



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN

"Scienze Biomediche, Endocrinologiche e Neurofisiologiche"

CICLO XXII

COORDINATORE Prof. ALESSANDRO MARTINI

**Da un protocollo sperimentale a un modello assistenziale per l'arteriopatia  
periferica: compliance, outcome riabilitativo e  
costo-efficacia di un programma originale di sport-terapia**

Settore Scientifico Disciplinare MED/18

**Dottorando**

Dott. MALAGONI ANNA MARIA

**Tutore**

Prof. ZAMBONI PAOLO

Anni 2007/2009

## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>Pag.3</b>
<b>SCOPO DEL LAVORO</b>	<b>Pag.2</b>
<b>SOGGETTI E METODI</b>	<b>Pag.21</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>Pag.31</b>
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>Pag.35</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Pag.45</b>
<b>TABELLE</b>	<b>Pag.61</b>
<b>FIGURE</b>	<b>Pag.81</b>

## INTRODUZIONE

### **L'arteriopatia obliterante periferica: definizione, fattori di rischio, epidemiologia**

L'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori (AOP) è una patologia caratterizzata da stenosi od occlusioni a livello dell'aorta addominale inferiore, dell'arteria iliaca, femorale, poplitea e dei distretti più distali. Vari processi patofisiologici possono determinare un'alterazione strutturale della parete arteriosa, ma l'aterosclerosi rimane la causa principale (1). Come per le altre manifestazioni di aterosclerosi, i fattori di rischio quali fumo di sigaretta, diabete, ipertensione e iperomocisteinemia aumentano la probabilità di sviluppare l'AOP. Il fumo di sigaretta rappresenta il fattore di rischio in assoluto più importante per l'AOP degli arti inferiori (2) con una probabilità da due a tre volte maggiore di incidere sul suo sviluppo rispetto alla coronaropatia (3). Studi epidemiologici hanno evidenziato che il fumo aumenta il rischio globale di AOP in da 2 a 6 volte e il rischio di claudicatio intermittens da 3 a 10 volte (4, 5-8). Più dell'80% dei pazienti affetti da AOP sono fumatori o hanno una storia pregressa di tabagismo (6, 8). Il diabete mellito aumenta il rischio di AOP da 2 a 4 volte (2, 8, 9-11) ed è presente dal 12% al 20% dei portatori di AOP (8, 10) con un rischio proporzionale alla severità e alla durata del dismetabolismo (11, 12) ed una più alta probabilità di amputazione maggiore rispetto ai soggetti affetti da AOP non diabetici (13-15). La dislipidemia associata all'AOP è rappresentata da alti livelli di colesterolo totale e LDL e diminuiti livelli di HDL; inoltre può essere presente ipertrigliceridemia (4, 10,16,17). Nello studio Framingham, una colesterolemia a digiuno maggiore di 270 mg/dL è stata associata ad un raddoppio dell'incidenza di claudicatio intermittens (18). L'ipertensione è associata all'AOP benché più debolmente rispetto alla cerebrovasculopatia e coronaropatia (2,19-21). Elevati livelli di omocisteina sono associati a un rischio 2-3 volte maggiore di sviluppare AOP (22-24). Approssimativamente il 30-40% dei pazienti con AOP ha alti livelli di omocisteina (25) e

soprattutto sono i soggetti più giovani ad esserne portatori (26, 27). L'iperomocisteinemia sembra anche aumentare il rischio di progressione dell'AOP (25, 28). Anche elevati livelli di proteina C reattiva sembrano associati a un maggior rischio di AOP (29).

Il classico sintomo della malattia è rappresentato dalla claudicatio intermittens, dolore crampiforme a i muscoli degli arti inferiori a valle della lesione vascolare. La claudicatio intermittens, causa di importante disabilità e di impatto negativo sulla qualità delle vita, è dovuta alla discrepanza fra la richiesta d'ossigeno da parte del muscolo e l'apporto, dunque evocata in corso di deambulazione con autonomia di marcia dipendente dalla riduzione della perfusione (30). Il dolore tende a recedere dopo qualche minuto di sosta. La progressione della malattia comporta la comparsa del dolore anche a riposo, in particolare durante le ore di sonno notturne, dove il clinostatismo esaspera una già compromessa situazione emodinamica. In una minoranza di pazienti il quadro può evolvere verso l'ischemia critica, con possibile comparsa di lesioni trofiche e gangrena dovute alla severa ipossia cutanea. Tale condizione può richiedere, nelle forme più gravi, la rivascularizzazione chirurgica o l'amputazione dell'arto colpito (1).

Le classificazioni più diffuse dell'AOP sono quella di Fontaine (31) e quella di Rutherford (32)

La prima distingue quattro stadi: 1°: AOP asintomatica; 2°: claudicatio intermittens; 3°: dolore a riposo; 4°: lesioni cutanee e gangrena. Lo stadio 2°, a sua volta, è suddiviso in stadio 2° A e stadio 2° B, caratterizzati da un'autonomia di marcia (distanza assoluta di claudicatio, ACD) rispettivamente superiore o inferiore a 200 m.

La classificazione di Rutherford può essere considerata una rivisitazione della prima. Essa distingue 3 gradi e 6 categorie (grado 0, categoria 0: arteriopatia silente; grado 1, categoria 1-2-3: claudicazione lieve-moderata-severa; grado 2, categoria 4: dolore ischemico a riposo; grado 3, categoria 5-6: perdita parcellare di tessuto-estesa perdita di tessuto).

Tra pazienti con claudicatio seguiti per 5 anni, il 75% circa rimane stabile o migliora sul piano sintomatico presumibilmente in seguito a sviluppi di circoli collaterali, il 20% sviluppa un aggravamento della claudicatio e il 5% presenta ischemia critica degli arti inferiori (33).

Contrariamente a quanto normalmente ritenuto il rischio di amputazione nei pazienti con claudicatio è circa 1% per anno (34). L'amputazione è molto più frequente una volta che i sintomi del dolore a riposo o le ulcerazioni tissutali diventano manifesti (ischemia critica degli arti): in uno studio prospettico condotto in Italia, il rischio di amputazioni maggiori è risultato del 12,2% dopo solo 3 mesi in caso di dolore a riposo o di ulcerazione ischemica (35). Il rischio aumenta ulteriormente se il paziente continua a fumare o in presenza di diabete. Uno studio prospettico di popolazione ha evidenziato, nel corso di 3 anni una incidenza di amputazioni totali 7.8/100.000 nella popolazione generale e 285/100.000 nei diabetici, di amputazioni maggiori 4.5/100.000 nella popolazione generale e 162/100.000 nei diabetici e di amputazioni minori 3.3/100.000 nella popolazione generale e 123/100.000 nei diabetici (36).

La prevalenza dell'AOP è stata definita da numerosi studi epidemiologici che hanno utilizzato sia la claudicatio come marker di AOP sintomatica che un livello anormale di indice caviglia braccio o ankle brachial index (ABI), usualmente  $<0.9$ , per l'AOP asintomatico (37).

La prevalenza dell'AOP nella popolazione generale varia dal 3% al 10% ed aumenta fino al 20% nei soggetti di età superiore a 70 anni, tendendo ad essere maggiore negli uomini rispetto alle donne (10, 38, 39). Utilizzando la misura dell'ABI la prevalenza dell'AOP nella popolazione generale è risultata del 2.5% tra i 40 e 59 anni, dell'8.3% tra i 60 e 69 anni e del 18.8 % tra i 70 e 79 anni, superando di almeno 5 volte la prevalenza valutata mediante il sintomo claudicatio (40). Uno studio tedesco (41) su una popolazione di 6880 soggetti di età superiore ai 65 anni ha evidenziato, sempre utilizzando la misura dell'ABI, una prevalenza pari al 19.8% negli uomini e 16.8% nelle

donne. In uno studio epidemiologico condotto in Italia su un'ampia popolazione soggetti fra i 40 e gli 80 anni la prevalenza, in questo caso valutata sulla presenza dei sintomi, è risulta inferiore rispetto alla media dei paesi occidentali, pari all'1,6 % nella popolazione generale (2,4% negli uomini e 1,0% nelle donne), mostrando un incremento progressivo col crescere dell'età (42).

Diverso è apparso lo scenario in un altro studio multicentrico condotto in diversi Paesi su pazienti a rischio cardiovascolare moderato sottoposti a misurazione dell'ABI (43). Su 5298 soggetti arruolati nei centri italiani, il 17,8% si è mostrato affetto da AOP e il 20,7% ha evidenziato un valore di ABI borderline. È stato stimato che in Italia la prevalenza raggiunga addirittura il 22,9%. Solo dal 10% al 30% dei pazienti con diagnosi di AOP posta mediante misurazione dell'ABI presentano il classico sintomo della claudicatio intermittens (37). Dati dall'Edinburgh Artery Study hanno evidenziato che almeno un terzo degli individui con AOP asintomatica presenta almeno una completa occlusione di un'arteria maggiore degli arti inferiori (44). Di converso circa il 50% dei pazienti in cui la patologia si manifesta come claudicatio intermittens non riceve l'appropriata diagnosi, in quanto il dolore muscolare evocato dal cammino è attribuito ad altre patologie comuni in età geriatrica (45).

L'AOP è dunque una malattia che il più delle volte rimane misconosciuta, sottostimata e non trattata (46,47). Il problema diventa ancora più grave tenuto conto che essa è associata ad un alto rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (48). L'associazione fra mortalità cardiovascolare e AOP è indipendente dai fattori di rischio cardiovascolari quali età o sesso, diabete, ipertensione, livelli di colesterolo e trigliceridi, indice di massa corporea, fumo, preesistente cardiopatia ischemica (37). I pazienti con AOP presentano rispetto alla popolazione di controllo una maggiore prevalenza e severità di cardiopatia ischemica e di malattia cerebrovascolare, con un rischio 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di evento cardiaco fatale e 2-3 volte maggiore

per TIA o stroke nell'arco di 10 anni (49, 50). L'AOP sintomatica si accompagna ad un rischio di mortalità di almeno il 30% entro 5 anni e di quasi il 50% entro 10 anni, soprattutto per infarto del miocardio (60%) o di ictus (12%) (51). Il rischio è più che raddoppiato in caso di AOP grave (necessitante di intervento chirurgico), ma anche i pazienti asintomatici presentano un rischio aumentato da due a cinque volte di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (51). L'AOP, sia asintomatica che sintomatica, rappresenta dunque un marker di un quadro di aterosclerosi generalizzata e una spia del rischio di mortalità cardiovascolare e per ogni causa notevolmente aumentati (37). Un riconoscimento precoce della malattia diviene particolarmente importante al fine di instaurare una prevenzione secondaria efficace ed una corretta terapia.

### **Costi sociali**

Gli obiettivi terapeutici per il paziente affetto da AOP, dovendo intervenire non solo sui sintomi e le complicanze, ma anche sulla riduzione dei fattori di rischio, richiedono approcci multifattoriali, che includono interventi vascolari, riabilitazione, terapia farmacologica multipla. L'arteriopatia periferica è considerata una fra le patologie croniche che più gravano sul sistema sanitario e sulla società in generale (52). È stato stimato che negli USA annualmente vengono effettuate più di 400.000 ospedalizzazioni, che includono 160.000 interventi e 69.000 amputazioni minori o maggiori (53). L'AOP grava molto sui costi sociali in termini di produttività persa e di spesa sanitaria e il problema è destinato ad ampliarsi tenuto conto dell'aumentata aspettativa di vita e dei continui progressi nelle tecniche diagnostiche e relative strumentazioni e nelle strategie di intervento (52). Il risvolto economico di una patologia consiste di due componenti: 1) la spesa sanitaria che include i costi diretti legati, ad esempio, alle risorse utilizzate per la diagnosi e il trattamento della patologia e 2) i costi non sanitari che comprendono i cosiddetti costi indiretti, quali quelli legati alla perdita di produttività del paziente dovuta all'astensione dal lavoro o alla

ridotta produttività durante l'attività lavorativa, altri costi quali quelli di trasporto per assistenza o di adattamento del domicilio in caso di amputazione e infine i costi intangibili dovuti alla ridotta qualità di vita conseguente alla malattia. Tutti questi costi dipendono dal grado di severità della patologia. Per tutte queste ragioni l'impatto socioeconomico di una malattia e l'analisi di costo efficacia dei diversi interventi sta assumendo un ruolo essenziale (52).

### **Diagnostica**

In accordo con le linee guida (1) la diagnosi di AOP può venir effettuata mediante tecniche non invasive quali la misurazione dell'Indice caviglia-braccio o Ankle-Brachial Index (ABI), misurazione dell'indice alluce-braccio, misurazione delle pressioni segmentali, il pulse volume recordings, il Doppler a onda continua, l'Eco-Doppler ed Eco-Color-Doppler, i test di valutazione funzionale al treadmill o su campo. Quando richiesto, e soprattutto in previsione di un intervento chirurgico, può essere indicata l'esecuzione di altre tecniche radiologiche per immagine più sofisticate quali la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata o la più invasiva angiografia.

L'ABI, definito come il rapporto fra la misura della pressione sistolica misurata a livello delle arterie più distali (arterie tibiale posteriore e pedidia) e la pressione sistolica sistemica misurata a livello dell'arteria brachiale, dovrebbe essere utilizzato in prima istanza per la diagnosi di AOP, vista anche la sua semplicità di esecuzione, in tutti i pazienti con sintomi suggestivi di AOP fra i 50 e 70 anni con storia di fumo o diabete (1). L'ABI dovrebbe essere misurato in entrambi gli arti inferiori (1). I valori normali misurati a riposo sono compresi tra 1.30 e 0.91; valori fra 0.90 e 0.40 indicano un grado da leggero a moderato, valori al di sotto dello 0.40 indicano un livello severo di malattia. Al di sopra dell'1.30 sono indice di incomprimibilità dei vasi dovuta verosimilmente a mediocalcinosi (54). In quest'ultima condizione, presente soprattutto nei soggetti diabetici, nefropatici o in età avanzata, è indicata l'esecuzione dell'indice alluce-braccio. La pressione al dito



è normalmente inferiore di circa 30mm/Hg quella della caviglia e valori di indici alluce/braccio inferiori a 0,7 sono considerati anormali (1). Rispetto alle precedenti misurazioni descritte, la misurazione delle pressioni segmentali e il pulse volume recordings forniscono informazioni anche sulla localizzazione delle lesione. L'ultrasonografia a onde continue, l'ultrasonografia duplex e color, divenute le tecniche non invasive più utilizzate per la diagnosi di AOP, forniscono una più accurata valutazione della localizzazione delle lesioni vascolari, del grado di stenosi, e sono utili per seguire il decorso della malattia e il follow-up post-operatorio (1, 55).

Ulteriori indagini che possono essere effettuate sono la valutazione del microcircolo attraverso la misurazione transcutanea di ossigeno e dell'anidride carbonica (55).

Anche la spettroscopia del vicino infrarosso si è rivelata utile nell'AOP per la valutazione del metabolismo muscolare sia in statica che in dinamica (55, 56, 57). Recenti lavori sono stati effettuati per mettere a punto una metodica in grado di quantificare il livello di ossigenazione muscolare locale nel paziente arteriopatico durante l'esecuzione di un protocollo incrementale al treadmill e per lo studio del consumo d'ossigeno a riposo (58, 59).

