

UNIVERZITA KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

HABILITAČNÍ PRÁCE

## Diagnostika a léčba infekce cévní protézy

MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN

Praha, 2020

# Diagnostika a léčba infekce cévní protézy

Obor Chirurgie

MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

tel.: 224962784, e-mail: [miroslav.spacek@vfn.cz](mailto:miroslav.spacek@vfn.cz)

## **Poděkování**

Poděkování patří především prof. MUDr. Jaroslavu Lindnerovi, CSc., přednostovi II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie 1.LF UK a VFN, za trvalou podporu v klinické i vědecké práci. Rád bych poděkoval doc. MUDr. Otakaru Bělohlávkovi CSc., mému školiteli v postgraduálním studiu. Během uplynulých let se podařilo vytvořit skupinu kolegů, bez jejichž přínosu ke společné klinické i experimentální práci by tato nikdy v současné podobě nevznikla, rád bych poděkoval prim. MUDr. P. Měříčkovi, Ph.D., MUDr. L. Janouškovi, Ph.D., prof. MUDr. P. Štádlrovi, Ph.D., MUDr. R. Špundovi, Ph.D. a MUDr. P. Mitášovi a MUDr. J. Hrubému.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto habilitační práci vypracoval samostatně a uvedl všechny zdroje v ní použité. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Turnitin, za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 15.3. 2020

MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.

## Seznam zkratek

AA	Aorta abdominalis
AAA	Aneurysma břišní aorty
ABF	Aorto-bifemorální (bypass)
ABI	Aorto-biilická protéza
A-E	Aorto-enterická (píštěl)
AFS	Arteria femoralis superficialis
AG	Angiografie
AHA	American Heart Association
AIC	Arteria iliaca communis
AIE	Arteria iliaca externa
Ao-F	Aorto-femorální (bypass)
AP	Arteria poplitea
APF	Arteria profunda femoris
ATB	Antibiotikum
ATP	Arteria tibialis posterior
Ax-F	Axillo-femorální (bypass)
CFU	Colony forming unit
CLI	Kritická končetinová ischemie
COPD	Chronická obstrukční bronchopulmonální choroba
CPA	Kryokonzervovaný tepenný allograft
CT	Výpočetní tomografie
CTA	CT-angiografie
EA	Extra-anatomický
ePTFE	Expandovaný polytetrafluoretylen
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVAR	Endovascular aneurysm repair
FDG	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglukóza
F-F	Femoro-femorální (bypass)
FP	Femoro-popliteální (bypass)
HLA	Human leucocyte antigen
HMPAO	Hexametylpropylenaminoxim
CHRI	Chronická renální insuficience
IgG	Imunoglobuliny třídy G

IS	Imunosupresivní léčba
KST	Koordinační středisko transplantací
m.	Musculus
MAGIC	Management of Aortic Graft Infection Collaboration
MHC	Hlavní histokompatibilní komplex
MRSA	Meticilin(oxacilin)-rezistentní staphylococcus aureus
NAIS	NeoAorto-Iliac System/Aortoilická náhrada s pomocí venae fem. superfic.
NMR (MRI)	Nukleární magnetická rezonance
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PET	Pozitronová emisní tomografie
PET/CT	Hybridní pozitronovoá emisní tomografie s výpočetní tomografií
PET/MR	Hybridní pozitronovou emisní tomografie s magnetickou rezonancí
PSA	Pseudoaneuryzma
PVGI	Prosthetic vascular graft infection/Infekce cévní protézy
SPECT/CT	Hybridní jednofotonová emisní výpočetní tomografie s výpočetní tomografií
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
Staph.spp.	Staphylococcus species
Str.spp.	Streptococcus species
TC	Transplantační centrum
TEVAR	Thoracic endovascular aneurysm repair
TÚ FNHK	Tkáňová ústředna Fakultní nemocnice Hradec Králové
VASGRA	Vascular Graft Cohort Study
VFS	Vena femoralis superficialis
VSM	Vena saphena magna
VTC	Vaskulární transplantační centrum (v režimu minimálního nakládání s tkáněmi)
WL	Čekací listina (Waiting list)

# Obsah

Poděkování .....	3
Prohlášení .....	4
Seznam zkratk .....	5
Obsah.....	7
1. Souhrn .....	12
2. Summary .....	14
3. Infekce cévní protézy .....	16
3.1. Úvod .....	16
3.2. Incidence.....	16
3.3. Mikrobiologický nález.....	16
3.4. Patogeneze .....	17
3.5. Klasifikace, klinické příznaky .....	17
3.5.1. Extrakavitární cévní náhrady .....	17
3.5.2. Intrakavitární cévní náhrady .....	18
3.6. Perigraft seroma.....	19
4. Diagnostika .....	20
4.1. Použití radiodiagnostických metod k detekci infekce cévní protézy .....	21
4.1.1 Diagnostika pomocí ultrasonografie .....	21
4.1.2 Diagnostika pomocí CT .....	21
4.1.3 Diagnostika pomocí MRI .....	22
4.2. Diagnostika infekce cévní protézy pomocí metod nukleární medicíny .....	23
4.2.1. <sup>99m</sup> Tc-HMPAO značené leukocyty .....	23
4.2.2. <sup>111</sup> In značené leukocyty .....	23
4.2.3. Scintigrafie pomocí avidinu a <sup>111</sup> In-biotinu .....	24
4.2.4. Scintigrafie pomocí <sup>67</sup> Ga-citrátu .....	24
4.2.5. FDG PET .....	25
4.2.6. Hybridní zobrazování.....	25

