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Cai, 2019; Dattilo, 2014; Tepe, 2021; Zeller, 2017</i>
-----------------------	--

5 Perforations

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of vessel preparation on perforations when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Dattilo, 2014; Tepe, 2021; Zeller, 2017</i>
-----------------------	---

Mortality (important)

Low GRADE	Vessel preparation may result in little to no difference in mortality when compared with no vessel preparation in patients with PAV (femoropopliteal injury). <i>Source: Böhme, 2021; Cai, 2019; Tepe, 2021; Zeller, 2017</i>
------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

10 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar de voor- en nadelen van vessel preparation in combinatie met PTA of stent vergeleken met alleen PTA of stent bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden in het femoro-popliteale traject. Als cruciale uitkomstmaten werden patency/restenose en re-interventie gedefinieerd. Kwaliteit van leven, amputatie, complicaties en mortaliteit werden beschouwd als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

Er werden vijf RCTs gevonden. Vessel preparation leek verbeteringen te geven in dissecties (complicaties), maar er werd geen verschil gevonden in restenose/patency tussen patiënten die vessel preparation ondergingen en patiënten die geen vessel preparation ondergingen. De uitkomstmaten re-interventie, kwaliteit van leven, amputatie, perforaties (complicaties) en mortaliteit konden geen richting geven aan de besluitvorming. Op basis van de literatuur zou de voorkeur dus uitgaan naar vessel preparation voorafgaand aan PTA of stent, ten opzichte van alleen PTA of stent. Hoewel het voorkomen van dissecties geen op zichzelf staand doel is, is het streven wel om de ernst van post-PTA dissecties te beperken en daarmee de noodzaak tot stentplaatsing. Adequate vessel preparation laat zien dat het een reductie van flowlimiterende post-PTA dissecties geeft en daarmee een reductie in de noodzaak tot het plaatsen van stents. Dit kan in bepaalde gevallen belangrijk zijn zoals in het popliteale traject of bij patiënten met een lange levensverwachting.

30

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Gezien de complexiteit van het onderwerp kan niet verwacht worden dat patiënten een beslissing kunnen nemen over het wel of niet toepassen van vessel preparation noch het type vessel preparation. De patiënt verwacht een optimale behandeling en het is aan de behandelend arts om hiervoor zorg te dragen.

5

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van vessel preparation hulpmiddelen, maar ook van ballonnen en stents kunnen per centrum verschillen. Het is echter voorstelbaar dat een beter acuut technisch resultaat zonder stentplaatsing zal resulteren in een betere patency en dus minder re-interventies. Of en in welke mate dit bijdraagt aan een kostenreductie is niet onderzocht. Wel is er in een recente analyse (Saratzis, 2024) berekend dat de kosten van een re-interventie van een vernauwde of geoccludeerde stent aanzienlijk zijn en met name bestaan uit procedure- en opnametijd.

10

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Over het algemeen is er alleen een training van de behandelend arts en het personeel nodig voor een eventuele implementatie van vessel preparation. Het is wel zo dat voor het veilig en effectief toepassen er verschil is tussen de vessel preparation technieken. Sommige technieken zijn zeer eenvoudig (IVL) maar anderen (DA, OA en LA) vereisen meer training. Verder moet rekening worden gehouden met een langere procedure tijd. Omdat voor het toepassen van vessel preparation er geen aparte vergoeding bestaat zal er een financiële drempel zijn om dit toe te passen.

20

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er kan een onderscheid gemaakt te worden tussen patiënten met een lange of korte levensverwachting en, vaak hiermee overeenkomend tussen patiënten met claudicatio intermittens (CI) en kritieke ischemie (KI). Voor patiënten met een lange levensverwachting en CI kan het voordelig zijn om zonder stent behandeld te worden. De kans is groot dat er op de lange termijn een symptomatische restenose optreedt en dat er een re-PTA verricht moet worden. Dit is technisch veel eenvoudiger als er geen stent in situ is. Voorwaarde voor het behandelen zonder stent is dat er een optimale PTA is verricht zonder dissectie en met goede luminale winst. Bij deze categorie patiënten kan het dus voordelig zijn om ook vessel preparation toe te passen. Bij patiënten met een korte levensverwachting of KI is het van belang dat de bloedtoevoer aan het onderbeen gegarandeerd is. Het is onwenselijk wanneer er na een revascularisatie twijfel blijft bestaan over de mate van doorgankelijkheid. In de praktijk houdt dit in dat er eerder een stent geplaatst zal worden. Of dit met of zonder vessel preparation is, is afhankelijk van morfologische en anatomische kenmerken van de afwijkingen (mate van vaatwand calcificatie). Soms is het nodig om voor een goede stentplaatsing ook een vessel preparation uit te voeren (zoals bij coronair stenting). Het wel of niet toepassen van vessel preparation wordt vaak per procedureel en na passage van de afwijking besloten en is ter beoordeling van de behandelend arts. De patiënt dient conform behandelovereenkomst pre-procedureel geïnformeerd te worden over het mogelijk toepassen van vessel preparation methodes en/ of stenten.

35

40

45

Pas niet routinematige vessel preparation toe in het femoro-popliteale segment.

Overweeg het toepassen van vessel preparation in locaties waar het onwenselijk is om een stent te plaatsen.

Literatuur

- 5 Böhme T, Noory E, Beschorner U, Lerke F, Schmidt A, Scheinert D, Ito W, Zeller T, Rastan A. Photoablative atherectomy followed by a paclitaxel-coated balloon to inhibit restenosis in instent femoro-popliteal obstructions (PHOTOPAC). *Vasa*. 2021 Sep;50(5):387-393. doi: 10.1024/0301-1526/a000959. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34107772.
- 10 Cai Z, Guo L, Qi L, Cui S, Tong Z, Guo J, Wang Z, Gu Y. Midterm Outcome of Directional Atherectomy Combined with Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Coated Balloon Angioplasty Alone for Femoropopliteal Arteriosclerosis Obliterans. *Ann Vasc Surg*. 2020 Apr;64:181-187. doi: 10.1016/j.avsg.2019.06.014. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449956.
- 15 Dattilo R, Himmelstein SI, Cuff RF. The COMPLIANCE 360° Trial: a randomized, prospective, multicenter, pilot study comparing acute and long-term results of orbital atherectomy to balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease. *J Invasive Cardiol*. 2014 Aug;26(8):355-60. PMID: 25091093.
- 20 Saratzis A, Torsello GB, Cardona-Gloria Y, Van Herzele I, Messeder SJ, Zayed H, Torsello GF, Chisci E, Isernia G, D'Oria M, Stavroulakis K; COSTLY-TLR Collaborators. Cost Analysis of Target Lesion Revascularisation in Patients With Femoropopliteal In Stent Re-Stenosis or Occlusion: The COSTLY-TLR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2024 Jul;68(1):100-107. doi: 10.1016/j.ejvs.2024.02.001. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38331163.
- 25 Tepe G, Brodmann M, Werner M, Bachinsky W, Holden A, Zeller T, Mangalmurti S, Nolte-Ernsting C, Bertolet B, Scheinert D, Gray WA; Disrupt PAD III Investigators. Intravascular Lithotripsy for Peripheral Artery Calcification: 30-Day Outcomes From the Randomized Disrupt PAD III Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jun 28;14(12):1352-1361. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.010. PMID: 34167675.
- 30 Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Blessing E, Amann-Vesti B, Krzanowski M, Peeters P, Scheinert D, Torsello G, Sixt S, Tepe G; DEFINITIVE AR Investigators. Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Sep;10(9):e004848. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004848. PMID: 28916599; PMCID: PMC5610565.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Pas niet routinematige vessel preparation toe in het femoro-popliteale segment.	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	
Overweeg het toepassen van vessel preparation in locaties waar het onwenselijk is om een stent te plaatsen.	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de

organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 10: Voorkomen van wondinfecties in de lies na arteriële chirurgie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen chirurgische benadering van de lies bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden, en welke peri- en postoperatieve maatregelen kunnen overwogen worden om de kans op wondinfecties te verminderen?

Introduction (English)

- 10 Postoperative wound infections are a cause of morbidity and increase in healthcare costs after surgery. In particular, infections in the groin can be very serious especially in the context of prosthetic infections with risk of leg loss or mortality. An incision in the groin provides access to the arteria femoralis communis and is often performed within vascular surgery. The incidence of wound complications in the groin after arterial surgery is around
15 9% (Gwilym, 2021). The approach to the artery in the groin (medial or lateral) was initially identified as a risk factor for the development of postoperative infection. It is unclear which is the best approach. Negative pressure therapy, local application of antibiotics, intracutaneous wound closure, drains, fibrin glue and various dressing materials are also used to reduce the risk of wound infection in the groin.

20

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of a medial approach as compared to a lateral approach of the femoral artery in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral arterial reconstruction?
25

P: patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral arterial reconstruction.

I: medial approach of the femoral artery.

C: lateral approach of the femoral artery.

O: infection, seroma.

30

Relevant outcome measures

The guideline development group considered infection as a critical outcome measure for decision making, and seroma as an important outcome measure for decision making.

- 35 The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but used the definitions used in the studies.

The working group defined 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes (relative risk ≤ 0.80 or ≥ 0.25).

