

Homograftok használata érsebészeti fertőzésekben

Garbaisz Dávid dr. ■ Szeberin Zoltán dr. ■ Hidi László dr. ■ Sótonyi Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika,
Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszék, Budapest

Az érsebészeti graftinfekciók és a fertőzött szöveti környezetben végzett érrekonstrukciók is jelentős morbiditással és mortalitással járó állapotok, melyek komoly kihívást jelentenek az operáló érsebész számára. A szepszis érsebészeti sebészeti műtét során az operatív stratégiát, sem az ér pótlásra használt graft anyagát illetően. Az ajánlások alapján az elsőként választandó a beteg saját szervezetéből származó, ún. autológ graft használata, azonban ennek hiánya vagy alkalmatlansága esetén ígéretes lehet a szervdonorból explantált, ún. homograft alkalmazása. Célunk az elmúlt 7 év során megjelent, érsebészeti szepszis kórállapotokban felhasznált homograftokkal foglalkozó szakirodalmi közlemények áttekintése volt. Az adatgyűjtés a 2016. január 1. és 2022. december 31. közötti időszakot áttekintve történt. A PubMed és Medline adatbázisokban szisztematikus keresés során az érsebészeti szepszis kórállapotokban alkalmazott, krioprezervált homograft beültetésének eredményeiről beszámoló közleményeket választottuk ki és elemeztük. A publikációk eredményeinek elemzése a következő végpontok alapján történt: a vizsgálat jellege, demográfiai adatok, mortalitási arány, a grafthoz köthető szövődmények és a reoperáció aránya, a graft nyitva maradása, végtagmentési arány, graft-újrafertőződési arány és túlélési arány. A szisztematikus keresést követően 16 közlemény adatait dolgoztuk fel. A publikációkat két csoportra osztottuk: aortán végzett érműtétek (aorta) és perifériás ereken végzett érműtétek (perifériás). Az aortacsoportba 12 közlemény került, melyek 542 beteg adatait dolgozták fel. A korai halálozási arány (<30 nap) 2,8% és 42,8% közötti, a homografttal kapcsolatos reoperációs arány 5,9% és 29% közötti, míg a graft-újrafertőződési arány 10% alatti volt. A perifériás csoportba 4 vizsgálat került, amelyek 252 beteg adatait fedik le. A korai halálozási arány (<30 nap) 2,0% és 38% közötti, az allografttal kapcsolatos reoperációs arány 4,0% és 55% közötti (korai és késői), míg a graft-újrafertőződési arány 4% körüli volt. Összefoglaló közleményünk adatai alapján az érsebészeti fertőzések során felhasznált homograftokkal végzett beavatkozások mortalitása és reoperációs aránya nem ítéhető meg egyértelműen, azonban az alacsony újrafertőződési arányból és az előnyös biológiai tulajdonságokból adódóan megfelelő választás lehet érrekonstrukciók során. Orv Hetil. 2023; 164(32): 1256–1262.

Kulcsszavak: érgraft, allograft, homograft, krioprezervált, infekció

Use of allografts in vascular surgery infections

With the growing number of patients with vascular endografts, the number of patients with graft infections has also increased. Septic conditions and the choice of grafts are an important challenge in vascular surgery. The aim of this study was to review the literature of the last 7 years showing allograft use in septic conditions in vascular surgery which helps provide insight into the current results of vascular allografts. Data were collected between 1st January 2016 and 31st December 2022. A systematic search was conducted for publications of cryopreserved allograft usage for vascular infection in PubMed and Medline databases. The results of the publications were reviewed based on the following key endpoints: study design, patient's characteristics, mortality rate, graft related complication and reintervention rate, graft patency, limb salvage, graft reinfection rate and survival rate. After a systematic search, 16 publications were included. The articles were divided into two groups: aortic and peripheral. The aortic group included 12 studies covering the data of 542 patients. Early mortality rate (<30 days) was between 2.8% and 42.8%. Allograft-related reintervention rates ranged between 5.9% and 29% (early and late). The rate of graft reinfection was below 10%. 4 studies were included in the peripheral group covering the data of 252 patients. Early mortality rate (<30 days) was between 2.0% and 38%. Allograft-related reintervention rates ranged between 4.0% and 55% (early and late). Reinfection rate was around 4%, but only poor quality data were available. Infections in vascular surgery remain a challenging problem, however, cryopreserved allografts show low reinfection rate and reasonable durability, thus, allografts may be an acceptable option for reconstruction.

Keywords: vascular, allograft, homograft, cryopreserved, infection

Garbaisz D, Szeberin Z, Hidi L, Sótonyi P. [Use of allografts in vascular surgery infections]. Orv Hetil. 2023; 164(32): 1256–1262.

(Beérkezett: 2023. április 8.; elfogadva: 2023. május 13.)