4.3.	Potvrzení infekce cévní protézy metodami mikrobiologie a genetiky .....	27
4.3.1.	Strategie.....	27
4.3.2.	Hemokultivace .....	28
4.3.3.	Vyšetření cévní protézy a materiálu z jejího okolí.....	28
4.3.4.	Molekulárně biologické metody.....	29
5.	Léčba.....	30
5.1.	Konzervativní léčba .....	31
5.2.	Léčba infekce cévní protézy pomocí podtlakové terapie .....	31
5.3.	Prostá explantace infikované rekonstrukce, ev. spojená s rekonstrukcí nativního řečiště.....	32
5.4.	Použití svalových laloků.....	32
5.5.	Radikální chirurgické řešení infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti: principy léčby.....	33
5.5.1.	Extra-anatomické rekonstrukce.....	34
5.5.2.	NAIS (Neo-aortoiliac system reconstruction).....	35
5.5.3.	Tepenné allografty.....	36
5.5.4.	Experimentální východiska .....	44
5.5.5.	Perikardiální náhrada v aorto-ilické pozici (xenotransplantace).....	47
5.5.6.	In- situ náhrada antimikrobiálně ošetřenou cévní protézou (Stříbrem nebo Rifampicinem ošetřená náhrada) .....	48
5.6.	Aortoenterické a protezoenterické píštěle .....	50
5.7.	Infekce cévní protézy uložené extrakavitárně .....	52
5.8.	Infekční aneurysma aorty .....	54
5.9.	Infekce stentgraftů (EVAR/TEVAR) .....	56
5.10.	Infekce arterio-venozních spojek.....	57
6.	Literatura (abecední řazení se jmennými odkazy v textu práce) .....	59
7.	Přílohy.....	77
7.1.	ŠPAČEK, Miroslav - JINDRÁK, V. - ŠPUNDA, Rudolf - ŠTÁDLER, P. - LINDNER, Jaroslav - MITÁŠ, Petr - BĚLOHLÁVEK, O. Current Trends in the Diagnosis of Vascular	



Prosthesis Infection. <i>Acta Chirurgica Belgica</i> . 2012, 112(6), 405-413. ISSN 0001-5458. IF = 0.359 (2012) .....	78
7.2. ŠTÁDLER, Petr - BĚLOHLÁVEK, Otakar - ŠPAČEK, Miroslav - MICHÁLEK, Pavel. Diagnosis of vascular prosthesis infection with FDG-PET/CT. <i>Journal of Vascular Surgery</i> . 2004. 40(6), 1246-1247. ISSN 0741-5214. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.032 IF = 3.021 .....	88
7.3. ŠPAČEK, Miroslav - BĚLOHLÁVEK, Otakar - VOTRUBOVÁ, J. - ŠEBESTA, P. - ŠTÁDLER, Petr. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using F-18-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. <i>European Journal of Nuclear Medicine &amp; Molecular Imaging</i> . 2009, 36(5), 850-858. ISSN 1619-7070. IF = 4.531 (2009).....	91
7.4. ŠPAČEK, Miroslav - ŠTÁDLER, Petr - BELOHLAVEK, O. - SEBESTA, P.. Contribution to FDG-PET/CT Diagnostics and Post-Operative Monitoring of Patients with Mycotic Aneurysm of the Thoracic Aorta. <i>Acta Chirurgica Belgica</i> . 2010, 110(1), 106-108. ISSN 0001-5458. IF = 0.352 (2010).....	101
7.5. ŠEDIVÝ, Petr - ŠPAČEK, Miroslav - EL SAMMAN, Khaled - BĚLOHLÁVEK, Otakar - MACH, Tomáš - JINDRÁK, Vlastimil - ROHN, Vilém - ŠTÁDLER, Petr. Endovascular Treatment of Infected Aortic Aneurysms. <i>European Journal of Vascular &amp; Endovascular Surgery</i> . 2012, 44(4), 385-394. ISSN 1078-5884. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.07.011 IF = 2.820 (2012).....	105
7.6. ŠPUNDA, Rudolf - HRUBÝ, Jan - ADAMEC, Milos - VARGA, Martin - LINDNER, Jaroslav - MATIA, Ivan - ŠPAČEK, Miroslav. Cold-stored arterial allografts for in situ reconstruction of infected prosthetic grafts. Review of immunosuppressive protocols used in clinical practice. <i>European Surgery-Acta Chirurgica Austriaca</i> . 2016, 48(Supplement 2), 166-168. ISSN 1682-8631. DOI: 10.1007/s10353-016-0401-9 IF = 0.287 (2016).....	116
7.7. ŠPAČEK, Miroslav - MĚŘIČKA, Pavel - JANOUSEK, Libor - STADLER, Petr - ADAMEC, Milos - VLACHOVSKY, Robert - GUŇKA, Igor - NAVRÁTIL, Pavel - THIEME, Filip - MITÁŠ, Petr - ŠPUNDA, Rudolf - ŠPATENKA, Jaroslav - STAFFA, Robert - NEMEC, Petr - LINDNER, Jaroslav. Organization model for allotransplantations of cryopreserved vascular grafts in Czech Republic. <i>Cell and Tissue Banking</i> . 2018, 19(3), 437-445. ISSN 1389-9333. DOI: 10.1007/s10561-018-9691-4 IF = 1.939 (2018).....	120
7.8.ŠPAČEK, Miroslav - MĚŘIČKA, Pavel - JANOUŠEK, Libor - ŠTÁDLER, Petr - ADAMEC, Miloš - VLACHOVSKÝ, Robert - GUŇKA, Igor - NAVRÁTIL, Pavel -	