40

Search and select (Methods)

- On the April 17th, 2024, relevant search terms were used to search for systematic reviews and RCTs comparing medial and lateral approach for of the femoral artery in patients undergoing peripheral arterial reconstruction in the databases Embase.com and
45 Ovid/Medline. The search resulted in 387 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) randomized controlled trials in (2) patients with peripheral arterial disease undergoing treatment in which the femoral artery was exposed, (3) comparing medial with lateral approach. Twelve publications were initially selected based on title and

abstract screening. After reading the full text, eleven publications were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one publication was included.

Results

5 One randomized trial was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Summary of literature

10 Description of studies

Ploeg (2009) compared the lateral versus the direct approach of the common femoral artery in a double-blind randomized clinical trial. The study population included all patients who underwent an exploration of the common femoral artery for either a central or a peripheral arterial reconstruction, between May 2002 and December 2005. The vertical medial approach with sparing of the lymphatics was compared with a vertical lateral approach in which the lymphatics were cut. A vertical skin incision in the groin was performed in the same manner in both groups at the level of the common femoral artery. The study included 15 approach with sparing of the lymphatics was compared with a vertical lateral approach in which the lymphatics were cut. A vertical skin incision in the groin was performed in the same manner in both groups at the level of the common femoral artery. The study included 100 operations in 81 patients in the lateral approach group versus 98 operations in 90 patients in the medial approach group. Results were reported per operation. The primary 20 endpoint of this study was the occurrence of wound infection at any given time during the study period. The secondary endpoint in this study was reoperation or death during the study period. In addition, the study reported lymphorrhea. Examination of the wound took place 1, 2, and 6 weeks after surgery by an independent observer at the ward or at the outpatient clinic. Risk of bias of the study was considered low.

25

Results

Infection (critical outcome)

Number of infections according to Szilagyi classification are outlined in table 1.

	Szilagyi grade	Medial approach N=98	Lateral approach N=100	RR (95% CI)
At 1 week	I	22 (22.4%)	18 (18.0%)	1.25 (0.71, 2.18)
	II	14 (14.3%)	10 (10.0%)	1.43 (0.67, 3.06)
At 2 weeks	I	14 (14.3%)	12 (12.0%)	1.19 (0.58, 2.44)
	II	8 (8.2%)	11 (11.0%)	0.74 (0.31, 1.77)
At 6 weeks	I	4 (4.1%)	5 (5.0%)	0.82 (0.23, 2.95)
	II	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2.04 (0.19, 22.14)

30

Seroma

Ploeg (2009) reported lymphorrhea. At one week, lymphorrhea occurred after 28/98 operations (28.6%) with medial approach versus 25/100 (25%) with lateral approach. At 2 weeks, Ploeg reported 13/98 (13.3%) versus 16/100 (16%) in medial versus lateral approach, 35 and at 6 weeks 3/98 (3.1%) versus 5/100 (5.0%).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcomes was based on a randomized controlled trial and therefore started high.

40

The level of evidence regarding the outcome measures infection and seroma were downgraded by three levels to VERY LOW due to the wide confidence intervals crossing both

limits of clinical decision-making, indicating large uncertainty of the reported effect sizes (imprecision, -3).

Conclusions

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a medial approach of the femoral artery on infection as compared to a lateral approach in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral arterial reconstruction. <i>Source: Ploeg, 2009.</i>
-----------------------	---

5

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a lateral approach of the femoral artery on seroma as compared to a medial approach in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral arterial reconstruction. <i>Source: Ploeg, 2009.</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 10 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de voor- en nadelen van mediale benadering van de arterie femoralis ten opzichte van laterale benadering in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden die een operatie ondergaan. Infectie werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd en seroom als belangrijke uitkomstmaat. Er werd één gerandomiseerde studie gevonden.
- 15 Door de brede betrouwbaarheidsintervallen was de bewijskracht zeer laag, waardoor de literatuur geen richting kan geven aan de besluitvorming. De aanbevelingen worden gebaseerd op aanvullende argumenten en expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirect) bewijs. Er zijn drie aanvullende studies, die niet volledig aan de PICO van deze module voldeden, over het voorkomen van liesinfecties na deze benadering.
- 20 De eerste studie is een meta-analyse van Canteras (2020), waarin transversale en verticale liesincisie met elkaar werden vergeleken bij de benadering van de femoraal arterie. De studie omvatte patiënten die een chirurgische toegang nodig hadden voor een endovasculaire behandeling (TEVAR/EVAR/TAVI), hetgeen inmiddels overwegend percutaan wordt verricht. Uit de analyse bleek dat transversale incisie minder vaak was geassocieerd met wondcomplicaties zoals infectie en seroom. Dit suggereert een transversale benadering indien dit mogelijk is.
- 25 De tweede belangrijke studie is de meta-analyse van Gwilym (2021), waarin de effectiviteit van verschillende wondbehandelingen werden geëvalueerd bij het voorkomen van infecties na liesincisie in de vaatchirurgie. Een van de onderzochte wondbehandelingen betrof negatieve druktherapie (NPWT). De resultaten toonden aan dat NPWT significant de incidentie van wondinfecties verminderde in vergelijking met conventionele behandeling. Er werd geconcludeerd dat NPWT een effectieve maatregel zou kunnen zijn om wondinfecties te voorkomen, echter het aantal diepe infecties was niet verschillend, dus dit moet per
- 30 patiënt worden overwogen en kan eventueel bij hoog-risico patiënten ingezet worden (GIVE study group, 2020). Verder bleek uit de meta-analyse van Gwilym (EJVES 2021) dat het intracutaan sluiten van de lieswonden in vergelijking met gebruik van transdermale hechtingen of staples leidt tot een significante reductie van wondinfecties (OR 0.33, 95% CI 0.17-0.65). Daarentegen leidt het achterlaten van plaatjesrijk plasma of oplosbare matjes met antibiotica niet tot minder wondinfecties, evenals het gebruik van drains of fibrine lijm.
- 35 De derde studie is de meta-analyse van Kirkham (2023) die verschillende strategieën onderzocht die gericht zijn op het voorkomen van postoperatieve wondinfecties na revascularisatie chirurgie. Er werden meerdere strategieën vergeleken waaronder
- 40

antibiotische profylaxe, antiseptische technieken en NPWT die allen geassocieerd waren met vermindering van wondinfecties.

5 Om de kans op wondinfecties in de lies na arteriële chirurgie te reduceren zou een patiënt preoperatief antibioticaprofylaxe moeten krijgen en een incisie die vervolgens intracutaan gesloten wordt. Aanvullende behandeling middels NPWT dient overwogen te worden bij hoog risicopatiënten. Bij toegang in het kader van endovasculaire behandeling van de aorta heeft een transversale incisie de voorkeur ten opzichte van een longitudinale incisie. Deze behandelingen vinden heden ten dage echter voor al endovasculair plaats.

10 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het voorkomen van oppervlakkige en/of diepe wondinfecties is belangrijk voor patiënten. Indien er verschil zou zijn met betrekking tot oppervlakkige en diepe wondinfecties en/of seroomvorming zou het eventueel veel verlies van kwaliteit van leven kunnen beperken, echter is er nog geen goede strategie om dit te kunnen voorkomen. Onderzoek naar deze complicaties blijft van zeer groot belang. Mogelijk dat het meer liberaal gebruik van endovasculaire mogelijkheden de liesincisie zou kunnen voorkomen (Nasr, 2019).

Kosten (middelenbeslag)

20 De kosten voor het geven van antibiotische profylaxe zijn beperkt. De kosten van NPWT zijn wat hoger. Als hier echter wondinfecties mee voorkomen kunnen worden, dan worden deze kosten snel terug verdiend (Bloom, 2022).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

25 Het gebruik van antibioticaprofylaxe is standaard bij de meeste arteriële operaties. Ook het intracutaan sluiten van wonden is gangbaar in meeste ziekenhuizen. Het gebruik van NPWT vergt wel enige training van chirurgen en verpleegkundigen. Deze pleister worden vaak ook nog in de thuissituatie gebruikt, waardoor patiënten geïnstrueerd moeten worden hoe hier mee om te gaan.

30 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

35 Het intracutaan sluiten van een lieswond na arteriële chirurgie brengt geen extra kosten met zich mee. Bovendien lossen deze hechtingen vanzelf op en is het niet nodig voor een patient om op de polikliniek terug te komen alleen om de hechtingen te verwijderen. NPWT leidt tot minder wondinfecties, met name minder oppervlakkige wondinfecties, maar brengt wel extra kosten met zich mee. Ook dienen de vaatchirurgen en verpleegkundigen hier enige ervaring mee op te doen en moet de patiënt die met dit systeem naar huis gaat goed geïnstrueerd worden. Overige toevoegingen, zoals drains, gebruik van oplosbare matjes met antibiotica en fibrineliem hebben geen voordeel bij routinematig gebruik.

40 **Aanbeveling**

Sluit lieswonden na arteriële chirurgie intracutaan.

Overweeg behandeling van de gesloten lieswond middels negatieve druk therapie bij hoog risicopatiënten.

Maak geen routinematig gebruik van drains, oplosbare matjes met antibiotica en fibrineliem bij lieswonden.

Literatuur

Bloom JA, Tian T, Homsy C, Singhal D, Salehi P, Chatterjee A. A Cost-Utility Analysis of the Use of Closed-Incision Negative Pressure System in Vascular Surgery Groin Incisions.