Rövidítések

ESVS = (European Society for Vascular Surgery) Európai Érsebészeti Társaság; MESH = (Medical Subject Headings) orvostudományi tárgyszógyűjtemény; PRISMA = (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) metaanalízisek és rendszeres áttekintések javasolt kiértékelési szempontjai

Az érsebészeti graftinfekciók kezelése és a fertőzött szöveti környezetben végzett érrekonstrukciók a legnehezebb feladatok közé sorolhatók az érsebészetben. Érműtétet követően a graftinfekció incidenciája 0,5–6% között változik, a graft anyagától és a beültetett graft lokalizációjától függően [1, 2]. A szeptikus vascularis szövödmények magas morbiditású és mortalitású kórképek, ezenkívül a nehéz helyzetet gyakran súlyosbítja a műtetre kerülő betegcsoport rossz általános állapota és a számos kísérő betegség egyidejű fennállása. Habár a probléma igen jelentős, napjainkig nincs egységes szakmai álláspont az ideális műtési kezeléssel. A fertőzött érprotézis teljes vagy részleges kimetszése, a széles körű débridement, a drenázs és az *in situ* vagy extra anatómikus rekonstrukció a szeptikus állapot fajtájától és súlyosságától függően mind elfogadott kezelési lehetőségek. Az *in situ* rekonstrukció további veszélyekkel járhat, mivel fennáll a graft vagy a környező szövetek újrafertőződésének veszélye, mely akár életveszélyes szövödményekhez (az érgraft elzáródása, szeptikus vérzés anastomosiselégtelenség miatt, generalizált szepszis, szeptikus sokk) vezethet, azonban sok érgyógyászati központban ez az általánosan elfogadott kezelési módszer.

A hasi főverőérrel kapcsolatos fertőzés a szeptikus érsebészet egyik legsúlyosabb állapota, melynek kezelése komplex, nagy szakmai jártasságot igénylő feladat. Az aortafertőzésnek két fő megjelenési formája ismert: a szeptikus natív aortaaneurysmák (incidencia: 0,7–2,6%) és a hasi aortagraft vagy endovascularis graft fertőzései (incidencia: 0,2–3,0%; 0,1–1,2%) [3, 4]. Az infekciós (mycoticus) aneurysmák mortalitása magas [5]. Az aortagraft-fertőzések rendkívül rossz prognózisú kórállapotok, melyek kiemelkedően nagy morbiditási és 10–50%-os mortalitási aránnyal járnak [6]. Az aortafertőzés – akár műér-, akár mycoticus aneurysma – a fertőzött aneurysma vagy műér excíziójával/explantációjával, majd extraanatómikus bypass képzésével vagy – a fertőzésnek ellenálló grafftal – *in situ* rekonstrukcióval kezelhető. A kezelési stratégiát limitálja, hogy aortapozícióban – a jelentős érátmérő-különbség miatt – az általánosan elfogadott autológ vena (v.) saphena magna érptótlás nem lehetséges.

A szeptikus érsebészet másik, jelentős nehézséggel járó területét a perifériás vascularis infekciók jelentik, amelyek többnyire az alsó végtagi érrendszert, ritkán a felső végtagi vagy nyaki ereket is érinthetik. Az artériás

érrekonstrukció fertőzött szövetek között és a műérfertőzés egyaránt komoly kihívás elé állítják az érsebészt. A definitív sebészeti terápia minden fertőzött szövet kiterjedt kimetszését, drenázst és a keringés folytonosságának helyreállítását jelenti akár extraanatómikus, akár *in situ* rekonstrukcióval. A perifériás graftinfekció előfordulása femorofemorális műérrel végzett bypassst követően 2,5%, femoropoplitealis műérrel végzett bypassst követően 2,8% [7–9].

Érsebészeti infekciók esetén nincs egységes szakmai álláspont az ideális graft anyagát illetően. Többféle graft-típus áll rendelkezésre az *in situ* rekonstrukció elvégzéséhez, habár számos irodalmi adat alátámasztja, és a szakmai álláspont is egységes annak tekintetében, hogy a beteg saját érrendszeréből származó autológ érgraft (autograft) a legjobb választás. Autograft-beültetésre alkalmas lehet az azonos vagy ellenoldali v. saphena magna, v. saphena parva, v. femoralis és akár a felső végtagi vénák. Az autograft elégtelensége (nem megfelelő anatómia, visszérbetegség) vagy hiánya (korábbi visszérműtét, korábbi bypassműtét – cardialis/vascularis) esetén alternatív graffként szolgálhat a rekonstrukció elvégzéséhez az ezüstionokkal impregnált, ún. 'silver' műérgraft, antibiotikummal (rifampicin) kezelt műérgraft, állati eredetű, ún. xenológ graft (xenograft – marhapericardium) és a krioprezervált allogén graft (allograft, homograft).

A homograft a biológiai érgraftok közé sorolható, amely többszervi transzplantáció során kerül explantálásra szervdonorból. Az érsebészetben a homograftok a 20. század második felétől kezdtek megjelenni. Az első humán aortahomograft-beültetést Gross végezte [10]. DeBaakey és mtsai először alkalmaztak aortahomograftot okkluzív aortabetegségben [11].

A transzplantáció során a v. saphena magna, az arteria femoralis superficialis és az aortoiliacalis rendszer is explantálható és graffként használható. A graffkivételét követően a graffok konzerválása érdekében krioprezerváció történik, melynek eredményeként a graffok –80 °C-os mélyhűtőben kerülnek tárolásra egy speciálisan erre a feladatra létrehozott érhomograffbankban.