THIEME, Filip - ŠPUNDA, Rudolf - BURKERT, Jan - STAFFA, Robert - NĚMEC, Petr - LINDNER, Jaroslav. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> . 2019, 28(4), 529-534. ISSN 1899-5276. DOI: 10.17219/acem/90037 IF = 1.227 (2018).....	130
7.9. NOVOTNÝ, Róbert - SLÍŽOVÁ, Dáša - HLUBOCKÝ, Jaroslav - KRS, Otakar - ŠPATENKA, Jaroslav - BURKERT, Jan - FIALA, Radovan - MITÁŠ, Petr - MĚŘIČKA, Pavel - ŠPAČEK, Miroslav - HLUBOCKÁ, Zuzana - LINDNER, Jaroslav. Cryopreserved human aortic root allografts arterial wall: Structural changes occurring during thawing. <i>PLoS One</i> . 2017, 12(4), nestránkováno. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0175007 IF = 2.766 (2017).....	137
7.10. ŠPAČEK, Miroslav - MĚŘIČKA, Pavel - JANOUŠEK, Libor - DALECKÁ, Markéta - BENDA, Aleš - KRS, Otakar - SLÍŽOVÁ, Dáša - ŠPUNDA, Rudolf - HRUBÝ, Jan - MATIA, Ivan - HONEGROVÁ, Barbora - LINDNER, Jaroslav. Comparison of different thawing protocols in human cryopreserved venous grafts. <i>Ann Vasc Surg</i> . 2019 Nov 16. pii: S0890-5096(19)30990-2. doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.026. IF = 1.179.....	148
7.11. ŠPUNDA, Rudolf - HRUBÝ, Jan - MĚŘIČKA, Pavel - MLČEK, Mikuláš - PECHA, Ondrej - SPLITH, Kathrin - SCHMELZLE, Moritz - KRENZIEN, Felix - LINDNER, Jaroslav - MATIA, Ivan - ŠPAČEK, Miroslav. Immunosuppressive protocols with tacrolimus after cryopreserved aortal allotransplantation in rats. <i>PLoS One</i> . 2018, 13(8), nestránkováno. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0201984 IF = 2.776 (2018).....	158
7.12. HRUBÝ, Jan - ŠPUNDA, Rudolf - MĚŘIČKA, Pavel - MLČEK, Mikuláš - PECHA, Ondrej - SPLITH, Kathrin - SCHMELZLE, Moritz - KRENZIEN, Felix - LINDNER, Jaroslav - ŠPAČEK, Miroslav - MATIA, Ivan. Influence of the New Standardized Clinical Cryopreservation/Slow Thawing Protocol on Immunogenicity of Arterial Allografts in Rats <i>PLoS ONE</i> 15(3): e0230234. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230234">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230234</a> IF = 2.776 (2019).....	176
8. Publikace autora.....	189
8.1. Publikace v časopisech s IF - první autor.....	189

8.2. Publikace v časopisech s IF – senior/korespondující autor (u PhD studentů, kterých jsem školitelem).....	190
8.3. Publikace v časopisech s IF - spoluautor .....	192
8.4. Publikace v časopisech s recenzním řízením, bez IF – první autor .....	195
8.5. Publikace v časopisech s recenzním řízením, bez IF – spoluautor .....	196
8.6. Kapitola v monografii.....	198
9. Citační ohlas dle Web of Science .....	201

## 1. Souhrn

Podkladem předložené habilitační práce jsou publikace zabývající se diagnostikou nemocných s infekcí cévní protézy (7.1.-7.4.), klinickou problematikou léčby nemocných s infekcí cévní protézy, zejm. v souvislosti s programem cévních allotransplantací, endovaskulární léčby infekčních aneurysmat (7.5.-7.8.), výzkumu a experimentální práce (7.9.-7.12.) v této oblasti.