- Am Surg. 2023 Jun;89(6):2237-2246. doi: 10.1177/00031348221087395. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35392664.
- 5 Groin wound Infection after Vascular Exposure (GIVE) Study Group. Groin wound infection after vascular exposure (GIVE) multicentre cohort study. *Int Wound J.* 2021 Apr;18(2):164-175. doi: 10.1111/iwj.13508. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236858; PMID: PMC8244001.
- 10 Gwilym BL, Dovell G, Dattani N, Ambler GK, Shalhoub J, Forsythe RO, Benson RA, Nandhra S, Preece R, Onida S, Hitchman L, Coughlin P, Saratzis A, Bosanquet DC. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Wound Adjuncts for the Prevention of Groin Wound Surgical Site Infection in Arterial Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Apr;61(4):636-646. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.11.053. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423912.
- 15 Nasr B, Della Schiava N, Thaveau F, Rosset E, Favre JP, Salomon du Mont L, Alsac JM, Hassen-Khodja R, Reix T, Allaire E, Ducasse E, Soler R, Guyomarc'h B, Gouëffic Y. The Common Femoral Artery Bifurcation Lesions: Clinical Outcome of Simple Versus Complex Stenting Techniques - An Analysis Based on the TECCO Trial. *Ann Vasc Surg.* 2020 Apr;64:2-10. doi: 10.1016/j.avsg.2019.10.031. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31629851.
- 20 Ploeg AJ, Lardenoye JW, Peeters MP, Hamming JF, Breslau PJ. Wound complications at the groin after peripheral arterial surgery sparing the lymphatic tissue: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Surg.* 2009 Jun;197(6):747-51. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.014. Epub 2008 Oct 17. PMID: 18929355.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ^{e1}	Te ondernemen acties voor implementatie ^{e2}	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Sluit liewonden na arteriële chirurgie intracutaan.</p> <p>Aanvullende behandeling middels NPWT dient overwogen te worden bij hoog risicopatiënten.</p> <p>Maak geen routinematig gebruik van drains, oplosbare matjes met antibiotica en fibrinelijm.</p>	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 11: Beeldvorming bij follow-up na interventies

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van aanvullende beeldvorming bij follow-up na interventies bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden?

Introduction (English)

10 Durability of revascularisation remains the Achilles' heel in treatment of patients with peripheral arterial disease. The question is whether there is value in additional imaging in following up patients after revascularisation. Due to the lack of evidence of adequate surveillance (timing and duration), there is also a wide variety of surveillance protocols often used in randomised trials. This in turn has resulted in heterogeneous application of surveillance and follow-up in daily practice at national and international levels and one. We also see this variation in daily practice in the Netherlands. National survey conducted in 15 2022 on follow-up after revascularisation for peripheral arterial disease in the Netherlands showed that 40% receive consistent follow-up after endovascular treatment. There are also large differences in the forms of follow-up (clinical, single-arm index or duplex). In addition, there is also no consensus on the treatment of asymptomatic stenosis. It is clear that loss of 20 patency is not necessarily directly related to serious complications, while re-intervention for asymptomatic stenosis may well lead to complications and not entirely improve outcomes in the long term, thus limiting the overall clinical benefit.

Search and select

25 A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- What are the (un)beneficial effects of clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up in comparison with clinical surveillance alone at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular revascularization?
- What are the (un)beneficial effects of clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up in comparison with clinical surveillance alone at 30 follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization?

PICO 1:

35 P: Patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment.
I: Clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up.
C: Clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up.
O: Major adverse limb events (MALE), mortality, major adverse cardiovascular events (MACE), quality of life, costs.

40

PICO 2:

P: Patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization.
I: Clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up.
C: Clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up.
45 O: Major adverse limb events (MALE), mortality, major adverse cardiovascular events (MACE), quality of life, costs.

50

Relevant outcome measures

The guideline development group considered major adverse limb events and mortality as critical outcomes for decision-making and quality of life, major adverse cardiovascular events (MACE), and costs as important outcomes for decision-making.

5

The working group defined a threshold of 10% for continuous outcomes and a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 30th of January 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 833 hits. Studies were selected based on the following criteria: Systematic reviews, randomized controlled trials, and observational studies on the value of additional imaging at follow-up after interventions in patients who have undergone vascular surgery or endovascular procedures. Five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and one study was included.

20

Results

One systematic review, in which two randomized controlled trials were included, was identified and included in the analysis of the literature. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

25

Summary of literature

Description of studies

The systematic Cochrane review of **Sarpe (2023)** investigated the effects of duplex ultrasound plus pulse palpation and arterial pressure index (ankle-brachial index or toe-brachial index) versus pulse palpation plus arterial pressure index (ankle-brachial index or toe-brachial index) alone in patients with lower extremity atherosclerotic disease. Lower extremity atherosclerotic disease was defined as the narrowing of the lower limb artery diagnosed by at least one valid objective test. Patients who had undergone lower limb revascularization by vein graft bypass, synthetic graft bypass, angioplasty, or stenting for lower extremity atherosclerotic disease were included. For studies with mixed populations for which it was impossible to obtain data on the subgroup of interest, but at least 50% of the study population was of interest, all participants were included in the analysis. Sarpe (2023) searched the electronic databases of Cochrane Vascular Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, CINAHL, EBSCO, and LILACS. The most recent searches were carried out on the 1st of February 2022. Sarpe (2023) included studies with a parallel design that assessed duplex ultrasound for postprocedural surveillance following lower limb revascularization. In total, two randomized controlled trials and one quasi-randomized controlled trials were included. For this guideline, we only included the two randomized controlled trials from Sarpe (2023). Davies (2005) included patients undergoing femoropopliteal or femoral-crural vein bypasses whose vein graft was patent at 30 days after surgery. Inclusion criteria were infrainguinal bypass procedures indicated for critical leg ischaemia, disabling intermittent claudication, popliteal aneurysm, or, on rare occasions, acute ischaemia. Patients were randomized to either clinical examination with ankle-brachial pressure index measurements plus duplex ultrasound or clinical examination with ankle-brachial pressure index measurements alone. Lundell (1995)

50

included patients with critical limb ischaemia, popliteal aneurysm, or intermittent claudication with symptoms considered to diminish patient's quality of life. Patients were randomized to either intensive surveillance, which was a combination of clinical examination, ankle-brachial index measurements, and duplex ultrasound up to 36 months, or to routine surveillance, which was a combination of clinical examination and ankle-brachial index measurements only up to 36 months. Sarpe (2023) used the Cochrane risk of bias 1 tool to assess the risk of bias for randomized controlled trials and to assess the certainty of evidence. The reported outcomes by Sarpe (2023) were mortality, quality of life, re-intervention, and limb salvage. For the analysis of the literature, we used the information and data from original publication of Davies (2005).

Results

PICO 1:

None of the included studies reported one or more of the predefined outcomes for the comparison of clinical surveillance with duplex ultrasound with clinical surveillance without duplex ultrasound in patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment.

PICO 2:

1. Major adverse limb events (MALE) (critical)

None of the studies reported the composite outcome major amputation above the ankle and major re-intervention for the comparison of clinical surveillance with duplex ultrasounds with clinical surveillance without duplex ultrasounds in patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment.

1.1. Limb salvage

Limb salvage rates were reported in one trial (Davies, 2005). The number of patients in whom a limb was saved from amputation in the clinical surveillance with duplex ultrasound group was 283/304 (93.1%), compared to 269/290 (92.6%) in the clinical surveillance without duplex ultrasound group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.00 (95% CI 0.96 to 1.05). This difference was not considered clinically relevant.

2. Mortality (critical)

Mortality rates were reported in one trial (Davies, 2005). Davies (2005) reported all-cause mortality rates. The mortality rate in the clinical surveillance with duplex ultrasound group was 36/304 (11.8%), compared to 31/290 (10.7%) in the clinical surveillance without duplex ultrasound group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.11 (95% CI 0.70 to 1.74). This difference was not considered clinically relevant.

3. Major adverse cardiovascular events (MACE) (important)

None of the included studies reported information on major adverse cardiovascular events (MACE).

4. Quality of life (important)

Quality of life was reported in one trial (Davies, 2005). Davies (2005) reported scores on the SF-36 physical scale, SF-36 mental scale, and EQ-5D utility-scale.

The mean (SD) score on the SF-36 physical scale in the clinical surveillance with duplex ultrasound group (n=304) was 50.0 (28.0) points, compared to 48.0 (29.0) points in the clinical surveillance without duplex ultrasound group (n=290). This resulted in a mean

difference (MD) of 2.00 (95% CI -2.59 to 6.59). This difference was not considered clinically relevant.

5 The mean (SD) score on the SF-36 mental scale in the clinical surveillance with duplex ultrasound group (n=304) was 74.0 (21.0) points, compared to 71.0 (21.0) points in the clinical surveillance without duplex ultrasound group (n=290). This resulted in a mean difference (MD) of 3.00 (95% CI -0.38 to 6.38). This difference was not considered clinically relevant.