Mivel a homograft biológiai graffnak minősül, tulajdonságaiból adódóan ellenállóbb lehet a fertőzésekkel szemben. Alkalmazása előnyösebb lehet a műérgraftok beültetésénél olyan helyzetekben, mint a graftinfekció, szeptikus állapot, ischaemiás fekély vagy gangraena jelenléte. Ezenkívül a homograffnak más előnyei is vannak, mint például az autológ graffhoz nagyon hasonló felépítés és áramlási dinamika [12].

A jelen tanulmány célja az elmúlt 7 év során megjelent, érhomograftok szeptikus állapotokban történő alkalmazásával foglalkozó szakirodalmi közlemények áttekintése, amely segíthet betekintést nyújtani a vascularis homograftok jelenlegi eredményeibe. Vizsgálatunk segíthet az egységes konszenzus kialakításában a grafftípusok szeptikus érsebészetben történő felhasználásáról, amelyről jelenleg nincs egységes álláspont.

Irodalomkutatás

Az adatgyűjtés a 2016. január 1. és 2022. december 31. közötti időszakot áttekintve történt. A PubMed és Medline adatbázisokban szisztematikus keresés során az érsebészeti szepikus kórállapotokban alkalmazott, krioprezervált homograft beültetésének eredményeiről beszámoló közleményeket választottuk ki és elemeztük. Az irodalmi összefoglaláshoz felhasznált közlemények kiválasztása a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) irányelv szabályai alapján történt.

Az adatbázis-elemzés a MESH (Medical Subject Headings) szójegyzék kifejezései szerint, a következő kulcsszavak felhasználásával történt: „vascular” [All Fields], „allograft” [All Fields], „homograft” [All Fields], „cryopreserved” [All Fields], „infection” [All Fields]. A keresési beállításokban a következő szűrőket állítottuk be: 7 éves időszak, teljes szöveg és absztrakt elérhető, angol nyelvű közlemény, eredeti közlemény.

Az elemzés során azokat a közleményeket választottuk ki, amelyekben az aorta vagy a perifériás alsó végtagi erek, natív vagy már korábban beültetett graft fertőzése miatt történt rekonstrukció krioprezervált aorta vagy artériás/vénás homograftok felhasználásával. Kizártuk azokat a publikációkat, amelyek egy vizsgálaton belül több grafttípus felhasználását és együttes eredményeit mutatják be. További kizárási kritériumok voltak: közlemények, amelyeknek kizárólag az absztraktjuk érhető el, nem angol nyelvű közlemények, összefoglaló (review) tanulmányok, konferenciaabsztraktok, kutatói levelek (research letter) és esetbemutatók. A vizsgálatba nem vontuk be azokat a közleményeket sem, amelyekben a homograft-felhasználás indikációja nem egyértelműen az infekció volt.

A publikációk eredményeinek elemzése a következő végpontok alapján történt: a vizsgálat jellege (retrospektív/prospektív), demográfiai adatok, mortalitási arány, grafthoz köthető szövődmények és a reoperáció aránya, graft-nyitvamaradás, végtagmentési arány, graft-újrafertőződési arány és túlélési arány.

A közlemények keresését, kiválasztását és adatelemzését két vizsgáló végezte.

Az adatbázis-keresés – a korábban részletezett kulcsszavakkal és szűrőbeállításokkal – 65 potenciálisan alkalmas közleményt eredményezett. A további cím- és absztraktáttekintést követően 27 felelt meg összefoglaló közleményünk keresési kritériumkövetelményeinek. A kizárási kritériumaink alapján történő újabb elemzés során 11 közleményt zártunk ki a következő okok miatt: összefoglaló közlemény, esetbemutató, több grafttípus eredményeinek együttes elemzése. A fennmaradó 16 közleményt vontuk be az elemzésbe, melyek teljes mértékben megfeleltek a bevonási kritériumoknak. A vizsgált publikációkat két csoportra osztottuk a cikkek témáját tekintve: aorta és perifériás. 2 cikk alkalmas volt mindkét csoportba történő besorolásra, mindkét esetben a vizs-

gálat felépítése alapján történt a besorolás. A bevont közlemények adatait táblázatban foglaltuk össze, melyet háttéradatbázisban helyeztünk letétbe.

Az adatbázis-keresés során talált kéziratok kis száma azt mutatja, hogy a krioprezervált homograftok alkalmazása érsebészeti fertőzések során az érsebészetnek egy kevésbé kutatott területe. A rendelkezésre álló közlemények többnyire egyetlen központ eredményeit dolgozzák fel retrospektíven, kis betegszámmal. Nagy randomizált, multicentrikus vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Ez lehet az egyik oka, hogy a mai napig nincs erős bizonyíték és ennek megfelelően szakmai irányelv szintjén megvalósuló egységes álláspont az érsebészeti fertőzések során alkalmazott graft típusáról azokban az esetekben, amikor nem áll rendelkezésre autológ ér a rekonstrukcióhoz. A homograft-beültetés korábbi változó eredményei továbbra is szakmai vita tárgyát képezik, ráadásul a világszerte kevés homograftbank miatt a homograftokhoz még mindig nehéz hozzáférni. Tovább nehezíti a homograftok elérhetőségét a megfelelő, speciális infrastruktúrát és szakértelmet igénylő begyűjtésük, konzerválásuk, kezelésük és logisztikájuk, melyek a homograft-beültetést összességében költséges terápiás eszközzé teszik. A fentiekben részletezett nehézségeket tükrözi a szakmailag irányadó Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) legfrissebb irányelve is az érsebészeti fertőzéseket illetően [9]. A szakmai irányelv akár centrális (aorta), akár perifériás szinten előforduló érsebészeti fertőzés esetén krioprezervált homograft használatát IIa/IIb ajánlással, „C” evidenciaszinttel ajánlja. Ennek megfelelően az irányelv a hatékonyságot ellentmondásos bizonyítékok és/vagy eltérő vélemények szerint értékeli, és az ajánlások a szakértők véleményének konszenzusán és/vagy kis elemszámú tanulmányokon, retrospektív vizsgálatokon, adatbázisokon alapulnak.