### **Valutazione funzionale**

I test di valutazione funzionale possono essere estremamente utili nello stabilire la diagnosi di AOP quando la misurazione di ABI a riposo è normale, per oggettivare il grado di disabilità del paziente, per aiutare nella diagnosi differenziale, per valutare la sicurezza dell'esercizio ed eventuale presenza di altre limitazioni non vascolari all'esecuzione dell'esercizio, per fornire misure di outcome (1). Da un test al treadmill sarebbe anche utile evincere la localizzazione precisa del dolore e dunque quali siano i gruppi muscolari coinvolti e la presenza di eventuali altri sintomi associati. Prima di ogni test il paziente deve essere istruito a riferire qualunque sintomo percepisca e quale di questi sia limitante per l'esecuzione dell'esercizio e a proseguire a camminare fino alla

soglia massima di tolleranza del dolore. È raccomandato l'utilizzo di un treadmill motorizzato e di protocolli standardizzati per garantire la riproducibilità delle misurazioni (1). I test prevedono due opposti approcci metodologici: il carico costante e il carico incrementale a diversi protocolli (es. protocollo di Gardner-Skinner, Hiatt, Naughton, 60-62). Gli indicatori dei vari test al treadmill sono: il tempo o la distanza di inizio sintomo (Claudication Pain Time, CPT, Initial Claudication Distance, ICD), il tempo o la distanza massima percorribile (Maximum Walking Time, MWT, Absolute Claudication Distance, ACD). I test a carico costante, introdotti nell'uso clinico per l'AOP da Carter (63), sono condotti ad una velocità costante (da 1.5 a 2.0 mph o 2-3 Km/h) e a una pendenza costante (da 0% a 12%) (63, 64). Nonostante ampiamente usati, i test a carico costante hanno evidenziato un coefficiente di variazione per ICD e ACD dal 30% al 45% (65). I test a carico incrementale sviluppati inizialmente per pazienti cardiopatici (66), sono stati successivamente anche adottati e validati per l'AOP (60, 61) e prevedono una velocità costante di 2.0 mph (3 Km/h) con aumenti di pendenza del 3.5% ogni 3 min (61) o del 2% ogni 2 min (60). Il coefficiente di variazione di questi test è risultato più basso rispetto ai protocolli a carico costante (15%-25% per ICD e 13%-13% per ACD) (65).

Oltre ai test al treadmill a protocollo tradizionalmente in uso, recentemente è stato sviluppato e validato un nuovo test al treadmill a protocollo incrementale (67), evoluzione di un precedente test effettuabile su strada (68), che tenesse conto delle limitazioni funzionali dei pazienti e che fornisse indicazioni utili per la strutturazione di un programma di esercizio. Lo scopo è stato quello di definire l'handicap funzionale attraverso una precisa velocità critica al dolore (Pain Threshold Speed, PTS) piuttosto che a una distanza ottenuta camminando ad una velocità fissa.

Il test, interamente svolto in piano, prevede incrementi sequenziali minimi di velocità (1Km/h ogni 10 m) fino al raggiungimento della velocità critica al dolore e della velocità massima di cammino in

presenza di dolore. Il parametro PTS si è dimostrato ripetibile, indipendente dal protocollo, e correlato a parametri ottenuti con altri test validati quale la pain-free walking distance, 6-min walking distance e anche con l'ABI (67).

Un altro test, il cui utilizzo è raccomandato nell'AOP (1, 69), è il 6-min walking test che misura la distanza di marcia spontanea percorsa dal soggetto lungo un tragitto in piano a lunghezza nota durante il tempo stabilito di 6 minuti .

Quando non è possibile eseguire un test al treadmill o il 6-min walking test, una valutazione alternativa della capacità deambulatoria può essere affidata all'impiego di questionari specifici sulla capacità di marcia, come il Walking Impairment Questionnaire (70). Il questionario quantifica la capacità deambulatoria del paziente in termini di distanza percorribile, velocità, capacità di salire le scale durante le attività quotidiane. Un altro questionario in uso è il PAD Physical Activity Recall (PAD-PAR) che fornisce una misura globale del livello delle attività fisiche abituali stimando la spesa energetica (in MET per ora alla settimana) del paziente al lavoro, in casa o durante le attività ricreative (71).

### **Qualità della vita**

Un importante aspetto da considerare e da valutare nel paziente affetto da AOP è la qualità della vita. L'AOP è una patologia che anche nelle sue forme meno gravi, incide fortemente sulle attività lavorative e ricreative del paziente e dunque sulla sua qualità di vita (72). Si stima che la prestazione fisica al picco di esercizio nei claudicanti sia ridotta del 50% rispetto ai coetanei di pari sesso (73, 74). Tale deficit equivale a quello di una condizione di scompenso cardiaco moderato-severo secondo i criteri della New York Heart Association. Anche i soggetti con il solo riscontro strumentale AOP (ABI < 0.90) ma senza claudicatio intermittens presentano una ridotta attività fisica, alterazioni dell'equilibrio e della postura che ne peggiorano in modo significativo la capacità

funzionale (75, 76). Nel confronto con soggetti di pari età e sesso non arteriopatici, la qualità di vita negli arteriopatici, è peggiore per tutti i parametri considerati in particolare lo stato funzionale, lo stato di benessere percepito ed il grado di accettazione della malattia (72, 77,78). Dal momento che i trattamenti in AOP mirano ad alleviare i sintomi della claudicatio, progressivamente invalidanti, la definizione dell'outcome si basa sia sulla valutazione dello stato funzionale che della qualità di vita. Tra i questionari appropriati per lo studio della qualità della vita, riveste un ruolo importante anche nell'arteriopatia periferica il MOS SF 36 (65).

L'SF-36 è un questionario sullo stato di salute del paziente che è caratterizzato dalla brevità (mediamente il soggetto impiega non più di 10 minuti per la sua compilazione) e dalla precisione (lo strumento è valido e riproducibile). E' stato sviluppato a partire dagli anni 80 negli Stati Uniti d'America come questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: AF-attività fisica (10 domande), RF-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande) e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), DF-dolore fisico (2 domande), SG-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), AS-attività sociali (2 domande), MH- salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o può essere oggetto di una intervista sia telefonica sia faccia-a-faccia. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane (79).

In Italia il questionario è stato tradotto e adattato culturalmente a metà degli anni 90 nell'ambito del progetto IQOLA (80). Attualmente è disponibile una banca dati di riferimento con dati normativi su un campione di 2031 soggetti rappresentativi della popolazione italiana datata 1995.

### **Trattamento**

Gli obiettivi terapeutici del trattamento del paziente con AOP sono sostanzialmente legati al grado di severità della malattia. Anzitutto debbono prevedere il rallentamento della progressione distrettuale e sistemica del processo aterosclerotico, prevenire la morbilità e mortalità da eventi cardiovascolari, migliorare la performance deambulatoria e la qualità della vita e negli stadi più severi prevedere anche un bilancio emodinamico al fine di una rivascolarizzazione chirurgica o endovascolare di elezione (81). La riduzione della progressione della malattia aterosclerotica e del rischio cardiovascolare dovrebbe includere la modificazione o l'eliminazione dei fattori di rischio aterosclerotici quale il fumo di sigarette, il diabete mellito, la dislipidemia, l'ipertensione (1).

Fra i farmaci specificamente indicati per l'AOP, solo l'uso degli antiaggreganti piastrinici, in particolare l'aspirina e in alternativa il clopidogrel, sembra raccomandato. Alcuni studi su pazienti claudicanti hanno evidenziato che tali farmaci sono stati in grado di provocare un rallentamento nella progressione del processo aterosclerotico, riduzione del rischio d'infarto, ictus e morte del 25% circa senza però incidere sulla tolleranza allo sforzo (54, 82, 83). Tra gli altri farmaci solo alcuni presentano un'evidenza scientifica tale da giustificare l'uso. In particolare di scarsa utilità si sono dimostrati i vasodilatatori quali gli alfa-bloccanti, calcio antagonisti, papaverina: durante lo sforzo infatti, nelle aree distali all'ostruzione si verifica una vasodilatazione a cui segue una riduzione della pressione di perfusione a livelli talora inferiori a quelli presenti nei tessuti interstiziali durante il lavoro muscolare. La pentossifilina, pur non essendo raccomandato presenta alcuni dati favorevoli relativamente allo sforzo (84). In alcuni studi il Cilostazol, inibitore della

fosfodiesterasi III con attività vasodilatatrice e anticoagulante, ha evidenziato benefici in AOP (85-87). La L-propionyl-carnitina, sperimentata alla luce di un suo deficit riscontrato in AOP, oltre a risultare ben tollerata, ha mostrato un effetto positivo sulla capacità funzionale e sulla protezione dal danno ischemico (88-92).

La terapia interventistica si avvale di tecniche di rivascolarizzazione endovascolare quale la dilatazione e ricanalizzazione di un'arteria (Percutaneous Transluminal Angioplasty o PTA) o tecniche chirurgiche tradizionali quali la tromboendarterectomia o by pass dei vasi ostruiti. Il ricorso all'intervento è giustificato negli stadi più avanzati della malattia, mentre negli stadi intermedi è da considerarsi riservato alle situazioni di insuccesso sintomatologico o di fallimento della terapia riabilitativa e farmacologica globale. Indicazione valida si ritiene lo stato di particolare invalidità determinato dalla malattia, o in soggetti giovani in rapporto all'handicap funzionale, qualità della vita, o sindrome di Leriche (93). Influiranno sulla decisione eventuali patologie concomitanti che incrementino il rischio operatorio o una prognosi infausta per altre situazioni patologiche.

### **Esercizio fisico**

I benefici dell'esercizio fisico nel trattamento della claudicatio sono riconosciuti e dimostrati da numerosi studi clinici (94-96). Poco invece è noto sui benefici indotti dall'esercizio sull'AOP asintomatica o con ischemia critica (97). Che la capacità di marcia dei pazienti claudicanti sottoposti a sport-terapia migliori è ampiamente descritto, ciò che rimane meno chiaro è la quantificazione del beneficio che appare piuttosto varia. Tale variabilità può essere spiegata dalla differenza dei protocolli di esercizio proposti, in termini di intensità e frequenza, e dalla diversa modalità di misurazione della capacità funzionale (97). Una meta analisi che prende in esame 21 studi sia studi randomizzati che non randomizzati dal 1966 al 1993, ha evidenziato un aumento

medio del tempo di marcia libero da dolore del 180% e del tempo massimo di marcia del 120%. I fattori predittivi di risposta positiva sono risultati una durata delle sessioni di allenamento non inferiore ai 30 minuti, una frequenza di almeno tre sedute a settimana e un periodo totale di training non inferiore ai 6 mesi (95). Più recentemente il gruppo della Cochrane Collaboration (94) che considera solo gli studi randomizzati ha evidenziato, su 22 studi analizzati comprendenti un totale di 1200 pazienti, incrementi medi del tempo massimo di marcia al treadmill di 5 minuti, incrementi della distanza di marcia libera da dolore e della distanza massima di marcia rispettivamente di 82.2 m e di 113.2, mentre non si sono evidenziati miglioramenti dell'ABI. La maggior parte degli studi considerati dal gruppo della Cochrane Collaboration prevedeva esercizi in supervisione di diverso tipo, della durata media di tre mesi. Molti altri studi (98-100) con un più basso numero di pazienti hanno confermato il miglioramento indotto dall'esercizio sulle capacità funzionali dei pazienti affetti da AOP nonché aumenti della massimo consumo di ossigeno (101), riduzione della frequenza cardiaca e della ventilazione (102). Altri studi hanno dimostrato in seguito al training fisico controllato anche un aumentata capacità di effettuare le attività quotidiane (103). Tale incremento di attività, se anche associato a riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, potrebbe migliorare le ridotte aspettative di vita di questa popolazione (103). A questo proposito, meno documentati risultano gli effetti a lungo termine dell'esercizio sulla comparsa di eventi cardiovascolari non-fatali, e su altri importanti outcome quali la mortalità e l'amputazione (94). L'esercizio fisico ha inoltre dimostrato un'efficacia pari all'angioplastica nel migliorare la capacità di marcia (104), e un'efficacia superiore rispetto alla chirurgia (105) a fronte di morbilità e mortalità inferiori. Dalla meta analisi della Cochrane Collaboration (94) è risultato che i farmaci antiaggreganti piastrinici sono meno efficaci rispetto all'esercizio nel migliorare la performance deambulatoria, ma il loro uso deve essere comunque continuato per gli effetti

favorevoli nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la morte. Al contrario la pentossifillina si è dimostrata più efficace ma possiede pochi benefici sul sistema cardiovascolare in genere.

L'iloprost è risultato meno efficace così come altri presidi quali la compressione pneumatica intermittente (94).

Sono ipotizzabili più meccanismi d'azione attraverso i quali l'esercizio fisico sarebbe in grado di apportare miglioramenti della claudicatio (97): 1) effetti sul flusso ematico, quali la redistribuzione del sangue ai vari gruppi muscolari attivi, l'aumento dell'attività dell'ossido nitrico e della densità capillare (neoangiogenesi), il miglioramento della reologia, l'induzione della vasodilatazione endotelio dipendente; 2) effetti sul metabolismo muscolare quali l'aumento delle capacità estrattive ed ossidative, il miglioramento del metabolismo della carnitina, il preconditionamento ischemico e 3) effetti più generali quali la riduzione dei fattori di rischio aterosclerotico, la riduzione dei markers di infiammazione cronica, il miglioramento della meccanica della marcia, il miglioramento della funzionalità cardiaca.

Se risultano ben documentati l'efficacia e l'evidenza che programmi strutturati sono più efficaci rispetto all'indicazione generica di svolgere attività, allo stato attuale vi sono limitate indicazioni concernenti la prescrizione e la creazione di programmi per questi pazienti (93).

Relativamente all'intensità di esercizio i primi protocolli prevedevano di camminare ad un'intensità d'esercizio inferiore alla soglia di comparsa del dolore. Tale modalità presenta il vantaggio di essere ben accettata, di favorire possibili adattamenti muscolari di tipo aerobico anche nel muscolo ischemico e di essere a basso impegno cardiovascolare, per contro non favorisce la tolleranza al dolore ischemico e potrebbe avere un ridotto stimolo angiogenetico (93).

Da tale modalità si è passati all'indicazione di svolgere un esercizio ad intensità tale da evocare la sintomatologia dolorosa, di mantenerla per un tempo predeterminato, usualmente sessioni di 30-



60 minuti, e di riposare il tempo minimo richiesto per permettere la regressione del sintomo.

Quest'ultima modalità, da effettuarsi in supervisione con frequenza trisettimanale per un minimo di 12 settimane al treadmill o su pista, è quella adottata dagli attuali protocolli e raccomandata (1, 102). Tale modalità, di fatto efficace nel migliorare la capacità di marcia (1), a fronte di un possibile stimolo angiogenetico, di un favorevole effetto sugli adattamenti muscolari di tipo aerobico e sulla tolleranza al dolore e di un discreto impegno cardiovascolare, potrebbe determinare un danno a livello del muscolo scheletrico, quale denervazione e aumento dell'attività della fosfofruttochinasi con ridotti adattamenti di tipo aerobico (93). Inoltre potrebbe non essere adatto ai pazienti a più ridotta riserva funzionale e a lungo termine influire negativamente sulla compliance (93).

Per quel che riguarda le modalità di effettuazione del training due sono le opzioni adottabili:

training da svolgersi in strutture ospedaliere (center-based) in supervisione o training da svolgersi a domicilio (home-based) autonomamente su generico consiglio. I programmi attualmente raccomandati sono quelli center based, secondo le modalità sopra descritte, ovvero sedute di 30-60 minuti per tre volte a settimana. Il training home based è invece basato su semplici istruzioni riguardo l'esercizio da svolgere. Genericamente si raccomanda al paziente di camminare fino alla massima tolleranza del dolore, di fermarsi per il tempo richiesto affinché regredisca e poi di riprendere la marcia. Vari studi clinici hanno dimostrato un'efficacia superiore dell'esercizio center based rispetto all'esercizio home based (106-108). L'esercizio svolto in supervisione presenta tuttavia lo svantaggio di essere impegnativo per il paziente e i familiari, gravoso per il sistema sanitario e probabilmente di incidere poco sulle modifiche dello stile di vita. Per contro i programmi home-based, pur essendo meno efficaci, hanno evidenziato un'elevata e prolungata aderenza all'esercizio, con bassi costi per il sistema sanitario (107).