10 The mean (SD) score on the EQ-5D utility scale in the clinical surveillance with duplex ultrasound group (n=304) was 0.64 (0.29) points, compared to 0.62 (0.29) points in the clinical surveillance without duplex ultrasound group (n=290). This resulted in a mean difference (MD) of 0.02 (95% CI -0.03 to 0.07). This difference was not considered clinically relevant.

15

5. Costs (important)

None of the included studies reported information about costs.

Level of evidence of the literature

20

PICO 1:

None of the included studies reported one or more of the predefined outcomes for the comparison of clinical surveillance with duplex ultrasound with clinical surveillance without duplex ultrasound in patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment. Therefore, the level of evidence for any of the predefined outcomes could not be determined.

25

PICO 2:

1. Major adverse limb events (MALE) (critical)

30 The level of evidence regarding the outcome measure MALE could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

1.1. Limb salvage

35 The level of evidence regarding the outcome of limb salvage was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of the small number of events (imprecision, -1). The level of evidence was considered *moderate*.

35

2. Mortality (critical)

40 The level of evidence regarding the outcome mortality was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the small number of events and the wide confidence interval crossing both thresholds of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered *very low*.

45

3. Major adverse cardiovascular events (MACE) (important)

The level of evidence regarding the outcome measure MACE could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

50

4. Quality of life (important)

The level of evidence regarding the outcome quality of life was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of the small number of included patients in the included study (imprecision, - 1). The level of evidence was considered *moderate*.

5

5. Costs (important)

The level of evidence regarding the outcome measure costs could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

10 **Conclusions**

PICO 1:

15 None of the included studies reported one or more of the predefined outcomes for the comparison of clinical surveillance with duplex ultrasound with clinical surveillance without duplex ultrasound in patients with peripheral arterial disease who underwent endovascular treatment. Therefore, GRADE-conclusions for any of the predefined outcomes could not be determined.

PICO 2:

20 1. Major adverse limb events (MALE) (critical)

No GRADE	No literature was found regarding the effect value of clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up on MALE when compared with clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

1.1. Limb salvage

Moderate GRADE	Clinical surveillance combined with duplex ultrasound at follow-up does not likely result in more limb salvage compared with clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up in patients who underwent surgical revascularization. <i>Sources: Davies (2005).</i>
-----------------------	---

2. Mortality (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of clinical surveillance combined with duplex ultrasound at follow-up on mortality when compared with clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization. <i>Sources: Davies (2005).</i>
-----------------------	---

25

3. Major adverse cardiovascular events (MACE) (important)

No GRADE	No literature was found regarding the effect value of clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up on MACE when compared with clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

4. Quality of life (important)

Moderate GRADE	Clinical surveillance combined with duplex ultrasound at follow-up does not likely result in better quality of life compared with clinical monitoring without duplex ultrasound at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization. <i>Sources: Davies (2005).</i>
-----------------------	---

5. Costs (important)

No GRADE	No literature was found regarding the effect value of clinical surveillance in combination with duplex ultrasound at follow-up on the costs when compared with clinical surveillance without duplex ultrasound at follow-up in patients with peripheral arterial disease who underwent surgical revascularization. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

5 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar de waarde van klinische beoordeling in combinatie met duplexonderzoek bij follow-up bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden die endovasculair of chirurgisch behandeld zijn. Ernstige, ongewenste voorvallen aan de ledematen (MALE) en mortaliteit werden als cruciale uitkomstmaten voor besluitvorming gedefinieerd. Ernstige, ongewenst cardiovasculaire voorvallen (MACE), kwaliteit van leven en kosten werden als belangrijke uitkomstmaten gezien.

Er werden twee PICO's opgesteld voor deze richtlijnmodule. De eerste PICO richt zich op de waarde van klinische beoordeling in combinatie met duplexonderzoek bij follow-up bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden die endovasculaire behandeling ondergingen. De tweede PICO onderzocht patiënten die chirurgisch werden behandeld. De literatuursearch leverde alleen een studie op die specifiek de patiëntpopulatie van PICO 2 onderzocht (Davies, 2005 uit de systematische review van Sarpe, 2023).

Davies (2005) rapporteerde de cruciale uitkomstmaten ernstige, ongewenste voorvallen aan de ledematen (MALE), mortaliteit en de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven. Voor geen van deze uitkomstmaten werd een klinisch relevant verschil gevonden tussen beiden interventiegroepen. De bewijskracht varieerde van 'redelijk GRADE' (ernstige, ongewenste voorvallen aan de ledematen (MALE) en kwaliteit van leven) tot 'zeer laag GRADE' (mortaliteit).

De behandeling van perifere arterieel vaatlijden omvat gesuperviseerde looptherapie, endovasculaire en/of chirurgische interventies, vaak ook op hybride wijze, naast secundaire preventie. Wereldwijd toegepaste richtlijnen voor de behandeling van perifere arterieel vaatlijden bevelen endovasculaire revascularisatie aan als eerste keus (Baubeta, 2017; Frank, 2019; Conte, 2019). De behandeling wordt op de patiënt afgestemd, afhankelijk van het klinische stadium van de ziekte (claudicatio intermittens (IC) en kritieke ischemie (CLTI)). De achilleshiel van dergelijke interventies is restenose of re-occlusie, wat de duurzaamheid op lange termijn beperkt. Dit leidt niet alleen tot lagere, door de patiënt gerapporteerde, uitkomstmaten (PROMS), maar ook tot majeure amputaties, meer re-interventie en mortaliteit (MALE). Het optimaliseren van de follow-up is een mogelijk essentiële sleutel bij het optimaliseren van deze uitkomsten (PROM's en MALE's). Uitkomsten zijn afhankelijk van

meerderere factoren, waaronder de anatomische locatie (iliacaal, femoro-popliteaal en cruraal) en pathologie CI versus CLTI (Frank, 2019). De drie anatomische locaties hebben verschillende uitkomsten en indicaties. Iliacale interventie vertoont de beste patency met slechts 5% occlusie na twee jaar (Bekken, 2023). In het femoro-popliteale traject is dit percentage 30-40% na twee jaar (Soga, 2022; Gostev, 2022). Hier lijkt de meeste winst te zitten. Patiënten met IC hebben een meer benigne beloop dan patiënten met CLTI na een interventie. Populatiestudie uit Zweden laat zien dat patiënten met IC een amputatiepercentage van 1,2% en een mortaliteitspercentage van 12% binnen drie jaar hebben na een endovasculaire interventie vergeleken met respectievelijk 18,6% en 41% bij patiënten met CLTI (Baubeta, 2017). Patiënten met CLTI kunnen baat hebben bij een gestructureerd surveillanceprogramma na revascularisatie om de doorgankelijkheid en overleving te verbeteren. Bij IC-patiënten laten langetermijnresultaten echter zien dat herhaalde interventie niet leidt tot een betere kwaliteit van leven (Klaphake, 2022).

15 Er zijn verschillende follow-up methoden mogelijk; enkel-arm index, klinische follow-up, duplex echografie en CT of MR angiografie. Onderzoek laat zien dat duplex meest kosten-effectief en betrouwbare methoden is om restenose en occlusie te beoordelen (Venermo, 2019). Een recente meta-analyse naar follow-up na een bypassoperatie bij perifere arterieel vaatlijden-patiënten adviseerde om duplex echografie surveillance op te nemen in de follow-up van individuele gevallen, op basis van bewijs van lage kwaliteit, zonder te specificeren welke individuele gevallen dat zijn (Abu Dabrh, 2017). Bewijs na een endovasculaire behandeling is nog minder en tot op heden is er geen gerandomiseerde studie uitgevoerd. In een recent consensusdocument van de ESVS werd geconcludeerd dat er veel lacunes in het bewijsmateriaal zijn en wordt voorgesteld om een gerandomiseerd onderzoek te doen om bewijsmateriaal te leveren en hiermee standaardisatie na te streven.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Belangrijkste conclusie is dat voor de gehele perifere arterieel vaatlijdenpatiëntenpopulatie geen surveillance met beeldvorming geadviseerd kan worden. De perifere arterieel vaatlijden groep is alleen te groot en divers om een 'one size fits all' te adviseren. Doel kan zijn om in de toekomst subgroepen te identificeren. Hiervoor zijn al aanwijzingen zoals bij femoro-popliteale bypass en bij kritieke ischemie. Met name bij kwetsbare patiënten met wonden kan het behouden van patency majeure amputaties voorkomen. Op dit moment is daar geen bewijs voor. Voordeel voor de patiënt kan ook zijn dat er een gevoel van controle is.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen studies gedaan naar kosten. De kosten van een aanvullend duplexonderzoek zijn niet hoog, alleen de kosten van een re-interventie wel. Al wegen die kosten niet op tegen de kosten van een majeure amputatie. In de toekomst zal dat een potentiële grote winst zijn indien de winst van duplex surveillance kan worden aangetoond.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op dit moment is er geen aanvaardbaarheid en haalbaarheid om voor de gehele groep perifere arterieel vaatlijden -patiënten na een interventie met beeldvorming te vervolgen. Wel kan voor specifieke subgroepen dit worden overwogen. Op basis van de huidige bewijsvoering en enquête zijn er aanwijzingen om patiënten die een revascularisatie hebben gehad in het femoro-popliteale gebied te vervolgen. Grote nadeel om dit te implementeren is de kritiek dat er overbehandeling van sommige patiënten plaatsvindt en potentieel ook complicaties worden veroorzaakt voor een preventieve ingreep.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de huidige literatuur kan er geen aanbeveling worden gedaan om voor de gehele perifeer arterieel vaatlijden patiëntenpopulatie met beeldvorming surveillance uit te voeren. Er is te weinig bewijs naar uitkomsten maar ook de kosten zijn niet in kaart gebracht. Wel kunnen deelgroepen geïdentificeerd worden, zoals kritieke ischemie en behandelingen aan het femoro-popliteale gebied. Dit zal per patiënt met shared decision making moeten worden overwogen.