Aortainfekció

Az aortacsoportba 12 közleményt vontunk be, amelyek mindegyike a krioprezervált homograft beültetésének eredményeit tárgyalja infekciós eredetű hasi aortaaneurysma rekonstrukciója vagy aortagraft/endograft infekció során. A többnyire retrospektív adatgyűjtésre épülő vizsgálatok döntő hányada egy központ eredményét dolgozza fel. 4 közlemény prospektíven gyűjtött adatokat mutat be. A publikációk által vizsgált időszak az 1997 és 2022 közötti időben változik. Az értékelt cikkek összességében 511 beteg eredményeit dolgozzák fel. A legtöbb tanulmány alacsony betegszám alapján elemez, habár 3 kutatás nagyobb volumenű beteganyagot mutat be: 71 [13], 96 [14] és 200 [6] beteg.

A cardiovascularis betegségek demográfiai adataival összhangban a betegek döntő hányada férfi, átlagéletkoruk 64,2 és 72,8 év közé tehető.

A korai halálozási arány (<30 nap) 2,8% és 42,8% közé tehető. 5 tanulmány 10% alatti korai halálozásról számol be [13, 15–17], 3 vizsgálat 10% és 25% közötti arányt

említ [18, 19], és 1 közlemény írja le a halálozási arányt 40% felettinek [20]. Az utóbb említett publikáció korai halálozási eredménye extrém magas, az irodalmi adatokban azonban találunk ezzel összhangban lévő, hasonlóan magas halálozási adatokról beszámoló cikket. *Coselli és mtsai* polietilén-tereftalát (Dacron) műérgraft és krioprezervált homograft implantációját végezték thoracalis aortainfekcióban, és hasonlóan magas mortalitási adatokról számoltak be (42%) [21]. Fontos megállapítani, hogy a homograft használatának eredményeit mindkét vizsgálat thoracalis aortainfekció állapotában mutatja be: erről önmagában is ismert, hogy nagyon magas mortalitású kórkép, mely a klinikai megjelenésétől függően akár 75% lehet [9]. A késői halálozás hozzávetőlegesen megegyezik a korai halálozási adatokkal, mely 2,8% és 42% közötti. 6 közlemény is 20% vagy ezen érték feletti késői halálozási adatokat ír le, mely igen magasnak tekinthető. A magas mortalitás magyarázata, hogy az aorta/aortagraft infekció önmagában jelentős halálozással járó, nagy kihívást jelentő, igen rossz prognózisú kórkép. A halálozási adatokat befolyásolja, hogy a szzeptikus érsebészeti betegek gyakran multimorbid, rossz általános állapotú betegek, és a szzeptikus állapot önmagában a halálozás egy független rizikófaktora. Az aorta/aortagraft infekciók sokszor sürgősségi, akár életmentő beavatkozást jelentenek, mely szintén növeli a halálozás esélyét. Aortoenteralis, aortooesophagealis vagy légúti fistula jelenléte – mely gyakran áll a szzeptikus aortagraft-fertőzés hátterében – igen rossz prognosztikai faktornak tekinthető [22]. A magas virulenciájú, rezisztens vagy multirezisztens kórokozók – melyek gyakran megjelennek aortagraft-infekciók során – szintén csökkentik a túlélési esélyeket.

Azok a publikációk, amelyek a homografthoz köthető reoperációs arányt említik, annak értékét 5,9% és 29% közé teszik (korai és késői). *Ben Ahmed és mtsai* 3%-os korai letális homograftanastomosis-elégtelenségi arányról számolnak be, viszont nem találtak homograft-degenerációt egyik beteg esetén sem [13]. Ezen adatokhoz hasonlóan, *Bossi és mtsai* nem írnak le homograft-degenerációt vagy -reinfekciót [18]. *Weiss és mtsai* relatíve magas, homografthoz köthető szövődmenyarányt írnak le [16]. Vizsgálatukban a korai szövődmenyarány 12%, a késői pedig 29%, mely adatok magukban foglalják a graftstenosist (16%), -elzáródást (13%) és az álaneurysma-képződést (10%). A homografttal összefüggő szövődmenyek megjelenését következtetéseik szerint riasztónak gondolják, azonban a szövődmenyek megjelenésével kapcsolatban meghatározónak tartják a homograft-konzerváló eljárás típusát. *Couture és mtsai* közleménye alapján a homografthoz köthető szövődmenyek megjelenése 7,5% (korai) és 12,5% (késői), mely adatokból arra következtetnek, hogy a homografthoz köthető középtávú szövődmenyráta gyakori [6]. A legtöbb publikáció szerint a homograft-explantáció és a konzerváló eljárás technikája és folyamata, valamint a preoperatív kezelési technika kiemelt jelentőségű a homografthoz köthető