Al contrario delle altre modalità terapeutiche, l'esercizio fisico è altamente dipendente dalla volontà di partecipazione del soggetto al programma. A differenza della terapia farmacologica, dove il paziente è coinvolto solo al momento dell'assunzione dei farmaci, o della terapia chirurgica, dove il paziente è completamente passivo, nella riabilitazione è necessario che i pazienti impieghino parte del loro tempo, a domicilio o presso centri idonei, per partecipare al programma ed ottenere i risultati proposti. Le modalità di proposizione del programma sono perciò assai importanti. Alla luce di ciò, recentemente, presso il Centro Malattie Vascolari dell'Università di Ferrara, è stata sviluppato e validato un modello alternativo di intervento che mira a sommare i vantaggi dei programmi home based (compliance, basso costo per il sistema sanitario, azione sullo stile di vita) a quelli center based (verifica dell'effettuazione del programma, esecuzione dell'esercizio ad una precisa intensità). Il modello, noto come Ti-To (Test in-Train out) (109, 110), prevede la prescrizione dell'esercizio in struttura attraverso una serie di controlli circa mensili e l'effettuazione a domicilio. Una delle caratteristiche peculiari del modello è quella di prescrivere programmi di training personalizzati ad una precisa intensità, la massima velocità libera da sintomi, identificata attraverso l'effettuazione di un test incrementale al treadmill per la valutazione della velocità di soglia al dolore (Pain Threshold Speed, PTS). La massima velocità libera da sintomi rappresenta un'intensità di esercizio non troppo blanda, ma neppure troppo intensa, in modo tale da favorire gli adattamenti periferici. L'esercizio, strutturato in maniera intervallata, ad intensità progressivamente crescenti mira a far eseguire un esercizio con scarsa attivazione del meccanismo anaerobico lattacido dei distretti a minor disponibilità di ossigeno, in assenza di dolore ed apportando adattamenti funzionali, emodinamici, cardiovascolari e metabolici tipici dell'allenamento aerobico (107, 111).

Il modello Ti-To, proposto anche ad altre popolazioni a bassa performance (112), è risultato in grado di modificare parametri emodinamici e funzionali, ha evidenziato una buona compliance, consente di arruolare anche pazienti con comorbidità e a ridotta riserva funzionale richiedendo bassi livelli di fatica, interviene sullo stile di vita, non richiede impegni eccessivi al paziente o alla famiglia prevedendo solo periodici spostamenti in struttura, non richiede utilizzo di strumentazioni particolari e può essere gestito da un numero ridotto di personale limitando i costi sanitari.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo studio mira a valutare compliance, effetti su outcome riabilitativi e costo-efficacia di un originale programma di sport-terapia per l'arteriopatia periferica. Il programma, precedentemente studiato come protocollo sperimentale, viene qui valutato prospetticamente nella sua reale applicazione in un contesto assistenziale in un arco temporale di due anni di attività, considerando un intero ciclo riabilitativo per ogni paziente.

## **SOGGETTI E METODI**

### **Soggetti**

Duecentoottantanove pazienti (età  $71 \pm 10.1$ , M=210) affetti da AOP II stadio Leriche-Fontaine, sono stati consecutivamente inviati al Programma di riabilitazione vascolare presso il Dipartimento di Riabilitazione dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara, in un arco temporale di due anni. I pazienti provenivano principalmente (80%) dal Dipartimento di Chirurgia Vascolare della medesima Azienda, presso il quale i pazienti venivano sottoposti a indagine clinica e strumentale per lo studio dei vasi arteriosi degli arti inferiori mediante Eco-Color Doppler e/o altre tecniche di diagnostica per immagine (angio TC, angio MR o angiografia). Una quota di pazienti (20%) proveniva da altre strutture della Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara (Istituto di Chirurgia Generale, Struttura Complessa di Nefrologia, ecc.) già in possesso di una documentata diagnosi di AOP al II stadio Leriche-Fontaine. L'immissione dei pazienti al Programma e il reclutamento nello studio erano subordinati a successiva valutazione dei criteri di eleggibilità attuata dal responsabile del servizio riabilitativo di pertinenza.

Criteri d'inclusione al Programma: claudicatio stabile da almeno 6 mesi.

Criteri d'esclusione al Programma: condizioni limitanti o controindicanti l'esercizio e la deambulazione (angina instabile, recente infarto del miocardio o ictus cerebri, aritmia non controllata farmacologicamente, insufficienza cardiaca in classe NYHA 3-4, neoplasia in atto, patologie severamente invalidanti di tipo ortopedico, neurologico o pneumologico).

Criteri d'esclusione allo studio: precedente partecipazione ad altri programmi riabilitativi, significative modificazioni di terapia nel corso del programma, significativa modifica del quadro clinico sia vascolare periferico che legato a comorbidità, mancato completamento del programma riabilitativo nel periodo in studio.

A tutti i pazienti è stata chiesta l'astensione dal fumo.

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico locale. Tutti i pazienti, debitamente edotti sugli scopi e le modalità del programma e dello studio, hanno firmato il consenso informato.

## **Metodi**

### ***Il Programma di riabilitazione***

Il programma di riabilitazione proposto, cosiddetto Test In-Train Out (Ti-To) (110), contemplava l'alternarsi di fasi valutative in struttura ospedaliera erogata in regime di Day Hospital e fasi di svolgimento dell'esercizio a domicilio.

Il primo accesso in struttura prevedeva l'approccio globale al paziente con raccolta dei dati anamnestici, valutazione emodinamica mediante misurazione dell'Indice caviglia-braccio, valutazione funzionale mediante prove al treadmill, valutazione della qualità della vita. Una più dettagliata descrizione degli outcome riabilitativi è di seguito descritta.

Al termine delle valutazioni al paziente veniva prescritto un programma di esercizio basato sul cammino ad intensità individualizzata sulla base della velocità di soglia al dolore (Pain Threshold Speed, PTS ) rilevata attraverso la prova incrementale al treadmill, da svolgersi a domicilio nelle modalità di seguito descritte. La fase di prescrizione era accompagnata da un adeguato training per la corretta esecuzione dell'esercizio e dal coinvolgimento del familiare eventualmente presente, affinché si assumesse, almeno nelle fasi iniziali, la responsabilità del controllo del paziente relativamente alla corretta e completa esecuzione del programma prescritto. Al paziente veniva consegnato un semplice diario da compilare giornalmente indicando l'esercizio svolto e gli eventuali sintomi associati, utile per la successiva verifica della compliance.

Il team riabilitativo, composto da un medico, un laureato in Scienze Motorie e un'infermiera (Capo Sala), rimaneva a disposizione del paziente per contatto telefonico durante tutti i giorni lavorativi della settimana.

I successivi controlli in struttura ospedaliera erano programmati circa mensilmente per la rivalutazione della PTS, l'aggiornamento del programma d'esercizio e la verifica della compliance.

Il paziente veniva dimesso con programma di esercizio di mantenimento a) quando la velocità di cammino a domicilio, la cosiddetta velocità massima libera da dolore, raggiungeva la velocità di spostamento normale per età ed era sopportabile senza sintomi per 10 minuti consecutivi con conseguente riduzione o scomparsa del sintomo claudicatio o b) quando vi era una stabilizzazione del quadro clinico e funzionale anche a fronte di limitata riduzione della disabilità in pazienti fortemente compromessi in cui l'intervento chirurgico risultava controindicato.

L'ultimo controllo in struttura prevedeva l'esecuzione di tutte le valutazioni effettuate al primo accesso.

### ***L'esercizio prescritto da effettuarsi domicilio: durata, intensità e modalità di esecuzione***

L'esercizio prescritto si basava su due sessioni giornaliere, da effettuarsi sei giorni a settimana, ognuna della durata di 10 min di cammino intervallato da pause di recupero (preferibilmente di svolgere in posizione seduta per favorire il recupero muscolare degli arti inferiori) ad una velocità indicata in Tabella 1. L'intensità di esercizio iniziale risultava marcatamente inferiore alla velocità abituale di cammino e mediamente inferiore al 20-30% rispetto al PTS precedentemente determinato. Tale velocità, o massima velocità libera da sintomi (MAS), veniva convertita in frequenza di passo per consentire ai pazienti l'esecuzione precisa dell'esercizio al domicilio attraverso l'utilizzo di un metronomo per musica. Per i pazienti con handicap marcato o sfumato (es. MAS <2 Km/h o >3 Km/h), la velocità di cammino prescritta veniva rispettivamente diminuita o

aumentata di sei passi/minuto. Quando la velocità di esercizio superava i 66 passi/min, veniva consigliata l'esecuzione di un minuto di riscaldamento a 60 passi/min.

Nel corso del programma la durata di ogni sessione era mantenuta costante durante tutto il periodo di studio, mentre intensità e durata di ogni periodo di lavoro e durata del tempo di riposo venivano progressivamente modificata come mostrato in Tabella 1.

L'esercizio veniva svolto solitamente in casa (es. corridoio, garage), per evitare limitazioni o influenze dovute alle condizioni climatiche o alle condizioni del suolo (es. inclinazione o sconnesione). In caso di interruzione forzata del programma, i pazienti venivano istruiti a riprendere l'esercizio dalla più bassa intensità prescritta.

### **Compliance**

La compliance al programma è stata valutata dai membri del team alla dimissione di ogni paziente con un score da 4 a 1 (più alto score = maggior compliance) prendendo in esame i seguenti fattori: numero di sessioni effettuate e intensità d'esercizio mantenuta rispetto al prescritto, adesione alle tecniche di training, diario completato, garanzia del familiare.

Score 4=esecuzione di tutte le sessioni di esercizio all'intensità prescritta, seguendo le tecniche di training consigliate, documentate da compilazione del diario e garanzia del familiare;

Score 3= a) esecuzione verbalmente riportata di tutte le sessioni di esercizio all'intensità prescritta, seguendo le tecniche di training consigliate, in assenza di compilazione del diario o garanzia del familiare o con diario compilato ma non garantito dal familiare;

b) esecuzione dell'80% delle sessioni di esercizio all'intensità prescritta, seguendo le tecniche di training consigliate, in presenza di diario compilato e/o garanzia del familiare;

Score 2=esecuzione dal 70 al 50% delle sessioni di esercizio all'intensità prescritta, seguendo le tecniche di training consigliate, in presenza di diario compilato e/o garanzia del familiare.



Score 1=esecuzione inferiore al 50% delle sessioni di esercizio prescritte e/o non totale adesione alle tecniche consigliate, verbalmente riportata in assenza di compilazione del diario e/o garanzia del familiare.

In caso di disaccordo fra i membri del team sull'attribuzione di uno score, al paziente è stato attribuito lo score inferiore.

### **Outcome riabilitativi**

Tutte le misurazioni di outcome sono state effettuate nello stesso ambulatorio climatizzato a temperatura costante attorno a 20°, sempre dagli stessi operatori utilizzando le medesime strumentazioni in un orario compreso fra le 9 e le 12.30 del mattino.

### ***Valutazione emodinamica***

I pazienti sono stati sottoposti a misurazione dell'ankle brachial index (ABI) a riposo in accordo con gli standard riconosciuti (54). La misurazione è stata eseguita con paziente in clinostatismo dopo 5 minuti di riposo. Per ogni arto sono state rilevate la pressione sistolica a livello dell'arteria tibiale posteriore e della arteria pedidia ognuna due volte mediante Doppler (Stereodop 448.S, Ultrasomed) con una sonda da 9,3 MHz e bracciale standard. È stata infine misurata la pressione arteriosa sistolica a livello di entrambe le braccia. Per il calcolo dell'ABI sono state considerate il più alto valore di pressione misurato a livello della caviglia e il più alto valore misurato a livello delle due braccia. Per lo studio è stato considerato il valore di ABI relativo all'arto con la peggior situazione emodinamica.

### ***Valutazione funzionale***

La valutazione funzione è stata effettuata mediante prove al treadmill. I pazienti sono stati istruiti ad utilizzare abbigliamento comodo e calzature comode ed idonee, possibilmente sempre le stesse per ogni valutazione, di assumere sempre la propria terapia farmacologica e dall'astenersi di

assumere bevande contenenti caffeina nelle precedenti 12 ore e dal fumare nelle ore immediatamente precedenti la valutazione. Istruzioni precise sulle modalità di esecuzione del test e su quanto richiesto di riferire, ovvero il preciso momento di comparsa del dolore o fastidio, unitamente a sede ed intensità o la comparsa di qualunque altro eventuale sintomo (in particolare precordialgia e/o dispnea), sono sempre state impartite prima di ogni valutazione. Prima dell'effettuazione del test, ogni paziente è stato guidato all'utilizzo del treadmill e gli è stata data la possibilità di prendere confidenza con lo strumento. Per ragioni di sicurezza a tutti i pazienti è stato chiesto di mantenersi saldi alle maniglie laterali. Inoltre è stata monitorata anche la frequenza cardiaca mediante una fascia con elettrodi munita di trasmettitore e applicata in sede precordiale, collegata a un cardiofrequenzimetro posizionato al polso con memoria per la registrazione della frequenza cardiaca in continuo.

*Test di marcia a carico incrementale per la rilevazione della velocità di soglia al dolore e della massima velocità libera da sintomi*

Il test, secondo il protocollo proposto da Manfredini et al. (67), era effettuato totalmente in piano, preceduto da un riscaldamento di 1 min alla velocità di 1.5 Km/h. La velocità iniziale del test era di 1.5 Km/h e prevedeva successivi incrementi pari a 0.1 Km/h ogni 10 metri. Venivano registrate la velocità di comparsa della claudicatio (PTS) e la velocità massima ( $V_{max}$ ) sostenibile da paziente in presenza di dolore. La prova poteva essere interrotta anche per la comparsa di altri sintomi (precordialgie, sindrome vertiginosa, severa dispnea) o al raggiungimento di valori di frequenza cardiaca prossimi al 80% della frequenza cardiaca massima teorica (precedentemente calcolata secondo la formula  $220 - età$ ).

*Test di marcia a carico costante su treadmill per la determinazione dell'Initial Claudication Distance e dell'Absolute Claudication Distance*

Il protocollo prevedeva una pendenza del 10% e una velocità di 3 Km/h che mantenute costanti per tutta la durata della prova. Venivano registrati i metri percorsi alla comparsa della claudicatio (Initial Claudication Distance, ICD) e i metri totali percorsi fino al momento in cui paziente chiedeva di interrompere la prova a causa del dolore (Absolute Claudication Distance, ACD). Anche in questo caso la prova poteva essere interrotta per la comparsa di altri sintomi (precordialgie, sindrome vertiginosa, severa dispnea) o al raggiungimento di valori di frequenza cardiaca prossimi al 80% della frequenza cardiaca massima teorica (precedentemente calcolata secondo la formula  $220 - \text{età}$ ).

### ***Valutazione della Qualità della vita***

In un gruppo di pazienti (n=90) è stata valutata anche la Qualità delle vita (QoL) mediante somministrazione del questionario MOS SF-36 seconda la versione italiana tradotta ufficialmente e validata (80). Il questionario è stato somministrato fra una prova al treadmill e l'altra e dopo qualche minuto di riposo. Lo stesso operatore ha intervistato tutti i pazienti al primo e all'ultimo accesso al programma, provvedendo successivamente a decodificare le risposte secondo le indicazioni fornite dagli autori. I punteggi ottenuti relativi alle sottoscale della Salute Generale (SG), dell'Attività Fisica (AF), del Dolore Fisico (DF), della Vitalità (VT), della Salute Mentale (SM), del Ruolo Fisico (RF) ed Emotivo (RE), delle Attività Sociali (AS) sono stati così inseriti in un database per l'analisi. Il punteggio per ogni scala è in un range da 0-100, dove 100 rappresenta il miglior stato di salute.