Aanbeveling(en)

Verricht geen routinematig beeldvormend onderzoek gedurende follow-up na endovasculaire revascularisatie.

Overweeg follow-up met beeldvorming bij patiënten na infrainguinale bypasschirurgie.

10

Literatuur

- Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Oct;54(4):480–6.
- Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019 Sep;48(Suppl 102):1–79.
- Conte MS, Bradbury AW, Kohl P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Our J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40
- Editor's Choice - Two Year Results of the Randomised DISCOVER Trial Comparing Covered Versus Bare Metal Stents in the Common Iliac Artery. Bekken JA, Vroegindewij D, Vos JA, de Vries JPM, Lardenoije JWHP, Petri BJ, Pierie MEN, van Weel V, Teijink JAW, Fioule B. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023 Mar;65(3):359-368
- Soga Y, Takahara M, Iida O, Suzuki K, Mori S, Kawasaki D, Haraguchi K, Yamaoka T, Ando K.J Ten-Year Clinical Follow-Up Following Bare-Nitinol Stent Implantation for Femoropopliteal Artery Disease. *Atheroscler Thromb.* 2022 Oct 1;29(10):1448-1457
- Gostev AA, Osipova OS, Saaya SB, Bugurov SV, Cheban AV, Rabtsun AA, Ignatenko PV, Karpenko AA. Bypass Versus Interwoven Nitinol Stents for Long Femoro-Popliteal Occlusions: A Propensity Matched Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Jul;45(7):929-938.
- Klaphake S, Fakhry F, Rouwet EV, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, van Petersen A, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed TT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, van Rijn MJJE, Verhagen HJM, Hunink MGM. Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial Comparing Endovascular Revascularization Plus Supervised Exercise With Supervised Exercise Only for Intermittent Claudication. *Ann Surg.* 2022 Dec 1;276(6):e1035-e1043
- Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, et al. Follow-up of Patients After Revascularisation for Peripheral Arterial Diseases: A Consensus Document From the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2019) 58, 641e653
- Abu Dabrh AM, Mohammed K, Farah W, Haydour Q, Zierler RE, Wang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasound surveillance for infrainguinal vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2017 Dec;66(6):1885-1891.e8.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Verricht geen routinematig beeldvormend onderzoek gedurende follow-up na endovasculaire revascularisatie.	<1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	
Overweeg follow-up met beeldvorming bij patiënten na infrainguinale bypasschirurgie.	Geen.	Geen.	Geen.	Grote nadeel om dit te implementeren is de kritiek dat er overbehandeling van sommige patiënten plaatsvindt en potentieel ook complicaties worden veroorzaakt voor een preventieve ingreep.	Geen.	Wetenschappelijke vereniging.	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 5 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 12: Kwetsbare ouderen

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van endovasculaire behandeling en chirurgische revascularisatie bij kwetsbare ouderen met kritieke ischemie?

Introduction (English)

10 The optimal treatment of critical limb ischemia in frail elderly people depends on multiple factors. To apply the right care to the right person, it is essential to compare the outcomes of various treatment modalities and to relate these outcomes to the patient's goals, co-morbidity, performance and life expectancy. Physicians should not only focus on limb salvage, complications, mortality and morbidity, but also pay more attention to quality of life.

15 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What are the benefits and harms of conservative treatment compared with surgical treatment in frail patients with peripheral arterial disease.

20 Table 1. PICO

Patients	Frail patients with critical limb ischemia.
Intervention	Surgical treatment (endovascular treatment or surgical bypass).
Control	Conservative treatment (non-operative).
Outcomes	Mortality, morbidity, quality of life.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials.

Relevant outcome measures

25 The guideline panel considered quality of life as a **critical** outcome measure for decision making; and mortality and morbidity as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined a relative risk <0.8 or >1.25 or a difference of 10% in continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

30 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 4th of March 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 455 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on endovascular/surgical treatment of frail patients with
35 peripheral arterial disease. Three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all three studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen').

Summary of literature

40 Description of studies

No studies were included in the analysis of the literature.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van conservatieve (niet-operatieve) behandeling in vergelijking met endovasculaire en/of chirurgische behandeling van

10 kwetsbare ouderen met kritieke ischemie. Kwaliteit van leven werd gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. Mortaliteit en morbiditeit werden als belangrijke uitkomstmaat aangemerkt. De prognose van kwetsbare ouderen met kritieke ischemie is beperkt. De kans op amputatie binnen één jaar bedraagt 25%. De mortaliteit bij patiënten ouder dan 80 jaar met kritieke ischemie is 32% na één jaar (Wübbeke EJVES 2020). Het doel van een endovasculaire of

15 chirurgische revascularisatie is het voorkomen van een amputatie. Juist bij kwetsbare ouderen is het belangrijk om een amputatie te voorkomen vanwege de zeer matige revalidatiekansen. Het lijkt van belang om patiëntengroepen te definiëren die wellicht beter af zijn met een conservatief beleid (= beperkt tot wondbehandeling en pijnbestrijding). Ook is het de vraag of een primaire amputatie in sommige gevallen niet de beste optie is.

20 Er werden geen studies gevonden die aan de PICO voldeden om daarmee de uitgangsvraag van deze module op basis van wetenschappelijke literatuur te beantwoorden. Wel wordt duidelijk uit de literatuur, dat het risico op cardiovasculaire complicaties en mortaliteit groter is na bypasschirurgie, dan na endovasculaire revascularisatie (Pacha, 2021). Dit verschil neemt toe naarmate de kwetsbaarheid (frailty) toeneemt (Alamarie, 2023). De minder invasieve endovasculaire behandeling van kritieke ischemie geniet dan ook veelal de voorkeur bij kwetsbare ouderen. Echter, bypasschirurgie geeft een duurzamer resultaat en als patiënten nog een levensverwachting van minimaal twee jaar hebben, kan ook een bypassoperatie overwogen worden (BASIL trial – Bradbury, 2010). Op grond van de

25 gevonden literatuur konden er geen gegronde en objectieve redenen worden gevonden om bij kwetsbare ouderen primair voor een amputatie te kiezen.

30 Het is van belang om naast de vasculaire problemen ook de mate van kwetsbaarheid te beoordelen. Om de mate van kwetsbaarheid systematisch te beoordelen kan het Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) gebruikt worden. Door middel van een CGA kan bij kwetsbare ouderen meer duidelijkheid ontstaan over de risico's van de ingreep en de te verwachten kwaliteit van leven, zelfredzaamheid en institutionalisering na operatie. In de richtlijn Chirurgie bij Kwetsbare Ouderen (Besluitvorming rondom chirurgie bij kwetsbare ouderen) wordt echter gesteld dat op basis van de literatuur er een zeer lage bewijskracht is

35 voor het meenemen een (comprehensive) geriatric assessment (CGA) of van een multidisciplinair overleg in de besluitvorming rondom een operatie bij kwetsbare ouderen. Dit geldt voor zowel de electieve, als de spoedsetting. In de literatuur zien we dat een interventie vaak uit verschillende componenten bestaat, zoals een GA, multidisciplinaire besluitvorming én prehabilitatie, of CGA én samen beslissen. Dat betekent dat het niet exact

40 te herleiden is welk component van de interventie bijdraagt aan de uitkomsten. Hoewel er beperkt bewijs is over het meenemen van een CGA in besluitvorming, is er wel bewijs over de nadelige invloed van kwetsbaarheid op uitkomsten van behandelingen en ziekenhuisopnames (NVKG 2021). Er zijn verschillende richtlijnen, nationaal en internationaal, die aanbevelingen doen over het preoperatief in kaart brengen van oudere

45 patiënten. Een systematische review uit 2023 van Engel zocht naar bestaande richtlijnen met adviezen ten aanzien van de perioperatieve zorg voor kwetsbare oudere patiënten. Er werden dertien richtlijnen gevonden, waarvan acht zich richten op perioperatieve zorg voor kwetsbare patiënten in het algemeen. Vier thema's worden met sterke bewijskracht onderbouwd: 1. het preoperatief in kaart brengen van kwetsbaarheid, 2. het gebruik van

50 multidimensionale frailty instrumenten, 3. het verminderen van urinekatheters en 4. het bieden van multidisciplinaire zorg perioperatief (Engel, 2023).

De meeste richtlijnen geven de aanbeveling om geriatrische domeinen zoals cognitie, stemming, functionele status en mobiliteit, voeding, polyfarmacie en kwetsbaarheden voorafgaand aan een ingreep in kaart te brengen. Ook wordt aanbevolen om doelen en voorkeuren te bespreken. De aanbevelingen in deze richtlijnen zijn echter vrij algemeen.