Incidence infekce cévní protézy dosahuje 1.5-2 % z celkového počtu implantovaných náhrad, pokud však zasahuje anastomózou náhrady do oblasti třísla, dosahuje komplikace až 5 %. Nejzávažnější formou infekce cévní náhrady je protézo-enterická píštěl.

Standardní diagnostickou modalitou je kontrastní CT vyšetření, které má vysokou diagnostickou citlivost v případě virulentní infekce cévní protézy. Problémem je spolehlivá diagnostika u tzv. nízké virulentních infekcí protéz. V případě takových nálezů se jako vhodná diagnostická metoda ukázalo hybridní zobrazování pomocí FDG-PET/CT, které při zohlednění parametrů fokálně zvýšeného vychytávání FDG a současné přítomnosti iritace ohraničení léze v CT obraze dokáže spolehlivě diagnózu potvrdit/vyloučit u 75 % vyšetřených, ve zbývajících čtvrtině nálezů lze s pomocí vytvořeného algoritmu určit diagnózu s přesností více než 70 %. Potvrzení etiologického agens a stanovení citlivosti k antibiotické léčbě je nedílnou součástí postupu.

Cílem léčby je odstranění zdroje infekce a zajištění dostatečné perfúze distální oblasti těla nemocného. Obecně postupujeme směrem k možnosti prosté explantace infikované protézy (vzácně zachování za definovaných podmínek), náhradě protézy in-situ (autologní žilou, čerstvým nebo kryoprezervovaným allograftem, xenograftem nebo speciální protézou ošetřenou antibiotiky nebo stříbrem) nebo explantací a extraanatomické náhradě. Uvedené možnosti chirurgického řešení infekce cévní protézy jsou do určité míry komplementární. Související problematikou je možnost endovaskulárního řešení infekčního postižení tepenného systému, které se ukazuje být alternativou otevřené chirurgické léčby u definované části nemocných.

Práce se detailněji zabývá programem allotransplantací cévních štěpů v ČR, zejména kryoprezervovaných (byla stanovena indikační kritéria, kritéria urgency, imunosupresivní léčba, čekací listina), jako jednou z možností chirurgické léčby infekce cévní protézy. Jsou zohledněna experimentální východiska, která jsou nezbytná pro správné používání těchto štěpů (protokol kryoprezervace a rozmrazování cévních allotransplantátů). Vzhledem k tomu, že experimentální data ani klinické postupy v této problematice nejsou celosvětově zcela

porovnatelné, bylo provedeno experimentální srovnání protokolů, které se v klinické praxi používají v ČR (allografty čerstvého vs. kryoprezervovaného štěpu aorty) na zvířecím modelu laboratorního potkana. Kryoprezervované explantované štěpy aorty vykazovaly po 30 dnech pravidelnou morfologii aortální stěny, s jasným rozlišením všech tří vrstev, minimálními známkami rejekce. Naopak vyšetřené explantované štěpy aorty, které byly použity analogicky režimu „fresh“, vykazovaly významné známky rejekce ve všech třech vrstvách cévní stěny. V medii byly patrné známky nekrózy a depozit IgG. Infiltrace adventicie buňkami CD4+, CD8+ byla ve srovnání s kryoprezervovanými štěpy až 10krát vyšší. U obou skupin potkanů jsme dále provedli detailní analýzu histologických i humorálních známek rejekce (anti MHC protilátky I. a II. třídy) a jejího potlačení ve skupinách, které pro ověření potlačení rejekce byly léčeny low-dose imunopresivním protokolem (Tacrolimus).

## **2. Summary**

This habilitation thesis is based on publications which deal with the diagnostics of patients with vascular prosthesis infection (7.1.-7.4.), the clinical issues of the treatment of patients with vascular prosthesis infection, especially in connection with vascular allotransplantation program and endovascular treatment (7.5.-7.8.), clinical research and experimental work (7.9.-7.12.) conducted in this area.

The incidence of vascular prosthesis infection reaches 1.5-2 %, but if the infection affects the anastomosis of the prosthesis in the groin, complications reach up to 5 % of cases. The most serious form of this complication is a prosthesis-enteric fistula.