szövődmenyek elkerülésében. A tanulmányok többsége arra a következtetésre jutott, hogy a grafthoz köthető szövődmenyek kisebb arányban fordulnak elő krioprezervációt követően. Egységes az álláspont azt illetően, hogy a krioprezerváció egyfajta védőfaktort jelent a beültetendő graft eredményességére és tartósságára nézve. A megfelelő technikával krioprezervált homograftok jobb kollagénszerkezettel rendelkeznek, jobb a mechanikai stabilitásuk [23, 24]. Ezenfelül a krioprezerváció nem befolyásolja a muscularis artériák viszkoelaszticitását és az elasztikus artériák falszerkezetét [25].

Az elemzett közlemények mindegyike megközelítően azonos túlélési adatokat közölt, fókuszálva az 1 és 3 éves túlélési arányra. 1 évet követően 70–80%, 3 évet követően 60–70% a túlélés. Néhány cikk közöl 5 éves túlélési adatokat, melyek 54% és 66% közötti értékeket mutatnak. A túlélési arány értékelésekor szintén figyelembe kell venni azt a tényt – mely a halálozási adatokat is meghatározza –, hogy az érsebészeti szzeptikus fertőzésben szenvedő betegek gyakran rossz általános állapottal és több társbetegséggel rendelkeznek.

A graftinfekció/graftreinfekció rettegett és jelentős szövődmeny a szzeptikus érsebészetben. Az irodalmi adatok alapján – melyben a szakmai álláspont is egységes – a legjobb újrafertőződési arány autológgraft-pótlással érhető el [9, 26], azonban a korábban részletezett okoknak megfelelően autograft nem érhető el minden esetben, tehát ezekben az esetekben alternatív grafttípus felhasználása szükséges. Műérgraft fertőzése során antibiotikummal impregnált Dacron graft cseréjét követően 11%-os reinfekciós arányról számolnak be, míg homograftcserét követően ugyanez az arány 4%-ra tehető [14]. Az összefoglaló közleményünkben elemzett cikkek alapján a reinfekciós arány minden esetben 10% alattinak bizonyult az aortaszakaszon előforduló fertőzések tekintetében. Több közlemény is arról számol be, hogy egyik vizsgált esetben sem fordult elő reinfekció [17–20]. Összesen 1 publikáció említ magasabb reinfekciós arányt, mely 8,5% volt [6].

A homograft-beültetést követő graft-újrafertőződés minimalizálására a publikációk multimodális sebészeti megközelítést javasolnak: a fertőzött graft teljes eltávolítását, a graft körüli fertőzött szövetek agresszív débridegment-jét, a beültetett homograft lehetőség szerinti fedését csepleszlebennyel, majd szoros utánkövetést és mikrobiológiai tenyésztés alapján végzett tartós, célzott antibiotikumterápiát. Ez a kezelési stratégia összhangban áll az ESVS ajánlásaival is. A homograft a biológiai graftok közé sorolható grafttípus, így a műérrel ellentétben a felszíne nem kedvez a patogén mikrobák megtelepedésének, tehát fertőzött környezetbe beültetve a reinfekció kockázata is jóval alacsonyabb lehet.

A vizsgált publikációk egyetértenek abban, hogy a homograft-beültetés megfelelő választás lehet aorta(graft)-fertőzés esetén, mely elfogadható és viszonylag alacsony morbiditási és mortalitási kimenettel rendelkezik. Csak 1 cikk számol be gyakrabban előforduló, homografttal

összefüggő szövődményekről, mely ezáltal konklúzióként felhívja a figyelmet arra, hogy a homograft-beültetést fenntartásokkal kell kezelni [16]. Általánosságban elmondható, hogy krioprezervált homograft beültetését követően alacsony a grafitdegeneráció előfordulása és a grafftal összefüggő szövődmények fellépése. Számos tanulmány említi a homograft-konzerválás, -kezelés (tárolás, előkészítés) és -beültetés során alkalmazott műtéti technika fontosságát a jobb műtéti eredmények elérése érdekében.

Az aortacsoportba sorolt közlemények egységesen említik azt az általános problémát, hogy világszerte alacsony számú homograftbank található, és a legtöbb érsebészeti centrum számára nehéz a homograftok elérhetősége.

Perifériás érinfekció

A perifériás csoportba 4 tanulmányt vontunk be, melyek megfeleltek minden kritériumnak a perifériás vascularis grafitinfekció vagy a fertőzött területen végzett érműtét során beültetett krioprezervált homograft témájában.

Az elemzett közlemények közül 1 vizsgálat támaszkodik prospektíven gyűjtött, retrospektíven elemzett adatokra, és 3 tanulmány teljes mértékben retrospektív adatokat közöl. Az összes publikáció egycentrumú vizsgálatot mutat be. A publikációk által vizsgált időszak az 1992 és 2018 közötti időben változik. Az értékelt cikkek összességében 252 beteg eredményeit dolgozzák fel. A közlemények döntő hányada kis betegszámmal dolgozik, 1 vizsgálat közli több, 118 beteg [27] bevonását.