5 Hoe dit in te bedden in het perioperatieve proces en in de besluitvorming wordt niet duidelijk.

De behandeling van perifere arterieel vaatlijden bij kwetsbare ouderen vraagt een multidisciplinaire benadering. Dit komt doordat deze populatie vaak belast is met uitgebreide co-morbiditeit. Het gaat echter niet alleen om co-morbiditeit en de verwachte uitkomst van de behandeling zelf, maar ook om de levensverwachting, cognitie, polyfarmacie, mate van zelfstandigheid, kwaliteit van leven en de wens van de patiënt. Het doel van de behandeling is het beperken van functieverlies en behoud van kwaliteit van leven. Naast endovasculaire of chirurgische revascularisatie, kan de behandeling bestaan uit pijnbestrijding, wondzorg, het optimaliseren van de co-morbiditeit, medicatie en voedingsstatus. Een geïndividualiseerde behandeling behoeft betrokkenheid van vaatchirurgen, artsen ouderengeneeskunde, anesthesiologen, vasculair internisten, revalidatieartsen, wondverpleegkundigen, diëtisten en fysiotherapeuten. Advies over in te zetten behandelingen dient plaats te vinden in de vorm van een multidisciplinair overleg, waarin de betrokken disciplines samenkomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als de ernst van het perifere arterieel vaatlijden en de mate van kwetsbaarheid in kaart is gebracht, dient in goed overleg met de patiënt en zijn/haar naasten en mantelzorgers een passend behandelplan gemaakt te worden, waarbij behoud van functionaliteit, kwaliteit van leven en het beperken van complicaties centraal staan. Er is nog onvoldoende kennis welke behoeften patiënten met kritieke ischemie en hun mantelzorgers hebben.

Kosten (middelenbeslag)

30 Er zijn geen studies gedaan naar kosten. Het is de verwachting dat een conservatieve behandeling lagere kosten heeft dan invasieve behandelingen. Dit geldt vanzelfsprekend voor de kosten van de interventie. Indien een conservatieve behandeling echter resulteert in langere ziekenhuisopname zou dit effect kleiner kunnen worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

35 In elk ziekenhuis zou een zorgpad opgesteld moeten worden voor kwetsbare ouderen met kritieke ischemie. Dit zorgpad moet de volgende onderdelen bevatten:

- Screening kwetsbaarheid.
- Inventarisatie verwachtingen en behoeften van patiënt en mantelzorger
- 40 - Multidisciplinaire benadering en gezamenlijke besluitvorming

In veel ziekenhuizen bestaat al een dergelijk zorgpad. Ook zijn in de meeste ziekenhuizen geriaters, vaatchirurgen, vasculair internisten, revalidatieartsen, anesthesiologen, wondverpleegkundigen en fysiotherapeuten werkzaam, die een bijdrage kunnen leveren aan de multidisciplinaire behandeling. Derhalve mag de haalbaarheid en implementatie van een dergelijk zorgpad voor de meeste ziekenhuizen geen probleem zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

50 In de literatuur zijn aanwijzingen gevonden dat het risico op cardiovasculaire complicaties en mortaliteit groter is na bypasschirurgie, dan na endovasculaire revascularisatie. Echter, bypasschirurgie geeft een duurzamer resultaat en als patiënten nog een levensverwachting

van minimaal twee jaar hebben, kan ook een bypassoperatie overwogen worden. Het is van belang om naast de vasculaire problemen ook de mate van kwetsbaarheid te beoordelen. Door middel van een CGA kan bij kwetsbare ouderen meer duidelijkheid ontstaan over de risico's van de ingreep en de te verwachten kwaliteit van leven, zelfredzaamheid en institutionalisering na operatie. Als de ernst van het perifeer arterieel vaatlijden en de mate van kwetsbaarheid in kaart is gebracht, dient in goed overleg met de patiënt en zijn/haar naasten een passend behandelplan gemaakt te worden, waarbij behoud van functionaliteit, kwaliteit van leven en het beperken van complicaties centraal staan.

5

10 **Aanbeveling(en)**

Bepaal per individuele (kwetsbare) patiënt met perifeer arterieel vaatlijden de optimale behandeling middels een multidisciplinaire benadering.

Breng de ernst van het perifeer arterieel vaatlijden en de mate van kwetsbaarheid in kaart en stel in gezamenlijke besluitvorming met de patiënt en zijn/haar naasten een passend behandelplan op, waarbij behoud van functionaliteit, kwaliteit van leven en het beperken van complicaties centraal staan.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

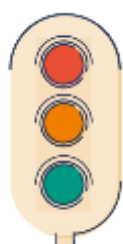
Toelichting

5 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- 10 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse

15



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Bepaal per individuele (kwetsbare) patiënt met perifeer arterieel vaatlijden de optimale behandeling middels een multidisciplinaire benadering.	Zwak	Overall bewijskracht No GRADE. Range bewijskracht van alle uitkomstmaten No GRADE.	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Breng de ernst van het perifeer arterieel vaatlijden en de mate van kwetsbaarheid in kaart en stel in gezamenlijke	Zwak	Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B

besluitvorming met de patiënt en zijn/haar naasten een passend behandelplan op, waarbij behoud van functionaliteit, kwaliteit van leven en het beperken van complicaties centraal staan.			<input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
--	--	--	--

Tabel B: Implementatietabel

Aanbevelingen	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
----------------------	---

Literatuur

- Alamarie B, Paracha AW, Zil-E-Ali A, Krause K, Aziz F. Association of Preoperative Frailty with Inferior Outcomes for Patients Undergoing Lower Extremity Bypass for Chronic Limb Threatening Ischemia: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2023 Nov;97:320-328. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.044. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356656.
- 5
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5 Suppl):5S-17S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.073. Erratum in: *J Vasc Surg.* 2010 Dec;52(6):1751. Bhattachary, V [corrected to Bhattacharya, V]. PMID: 20435258.
- 10
- Engel JS, Tran J, Khalil N, Hladkowitz E, Lalu MM, Huang A, Wong CL, Hutton B, Dhesi JK, Mclsaac DI. A systematic review of perioperative clinical practice guidelines for care of older adults living with frailty. *Br J Anaesth.* 2023 Mar;130(3):262-271. doi: 10.1016/j.bja.2022.12.010. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36707368.
- 15
- Pacha HM, Al-Khadra Y, Darmoch F, Soud M, Kwok CS, Mamas MA, Ashraf S, Sattar Y, Ullah W, Banerjee S, Arain SA, Feldman DN, Abu-Fadel M, Aronow HD, Shishehbor MH, Alraies MC. In-Hospital Outcomes and Trends of Endovascular Intervention vs Surgical Revascularization in Octogenarians With Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2021 Apr 15;145:143-150. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.091. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460607.
- 20

Module 13a: Patiëntvoorlichting en shared decision making

Uitgangsvraag

5 Op welke manier wordt informatie besproken met de patiënt en/of naasten om het samen beslissen te ondersteunen?

Introduction (English)

10 In treatment of peripheral arterial vascular disease, several treatment options exist. To arrive at an appropriate choice for individual patients, it is important that patients are involved in decision-making.

Samenvatting literatuur

15 Er is voor deze vraag geen literatuuronderzoek uitgevoerd. Door de aard van de vraag is een systematische literatuuranalyse niet zinvol. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de werkgroep, waar mogelijk onderbouwd met niet-systematisch gezochte literatuur.

Overwegingen

20 Voorlichting is het bewust bieden van informatie. In de regel geeft in de zorg de zorgverlener de voorlichting aan de patiënt en/of naasten. De definitie van patiëntenvoorlichting is: "Patiëntenvoorlichting is een planmatig leer- en/of communicatieproces met een gericht doel dat in samenspraak met de patiënt wordt geformuleerd om zodanige veranderingen in kennis, inzicht, vaardigheden, attitude en gedrag te bewerkstelligen dat een gunstige invloed op het genezingsproces en het omgaan met ziekte verwacht mag worden." (1)

25 Voorlichting aan patiënten met perifere arterieel vaatlijden en diens naasten dient diverse (indirecte) doelen:

- 30 - Kennis en inzicht verkrijgen in de aandoening perifere arterieel vaatlijden, de risicofactoren die bijdragen aan het ontstaan van perifere arterieel vaatlijden, de behandeling ervan en de gevolgen voor het dagelijks leven;
- Door kennis kan men meer verantwoordelijkheid nemen voor de eigen aandoening (zelfmanagement) of die van een naaste;
- Door kennis leren patiënten en/of naasten emotioneel en/of praktisch om te gaan met de aandoening (coping), waardoor de kwaliteit van leven verbetert;
- 35 - Samen met de patiënt en/of naasten het doel van de behandeling bespreken, maar ook de (kans op) complicaties en kans op (langdurig) succes van de behandeling.
- Patiënten en/of naasten besluiten op basis van de beschikbare kennis en adviezen tot het wel of niet starten van een behandeling (informed consent) met grotere kans op therapietrouw.
- 40 - Patiënten en/of naasten informeren over de verschillende voor- en nadelen van behandeling middels gesuperviseerde looptraining, endovasculaire en chirurgische behandeling van perifere arterieel vaatlijden om gezamenlijk te kiezen voor de beste optie. Informeer ook over hoe de behandeling het dagelijks leven van de patiënt kan beïnvloeden/veranderen.