The standard diagnostic modality is a contrast CT scan, which has a high diagnostic sensitivity in cases of virulent vascular prosthesis infection. The problem is reliable diagnostics of the so-called „low virulent prostheses infection“. In such cases, hybrid imaging with FDG-PET / CT proved to be a suitable diagnostic method, which, taking into account the parameters of focal increased FDG uptake and the simultaneous presence of irritation of the lesion boundary in the CT image, can reliably confirm / eliminate the diagnosis with the help of a developed algorithm, the diagnosis can be determined with an accuracy of more than 70 %. Confirming the etiological agent and determining susceptibility to antibiotic therapy is an integral part of the procedure.

The aim of the treatment is to remove the source of infection and ensure adequate perfusion of the distal area of the patient's body. In general, after diagnosis and once the etiological agents have been established, with adequate antibiotic and surgical treatment, the therapeutic possibilities include simply explanting the infected graft or maintaining it under certain conditions, replacement of the graft in-situ (autologous vein, fresh or cryopreserved allograft, xenograft or a special prosthesis treated with antibiotics or silver) or an explantation and simultaneous extraanatomic replacement. These possibilities of the surgical treatment of vascular prosthesis infection are largely complementary. A related issue is the possibility of endovascular treatment of an infectious disease of the arterial system, which appears to be an alternative to open surgical treatment in a defined subgroup of patients.

The thesis deals in detail with the program of vascular allotransplantation in the Czech Republic, especially using cryopreserved grafts (there were established indication criteria, criteria of urgency, immunosuppressive treatment, waiting list), as one of the methods of surgical treatment. The experimental bases necessary for proper the use of these grafts (cryopreservation and thawing of vascular allografts) are also taken into account. Because the

experimental data and clinical procedures in this field are not fully comparable worldwide, an experimental comparison of protocols used in clinical practice in the Czech Republic (fresh vs. cryopreserved arterial allotransplantation) was performed in an animal rat model. Cryopreserved explanted aortic grafts showed regular aortic wall morphology after 30 days, with a clear resolution of all three layers, with minimal signs of rejection. In contrast, the examined explanted aortic grafts, which were used to represent the "fresh" regime, showed significant signs of rejection in all three layers of the vascular wall. There were signs of necrosis and IgG deposits in the tunica media. The adventitious infiltration of CD4 + and, CD8 + cells was up to 10-fold higher when compared to cryopreserved grafts. In both groups of rats, we conducted a detailed analysis of the histological and humoral signs of rejection (anti-MHC class I and II antibodies) and its suppression in groups which were treated with a low-dose immunosuppressive protocol (Tacrolimus).

## **3. Infekce cévní protézy**

### **3.1. Úvod**

Použití syntetických náhrad v rekonstrukční cévní chirurgii se datuje od počátku padesátých let (Voorhees et al., 1952). Velmi brzy poté nacházíme ve světové literatuře práce, které se týkají řešení infekčních komplikací, případně vývoje náhrad, které jsou k infekci odolné, a to i z pera českých autorů (Krajíček et al. 1969). Infekce těchto náhrad (PVGI) je vzácná, ale je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou, v závislosti na anatomické lokalizaci náhrady. Komplikace zahrnují sepsi, amputaci končetiny, disrupci anastomóz s následným krvácením, výskytem pseudoaneurysmat, periferní embolizace, ztrátu končetiny, protézo-enterické píštěle a, zejména v případě aorto-ilické oblasti, úmrtí nemocného.

Z hlediska diagnostiky a léčby rozlišujeme primárně infekce náhrad extrakavitárních – tedy především končetinových, a intrakavitárních – tedy retroperitoneálních, méně často nitrohrudních (Wilson et al., 2016, Schurink et al., 2017, Chakfé et al., 2020). Tyto skupiny spojuje oblast třísla – femorálních tepen, které je častou příčinou vzniku této komplikace v obou lokalizacích (Erb et al., 2014).

### **3.2. Incidence**

Výskyt PVGI závisí na umístění náhrady. Četnost se udává 1.5-2 % při umístění náhrady na končetině, pokud však zasahuje anastomózou do třísla, dosahuje komplikace až 6 %. Náhrady uložené intrakavitárně jsou postiženy v 1-5 % (Wilson et al., 2016). V této skupině jsou nejzávažnější tzv. protézo-enterické komunikace spojené s infekcí protézy, ke kterým dochází u 1-2 % pacientů, kteří měli implantovány protetickou náhradu břišní aorty, případně aorto-femorální rekonstrukci (de Donato et al., 2014).

### **3.3. Mikrobiologický nález**

Historicky byla nejčastějším etiologickým agens PVGI bakterie *Staphylococcus aureus*. I v této oblasti však působením mnoha vlivů došlo během uplynulých let k vývoji, na kterém se podílela řada faktorů, jako antibiotická profylaxe, komorbidity nemocných, nemocniční nákaza, polymikrobní infekce (Špaček et al., 2009, 2014). V současné době Gram pozitivní koky zodpovídají za přibližně dvě třetiny PVGI. Koaguláza negativní stafylokoky jsou častějšími



původci než kmeny *St. aureus* (Wilson et al., 2016). Nemocniční nákazy typu MRSA a další resistantní kmeny mají též stoupající tendenci výskytu. Z Gram-negativních agens je častá virulentní *Pseudomonas aeruginosa*, zodpovídající v současné době až za 10 % PVGI (Revest et al. 2015).