Sono stati utilizzati i valori medi delle scale relativi a una popolazione sana italiana di riferimento (n=2031) per confrontare i dati di popolazione ottenuti.

## **Valutazione economica e analisi di costo-efficacia**

La valutazione economica è stata effettuata da un gruppo di studio esterna di economisti dell'Università di Ferrara. È stato considerato il solo costo del programma riabilitativo e della gestione del servizio.

Fonte dei dati di costo:

-Responsabile medico del programma riabilitativo: dati relativi alle caratteristiche dei pazienti e degli accessi per la terapia riabilitativa (Database) e registrazione del tempo di impiego del personale

-Servizio Programmazione e Controllo di Gestione: dati per la determinazione dei costi

La descrizione dei costi è stata effettuata secondo la metodologia di cost-accounting considerando:

a) Oggetto di costo: singolo accesso ed intero ciclo di terapia

b) Configurazione di costo finale: costo pieno (somma dei costi indiretti ed indiretti)

c) Classificazione dei costi utilizzata: costi diretti (personale, materiale di consumo sanitario e non, - es. cancelleria-, consulenze necessarie, ammortamento attrezzature) ed indiretti (utilizzo locali, pulizie, utenze, costi generali amministrativi) (Tabella 2).

Il tempo di impiego del personale è stato registrato per ogni valutazione per un periodo di 3 mesi data la notevole ripetibilità della procedura (Tabella 3). Le attrezzature presenti in ambulatorio, il materiale di consumo è descritto in Tabella 4. Il numero e la tipologia di consulenze richieste per anno è descritto in Tabella 5.

La valutazione di costo-efficacia è stata determinata come rapporto fra il costo pieno e l'indicatore di efficacia. Sono stati valutati: costo per metro guadagnato di ICD e ACD, costo di incremento del 10% di ICD e ACD e costo per aumentare di 1 m/min il parametro PTS.

## **Analisi statistica**

I dati sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard. La distribuzione normale dei dati è stata verificata attraverso il test di normalità di Kolmogorov-Smirnov. Le variazioni dei parametri di outcome sono state considerate in valore percentuale o come semplice delta fra il valore finale e il valore iniziale. La dimensione della variazione dei parametri di outcome è stata valutata utilizzando la misurazione dell'Effect Size (ES) secondo Cohen.

Il confronto fra i parametri di outcome misurati ad inizio e fine programma è stato effettuato mediante il test t di Student per dati appaiati o Test di Wilcoxon, quando appropriati. Per il confronto fra le variazioni dei parametri di outcome dei sottogruppi considerati è stato utilizzato il test di Mann-Whitney. È stata inoltre effettuata un'analisi di regressione logistica multivariata stepwise per valutare quali fattori potessero aver indipendentemente influito sui livelli di compliance e sulle variazioni dei parametri di outcome misurati. Per l'analisi di regressione logistica sono stati considerate le seguenti variabili dipendenti:

- a) livello di compliance definito suddividendo i pazienti in due sottogruppi uno a maggior compliance comprendente i pazienti a score 4-3 e uno a minor compliance comprendente i pazienti a score 2-1;
- b) variazioni  $\geq +50\%$  dei parametri funzionali;
- c) variazioni  $\geq +0.10$  dell'ABI (variazione considerata in letteratura clinicamente significativo) (102)
- d) variazione  $\geq +10$  relative alle singole scale del questionario SF 36. Quest'ultimo cut-off è stato arbitrariamente considerato dopo avere valutato che tali erano le differenze medie fra le scale della popolazione in studio e le scale della popolazione sana di riferimento.

I fattori di base considerati come variabili indipendenti variamente inseriti nei modelli di regressione logistica sono presentati in Tabella 6.

Il confronto fra le caratteristiche della popolazione totale dello studio e della popolazione sottoposta a valutazione della QoL è stato eseguito con il test del chi quadro o il test t di Student per campioni indipendenti, secondo necessità. Infine per valutare la relazione fra le variazioni delle diverse scale del questionario SF 36 e le variazioni parametri emodinamici e funzionali è stato effettuata un'analisi di correlazione non parametrica di Spearman. È stato considerato significativo un valore di  $P \leq 0.05$ . L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico Medcalc 10.0 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

## **RISULTATI**

Su 289 pazienti inviati al servizio di riabilitazione nel corso dei due anni previsti dallo studio, 250 sono stati inclusi nello studio. Uno schema riassuntivo relativo ai motivi di esclusione dei pazienti dallo studio è presentato in Figura 1. Le caratteristiche dei pazienti inseriti nello studio sono presentate in Tabella 7.

I pazienti sono stati dimessi dal programma dopo una media di  $7.4 \pm 2.0$  (range 3-13) accessi. Sono stati effettuati in totale 1839 accessi.

Nessun evento avverso si è verificato nel corso delle valutazioni in sede ospedaliera né dell'effettuazione dell'esercizio in sede domiciliare.

### **Compliance**

Lo score medio di compliance è stato di  $3.1 \pm 0.9$ . Centodieci pazienti (44%) hanno ottenuto lo score massimo; 74 pazienti (30%) lo score =3; 52 pazienti (21%) lo score=2; 14 pazienti (6%) lo score=1.

Nel modello di regressione logistica che comprendeva età, sesso, grado d'istruzione, livello di severità della malattia, livello di disabilità, presenza di diabete, presenza di cardiopatia, presenza di due o più comorbidità, pregresso intervento chirurgico vascolare agli arti inferiori, sono risultati significativamente associati al livello di compliance i seguente fattori: livello di disabilità presente all'ingresso, presenza di diabete, pregresso intervento chirurgico vascolare agli arti inferiori, età (Tabella 8). I pazienti con un livello più severo di disabilità (stadio II B Leriche Fontaine, n=216) hanno evidenziato uno score significativamente più alto rispetto ai pazienti a minor disabilità (stadio II A Leriche Fontaine, n=34) (rispettivamente score= $3.2 \pm 0.9$  vs.  $2.7 \pm 0.8$ ,  $p=0.004$ ). Lo score dei soggetti diabetici (n=69) è risultato significativamente più basso rispetto ai soggetti non diabetici (n=181) (rispettivamente  $2.9 \pm 0.1$  vs  $3.2 \pm 0.9$ ,  $p=0.01$ ).

Lo score dei pazienti che hanno subito un pregresso intervento chirurgico (n=68) agli arti inferiori è risultato significativamente più alto rispetto al resto dei pazienti (n=186) (rispettivamente  $3.3 \pm 0.9$  vs  $3.0 \pm 0.9$ ,  $p=0.05$ ). Lo score dei pazienti con età superiore ai 65 anni (n=189) non è apparso statisticamente superiore rispetto allo score dei pazienti con età inferiore ai 65 anni (n=61) (rispettivamente, score= $3.2 \pm 0.9$  vs.  $3.0 \pm 0.9$ ).

## **Outcome riabilitativi**

### **Valutazione emodinamica**

A 16 pazienti non è stato possibile misurare l'ABI per verosimile incomprimibilità dei vasi.

I valori di ABI calcolati a fine programma sono risultati significativamente più alti rispetto ai basali (Tabella 9). L'incremento medio è stato pari all'8%. Il valore di Effect Size è presente in Figura 1.

Cinquantuno pazienti (20%) hanno evidenziato un incremento di ABI superiore a 0.10. 18 (7%) pazienti evidenziarono un decremento di ABI superiore a 0.10.

Nel modello di regressione logistica sono state inserite le seguenti variabili indipendenti: età, sesso, familiarità per evento cardiovascolare, monolateralità o bilateralità della malattia, numero di lesioni vascolari, assenza di comorbidità, presenza di cardiopatia, presenza di diabete, presenza di due o più comorbidità, familiarità per AOP o per patologia cardiovascolare, pregresso intervento chirurgico vascolare periferico, livello di compliance.

Nessuna variabile indipendente considerata è risultata inclusa nel modello di regressione logistica.

### **Valutazione funzionale**

Nessun evento avverso si è verificato nel corso dell'effettuazione delle prove al treadmill.

I valori di PTS,  $V_{max}$ , ICD e ACD misurati a fine programma sono risultati significativamente più alti rispetto ai valori basali ( $P < 0.0001$ ) (Tabella 9). È stato registrato un incremento medio del 48%, pari a guadagno medio di 19 m/min relativamente al parametro PTS, del 28% relativamente al



parametro  $V_{max}$ , del 68% relativamente al parametro ICD pari a un guadagno medio di 37 m e del 62% relativamente al parametro ACD pari a un guadagno medio di 55 m. I valori di Effect Size relativi ai parametri funzionali sono presentati in Figura 2.

Nel modello di regressione logistica, considerando come variabile dipendente il livello di variazione percentuale dei parametri di performance, sono state inserite le seguenti variabili indipendenti: età, sesso, livello di severità della malattia, monolateralità o bilateralità della malattia, numero di lesioni vascolari, livello di disabilità, assenza di comorbidità, presenza di cardiopatia, presenza di diabete, presenza di due o più comorbidità, pregresso intervento chirurgico vascolare periferico, livello di compliance. La compliance è risultata inserita nel modello di regressione di tutti i parametro funzionali (Tabella 10). Le variazioni di ICD e ACD sono risultate anche significativamente associate al livello iniziale di disabilità, evidenziando i soggetti a disabilità maggiore (Stadio II B, n=216) variazioni significativamente più ampie rispetto ai soggetti ai minor disabilità (Stadio II A, n=34) (rispettivamente: variazioni % di ICD Stadio A=  $14.6 \pm 27.5$  vs Stadio B=  $75.9 \pm 81.9$   $p < 0.0001$ ; variazione% di ACD Stadio A=  $9.3 \pm 20.1$  vs Stadio B=  $70.0 \pm 66,4$ ,  $p < 0.0001$ ). Sia il gruppo dei pazienti a maggior compliance (score 4-3) che quelli a minor compliance (score 2-1) hanno evidenziato un significativo incremento di tutti i parametri funzionali. Le variazioni del gruppo a maggior compliance sono risultate significativamente più alte (Tabella 11).

Le capacità funzionali sono risultate peggiorate in 15 (6%) pazienti relativamente al parametro PTS (decremento medio=-9%), 18 (7%) relativamente al parametro ACD (decremento medio=-13%), 20 (8%) relativamente al parametro ICD (decremento medio=-18%).

59 pazienti su 216 a termine programma variarono la stadiazione clinica di malattia (da II stadio B a II stadio A Leriche-Fontaine).

### ***Valutazione della Qualità della vita***

Le caratteristiche dei pazienti sottoposti a valutazione del QoL (Tabella 12), incluso condizione emodinamica e parametri funzionali, non sono risultate significativamente diverse dalla popolazione totale in studio. A termine programma tutte le scale hanno evidenziato un incremento statisticamente significativo (Tabella 13) particolarmente rilevante per le scale Attività Fisica e Dolore Fisico (Figura 2). Nessuna variabile indipendente considerata (età, sesso, livello di severità della malattia, monolateralità o bilateralità della malattia, numero di lesioni vascolari, livello di disabilità, assenza di comorbidità, presenza di cardiopatia, presenza di diabete, presenza di due o più comorbidità, pregresso intervento chirurgico vascolare periferico, livello di compliance) è risultata inclusa nel modello di regressione logistica effettuato per ogni variazione di scala. La relazione fra le variazioni delle singole sottoscale e le variazioni dei parametri di outcome sono presentate in Tabella 14 e Figura 3. Le differenze delle singole scale della popolazione in studio evidenziate rispetto alla popolazione sana di riferimento nella valutazione di inizio programma si sono annullate nella valutazione di fine programma (Tabella 15, Figura 4).

### **Valutazione economica e analisi di costo-efficacia**

I costi diretti ed indiretti relativi alle singole voci sono presentati rispettivamente in Tabella 16, 17, 18, 19, 20. L'incidenza percentuale dei singoli fattori considerati è presentata in Figura 5. Il costo pieno relativo ad un singolo accesso è stato calcolato pari a € 68,93. Il costo pieno per un ciclo di terapia per singolo paziente considerando il numero di accessi medio è stato valutato pari a €507,20 euro. L'analisi di costo-efficacia ha evidenziato che il costo medio per ogni metro guadagnato prima di fermarsi è risultato pari a € 8.14, il costo medio per aumentare del 10% rispettivamente ICD e ACD è risultato rispettivamente € 65.8 e € 72,2 e €23,56 per aumentare di 1 m/min il parametro PTS.

## DISCUSSIONE

Lo studio qui presentato rappresenta il capitolo conclusivo di un percorso di studio che nell'arco di circa cinque anni ha portato il nostro gruppo di ricerca a rivedere l'approccio riabilitativo del paziente portatore di arteriopatia periferica, partendo dalla valutazione specifica dell'handicap con l'identificazione di una velocità critica di cammino, passando attraverso la messa a punto di un programma riabilitativo ad un'intensità allenante sostenibile ma potenzialmente idonea a evocare adattamenti fisiologici rilevanti, fino alla costruzione di un modello di proposizione della cura. E' proprio questo l'aspetto che il presente studio va a valutare, se un apparentemente ragionevole ipotesi scientifica possa in un breve periodo tradursi in un praticabile ed efficace intervento riabilitativo. I dati rilevanti che emergono dal nostro studio sono che un programma originale di sport-terapia per l'arteriopatia periferica, nella sua applicazione in un contesto assistenziale, ha riscontrato un'elevata compliance, si è rivelato efficace nel modificare i parametri funzionali e la qualità della vita ed ha evidenziato di essere a basso costo per il servizio sanitario. Tali risultati sono in parte una conferma di quanto già emerso in precedenti lavori nei quali il programma veniva presentato in versione sperimentale e in cui modificazioni funzionali ed emodinamiche venivano osservate (109, 110). Il presente studio non valuta un modello teorico o un campione di soggetti, ma tutti i pazienti reclutati in un periodo di due anni, raccogliendo ed ampliando tutte le informazioni precedentemente raccolte e andando ad analizzare l'impatto del programma su un'ampia coorte di malati afferenti al programma in un servizio ambulatoriale erogato in regime di Day Hospital. I risultati rispondono favorevolmente agli obiettivi considerati nella fase di elaborazione del modello in funzione di una sua applicazione pratica. E cioè:

- 1) favorire la diffusione dei programmi di sport-terapia ai portatori di arteriopatia periferica, che, pur essendo riconosciuta efficace e raccomandata (1), risulta ancora poco diffusa;

2) rendere accessibile su larga scala la sport-terapia, anche a pazienti con comorbidità non eleggibili per altri programmi di riabilitazione; 3) favorire la compliance del paziente al programma in toto, fattore critico di molti programmi ; 4) consentire l'esecuzione corretta del programma e in una modalità che risulti a basso costo per il paziente; 5) creare un modello riabilitativo efficace e sostenibile e con rilevante costo efficacia a confronto con altre modalità esistenti; 6) creare un modello potenzialmente esportabile ad altre patologie croniche a bassa performance.