45 Coping, zelfmanagement en een adequate behandeling kunnen bijdragen aan een betere kwaliteit van leven. Goede behandelaar-patiënt communicatie draagt bij aan betere gezondheidsuitkomsten. (1)

Adequate informatie-uitwisseling tussen de zorgverlener en de patiënt (of diens naaste) is om meerdere redenen van belang:

- De bovengenoemde doelen zijn zodoende zo goed mogelijk te bereiken;
- Het draagt bij tot een optimale behandelrelatie tussen de patiënt (en diens naasten) en de zorgverlener.

5

Goede informatie-uitwisseling tussen de patiënt en de zorgverleners en *tijdige* informatie-uitwisseling tussen zorgverleners onderling sluiten idealiter op elkaar aan. (1)

Voor een goed gesprek is belangrijk (actief) te luisteren, samen te vatten en door te vragen. (2). Doorvragen moet leiden tot duidelijkheid over wat de verschillende behandelopties brengen voor het dagelijks leven en toekomst van de patiënt en welke behandeling daadwerkelijk aansluit bij zijn/haar doelen, behoeften en emoties.

10

Communiceren gebeurt op verschillende manieren: luisteren, spreken, lezen en schrijven. In een gesprek zijn niet alleen de woorden die gezegd worden belangrijk (de verbale communicatie). De manier waarop die woorden gezegd worden, gezichtsuitdrukkingen of lichaamshouding die daarbij gebruikt worden, zijn nog belangrijker (de non-verbale communicatie). In de meeste gesprekken hebben deze non-verbale boodschappen een grotere invloed dan onze woorden. Ongeveer 80% van de communicatie is non-verbaal. (2)

15

20

Communiceren is een doorlopend proces van informatie uitwisselen. In een goed gesprek reageert de één steeds op de ander. De gesprekspartners zijn afwisselend zender en ontvanger van een boodschap. Het proces van communiceren bestaat uit verschillende stappen: zender > coderen > boodschap > decoderen > ontvanger.

25

Als in het communicatieproces één stap ontbreekt of niet goed uitgevoerd wordt, is er sprake van verstoorde of mislukte communicatie: er is dan sprake van 'ruis' in de communicatie. Ruis kan gemakkelijk leiden tot misverstanden, irritatie, onbegrip of stress. Om ruis zoveel mogelijk te voorkomen, is het belangrijk dat er goed geluisterd wordt naar de ander, dat er goed geobserveerd wordt. (2)

30

Bij het geven van voorlichting is het gebruik van verschillende communicatiemiddelen van belang. Dit omdat mensen verschillende manieren van leren hebben; de één is visueel ingesteld, de ander moet iets zelf doen voordat hij het kan oppikken. In het algemeen onthouden mensen:

35

- 10% van wat ze lezen;
- 20% van wat ze horen;
- 30% van wat ze zien;
- 50% van wat ze tegelijk horen en zien;
- 80% van wat ze zelf zeggen;

40

90% van wat ze zeggen en tegelijk uitvoeren. (3)

Aandachtspunten voor de zorgverlener tijdens alle zorgfases (1):

- actieve luisterhouding;
- respect voor de opvattingen van de patiënt en/of naasten;
- oprechtheid;
- empathische houding;
- onbevagen, niet-oordelende houding;
- non-verbale communicatie van zichzelf en de patiënt en/of naasten en het effect ervan op het gesprek;
- ruimte geven voor emoties van de patiënt en/of naasten;

50

- de inrichting van de spreekkamer (meubelopstelling, privacy);
- het tempo van de patiënt (ziekteproces, behoefte, impact van de informatie op de patiënt);
- 5 - de dosering van de informatie. Beperk o.a. vanwege het tempo de hoeveelheid informatie. Breng deze gefaseerd op basis van de behoefte van de patiënt.
- een taalbarrière bij de patiënt. Maak dan bij voorkeur gebruik van een tolk. Een naaste als tolk kan bij sommige (delicate en/of emotionele) onderwerpen averechts werken.
- 10 - het kennis-/functioneringsniveau van de patiënt, bijvoorbeeld bij een verstandelijke beperking, bij laaggeletterdheid, maar ook bij hoogopgeleiden;
- letten op sociaal wenselijke antwoorden (bijv. met betrekking tot roken of innemen van medicatie).

Daarnaast controleert de zorgverlener het effect van de communicatie en biedt ruimte voor verheldering of aanvulling:

- 15 - de zorgverlener vraagt na of de informatie begrepen is (tussentijds en aan het eind). Dat kan door de informatie samen te vatten en daarbij met een open vraag na te gaan welke informatie is onthouden en begrepen, bijvoorbeeld: “Wat zijn voor u de belangrijkste punten?”. Of laat de patiënt in eigen woorden herhalen wat aan
- 20 informatie gegeven is.
- de zorgverlener gaat na of er nog vragen zijn (tussentijds en aan het eind), bijvoorbeeld: Heeft u nog vragen? Weet u voldoende? (1)

In zijn algemeenheid gelden voor de inhoud van die informatie en voor het brengen ervan de volgende regels in alle zorgfases:

De informatie is adequaat als het voldoet aan de volgende criteria:

- auditief, visueel; praktisch zo optimaal mogelijk informatie te verwerven en te verwerken;
- eenduidig en begrijpelijk;
- 30 - stapsgewijze bespreking van de onderwerpen, bijv.: inhoud ziektebeeld, voorgestelde (be-)handelingsopties, consequenties (resultaten en risico's), nazorg;
- aansluitend bij de beleving / het (denk)niveau/ referentiekader van de patiënt; denk bijvoorbeeld aan de religieuze of culturele achtergrond en aan laaggeletterdheid;
- aansluitend bij de informatiebehoefte van de patiënt op dat moment. Het is soms
- 35 nodig de informatie gefaseerd te brengen;
- zo veel mogelijk eensluidend (één boodschap) door alle betrokken zorgverleners (multidisciplinaire team);
- gebaseerd op recente ontwikkelingen en inzichten, bv. richtlijnen (actueel);
- zo objectief mogelijk;
- 40 - non directief of soms bewust directief (niet-sturend of sturend).

Daarbij geldt dat de patiënt recht heeft op alle voor de zorgverlener beschikbare informatie over de aandoening en ook dat de patiënt het recht heeft bepaalde informatie *niet* te willen weten. (1)

- 45 Bij de afsluiting van het gesprek zijn meerdere handelingsopties (ook tegelijkertijd) mogelijk (1):
- schriftelijke informatie mee naar huis geven;
- schriftelijke verwijzing naar brochures ;

- schriftelijke verwijzing naar betrouwbare websites;
- verwijs (schriftelijk) naar aanvullende informatie , bijvoorbeeld van de patiëntenorganisatie, via lotgenotencontact; de patiënten-ervaringen kunnen de meer feitelijke informatie aanvullen. (Bijvoorbeeld patiëntenorganisatie Harteraad of Hartstichting)
- aanbieden mogelijkheid voor een vervolgesprek;
- verwijzing naar andere disciplines die kunnen helpen bij het verwerken van de verkregen informatie; bijvoorbeeld ondersteuning door een maatschappelijk werkende, of bij advies rondom leefstijlaanpassing naar een diëtiste, leefstijlcoach of psycholoog. Bij verwijzing voor gesuperviseerde looptraining zal de gespecialiseerde fysiotherapeut de patiënt ook intensief begeleiden op o.a. het gebied van leefstijlfactoren.

Naast rechten heeft de patiënten ook plichten en verantwoordelijkheden. Zo mag verwacht worden dat een patiënt zo veel mogelijk meewerkt aan zijn of haar behandeling. Bespreek dit met de patiënt. Een patiënt kan zelf zorg dragen voor een gezonde leefstijl. Deze leefstijl bestaat uit: voldoende bewegen, niet roken, geen alcohol, gezonde voeding en voldoende ontspanning (BRAVO). Ook het doorlezen van aangeboden schriftelijke informatie is van belang om goed geïnformeerd te zijn. Adviseer eventuele vragen op te schrijven zodat daar in een vervolgesprek antwoord op gegeven kan worden.