### **3.4. Patogeneze**

Za nejčastější příčinu PVGI se považuje peroperační bakteriální kontaminace protézy. Další možnou příčinou je hematogenní přenos z jiného ložiska infekce, včetně např. chirurgické rány. U intrakavitárních infekcí je až u 30 % postižených zdrojem komunikace se střevem. Méně častou příčinou je bakteremie, kdy největší riziko pro infekci náhrady je v časném pooperačním období do 4 měsíců od implantace (Davis et al., 2017). Později vzniklé bakteremie, nejčastěji související s instrumentálním vyšetřením pacienta (např. zubní, urologické apod.) přináší též určité riziko, ale nižší, pravděpodobně vzhledem k částečné endotelizaci náhrady (Wilson et al., 2016).

### **3.5. Klasifikace, klinické příznaky**

Klinické příznaky jsou odlišné v závislosti na umístění protézy (extra/intrakavitární infekce), virulenci etiologického agens, času od implantace náhrady a dalších faktorech.

#### **3.5.1. Extrakavitární cévní náhrady**

Nejčastěji se infekce manifestuje v třísele, méně často v oblasti distálně (kanál protézy, oblast distální anastomózy). Časové faktory rozliší infekci časnou (do 4 měsíců od implantace) a pozdní. Časné infekce mají typické celkové i lokální příznaky infekce – teplota, leukocytoza, případně známky sepse. Při fyzikálním vyšetření nacházíme zarudnutí, lokální zduření, píštěl, případně formovaný absces. Infekce může způsobit uzávěr náhrady s přítomností distální ischemie příslušné oblasti zásobení. Při průchodné rekonstrukci jsou možné distální infekční embolizace. K nejzávažnějším příznakům patří vznik pseudoaneuryzmatu spojený s disrupcí anastomózy, případně tepenné krvácení píštělí, které je život ohrožující komplikací (Back et al. 2010).

Pozdní infekce zahrnují výše popsané příznaky, často bývají též chronické, způsobené méně virulentním agens. Nicméně je možná superinfekce s důsledky, které vedou k ohrožující

disrupci anastomozy.

Klasifikace extrakavitárních infekcí prošla několika modifikacemi. První klasifikace Szilagyihó (Szilagyí et al., 1972) byla modifikována Samsonem (Samson et al., 1988). Samsonova klasifikace poskytuje praktický návod pro další postup, tedy výběr adekvátní zobrazovací metody pro potvrzení diagnózy a následné léčby (Tab.1)

**Tabulka 1:** Klasifikace infekce umělé cévní náhrady. (upraveno, dle Swiss Med Wkly. 20134)

	<b>Szilagyihó klasifikace</b>	<b>Samsonova klasifikace</b>
Skupina 1	Infekce pouze na úrovni kůže	Infekce pouze na úrovni kůže
Skupina 2	Infekce je přítomna i v podkoží, ale nezasahuje k tepenné náhradě	Infekce je přítomna i v podkoží, ale nezasahuje k tepenné náhradě
Skupina 3	Vlastní tepenná náhrada je postižena infekcí	Infekce zasahuje i tělo protézy, ale nikoli místo anastomozy
Skupina 4		Infekcí je zasažena i oblast cévní anastomozy protézy, ale nedošlo k bakteremii nebo krvácení z anastomozy
Skupina 5		Infekce zahrnuje oblast anastomozy cévní náhrady na nativní tepnu a je přítomno krvácení a/nebo septikemie

### 3.5.2. Intrakavitární cévní náhrady

Retroperitoneálně umístěné cévní náhrady se v případě infekčního postižení projevují méně specificky. Často se projeví s delším odstupem od implantace. Není vzácný průběh trvající týdny až měsíce. Nespecifická bolest břicha, teplota, anemizace, příznaky sepse a akutního masivního krvácení (dle lokalizace, od hematemezy po melenu) ukazují na možné spektrum projevů onemocnění. Nebezpečí vzniku protézo-enterické píštěle je třeba mít na mysli u každého pacienta s uvedenými příznaky a anamnézou implantace umělé cévní náhrady (této diagnóze je níže věnována samostatná kapitola). V těchto případech je typická polymikrobiální fekální flora v hemokulturách nemocného (odebraná např. z kultivace píštěle v třísle). Vzácnější nitrohruční infekce cévní protézy se projevuje příznaky dle anatomické lokalizace.

Obvyklými agens jsou *St. aureus*, koaguláza negativní stafylokoky nebo Gram-negativní organismy.