A cardiovascularis betegségek demográfiai adataival összhangban a betegek döntő hányada férfi, átlagéletkoruk 61 és 69 év közé tehető.

Ebben a betegcsoportban az elemzés kritériumainak megfelelő kisszámú közlemény miatt a vizsgálatok eredményeit a következőkben külön tárgyaljuk, majd következtetéseiket együttesen értékeljük.

Lejay és mtsai műérgraft fertőzése miatt beültetett krioprezervált artériás homograftokat vizsgáltak [28]. A beteganyagot két csoportra osztották. Az első csoportba az aortoiliacalis szinten végzett rekonstrukció betegei kerültek (47%), a második csoportba a lágyékszalag alatti, perifériás szinten végzett műtéteket sorolták (53%). Tanulmányuk alapján hangsúlyozzák, hogy az eredmények nem olyan kedvezőek, mint ahogyan azt remélték. Az 5 éves, homografthoz köthető reoperációs arány az első csoportban 55%, míg a második csoportban 33% volt. Kiemelték, hogy a homografttal kapcsolatos reoperációs adatok ellentmondásosak, ami a krioprezervált artériás homograftkezelés során fellépő technikai különbségeknek tudható be. A homograft konzerválása, a grafit kezelése és a műtéti technika befolyásolhatja a hosszú távú operatív eredményeket. Hasonlóképpen ellentmondó eredményekről számolnak be a homograft-reinfekció kapcsán. Hangsúlyozzák, hogy a grafitfertőzés diagnosz-

tizálásában és kezelésében nagyon fontos a korai multidiszciplináris döntéshozatal.

Furlough és mtsai krioprezervált artériás homografttal végzett perifériás artériás rekonstrukció eredményeit tanulmányozták infektív esetekben [29]. Kiemelik, hogy a homograft-beültetés egyik fő előnye az alacsony újrafertőződési arány. Vizsgálatukban a grafitreinfekció aránya 3,5% volt, szemben a műérgraftokkal, amelyeknél ez az irodalmi adatok alapján 10% [30, 31]. A grafitreinfekció megelőzésére olyan addicionális sebészeti eljárásokat végeztek, mint a szelektív izomlebensyfedés és negatív nyomású sebkezelő rendszer felhelyezése. Az utóbbi módszerek széles körben használatosak a szeptikus érsebészetben, habár hatékonyságukat nagy, randomizált, multicentrikus tanulmányok nem bizonyították. Az ESVS ajánlásai között IIa/C-B ajánlással és evidenciaszinttel rendelkeznek [9]. Kiemelten alacsony amputációs arányról számoltak be, a közleményükben összesen egy, grafithez köthető amputációt említenek. A homograft-konzerváló eljárásnak és a grafitkezelésnek nagy jelentőséget tulajdonítanak, melyek alapvetően meghatározzák a grafithez köthető szövődmények megjelenését. Két, homografthoz köthető szövődményt írnak le, melyek egyike grafitthrombosis, a másik pedig grafitdegeneráció volt. Összegezve, eredményeik nagyon kedvezőek, de figyelembe kell venni, hogy következtetéseik kis betegszámon alapulnak.

Mestres és mtsai húszéves tapasztalatról számolnak be a krioprezervált allograftok alkalmazását illetően érsebészeti infektív esetekben [27]. Közleményükben 38%-os rövid távú mortalitást írnak le, amely magasabb az irodalmi adatokban említett számoknál [31, 32]. Rossz eredményüknek az a magyarázata, hogy a műtétek fele sürgős műtéti indikáció alapján történt, és a betegek jelentős részének olyan további társbetegségei is voltak, amelyek a perioperatív időszakban végzett, nem vascularis beavatkozásokat is igényeltek. Következtetéseikben két fő nehézséget emelnek ki. Az egyik, hogy igen nehéz a homograftokhoz történő hozzájutás, a másik pedig, hogy nincs egységesen elfogadott konszenzus az érfertőzések kezeléséről. Sok vascularis központban nem áll rendelkezésre a homograft, főleg sürgősségi esetekben.

Heinola és mtsai krioprezervált vénás homograftokat vizsgáltak suprainguinalis rekonstrukció során [33]. Tanulmányukban csak a vénás homograftokat vizsgálták, mivel korábbi tapasztalataik alapján az artériás homograftok kapcsán több szövődmény jelentkezett. Akut grafitthrombosis és atheroscleroticus degeneráció az artériás homograftok esetén sokkal gyakrabban fordult elő. A kutatócsoport hangsúlyozza, hogy a krioprezervációs eljárás során az endothelfunkció nem marad meg, ezáltal sikerül megelőzni a különböző immunológiai reakciókat, melyek hozzájárulhatnak az érelzáródáshoz. Fontos kiemelni, hogy szintén hangsúlyozzák az alacsony grafitreinfekciós arányt, mely eredményeikben 4%. Arra a következtetésre jutottak, hogy a krioprezervált vénás ho-

mograftok a fertőzésekkel szemben ellenálló és biztonságos rekonstrukciós graftanyagoknak tűnnek.