L'originale modello proposto, prescritto in struttura e svolto a domicilio, Test in-Train out (Ti-To), mira a sommare gli aspetti positivi dei programmi "home-based"(basso costo per il sistema sanitario, compliance, azione sullo stile di vita) a quelli dei "center-based" quale la verifica della effettuazione del programma ma soprattutto l'esecuzione dell'esercizio a una precisa intensità. In letteratura è descritto che i programmi in supervisione sono più efficaci nel determinare miglioramenti della capacità di marcia rispetto ai programmi "home based" che tuttavia sono risultati più efficaci rispetto all'assenza di training fisico (106-108). In un nostro precedente lavoro è stato dimostrato che il programma Ti-To è più efficace nel migliorare gli outcome riabilitativi rispetto a un programma home based classico basato sul semplice esercizio controllato (110). La fondamentale caratteristica di Ti-To è l'accuratezza della prescrizione in termini di intensità individualizzata e variabile e di durata costante in modo tale da facilitare il paziente, anche organizzativamente, ad inserire l'allenamento all'interno della propria giornata. In Ti-To l'esercizio è prescritto ad un'intensità bassa, inferiore a quella della marcia normale, con intervalli regolari permettendo il trattamento anche di quei pazienti a ridotta capacità funzionale, quali i pazienti in emodialisi (112) o con altre severe comorbidità, solitamente esclusi da altri programmi riabilitativi. Dal presente studio emerge che Ti-To nella sua applicazione in un contesto assistenziale ha riscontrato una considerevole compliance. Meno del 4% dei pazienti ha abbandonato il

programma prima del suo termine per motivi personali, soprattutto legato all'impossibilità a raggiungere la sede ospedaliera. Fra tutti quelli che hanno terminato il programma il 75% dei pazienti ha evidenziato un'ottima compliance e un 20% una buona compliance, a fronte di un solo 6% che ha dimostrato una scarsa compliance. La compliance è risultata correlata a fattori quali il diabete e l'età e dunque minore nei pazienti più soggetti a fattori intercorrenti limitanti la stretta aderenza a un programma. È risultata inoltre più alta nei pazienti a maggior disabilità e in quelli che avevano subito un pregresso intervento chirurgico e dunque probabilmente più motivati a migliorare (o a non peggiorare) la propria condizione clinica. La compliance dei pazienti al programma, come anche da loro riferito, è favorita dal fatto di svolgere l'esercizio in assenza di dolore e di poter verificare periodicamente gli effetti del proprio training, dal fatto che il programma non grava troppo sulle famiglie riducendo ai soli controlli periodici lo spostamento in sede ospedaliera, dalla possibilità di interagire con il team riabilitativo in ogni momento e di poter variare con sufficiente flessibilità la data dei controlli seriat.

Dal punto di vista della efficacia sui parametri funzionali il presente studio ha confermato le precedenti osservazioni (109, 110). Solo la compliance, e non comorbidità, età ecc, è sembrata essere il fattore indipendente associato a tutte variazioni di performance che sono risultate significativamente maggiori a seconda del grado di aderenza al programma mantenuto. È difficile paragonare gli effetti dell'esercizio presentati da studi differenti soprattutto a causa delle diverse modalità di misurazione, tuttavia la maggior parte degli studi in letteratura documenta il miglioramento della capacità fisica dei pazienti sottoposti a training (94-103). Gli adattamenti derivanti dall'esercizio sono in relazione all'intensità, alla frequenza e alla durata delle sessioni di lavoro. I programmi riabilitativi maggiormente in uso e raccomandati per l'arteriopatia periferica, sia in supervisione che non, prevedono un esercizio ad intensità relativamente alta, tali da evocare

un dolore moderato o quasi massimale (1, 108), e prolungati (sessioni non inferiori ai 30 min). E' stato osservato che questo training può essere associato a danno muscolare, denervazione delle fibre muscolari, aumento degli enzimi anaerobici e mancanza di adattamenti aerobici (113, 114). Il programma Ti-To attraverso la valutazione della velocità di soglia al dolore (PTS) e della massima velocità libera da sintomi, mira a identificare un'intensità precisa di esercizio sostenibile per un adeguato tempo, tale da non evocare la comparsa di dolore, ma da creare condizioni sub-ischemiche tali da poter essere adeguatamente stimolante relativamente alle capacità ossidative muscolari (115, 116). Inoltre i periodi di pausa prevengono il progressivo accumulo di acido lattico nel muscolo ischemico. L'obiettivo è quello di avvicinare progressivamente la massima velocità libera da sintomi alla velocità normale di locomozione. Il training deve poi combinare un' appropriata intensità ad una durata adeguata considerando che nei pazienti arteriopatici anche la velocità normale di spostamento può rappresentare nel muscolo della regione ischemica uno stimolo ad alta intensità tale perciò da evocare il sintomo claudicatio. Ecco allora l'importanza di camminare a velocità mirate. Un'altra caratteristica del programma è di aver individuato una metodica semplice e poco costosa, quale l'uso del metronomo, per riprodurre l'intensità ottimale d'esercizio a domicilio.

Nel presente studio, come già precedentemente descritto (109, 110), sono stati osservati anche favorevoli variazioni dell'ABI, raramente descritte in letteratura a seguito di training in supervisione (94). L'esercizio condotto in condizioni di subischemiche potrebbe avere effetti positivi sui vasi. È noto che l'esercizio stimola la produzione di ossido nitrico, agente regolatore del tono vascolare, induce variazioni di shear stress, è in grado di modulare l'attivazione delle cellule progenitrici endoteliali circolanti, tutti fattori stimolanti i processi neoangiogenetici e il rimodellamento vascolare (117-120). Un incremento dei valori di ABI e del numero delle cellule

progenitrici endoteliali e la loro integrazione nel tessuto endoteliale è stato descritto in soggetti affetti da AOP dopo effettuazione di esercizio in condizioni ischemiche e sub ischemiche (121).

Un altro aspetto che abbiamo voluto indagare è stato l'impatto del programma sulla qualità della vita (QoL). È noto che la QoL dei pazienti con AOP è fortemente minata soprattutto in relazione alla sfera della funzione fisica e del dolore (72, 77, 78). Vari studi hanno testimoniato l'efficacia dell'esercizio fisico sulla QoL in questa popolazione di malati in funzione delle loro aumentate capacità funzionali e il più agevole svolgimento delle attività quotidiane (72, 100). Anche dal presente studio emerge che il programma Ti-To è stato in grado di migliorare significativamente tutte le scale del questionario SF 36 da noi utilizzato come strumento per valutare la QoL legata allo stato di salute. La QoL è stata valutata su un campione rappresentativo numericamente inferiore alla popolazione in studio ma con caratteristiche sovrapponibili. È stata inoltre osservata una forte relazione fra la variazione della scala dell'Attività Fisica e la variazione del parametro PTS a dimostrazione che il test messo a punto è in grado di ben descrivere l'handicap individuale.

Oltre a confermare favorevoli modifiche funzionali e della qualità della vita, il programma Ti-To nella sua applicazione in regime assistenziale ha evidenziato costi competitivi dal punto di vista sanitario. L'arteriopatia periferica è considerata una fra le patologie croniche che più gravano sul sistema sanitario e sulla società in generale (52). È difficile quantificare il costo della malattia per la presenza di costi indiretti ed intangibili (ad es. costi legati alla perdita di produttività o alla ridotta qualità della vita) (52), tuttavia alcuni autori hanno cercato di valutare il costo della AOP, di comparare i diversi trattamenti disponibili e di determinare il costo dell'esercizio. Uno studio prospettico di 6 mesi su 85 pazienti reclutati in 6 centri ha valutato la ricaduta socioeconomica dell' AOP, includendo il costo della malattia e della suo trattamento, la costo efficacia, costo utilità e costo beneficio relativi alla prevenzione, diagnosi e strategie terapeutiche. Il costo medio dei sei

mesi è stato valutato pari a \$ 2.760 U.S. Considerando sesso, fattori di rischio, comorbidità, ospedalizzazione e chirurgia vascolare, il costo partiva da \$1.667 U.S. per un paziente al II stadio (età media 66 anni) senza fattori di rischio maggiori e complicanze richiedenti l'ospedalizzazione, fino a \$6.140 U.S. per i pazienti (età media 62 anni) che presentavano fattori di rischio maggiori e avevano necessitato di intervento chirurgico vascolare durante l'anno (122). Uno studio retrospettivo su 280 pazienti ha quantificato che i costi richiesti da pazienti con AOP II-IV stadio (età media 66 anni) per anno partivano da € 1792,45 per i pazienti con AOP II stadio, via via aumentando fino a € 6225,89 per lo stadio IV. Il costo dell'ospedalizzazione è risultato dominante sul risultato totale essendo responsabile del 44% dei costi diretti. Ulteriori fattori di costo sono stati i farmaci con il 33.4%, il trattamento ambulatoriale con il 9.9 %, la spesa per l'assistenza con il 6.7%, la riabilitazione con il 3.6% ,altri per 1.9%. I costi indiretti hanno rivestito un ruolo subordinato con il 9.6% dei costi totali (123). Alcuni autori hanno cercato di comparare l'efficacia e i costi di diversi trattamenti per l'AOP. In uno studio tedesco è stato stimato che il trattamento orale con farmaci vasoattivi ha un costo pari a \$22,61-88,58 U.S. per paziente per incremento del 10% della pain free walking distance (PWFD), comparato a \$114,60 per paziente per lo stesso incremento per un trattamento riabilitativo con esercizio fisico a lungo termine (2 ore per 2 volte settimana per 24 mesi). Il trattamento terapeutico intensivo mediante infusione intravenosa costa \$98,27-1.533,22 per paziente, ma determina un incremento di PWFD dal 21% al 62% in 2-4 settimane. L'angioplastica percutanea transluminale (PTA) con un costo pari a \$3.636,40 U.S. è il trattamento più costoso (124).

Dallo studio di De Vries et al, (125) si evince che nella claudicatio intermittens il guadagno in efficacia della chirurgia mediante by-pass è irrisorio quando comparato ai costi. D'altro canto, la PTA, effettuata quando indicata, è risultata più efficace rispetto al solo esercizio con un rapporto



costo-efficacia entro range accettabili. Occorre tuttavia sottolineare che lo studio fu effettuato considerando una popolazione selezionata di soggetti che non presentavano un'anamnesi di coronaropatia. Gli incrementi di efficacia e la relativa valutazione dei costi sembrano infatti sensibili a variabili quali l'età, il sesso, la severità della malattia, le comorbidità, come la presenza di coronaropatia (102, 126).

In un recente studio randomizzato in un'ampia coorte di soggetti in cui si comparavano la costo-efficacia della rivascolarizzazione endovascolare con un programma di esercizio in supervisione in un periodo di 12 mesi, l'incremento medio in QALY (quality-adjusted life year) è risultato non diverso fra i due trattamenti a fronte di un costo cumulativo maggiore per paziente nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione (127). Già precedentemente Treesak et al (128) avevano evidenziato che un programma d'esercizio protratto per 6 mesi era risultato più efficace e a minor costo (\$ 61 per metro guadagnato) confrontato con la PTA.

Dunque la maggior parte degli studi è concorde con il fatto che l'esercizio fisico per l'AOP sia efficace e a minor costo rispetto ad altri trattamenti, non è invasivo ed è associato a minimo rischio cardiovascolare. Pur tuttavia esso risulta poco diffuso (128,129). L'esercizio in supervisione è ritenuto essere la più efficace forma di programma, ma anche la più costosa soprattutto relativa ai costi indiretti (130) e a quelli intangibili gravanti sul paziente (ad es. costi di trasporto per i familiari nel raggiungere la sede ospedaliera più volte a settimana), o i costi d'improduttività da mancate giornate lavorative per i pazienti ancora in attività (52).

Il rapporto costo efficacia dell'esercizio in supervisione, assumendo una compliance del 50% nel primo anno e del 30% negli anni successivi, è stata stimata di \$12,000 U.S. per anno di vita guadagnato contro i \$20.000-40.000 dell'esercizio in supervisione (131).

In uno studio italiano (2 volte a settimana per 4 settimane), il costo medio per metro guadagnato in assenza di dolore è stato valutato pari a €57,5 e €27 per ogni metro addizionale prima di fermarsi (132). Più recentemente il costo totale di un programma di esercizio in supervisione a breve termine è stato valutato pari a €4.179 euro con una media di 46,30 euro per metro guadagnato (133).

Il rapporto costo efficacia osservati nel nostro studio (costo medio per ogni metro guadagnato prima di fermarsi pari a € 8,14 e €65,8 e € 72,2 per aumentare del 10% rispettivamente ICD e ACD) risultano dunque estremamente bassi e competitivi. Non va tuttavia dimenticato che è difficile confrontare diversi studi con diversi modelli. Diverse infatti possono essere le modalità di trattamento legate alla tipologia di servizio e alle prestazioni inserite o offerte in ambito di assistenza. Specie per i costi esiste una variabilità in funzione del tipo d'intervento, personale coinvolto, materiale utilizzato etc. (131). Il costo presentato nel nostro caso include solo il puro intervento riabilitativo (strumenti e personale) e gestione del servizio. Il paziente è già stato sottoposto a screening e inviato per il training dalle strutture periferiche di filtro. Il tempo impiegato serve solo per la valutazione fattori limitanti (comorbidità), esecuzione delle valutazioni emodinamiche e funzionali (indice cavaglia braccio, test al treadmill) , spiegazione e descrizione programma. Il costo non include inoltre l'acquisto di materiale per l'allestimento dell'ambulatorio (per altro di modesta entità e quantificabile in circa €15.000 ), ma vengono considerati i costi di ammortamento, le spese di gestione ospedaliera, di consumo e di personale, pulizie locali. Non vengono direttamente eseguiti esami di laboratorio, ma valutati quelli in possesso del paziente. Sono invece incluse alcune consulenze riabilitative o cardiologiche richieste in pazienti non già seguiti specificamente o presentanti fattori limitanti. Il servizio è seguito da un solo medico e da un ristretto team di collaboratori e anche ciò contribuisce a mantenere i costi bassi. Il programma

Ti-To, del resto, nasce come puro programma riabilitativo, dove un team esperto di esercizio si interfaccia con strutture a contatto con pazienti vasculopatici periferici, la chirurgia vascolare in primis, ma anche centri dialisi, diabetologia, geriatria, da una parte per ritardare quando possibile l'intervento chirurgico trattandosi spesso di soggetti ad elevato rischio operatorio (dializzati, cardiopatici con complicanze, ecc.) e dall'altra per ridurre l'handicap, aumentare la mobilità, migliorare lo stile di vita anche nel lungo termine. L'età media dei pazienti inseriti nel programma è relativamente elevata, la maggior parte inoltre presenta marcata severità di malattia e/o bassa performance con comorbidità, quasi tutti stadio IIB. Tali pazienti sono spesso esclusi dai programmi tradizionali e allo stesso tempo presentano elevato rischio operatorio (dializzati, cardiopatici con complicanze, ecc). Per questo motivo, oltre ad essere concepito come programma personalizzabile ed adattabile in termini soprattutto di tempo di osservazione e di distanza tra le visite, pur con una struttura standardizzata, nasce come " long term program".

Il programma, pur discostandosi dalle linee guida internazionali che prevedono il training dal paziente in supervisione (1) è citato nel Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum (134) nelle linee guida della Regione Lazio, nelle Linee guida cardiologiche relativamente al paziente con arteriopatia periferica.

Il nostro studio presenta delle limitazioni: non è presente un gruppo di controllo, le misure di outcome e le registrazioni dei dati e dei tempi effettuati sono state effettuate e fornite dal team coinvolto nella riabilitazione mentre l'analisi economica è stata effettuata da un team esterno, la QoL della vita è stata misurata non su tutta la popolazione in studio.

In conclusione il programma Ti-To consente a un team costituito da un medico, un laureato in Scienze Motorie e un'infermiera, di seguire un elevato numero di pazienti e di ottenere una modifica della disabilità e un miglioramento della qualità della vita.