### **3.6. Perigraft seroma**

Je třeba odlišit stavy jako tzv. perigraft seroma – tedy neinfekční reakci tkáně na implantovaný materiál (nejčastěji Dakronová protéza nebo ePTFE protéza). Stav je charakterizován často rozsáhlým seromem v okolí části náhrady, který je neinfekční (Gazi et al., 2015). Vyskytuje se především v okolí extraanatomických rekonstrukcí (až ve 4 %), méně často v okolí anatomických rekonstrukcí (zejm. infrainguinálně – kolem 0.7 %) (Bissacco et al., 2017, Kadakol et al., 2011). Jeho léčba může být konzervativní, semi-konzervativní (punkce a drenáž, ovšem s rizikem sekundární infekce) nebo chirurgická – spojená s resekcí protézy v rozsahu seromu a její náhrada jiným druhem cévní protézy (tedy Dacron za PTFE a naopak) nebo obecně allotransplantátem, autologní žilou a podobně (Vincence et al., 1989). Nejlepších výsledků je dosahováno při radikálním řešení komplikace, které je též spojeno s resekcí seromové dutiny, resp. pseudokapsuly.

## 4. Diagnostika

Podmínkou úspěšné léčby je včasná diagnóza. V případě tzv. pokročilé infekce protézy nečiní problémy, za použití standardních diagnostických protokolů. Problémem je infekce časná, a naopak i pozdní – málo virulentní a těž infekce retroperitoneálně uložené umělé cévní náhrady, která se projevuje často nespecifickými příznaky. V takových případech je diagnostická citlivost CT vyšetření jen kolem 55 % (Fiorani et al., 1993). V uplynulých letech byla v této indikaci použita řada diagnostických metod radiologie a nukleární medicíny s výsledky, které jsou uvedeny níže. Nezbytný přínos k léčbě znamená stanovení etiologického agens a jeho citlivosti k antibiotikům. Proto mikrobiologické metody je třeba vnímat jako součást diagnostického algoritmu.

Stručným doporučením k použití a kombinaci jednotlivých diagnostických postupů, které vedou ke stanovení diagnózy PVGI může být shrnutí britské skupiny MAGIC (Lyons et al., 2016), která ve spolupráci chirurga, radiologa a mikrobiologa stanovila v uvedených třech specializacích tzv. velká a malá kritéria ke stanovení PVGI. Mezi velká chirurgická kritéria patří nález hnisu v okolí protézy, otevřená rána s prominující protézou, píštěl (včetně enterické) a založení náhrady do infekčního terénu, malá kritéria jsou potom lokální klinické známky PVGI jako erytém, bolest, purulentní sekrece, teplota nad 38st.C. Velká radiologická kritéria jsou nález tekutiny v okolí protézy na CT obraze po více než 3 měsících od operace, nález vzduchu v okolí protézy více než 7 týdnů po operaci a jeho narůstající množství při kontrolních vyšetřeních. Malá radiologická kritéria jsou – zánětlivé postižení okolí náhrady, pseudo/aneurysma, lokální zesílení stěvních stěny u cévní protézy, suspektní metabolická aktivita na PET/CT nebo zvýšené vychytávání značených leukocytů v okolí protézy. K mikrobiologickým/laboratorním velkým kritériím patří pozitivní kultivace z protézy a peroperačních stěrů nebo punktátů. Malá laboratorní kritéria jsou pozitivní hemokultury a abnormálně zvýšené známky zánětu, kdy nejpravděpodobnějším zdrojem je PVGI. Diagnóza PVGI je podle uvedených kritérií stanovena při přítomnosti nálezu jednoho velkého kritéria chirurgického a jednoho velkého nebo malého z jiné kategorie. Níže uvádíme specifika jednotlivých pomocných diagnostických metod, které máme k dispozici.

## 4.1. Použití radiodiagnostických metod k detekci infekce cévní protězy

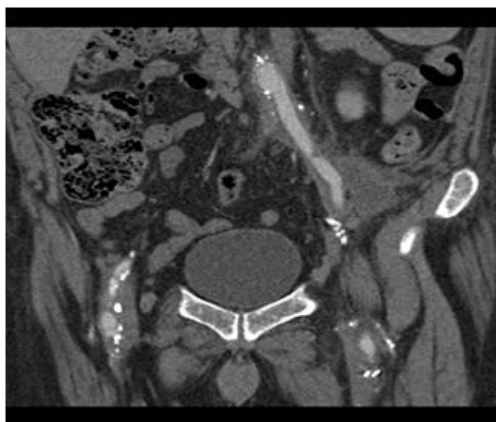
### 2.1.1 Diagnostika pomocí ultrasonografie

Ultrasonografie je neinvazivní levnou metodou, která je první volbou a v rukou zkušeného vyšetřujícího přináší řadu podstatných informací, včetně možnosti aspirace jehlou, podobně jako při vyšetření pomocí CT. Je vhodná především pro vyšetřování infrainguinálních rekonstrukcí. Stejně spolehlivě jako na CT vyšetření lze sonograficky zobrazit tekutinu v okolí protězy, případně bublinky plynu, iritaci lymfatických uzlin v třísle, abscesovou dutinu, pseudoaneurysma a podobně. Umožňuje sledovat vývoj nálezu v čase.