Az érhomograftok használata perifériás szepikus érsebészeti kórképekben még kevésbé vizsgált területe a szepikus érsebészethez, a centrális – aorta- – infekciókhoz viszonyítva. Ez abból a tényből is adódhat, hogy a perifériás vascularis infekciók száma nagyobb, mint az aortainfekciók előfordulása, viszont kevésbé vezetnek közvetlenül életet veszélyeztető állapothoz. Több közlemény is említi, hogy a homografthoz való hozzájutás nehézségekbe ütközik, tehát a nagyobb számú, de az aortafertőzéshez viszonyítva általában kevésbé súlyos perifériás ér/graft fertőzések esetén alacsonyabb számban alkalmaz homograftot a szakma, így a vizsgálatokra is kevésbé fókuszál. A vascularis graftinfekció előfordulása femorofemorális műér-bypassműtétet követően 2,5% [7], femoropoplitealis műér-bypassműtétet után 2,8% [8]. Ezzel szemben a hasi aortagraft-infekció incidenciája nyitott műtétet követően 0,19%, endovascularis műtétet követően 0,16% [34]. Nehézségként merül fel a cikkek alapján, hogy nincs egységes álláspont a kezelési stratégiát illetően, amit a szakmai irányelv gyengébb alapon álló ajánlásai is alátámasztanak. Szinte minden közlemény kiemeli a homograft-konzerválás és -tárolás jelentőségét és a precíz perioperatív kezelés fontosságát. A halálzási adatokat nagymértékben befolyásolja a szepikus érsebészeti kórállapotokban szenvedő betegek rossz általános állapota és sokszor a kísérő betegségek jelenléte.

Következtetés

Az irodalmi áttekintés alapján következtetésként levonható, hogy a fertőzések továbbra is súlyos problémát jelentenek az érsebészet számára. Erős evidencián alapuló ajánlás nem áll rendelkezésünkre, így nincs egységes szakmai álláspont a szepikus esetek kezelését illetően, különösen a rekonstrukciók során használt graft anyagát és típusát tekintve. Ideális grafftípus/graftanyag az autológ érgraftokon kívül mind a mai napig nem létezik. A krioprezervált homograft elfogadható és ígéretes választás lehet mind aortafertőzések, mind perifériás szepikus érsvödmények esetén, habár az elemzett vizsgálatok alapján az eredmények ellentmondásosak. A publikációk eredményei alapján a fő következtetések, hogy a krioprezervált homograftoknak alacsony az újrafertőződési arányuk és elfogadható a szerkezeti tartósságuk. A graft-nyitvamaradás eredményei – mely az érsebészeti rekonstrukciók egy kiemelt indikátora –, illetve a mortalitási adatok ellentmondásosak.

A közlemények döntő hányada kiemeli a krioprezervált homograftok konzerválási és kezelési technikáinak fontosságát, amelyek alapvetően meghatározhatják a grafttal kapcsolatos svövdmények előfordulását. Jelenleg nincs egységesen elfogadott tartósítási módszer, mely napjainkban is intenzív kutatás tárgyát képezi. A jelen összefoglaló közlemény egyik fontos megállapítása, hogy

a konzerválási-krioprezerválási módszerek és a graftkezelési technika fejlesztése és szabványosítása fontos feladat a jövőre nézve, mellyel tovább javíthatók a homograft-beültetés eredményei.

A homograft-beültetés eredményességét nagyban javítja, hogy az elmúlt évek kutatási eredményei hozzájárultak a graftkezelési és -konzerválási technikák finomításához, de még mindig sok a megválaszolatlan kérdés.

Az egyik fő nehézség – amelyet a legtöbb közlemény említ – a világszerte nehezen hozzáférhető homograftbankok hiánya és így a homograftok nehéz elérhetősége. Ennek következménye, hogy kevés kutatás folyik a krioprezervált homograftokkal kapcsolatban, és kevés a jó minőségű publikáció, melyekből egyértelmű következtetéseket lehetne levonni. Ráadásul a legtöbb tanulmány kis esetszámú vizsgálatokon alapul, ami megnehezíti a szilárd alapokra helyezhető következtetések levonását. Tanulmányunk felhívja a figyelmet a homograftbankok és ezáltal a tudományos kutatások fejlesztésének fontosságára.

Az egységes szakmai konszenzus létrejöttének további fontos akadályja, hogy a legtöbb tanulmány egy-egy központi kutatási eredményeit foglalja magában. Fontos lenne multicentrikus, randomizált vizsgálatok végzése, melyek segítenék az egységes szakmai álláspont kialakítását, a nemzetközi szakmai irányelvek fejlődését. Összefoglaló tanulmányunkkal hangsúlyozzuk a nemzetközi érsebészeti szakmai együttműködés kialakításának fontosságát ezen az érsebészeti területen.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: G. D.: A kézirat, a táblázatok és az ábra elkészítése és szerkesztése. G. D., H. L.: Irodalomkutatás. G. D., S. P., Sz. Z.: A tanulmány megtervezése. S. P., Sz. Z., H. L.: A kézirat szakmai véleményezése, végleges formájának kialakítása. A közlemény végleges változatát valamennyi társszerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Debus ES, Diener H. Reconstructions following graft infection: an unsolved challenge. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 53: 151–152.
- [2] Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, et al. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985; 98: 81–86.
- [3] Kahlberg A, Melissano G, Tshomba Y, et al. Strategies to treat thoracic aortitis and infected aortic grafts. *J Cardiovasc Surg.* (Torino) 2015; 56: 269–280.
- [4] Cronenwett JL, Wayne Johnston K. *Rutherford's vascular surgery.* Elsevier, Philadelphia, PA, 2014.
- [5] Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al. Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg.* 2001; 34: 900–908.