Tale programma è inoltre applicabile ad altre tipologie di pazienti a patologie croniche a bassa performance, quali quelli affetti da esiti di ictus cerebrali, pazienti con sclerosi multipla e soprattutto per pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi (122) per i quali è in avvio un trial nazionale sostenuto dal ministero della Salute che mira a valutare la sopravvivenza di questi pazienti a fronte dell'effettuazione del programma di esercizio quale quello proposto in AOP (123).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113:e463-654. Review.
- 2) Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, et al. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-6.
- 3) Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
- 4) Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
- 5) Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.

- 6) Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82:1925-31.
- 7) Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1994;140:418-30.
- 8) Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185-92.
- 9) Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
- 10) Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-9.
- 11) Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.
- 12) Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, et al. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med* 1996;13:243-6.
- 13) McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989;3:273-7.
- 14) Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant—a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-3.
- 15) Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6:87-91.
- 16) Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973;28:61-8.

- 17) Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143:961-5.
- 18) Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;41:875-83.
- 19) Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
- 20) Novo S, Avellone G, Di Garbo V, et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease: a clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol* 1992;11:218-29.
- 21) Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998;16:177-82.
- 22) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 23) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
- 24) Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998;97:437-43. Erratum in: *Circulation* 1999;99:983.

- 25) Taylor LM Jr, DeFrang RD, Harris EJ Jr, et al. The association of elevated plasma homocysteine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1991;13:128-36.
- 26) Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis* 1998;9:49-50.
- 27) Currie IC, Wilson YG, Scott J, et al. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. *Br J Surg* 1996;83:1238-41.
- 28) Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, et al. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29:8-19; discussion 19-21.
- 29) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
- 30) Meru AV, Mitra S, Thyagarajan B, Chugh A. Intermittent claudication: an overview. *Atherosclerosis*. 2006;187:221-37.
- 31) Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta* 1954; 21: 499-533.
- 32) Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower limb extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997 26 (Suppl.3): 517-38.
- 33) Dormandy JA, Ray S. The natural history of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). *Textbook of vascular medicine*. London: Arnold, 1996:162-75.
- 34) Burns P, Gough S, W Bradbury AW.: Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-8.



- 35) The ICAI Group. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:91-5.
- 36) Rayman G, Krishnan ST, Baker NR, Wareham AM, Rayman A.: Are we underestimating diabetes-related lower-extremity amputation rates? Results and benefits of the first prospective study. *Diabetes Care*. 2004;27:1892-6.
- 37) McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73 Suppl 4: S2–7.
- 38) Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-1479.
- 39) Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
- 40) Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*.1997;2:221-6.
- 41) Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004 Jan;172:95-105.
- 42) Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004; 175: 131-138.
- 43) Studio PANDORA (Prevalence of peripheral Arterial disease in subjects with a moderate CVD risk, with No overt vascular Disease nOR diAbete mellitus).

- 44) Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20:384-92.
- 45) Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, Bousser MG, Clement D, Coffman J, Deutshinoff A. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-7.
- 46) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286:1317-24.
- 47) Lovell M, Harris K, Forbes T, Twillman G, Abramson B, Criqui MH, Schroeder P, Mohler ER 3rd, Hirsch AT; Peripheral Arterial Disease Coalition. Peripheral arterial disease: lack of awareness in Canada. *Can J Cardiol.* 2009;25:39-45.
- 48) Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
- 49) Sukhija R. Prevalence of left main coronary artery disease of three or four vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:304-305.
- 50) Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1255-6.

- 51) Tierney S et al. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;320:1262-5.
- 52) Brevetti G, Chiariello M. Peripheral arterial disease: the magnitude of the problem and its socioeconomic impact. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4:199-208.
- 53) Gillium RF. Peripheral arterial occlusive disease of the extremities in the United States: hospitalization and mortality. *Am Heart J* 1990;120:1414-8.
- 54) Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
- 55) Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari. Revisione 2007. A cura del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Diagnostica Vascolare SIDV-GIUV.
- 56) Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H, Muto T: An objective assessment of intermittent claudication by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Surg* 8:294-296, 1994.
- 57) Kooijman HM, Hopman MT, Colier WN, Vliet JA, Oeseburg B: Near infrared spectroscopy for noninvasive assessment of claudication. *J Surg Res* 72:1-7, 1997.
- 58) Manfredini F, Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P. A dynamic objective evaluation of peripheral arterial disease by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:441-8.
- 59) Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P, Manfredini F. Resting muscle oxygen consumption by near-infrared spectroscopy in peripheral arterial disease: a parameter to be considered in a clinical setting? *Angiology* 2010 in press.
- 60) Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, et al. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:402-8.

- 61) Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner JG, et al. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1988;8:525-32.
- 62) Nagle FJ, Balke B, Naughton JP. Gradational step tests for assessing work capacity. *J Appl Physiol* 1965;20:745-8.
- 63) Carter SA. Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. *N Engl J Med.* 1972;287:578-582.
- 64) Laing S, Greenhalgh RM. Treadmill testing in the assessment of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 1986;5:249-252.
- 65) Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. *Circulation* 1995;92:614-21.
- 66) Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85:546-62.
- 67) Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Mascoli F, Liboni A, Zamboni P. Speed rather than distance: a novel graded treadmill test to assess claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:303-9.
- 68) Manfredini F, Mangolini C, Mascoli F, et al. An incremental test to identify the pain threshold speed in patients with intermittent claudication. *Circ J* 2002; 66:1124-7.
- 69) Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:755-62.

- 70) Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol.* 1990;2:142-152.
- 71) Sallis JF, Haskell WL, Wood PD, Fortmann SP, Rogers T, Blair SN, Paffenbarger RS. Physical activity assessment methodology in the five-city project. *Am J Epidemiol.* 1985;121:91-106.
- 72) Currie IC, Wilson YG, Baird RN, Lamont PM. Treatment of intermittent claudication: the impact on quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 356-61.
- 73) Hiatt WR, Regensteiner JG. Exercise conditioning in the treatment of patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2: 163-70.
- 74) Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease: implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90: 1866-74.
- 75) McDermott MM, Metha S, Liu K, et al. Leg symptoms, the ankle-brachial index, and walking ability in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 173-81.
- 76) Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Functional status and mobility among elderly women with lower extremity arterial disease: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 923-9.
- 77) Bosch JL, Hunink MG. The relationship between descriptive and valuational quality-of-life measures in patients with intermittent claudication. *Med Decis Making* 1996;16: 217-25.
- 78) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.

- 79) <http://crc.marionegri.it/qdv/>. Consultato il 12/02/2010.
- 80) Apolone G, Mosconi P, Ware JE Jr. "Questionario sullo Stato di Salute - SF-36"  
1997; Guerini e Associati; 57 -72.
- 81) Andreozzi GM: Le arteriopatie periferiche, management attuale e prospettive future. In E. Manzato Le malattie cardiovascolari. Prospettive Future. Mosby Italia ed Milano 2001.
- 82) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994;308:81-106.
- 83) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.
- 84) Casey K, Britt H, Sternbergh C, Money SR. Medical management of intermittent claudication. Vasc Endovasc Surg 2004 ;38:391-9.
- 85) Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. Cardiovascular Drug Rev 1993;11:451-65.
- 86) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. Circulation 1998; 98:678-86.
- 87) Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. Arch Intern Med 1999;159: 2041-50.
- 88) Brevetti G, Perna S, Sabba C, Rossini A, Scotto di Uccio V, Berardi E, Godi L. Superiority of L-propionylcarnitine vs L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double-blind, cross-over study. Eur Heart J 1992;13:251-5.

- 89) Brevetti G, Angelini C, Rosa M, Carrozzo R, Perna S, Corsi M, Matarazzo M, Marcialis A.  
Muscle carnitine deficiency in patients with severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1991; 84:1490-5.
- 90) Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1992;73:346-53.
- 91) Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-24.
- 92) Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:92-8.
- 93) Manfredini F, Mascoli F, Manfredini R, Zamboni P, Basaglia N. La Riabilitazione della persona affetta da arteriopatia periferica. In: *Medicina Riabilitativa. Medicina Fisica e Riabilitazione –Principi e pratica*. N Basaglia, II Edizione 2009, Casa Editrice Idelson-Gnocchi. Cap. 57 pag 2933-2953.
- 94) Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8;(4):CD000990.
- 95) Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975-80.
- 96) Regensteiner JG. Exercise in the treatment of claudication: assessment and treatment of functional impairment. *Vasc Med*. 1997;2:238-42.
- 97) Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347:1941-51.
- 98) Gibellini R, Fanello M, Bardile AF, Salerno M, Aloï T. Exercise training in intermittent claudication. *Int Angiol* 2000;19:8-13.

- 99) Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn Wr et al. Exercise rehabilitation improve functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:755-62.
- 100) Tsai JC, Chan P, Wang CH, Jeng C, Hsieh MH, Kao PF et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med* 2002; 252:448-55.
- 101) Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990;81:602-9.
- 102) Dormandy JA, Rutheford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
- 103) Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patient with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1996;23:104-15.
- 104) Feinglass J, McCarthy WJ, Slavensky R, Manheim LM, Martin GJ. Functional status and walking ability after lower extremity bypass grafting or angioplasty for intermittent claudication : results from a prospective outcomes study. *J Vasc Surg* 2000;31:93-103.
- 105) Lundgren F, Dahllof AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication- surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989; 209:346-55.
- 106) Wind J, Koelemay MJW. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34:1-9.
- 107) Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home- versus center-based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD004017.



- 108) Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. The Cochrane Collaboration 2009. Published by John Wiley and Sons, Ltd.
- 109) Manfredini F, Conconi F, Malagoni A M, Manfredini R, Basaglia N, Mascoli F, Liboni A, Zamboni P. Training guided by the pain threshold speed. Effects of a home-based program on claudication. *Int Angiol* 2004; 23:379-87.
- 110) Manfredini F, Malagoni AM, Mascoli F, Mandini S, Taddia MC, Basaglia N, Manfredini R, Conconi F, Zamboni P. Training rather than walking: the test in-train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy. *Circ J.* 2008;72:946-52.
- 111) Barak S, Stopka CB, Archer Martinez C, Carmeli E. Benefits of low-intensity pain-free treadmill exercise on functional capacity of individuals presenting with intermittent claudication due to peripheral arterial disease. *Angiology.* 2009;60:477-86.
- 112) Malagoni AM, Catizone L, Zamboni P, Soffritti S, Mandini S, Manfredini R, Boari B, Basaglia N, Russo G, Manfredini F. Acute and long-term effects of an exercise program for dialysis patients prescribed in hospital and performed at home *J Nephrol* 2008;21:871-78.
- 113) Hermansen L. Effect of metabolic changes on force generation in skeletal muscle during maximal exercise. *Ciba Found Symp* 1981;82:75-88.
- 114) Gollnick PD, Bertocci LA, Kelso TB, Witt EH, Hodgson DR. The effect of high-intensity exercise on the respiratory capacity of skeletal muscle. *Pflugers Arch* 1990;415:407-13.
- 115) Kaijser L, Sundberg CJ, Eiken O, Nygren A, Esbjornsson M, Sylven C *et al.* Muscle oxydative capacity and work performance after training under local leg ischemia. *J Appl Physiol* 1990;69:785-7.

- 116) Bylund-Fellenius AC, Walker PM, Elander A, Holm S, Holm J, Schersten T. Energy metabolism in relation to oxygen partial pressure in human skeletal muscle during exercise. *Biochem J* 1981;200:247-55.
- 117) Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561:1-25.
- 118) Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004; 97: 1119-1128.
- 119) Rehman J: Can angiogenesis be exercised? *EXS* 2005; 94: 155-161.
- 120) Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 187-197.
- 121) Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005; 111: 3391-3399.
- 122) Lebrun T, Selke B, Saily JC, Boissier C, Mosnier M. The introduction of economic criteria into the management of arterial disease: an illustration with regard to the socioeconomic consequences of peripheral occlusive arterial disease of the lower limbs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23 Suppl 3:S17-21.
- 123) Holler D, Claes C, von der Schulenburg JM. Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease--the German perspective. *Vasa.* 2004 ;33:145-53.
- 124) Rudofsky G, van Laak HH. Treatment costs of peripheral arterial occlusive disease in Germany: a comparison of costs and efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23 Suppl 3:S22-5.

- 125) de Vries SO, Visser K, de Vries JA, Wong JB, Donaldson MC, Hunink MG. Intermittent claudication: cost-effectiveness of revascularization versus exercise therapy. *Radiology*. 2002; 222:25-36.
- 126) Jansen RM, de Vries SO, Cullen KA, Donaldson MC, Hunink MG. Cost-identification analysis of revascularization procedures on patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 1998;28:617-23.
- 127) Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2008; 48:1472-80.
- 128) Treesak C, Kasemsup V, Treat-Jacobson D, Nyman JA, Hirsch AT. Cost-effectiveness of exercise training to improve claudication symptoms in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2004;9:279-85.
- 129) Regensteiner JG. Exercise rehabilitation for the patient with intermittent claudication: a highly effective yet underutilized treatment. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2004;4:233-9.
- 130) Brevetti G, Anecchini R, Bucur R. Intermittent claudication: pharmacoeconomic and quality-of-life aspects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:169-81.
- 131) Lowensteyn I, Coupal L, Zowall H, Grover SA. The cost-effectiveness of exercise training for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20:147-155.

- 132) Ambrosetti M, Salerno M, Boni S, Daniele G, Tramarin R, Pedretti RF. Economic evaluation of a short-course intensive rehabilitation program in patients with intermittent claudication. *Int Angiol.* 2004;23:108-13.
- 133) Andreozzi GM, Leone A, Martini R, Laudani R, Salimistraro G, Deinite G. Effectiveness and costs of a short-course supervised training program in claudicants: proposal for a shared protocol with aerobic working load. *Int Angiol.* 2008 ;27:401-7.
- 134) Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Verlato F, Visonà A. Consensus document on intermittent claudication from the Central European Vascular Forum 1st edition - Abano Terme (Italy) - May 2005 2nd revision -Portroz (Slovenia) September 2007. *Int Angiol* 2008;27:93-113.
- 135) Ministero della Salute / Programma per la Ricerca Sanitaria 2006 (Area tematica: 5. Malattie dell'apparato urinario e dialisi) nell'ambito del programma strategico: "Costituzione di un network multiregionale per la prevenzione della malattia renale e migliorare il management clinico del paziente nefropatico".