Na de behandeling zal de patiënt in de vervolgperiode nog één keer of meerdere keren voor controlebezoeken komen bij de behandelend arts of andere zorgverlener. Na de behandeling kan de gezondheidstoestand van de patiënt stabiel zijn, verbeteren of (soms passend bij de aandoening) verslechteren. Na de behandeling geeft de behandelaar de patiënt mondeling voorlichting over de vervolgperiode, o.a. over de controlebezoeken. Bij aanwezigheid van een individueel behandelplan registreert deze behandelaar de besproken activiteiten in het behandelplan. O.a. afhankelijk van de aandoening en het beloop vinden meerdere controles/onderzoeken plaats: het is van belang dat de behandelaar en de patiënt regelmatig overleggen over de actualiteit van het individueel zorgplan (het plan over het zorgtraject dat patiënt en de zorgverlener met elkaar maken) en dit plan aanpassen indien nodig. (1)

- In de communicatie en voorlichting bij nazorg en revalidatie staan de volgende punten centraal (1):
- Na een behandeling is het van belang de patiënt goed voor te lichten over het verwachte beloop van de periode erna en de mogelijke risico's en complicaties. Bij deze voorlichting kunnen verschillende disciplines uit het multidisciplinaire team betrokken zijn; bijvoorbeeld de verpleegkundig specialist, de vaatchirurg, interventieradioloog of vasculair internist. In deze periode kunnen ook adviezen van een revalidatiearts, een ergotherapeut, een fysiotherapeut of andere paramedici bijdragen aan het herstel.
 - Mogelijkheid bieden voor evaluatie van de voorgaande periode.
 - Mogelijkheid bieden voor vragen over de (nieuwe) omstandigheden en ervaringen; gesprekken met een verpleegkundig specialist maar ook lotgenotencontact of contact met een patiëntenvereniging, kunnen hier geschikte mogelijkheden voor zijn. Maak duidelijk bij wie de patiënt terecht kan met vragen (bijv. huisarts, vaatchirurg of verpleegkundig specialist)

Op basis van de beschikbare informatie en eventuele adviezen kunnen patiënten een besluit nemen over het verdere verloop van het zorgtraject (bijvoorbeeld de behandeling). In het algemeen laat ongeveer 30% van de patiënten een besluit aan de arts over. Ongeveer 70% wil graag actief betrokken worden en kiest voor gezamenlijke besluitvorming. (1)

5

Aanbeveling(en)

Communiceer op een actieve manier met de patiënt en diens naasten door te luisteren, samen te vatten en door te vragen.

Geef informatie op een manier die aansluit bij de beleving en het (denk)niveau van de patiënt en die voldoet aan de informatiebehoefte van dat moment.

Maak gebruik van verschillende communicatiemiddelen om informatie helder en duidelijk over te brengen.

Besprek dat de patiënt zelf ook bepaalde verantwoordelijkheden heeft in de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden zoals bijvoorbeeld aanpassen van leefstijl of innemen van medicatie.

Literatuur

1. Communicatie en voorlichting (geraadpleegd op 17-07-2024 via website [Communicatie en Voorlichting | Zicht op Zeldzaam](#))
2. Brochure “Goed in gesprek” (geraadpleegd op 17-07-2024 via website [Brochure Goed in Gesprek \(zorgvoorbeter.nl\)](#))
3. Het geven van voorlichting en advies (geraadpleegd op 17-07-2024 via website [Het geven van voorlichting en advies - TvPO](#))

10

15

20

25

30

35

Module 13b: Stepped care en bewustwording kosten

Uitgangsvraag

5 Wat is de aanbevolen behandelstrategie van perifere arterieel vaatlijden in relatie tot de kosten?

Achtergrond

10 Voor de behandeling van patiënten met PAV bestaat een stappenplan volgens welke zij behandeld dienen te worden (stepped care). Bij stepped care wordt een patiënt de meest effectieve, minst belastende en meest doelmatige vorm van behandeling aangeboden die mogelijk is in relatie tot de aard en de ernst van de aandoening. Stepped care is een van de methoden om de zorg toegankelijk en betaalbaar te houden.

Samenvatting literatuur

15 Er is voor deze vraag geen literatuuronderzoek uitgevoerd. Door de aard van de vraag is een systematische literatuuranalyse niet zinvol. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de werkgroep, waar mogelijk onderbouwd met niet-systematisch gezochte literatuur en literatuur uit andere modules.

Overwegingen

20 Bij patiënten met PAV worden in eerste instantie de risicofactoren op atherosclerose behandeld middels medicatie. Patiënten met claudicatio intermittens klachten worden door de huisarts verwezen naar een fysiotherapeut voor een behandeling middels leefstijlbegeleiding en gesuperviseerde looptraining. Pas als na enkele maanden blijkt dat
25 deze behandeling onvoldoende resultaat oplevert, zal de patiënt verwezen worden naar de polikliniek vaatchirurgie voor nadere beeldvormende diagnostiek en endovasculaire of chirurgische revascularisatie. Bij patiënten met kritieke ischemie is echter directe verwijzing naar de polikliniek vaatchirurgie geïndiceerd.

30 Principes bij de stapsgewijze behandeling van patiënten met PAV:

- Stepped care betreft een stappenplan van steeds intensievere vormen van zorg, waarbij het niet de bedoeling is om alle stappen af te lopen, maar juist om met zo weinig mogelijk stappen het gewenste resultaat te bereiken.
- 35 - De initiële behandeling van patiënten met PAV is gericht op goedkopere, niet-invasieve therapie. De behandeling van patiënten met PAV bestaat in eerste instantie uit medicamenteuze therapie van de risicofactoren op atherosclerose (secundaire preventie) en leefstijlbegeleiding (onder andere stoppen met roken, voedingsadviezen en het stimuleren van fysieke inspanning).
- 40 - Door medicamenteuze secundaire preventie en leefstijladviezen kan een ernstig beloop van PAV mogelijk voorkomen worden, hetgeen de totale zorgkosten op de lange termijn verlaagt.
- Start bij patiënten met claudicatio intermittens altijd eerst gesuperviseerde looptraining onder begeleiding van een gespecialiseerde fysiotherapeut of oefentherapeut. Bij het uitblijven van voldoende verbetering van kwaliteit van leven
45 of persisterend ziekteverzuim zal een endovasculaire of zelfs chirurgische revascularisatie overwogen moeten worden.
- Overweeg om direct te starten met een endovasculaire behandeling met aanvullende gesuperviseerde looptraining bij patiënten met claudicatio intermittens klachten waarbij een langdurig ziekteverzuim niet aanvaardbaar is of bij patiënten
50 met een verwacht inspanningsniveau dat niet met gesuperviseerde looptraining alleen behandeld kan worden.

- 5
- Patiënten met kritieke ischemie moeten direct verwezen worden naar de polikliniek vaatchirurgie. Deze patiënten komen in aanmerking voor revascularisatie om de kans op amputatie te reduceren. Amputaties en de daaropvolgende revalidatie zijn duur en ingrijpend. Ze brengen niet alleen directe medische kosten met zich mee, maar ook langdurige zorg- en revalidatiekosten. In geval van kwetsbare ouderen is het soms beter om terughoudend te zijn met een chirurgische interventies (multidisciplinaire benadering en shared decision making).

Conclusie

10 Bij de behandeling van patiënten met PAV wordt een stappenplan van steeds intensievere en invasievere vormen van zorg gevolgd, waarbij het niet de bedoeling is om alle stappen af te lopen, maar juist om met zo weinig mogelijk stappen het gewenste resultaat te bereiken. Stepped care moet bij patiënten met PAV leiden tot optimale zorg en beheersing van de kosten.

15

Aanbeveling

Maak gebruik van stepped care om patiënten met PAV optimaal te behandelen.

Literatuur

- 20 Klaphake S, Fakhry F, Rouwet EV, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, van Petersen A, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed TT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, van Rijn MJJE, Verhagen HJM, Hunink MGM. Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial Comparing Endovascular Revascularization Plus Supervised Exercise With Supervised Exercise Only for Intermittent Claudication. *Ann Surg.* 2022 Dec 1;276(6):e1035-e1043. doi: 10.1097/SLA.0000000000004712. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33378308.
- 25 Koelemay MJW, van Reijen NS, van Dieren S, Frans FA, Vermeulen EJG, Buscher HCJL, Reekers JA; SUPER Study Collaborators; SUPER Study Data Safety Monitoring Committee. Editor's Choice - Randomised Clinical Trial of Supervised Exercise Therapy vs. Endovascular Revascularisation for Intermittent Claudication Caused by Iliac Artery Obstruction: The SUPER study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Mar;63(3):421-429. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.09.042. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35151572.

35

40

45

50

Kennisvragen

- 5 Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar publicaties gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan.
De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Module 1 kennisvragen

- 10 Wat is het effect van de verschillende antitrombotica op de uitkomstmaat MALE?

Module 2 kennisvragen

- 15 Wat is de optimale antitrombotische therapie na chirurgische en/of endovasculaire interventie?

Module 3 kennisvragen

Geen.

Module 4 kennisvragen

- 20 Geen.

Module 5 kennisvragen

Wat is de waarde van CERAB-behandeling bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden?

Module 6 kennisvragen

25 Geen.

Module 7 kennisvragen

- 30 Wat is de optimale endovasculaire behandeling van het femoro-popliteale traject?

Zowel gecoate ballonnen als stents resulteren na behandeling van het femoro-popliteale traject in een betere patency en minder re-interventies. Echter, of gecoate ballonnen danwel stents betere resultaten geven na behandeling van het femoro-popliteale traject is nog onduidelijk. De BASIL-3 trial, de SWEDEPAD 1 en 2 trials en de FOREST-trial gaan hier meer duidelijkheid over geven.

35

Module 8 kennisvragen

Wat is de waarde van een gecoate ballon of stent voor behandeling van het infragenuale traject?

40

Module 9 kennisvragen

Wat is de optimale behandeling van het femoro-popliteale traject (vessel preparation)?

Module 9 kennisvragen

- 45 Geen.

Module 10 kennisvragen

- 50 Wat is de aanbevolen chirurgische benadering van de lies bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden, en welke peri- en postoperatieve maatregelen kunnen overwogen worden om de kans op wondinfecties te verminderen?

Module 11 kennisvragen

Geen.

Module 12 kennisvragen

5 Geen.

Module 13a kennisvragen

Geen.

10 Module 13b kennisvragen

Geen.