- [6] Couture T, Gaudric J, Du Montcel ST, et al. Short and mid term outcomes of cryopreserved abdominal aortic allografts used as a substitute for infected prosthetic grafts in 200 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 62: 89–97.
- [7] Eiberg JP, Røder O, Stahl-Madsen M, et al. Fluoropolymer-coated Dacron versus PTFE grafts for femorofemoral crossover bypass: randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32: 431–438.
- [8] Exton RJ, Galland RB. Major groin complications following the use of synthetic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 34: 188–190.
- [9] Chakfé N, Diener H, Lejay A, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of vascular graft and endograft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 59: 339–384. Erratum: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020; 60: 958.
- [10] Gross RE. Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts; a report of nineteen cases. *Ann Surg.* 1951; 134: 753–768.
- [11] DeBakey ME, Creech O Jr., Cooley DA. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement. *Ann Surg.* 1954; 140: 290–310.
- [12] Pukacki F, Jankowski T, Gabriel M, et al. The mechanical properties of fresh and cryopreserved arterial homografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 20: 21–24.
- [13] Ben Ahmed S, Louvancourt A, Daniel G, et al. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of abdominal aortic native or secondary graft infection. *J Vasc Surg.* 2018; 67: 468–477.
- [14] Minga Lowampa E, Holemans C, Stiennon L, et al. Late fate of cryopreserved arterial allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52: 696–702.
- [15] Masabni K, Weaver MR, Kandagatla P, et al. Cryopreserved allograft in the management of native and prosthetic aortic infections. *Ann Vasc Surg.* 2019; 56: 1–10.
- [16] Weiss S, Bachofen B, Widmer MK, et al. Long-term results of cryopreserved allografts in aortoiliac graft infections. *J Vasc Surg.* 2021; 74: 268–275.
- [17] Heo SH, Kim YW, Woo SY, et al. Recent results of in situ abdominal aortic reconstruction with cryopreserved arterial allograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 53: 158–167.
- [18] Bossi M, Tozzi M, Franchin M, et al. Cryopreserved human allografts for the reconstruction of aortic and peripheral prosthetic graft infection. *Ann Vasc Dis.* 2017; 10: 391–397.
- [19] Arasu R, Campbell I, Cartmill A, et al. Management of primary mycotic aneurysms and prosthetic graft infections: an 8-year experience with in-situ cryopreserved allograft reconstruction. *ANZ J Surg.* 2020; 90: 1716–1720.
- [20] Couture T, Gaudric J, Davaine JM, et al. Results of cryopreserved arterial allograft replacement for thoracic and thoracoabdominal aortic infections. *J Vasc Surg.* 2021; 73: 626–634.
- [21] Coselli JS, Köksoy C, LeMaire SA. Management of thoracic aortic graft infections. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67: 1990–1993. Discussion: 1997–1998.
- [22] Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, et al. Early and late results of contemporary management of 37 secondary aortoenteric fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41: 748–757.
- [23] Gournier JP, Adham M, Favre JP, et al. Cryopreserved arterial homografts: preliminary study. *Ann Vasc Surg.* 1993; 7: 503–511.
- [24] Vogt PR. Arterial allografts in treating aortic graft infections: something old, something new. *Semin Vasc Surg.* 2011; 24: 227–233.
- [25] Rosset E, Friggi A, Novakovitch G, et al. Effects of cryopreservation on the viscoelastic properties of human arteries. *Ann Vasc Surg.* 1996; 10: 262–272.
- [26] Dorweiler B, Neufang A, Chaban R, et al. Use and durability of the femoral vein for autologous reconstruction with infection of the aortoiliac axis. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 675–683.
- [27] Mestres CA, Quintana E, Kopjar T, et al. Twenty-year experience with cryopreserved arterial allografts for vascular infections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55: 358–365.
- [28] Lejay A, Delay C, Girsowicz E, et al. Cryopreserved cadaveric arterial allograft for arterial reconstruction in patients with prosthetic infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54: 636–644.
- [29] Furlough CL, Jain AK, Ho KJ, et al. Peripheral artery reconstructions using cryopreserved arterial allografts in infected fields. *J Vasc Surg.* 2019; 70: 562–568.
- [30] Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, et al. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: a single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 660–666.
- [31] Vogt PR, Brunner-La Rocca HP, Carrel T, et al. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 116: 965–972.
- [32] Kieffer E, Gomes D, Chiche L, et al. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg.* 2004; 39: 1009–1017.
- [33] Heinola I, Kantonen I, Mattila I, et al. Cryopreserved venous allografts in supra-inguinal reconstructions: a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58: 912–919.
- [34] Vogel TR, Symons R, Flum DR. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 264–269.

(Garbaisz Dávid dr.,
Budapest, Városmajor u. 68., 1122
e-mail: garbaiszdavid@t-online.hu)