**Tab. 1** Il programma di esercizio

<b>Settimane (n)</b>	<b>Durata esercizio (min)</b>	<b>Ripetizioni (n)</b>	<b>Pausa tra le ripetizioni (min)</b>	<b>Velocità (passi/min)</b>
1	1	10	1	60
2	1	10	1	60
3	1	10	1	63
4	1	10	1	63
5	1	10	1	66
6	1	10	1	66
7	1	10	1	69
8	1	10	1	69
9	1	10	1	72
10	1	10	1	72
11	1	10	1	76
12	1	10	1	76
13	1	10	1	80
14	1	10	1	80
15	1	10	1	84
16	1	10	1	84
17	1	10	1	88
18	1	10	1	88
19	1	10	1	92
20	1	10	1	92
21	2	5	1	76
22	2	5	1	76
23	2	5	1	80
24	2	5	1	84
25	2	5	1	88
26	2	5	1	92
27	3	3	1	76
28	3	3	1	80
29	3	3	1	84
30	3	3	1	88
31	3	3	1	92
32	5	2	1	80
33	5	2	1	76
34	5	2	1	80
35	5	2	1	84
36	10	1	-	84

**Tab. 2** Descrizioni delle variabili di costo

<b>COSTI DIRETTI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Personale (Medico, Laureato in Scienze Motorie, Capo Sala)</li><li>– Prestazioni interne richieste</li><li>– Tecnologia utilizzata</li><li>– Materiale di consumo</li></ul>
<b>COSTI INDIRETTI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Utilizzo del locale per la terapia</li><li>– Quota di costi generali aziendali</li></ul>
<b>COSTO PIENO TOTALE</b> Somma Costi Diretti e Costi Indiretti

**Tab.3** . Descrizione del tempo d'impiego e costi del personale coinvolto nel Programma di Riabilitazione

	<b>Tempo medio I Accesso (minuti)</b>	<b>Tempo medio Accessi intermedi (minuti)</b>	<b>Tempo medio Ultimo accesso (minuti)</b>	<b>Tempo medio Accesso (minuti)</b>
Medico	65	40	50	44.8
Laureato in Scienze Motorie	75	42	57	48.5
Infermiera (Capo Sala)	10	0	10	2.7

**Tab. 4** Elenco delle tipologie di attrezzature presenti nell'ambulatorio del Programma di Riabilitazione e del materiale di consumo

<b>TIPOLOGIA DI ATTREZZATURA</b>	<b>MATERIALE SANITARIO</b>	<b>MATERIALE NON SANITARIO</b>
Letto n=1	Gel	Carta fotocopiatrice 21x29,7
Pocket – Doppler n=1	Lenzuola piane	Telini carta
Tappeto Rotante n=1	Federa	Cartuccia ricambio sapone
Sfigmomanometro n=2	Telino bianco	Cestino
Fonendoscopio n=2	Cuscino	Bloc Notes grandi
Computer – Stampante n=1+1	Camici	Bloc Notes medi
Bilancia Pesapersone n=1		Gomma per matita
Cardiofrequenzimetro n=1		Matita n1 e n2
		Penna a sfera nera
		Penna a sfera rossa
		Scatola per archivio a 4 lacci
		Cartella clinica arancio dr rf
		Cartuccia epson stylus c84 col
		Cartuccia epson stylus c84 gial
		Cartuccia epson stylus c84 mage
		Cartella Day-Hospital
		Etichette con codice a barre per Day-Hospital



**Tab 5.** Tipologia di consulenze richieste e numero per anno

<b>TIPOLOGIA DI CONSULENZA</b>	<b>N. CONSULTI PER ANNO</b>
Visite Cardiologiche	22
Visite Fisiatriche	6
Visite Chirurgiche	3

**Tab 6.** Variabili indipendenti (fattori basali), relativi cut-off e numero di soggetti per ogni livello binario inserite nei modelli di regressione logistica riguardanti le variazioni dei parametri di outcome riabilitativo

	<b>0</b>	<b>Soggetti (n)</b>	<b>1</b>	<b>Soggetti (n)</b>
Livello di compliance	Score 1-2	66	Score 3-4	184
Sesso	F	59	M	191
Età	<65anni	61	≥65 anni	189
Livello severità AOP	ABI≥0.70	81	ABI<0.70	169
Bilateralità o monolateralità AOP	Monolaterale	77	Bilaterale	173
Lesioni vascolari	Singola	60	Multiple	190
Livello disabilità	Stadio II A	34	Stadio II B	216
Assenza di comorbidità	No	211	Sì	39
Cardiopatìa	No	136	Sì	114
Diabete	No	181	Sì	69
Comorbidità >2	No	86	Sì	164
Pregresso intervento chirurgico vascolare periferico	No	186	Sì	64
Familiarità per AOP o patologia cardiovascolare	No	177	Sì	73
Livello di istruzione	Inferiore	193	Superiore (Diploma/laurea)	57

**Tab. 7** Caratteristiche dei pazienti reclutati nello studio (n=250)

Età (anni)	70.5±9.2
Sesso Maschi n (%)	191 (75%)
BMI	26.3±3.6
<i>Localizzazione delle lesioni più significative n (%)</i>	
Aorto-iliaco	80 (32%)
Femoro-popliteo	122 (49%)
Sotto popliteo	48 (19%)
<i>Fattori di rischio, n (%)</i>	
Diabete	69 (28%)
Ipertensione	119 (48%)
Iperlipidemia	89 (36%)
Fumo	237 (95%)
Attualmente fumatori	26 (10%)
Familiarità	73 (23%)
<i>Comorbidità, n (%)</i>	
Cardiopatìa	114 (46%)
Cerebrovasculopatìa (ictus cerebri e/o TIA)	23 (9%)
Pneumopatìa	31 (12%)
Insufficienza renale in emodialisi	7 (3%)

BMI=Body Mass Index

**Tab. 8** Risultato dell'analisi di regressione logistica stepwise relativa ai livelli di compliance

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Livello disabilità iniziale	3.3877	1.4782 a 7.7641	0.004
Diabete	0.3854	0.1986 a 0.7479	0.005
Pregresso intervento	2.7395	1.2244 a 6.1296	0.01
Età	2.1959	1.0661 a 4.4821	0.03

**Tab.9** Parametri emodinamici e funzionali della popolazione in studio (n=250) registrati ad ingresso e uscita dal Programma di riabilitazione

	<b>Ingresso</b>	<b>Uscita</b>	<b>P</b>
ABI	0.60±0.16	0.64±0.18	<0.0001
PTS (Km/h)	2.9±1.2	4.0±1.2	<0.0001
V <sub>max</sub> (Km/h)	3.6±1.2	4.3±1.1	<0.0001
ICD (m)	79.2±47.8	115.8±53.4	<0.0001
ACD (m)	125.3±69.6	179.9±71.9	<0.0001

ABI, Ankle Brachial Index, PTS, Pain Threshold Speed; V<sub>max</sub> Velocità massima, ICD, Initial Claudication Distance; ACD, Absolute Claudication Distance

**Tab.10** Risultato dell'analisi di regressione logistica stepwise relativa alle variazioni di Pain Threshold Speed (PTS) (a), Velocità Massima (Vmax) (b), Initial Claudication Distance (ICD) (c), Absolute Claudication Distance (ACD) (d). Sono riportate solo le variabili indipendenti incluse nei modelli.

(a) Variazioni PTS (cut off >50%, n=96)

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Compliance	2.2894	1.209 a 4.3286	0.01081

(b) Variazioni Vmax (cut off >50%, n=52)

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Compliance	2.4669	1.0720 a 5.6769	0.03371

(c) Variazioni ICD (cut off >50%, n=126)

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Livello disabilità iniziale	11.1703	3.2757 a 38.0914	0.0001154
Compliance	2.2270	1.1859 a 4.1821	0,01276

(d) Variazioni ACD (cut off >50%, n=123)

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
Livello disabilità iniziale	35.9616	4.7976 a 269.5600	0.0004907
Compliance	2.3169	1.2158 a 4.4152	0.01065

**Tab. 11** Parametri funzionali relativi ai sottogruppi a maggior compliance e a minor compliance ad ingresso e uscita dal Programma di riabilitazione e confronto delle rispettive variazioni

	Maggior Compliance n=66		Δ%	Minor Compliance n=184		Δ%	P
	Ingresso	Uscita		Ingresso	Uscita		
PTS (Km/h)	2.8±1.1	4.0±1.1***	53±49	3.2±1.3	4.0±1.3***	33±41	0.0005
V <sub>max</sub> (Km/h)	3.5±1.1	4.3±1.0***	32±34	3.9±1.3	4.4±1.2***	17±26	0.0002
ICD (m)	76.0±46.0	115.5±51.0***	74±78	88.0±51.5	116.7±59.9***	49±82	0.0006
ACD (m)	120.1±66.0	180.2±69.4***	68±65	139.6±77.4	179.1±79.0***	44±64	0.0001

ABI, Ankle Brachial Index; PTS, Pain Threshold Speed; V<sub>max</sub> Velocità massima, ICD, Initial Claudication Distance; ACD, Absolute Claudication Distance

Significatività intragruppi: \*\*\*P<0.0001, \*\*P<0.001, \*P<0.05

**Tab. 12** Caratteristiche di base del campione di pazienti sottoposti a valutazione della Qualità della vita (n=90)

Età (anni)	69.1±8.9
Sesso, Maschi n (%)	69 (77%)
BMI	26.3±3.5
ABI	0.61±0.14
PTS (Km/h)	3.03±1.24
Vmax (Km/h)	3.80±1.31
ICD (m)	85.6±56.9
ACD (m)	131.2±82.0
<i>Localizzazione delle lesioni più significative n (%)</i>	
Aorto-iliaco	29 (32%)
Fem-pop	47 (52%)
Infra-pop	14 (16%)
<i>Fattori di rischio, n (%)</i>	
Diabete	25 (28%)
Ipertensione	50 (55%)
Iperlipidemia	35 (38%)
Fumo	80 (89%)
Attualmente fumatori	11 (12%)
Familiarità	32 (35%)
<i>Comorbidità, n (%)</i>	
Cardiopatia	40 (44%)
Cerebrovasculopatia (ictus cerebri e/o TIA)	7 (8%)
Pneumopatia	10 (11%)
Insufficienza renale in emodialisi	4 (4%)

BMI, Body Mass Index; ABI, Ankle Brachial Index; PTS, Pain Threshold Speed; V<sub>max</sub> Velocità massima, ICD, Initial Claudication Distance; ACD, Absolute Claudication Distance



**Tab. 13** Punteggi relativi alle scale del questionario SF-36 registrate all'ingresso e alla fine del Programma di riabilitazione

	<b>Ingresso</b>	<b>Uscita</b>	<b>P</b>
Salute Generale	49.4±19.7	57.9±19.8	<0.0001
Attività Fisica	58.4±21.3	77.3±17.2	<0.0001
Ruolo Fisico	57.2±40.9	85.3±30.4	<0.0001
Dolore Fisico	46.5±24.1	69.0±23.3	<0.0001
Ruolo Emotivo	70.0±40.0	89.6±25.3	<0.0001
Attività Sociale	79.0±22.5	89.7±16.7	<0.0001
Vitalità	56.5±17.5	64.5±12.7	<0.0001
Salute Mentale	60.8±18.1	72.0±17.7	<0.0001

**Tab. 14** Relazione fra le variazioni dei parametri emodinamici e funzionali (valore registrato all'uscita del programma – valore all'ingresso) e le variazioni delle scale del questionario SF 36 (valore registrato all'uscita del programma – valore all'ingresso)

	$\Delta$ ABI		$\Delta$ PTS		$\Delta$ Vmax		$\Delta$ ICD		$\Delta$ ACD	
	rho	P	rho	P	rho	P	rho	P	rho	P
$\Delta$ SG	0.32	0.005	0.07	n.s.	0.07	n.s.	0.13	n.s.	0.13	n.s.
$\Delta$ AF	0.27	0.01	0.35	0.001	0.32	0.003	0.28	0.009	0.23	0.03
$\Delta$ RF	0.15	n.s.	0.30	0.004	0.21	0.05	0.32	0.003	0.27	0.01
$\Delta$ DF	0.25	0.03	0.23	0.03	0.22	0.04	0.21	0.04	0.26	0.01
$\Delta$ RE	0.05	n.s.	0.31	0.003	0.32	0.003	0.29	0.008	0.28	0.01
$\Delta$ AS	0.15	n.s.	0.17	n.s.	0.17	n.s.	0.29	0.008	0.26	0.02
$\Delta$ VT	0.35	0.002	0.18	n.s.	0.08	n.s.	0.16	n.s.	0.21	0.05
$\Delta$ SM	0.23	0.04	0.13	n.s.	0.15	n.s.	0.13	n.s.	0.12	n.s.

ABI, Ankle Brachial Index; PTS, Pain Threshold Speed;  $V_{max}$  Velocità massima, ICD, Initial Claudication Distance; ACD, Absolute Claudication Distance

SG, Salute Generale; AF, Attività Fisica, RF, Ruolo Fisico, DF, Dolore Fisico, RE, Ruolo Emotivo, AS, Attività Sociali, VT, Vitalità, SM, Salute Mentale

**Tab.15** Punteggi delle scale del questionario SF 36 relativi ad una popolazione sana di riferimento

	<b>Popolazione sana di riferimento (n=2031)</b>
Salute Generale	65.2 ± 22.2
Attività Fisica	84.5 ± 23.2
Ruolo Fisico	78.2 ± 35.9
Dolore Fisico	73.7 ± 27.7
Ruolo Emotivo	76.2 ± 37.3
Attività Sociali	77.4 ± 23.3
Vitalità	61.9 ± 20.7
Salute Mentale	66.6 ± 20.9

**Tab. 16** Descrizione dei costi diretti relativi al personale

<b>Personale</b>	<b>Costo orario</b>	<b>Costo medio unitario al minuto</b>	<b>Costo medio per accesso</b>	<b>Costo medio per paziente per un ciclo di terapia</b>
Medico	€ 50	€ 0.83	€ 37.30	€ 274.52
Laureato in Scienze Motorie	€ 17.15	€ 0.29	€ 13.87	€ 102.8
Infermiera (Capo sala)	€ 19.82	€ 0.33	€ 0.90	€ 6.61
Totale			€ 52.07	€ 383.21

**Tab 17.** Descrizione dei costi diretti relativi alle prestazioni interne richieste

<b>Consulenza</b>	<b>N° consulti per anno</b>  (a)	<b>N° consulti per caso/paziente</b>  (b)=a/250	<b>Costo Unitario</b>  (c)	<b>Costo complessivo per paziente per ciclo di terapia</b>  (d)=c*b	<b>Costo per accesso</b>  (e)=d/7.36
Visite cardiologiche	22	0.088	€ 55.80	€ 4.91	€ 0.67
Visite fisiatriche	6	0.024	€ 23.00	€ 0.55	€ 0.08
Visite chirurgiche	3	0.012	€ 23.00	€ 0.28	€ 0.04
<b>TOTALE</b>	<b>31</b>			<b>€ 5.74</b>	<b>€ 0.78</b>

250=numero di pazienti in studio

7.36=numero medio di accessi per completare un ciclo di terapia riabilitativa

**Tab. 18** Descrizione dei costi diretti relativi alla tecnologia utilizzata

Quantità	Tipologia di attrezzatura	Vita utile (anni)	Valore d'acquisto	Quota annua ammortamento	Valore di utilizzo per accesso	Valore di utilizzo per paziente per ciclo di terapia riabilitativa
		(a)	(b)	(c)=b/a	(d)=c/919.5	(e)=d*7.36
1	Lettino	10	€ 195,94	€ 19,59	€ 0,02	€ 0,16
1	Pocket – Doppler	8	€ 425,80	€53,23	€ 0,06	€ 0,43
1	Tappeto Rotante	8	€ 1.640,03	€ 205,00	€ 0,22	€ 1,64
2	Sfigmomanometro	5	€ 78,90	€ 15,78	€ 0,02	€ 0,13
2	Fonendoscopio	5	€ 25,92	€ 5,18	€ 0,01	€ 0,04
1+1	Computer – Stampante	8	€ 980,00	€ 196,00	€ 0,21	€ 1,57
1	Bilancia Pesapersone	8	€ 558,45	€ 69,81	€ 0,08	€ 0,56
1	Cardiofrequenzimetro	5	€ 50,00	€ 10,00	€ 0,01	€ 0,08
	Manutenzione		€ 3.955,04	€ 395,50	€ 0,43	€ 3,17
<b>TOTALE</b>					<b>€ 1,06</b>	<b>€ 7,16</b>

919.5=numero di accessi in 12 mesi

7.36=numero medio di accessi per completare un ciclo di terapia riabilitativa

Quota annua ammortamento = Valore di acquisto dell'attrezzatura/numero anni di vita utili

Manutenzione=10% del valore di acquisto delle attrezzature

**Tab. 19** Descrizione dei costi diretti relativi al materiale di consumo

<b>Materiale di consumo</b>	<b>Costo per accesso</b>	<b>Costo per paziente per ciclo di terapia riabilitativa</b>
Materiale sanitario	€ 2,16	€ 15,86
Materiale non sanitario	€ 0,48	€ 3,53
<b>Totale</b>	<b>€ 2,64</b>	<b>€ 19,40</b>

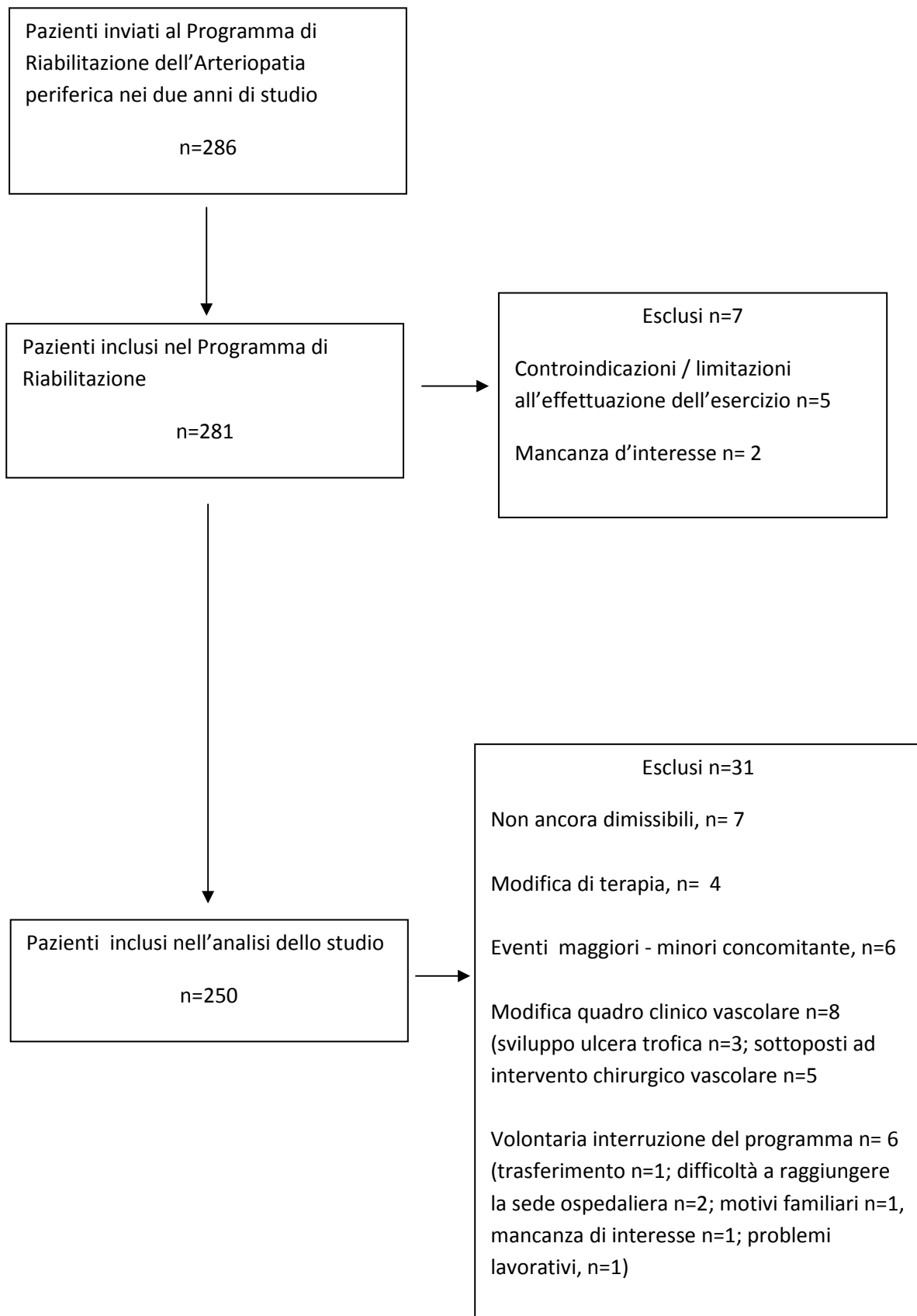
**Tab. 20** Descrizione dei costi indiretti

<b>ITEM DI COSTI INDIRETTI</b>	<b>Singolo Accesso</b>	<b>Per paziente per un ciclo di terapia</b>
<b>Utilizzo locale per la riabilitazione</b> - Utenze - Servizio di pulizia - Ammortamento arredo - Affitto del locale	<b>3,39 €</b>	<b>24,94 €</b>
<b>Quota di costi generali</b> - Costi dei servizi di supporto - Costi amministrativi	<b>8,99 €</b>	<b>66,16 €</b>

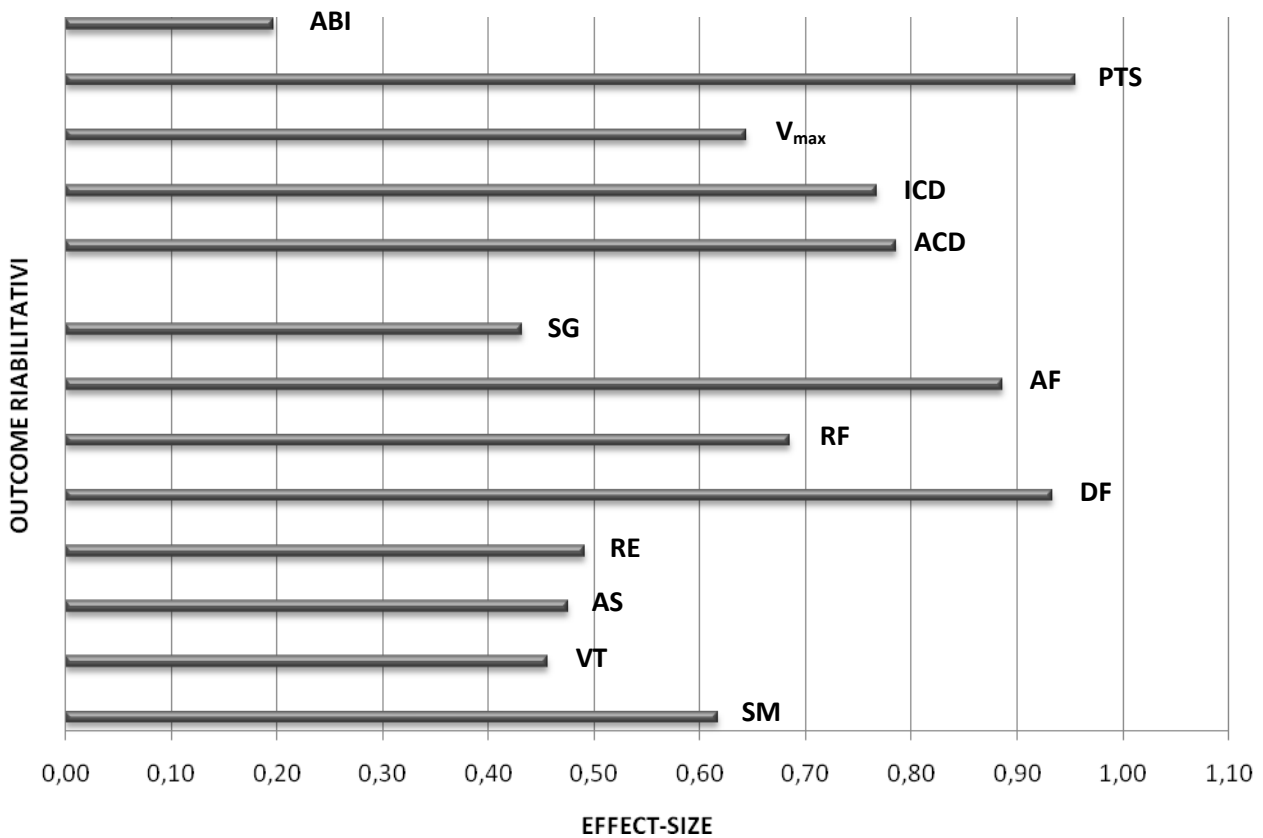
Utilizzo del locale: si calcola secondo la metodologia aziendale al prezzo di mercato

Quota di costi generali: si calcola secondo stima aziendale=155 della somma dei costi diretti e di utilizzo del locale





**Figura 1** Descrizione schematica dei motivi di esclusione dei pazienti dallo studio



**Figura 2** Valori di Effect-Size secondo Cohen relativi a tutti i parametri di outcome riabilitativi.

Range Effect-Size: 0.20-0.49=piccolo 0.49-0.79=moderato ≥80=grande

ABI, Ankle Brachial Index

PTS, Pain Threshold Speed

V<sub>max</sub>, Velocità massima

ICD, Initial Claudication Distance

ACD, Absolute Claudiaction Distance

Scale questionario SF-36

SG, Salute Generale

AF, Attività Fisica

RF, Ruolo Fisico

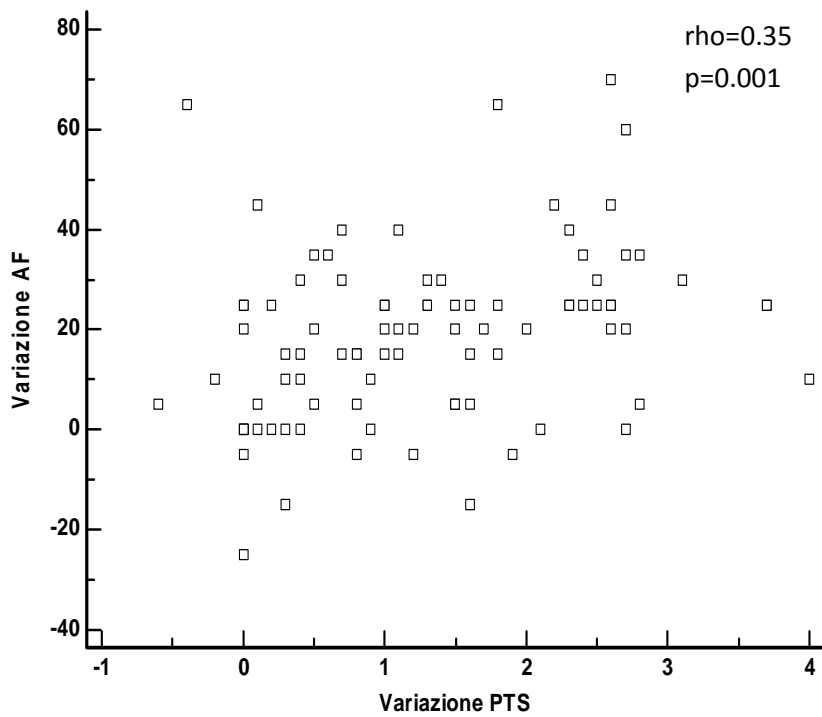
DF, Dolore Fisico

RE, Ruolo Emotivo

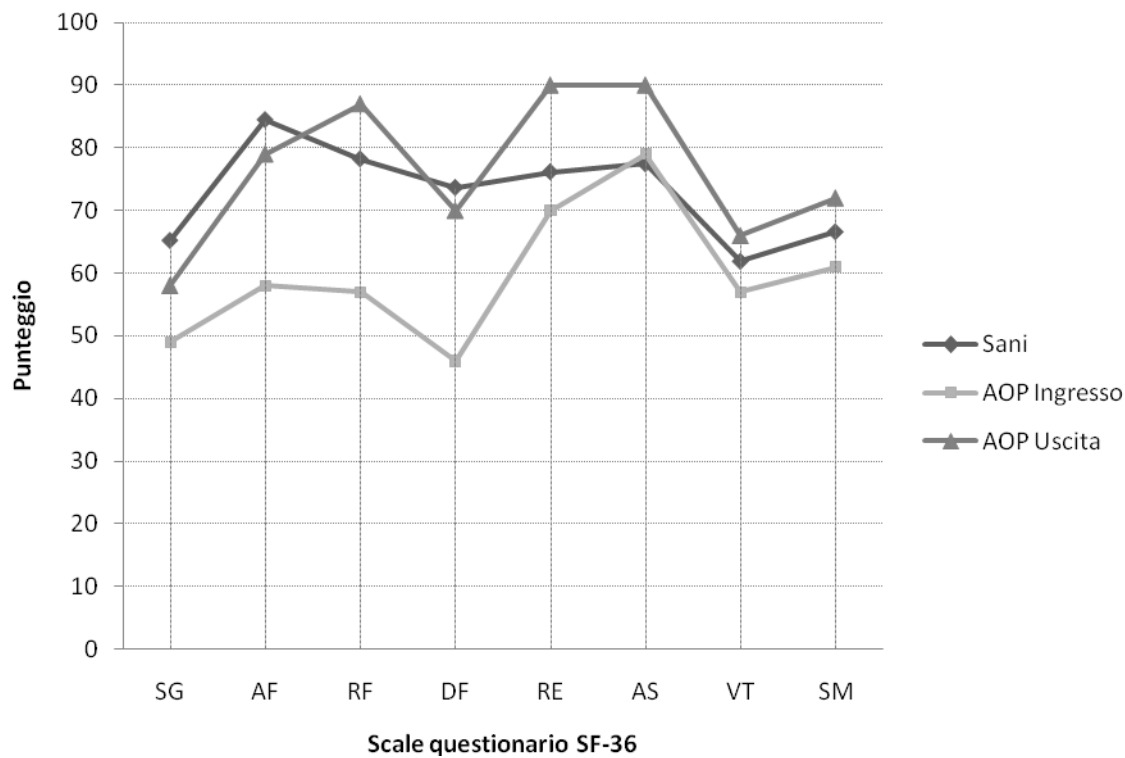
AS, Attività Sociale

VT, Vitalità

SM, Salute Mentale



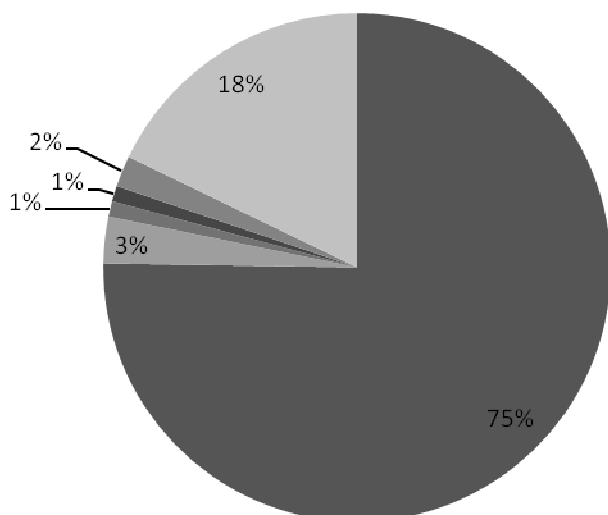
**Figura 3.** Relazione fra la variazione del parametro Pain Threshold Speed (PTS) misurato in un test incrementale al treadmill e la variazione del punteggio della scala di Attività Fisica del questionario SF 36 relative ad ogni paziente (valore registrato all'uscita del programma - valore registrato all'ingresso)



**Figura 4.** Confronto fra i punteggi delle scale del questionario SF-36 di un campione della popolazione in studio (n=90) registrati all'ingresso e all'uscita del Programma con una popolazione sana di riferimento (n=2031)

SG, Salute Generale; AF, Attività Fisica; RF, Ruolo Fisico; DF, Dolore Fisico; RE, Ruolo Emotivo; AS, Attività Sociale; VT, Vitalità; SM, Salute Mentale

### Costo pieno singolo accesso= € 68,93



- 75%=Totale personale
- 3%= Materiale Sanitario
- 1%=Consulenze
- 1%=Materiale non sanitario
- 1%=Consulenze
- 2%=Attrezzature/tecnologia
- 18%= Costi indiretti

**Figura 5** Incidenza percentuale delle voci di costo sul costo pieno del singolo accesso