### 2.1.2 Diagnostika pomocí CT

Vyšetření pomocí výpočetní tomografie je zlatým diagnostickým standardem u nemocných s podezřením na infekci cévní protězy již několik desetiletí (Mark et al., 1982) a je suverénní metodou zejména v případě pokročilé a virulentní infekce. Ke klíčovým diagnostickým nálezům při podezření na PVGI patří přítomnost plynu v okolí náhrady, přítomnost tekutiny v okolí náhrady, prosáknutí měkkých tkání a tzv. přítomnost postkontrastního enhancementu po nitrožilní aplikaci jodové kontrastní látky (Špaček, 2009).

Přítomnost plynu je dána schopností etiologického agens infekce plyn produkovat a též možnou komunikací s trávicí trubicí – tedy plyn můžeme nalézt též v důsledku přítomnosti aorto-enterické píštěle (Low et al., 1991). Typická lokalizace tohoto nálezu je v místě křížení protězy s pars transversa duodeni.



Obr.1. Zánětlivý infiltrát v okolí aortofemorálního bypassu – CT nález. (Obrázek z archivu autora)

Dalším významným nálezem je přítomnost tekutiny v okolí tepenné náhrady a prosáknutí měkkých tkání v okolí náhrady (Orton et al., 2000). Normálním nálezem v prvních třech měsících po operaci je úzkým lem tekutiny s prosáknutím měkkých tkání do 5 mm. Rozsáhlejší nález, případně nález přetrvávající delší dobu po operaci (déle než rok), je suspektní z PVGI (Jorgensen et al., 1992).

Dalším vysoce prediktivním faktorem při CT vyšetření (po aplikaci jodové kontrastní látky intravenosně) je přítomnost postkontrastního enhancementu a jeho charakter (Špaček, 2009). Nacházíme lem na okrajích kolekce tekutiny v okolí protézy, který odpovídá pyogenní membráně. (Orton et al., 2000). Pseudoaneurysma v anastomoze se vyskytuje asi u 25% PVGI. U většiny nemocných s pseudoaneurysmatem se však nejedná o infekci umělé náhrady, tyto mívají podstatně delší časový interval od operace k manifestaci PSA než v případě jeho infekční etiologie. Pozornost je třeba věnovat souvisejícím nálezům, jako například přítomnost vertebrální osteomyelitis nebo hydronefrozy, která může souviset s PVGI ve 14-47 % (Wright et al., 1990). Přínosem CT vyšetření k odlišení časně infekce, kde většina metod selhává, je možnost aspirace tekutiny z okolí náhrady tenkou jehlou s následným mikrobiologickým vyšetřením materiálu.

### ***2.1.3 Diagnostika pomocí MRI***

Metoda disponuje podobnou senzitivitou/specificitou ohledně potvrzení infekce cévní náhrady, jako CT. Podobně jako u CT diagnostiky je i pomocí MRI obtížné odlišit časně pooperační reparativní změny od časných známek PVGI (Olofsson et al., 1988). V období prvního půl roku po operaci je signál okolních tkání změněn – na T1 snížen, na T2 s potlačením tuku nejprve zvýšen a poté klesá (Spartera et al., 1994). V nemocných s infekcí náhrady je charakteristickým nálezem nápadně zvýšená intenzita signálu v T2 vážených obrazech s potlačením signálu tuku v důsledku přítomnosti tekutiny a edému (Spartera et al., 1990). Obtížněji než na CT lze na MRI detekovat přítomnost bublinek plynu v okolí protézy, a naopak lépe lze hodnotit přítomnost, charakter a intenzitu postkontrastního enhancementu po nitrožilní aplikaci paramagnetické kontrastní látky (chelátu gadolinia). MRI jako vyšetřovací metoda u podezření na infekci protézy má své opodstatnění v případě přítomnosti kontraindikací podání jodové kontrastní látky intravenózně (CHRI, tyreotoxikóza, alergie) (Špaček, 2009).

## 4.2. Diagnostika infekce cévní protézy pomocí metod nukleární medicíny

Dostupné metody konvenční nukleární medicíny používají při diagnostice PVGI za pomoci radionuklidů zobrazení různých patofyziologických mechanismů zánětu v místě infekce (migrace leukocytů, vazba radiofarmak na laktoferrin, zvýšená perfúze a permeabilita endotelu). Je možno použít několik typů radiofarmak ( $^{67}\text{Ga}$  citrát, leukocyty značené pomocí  $^{111}\text{In}$ -oxinu,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, popř. antileukocytárních protilátek nebo jejich fragmentů) a jejich diagnostická přesnost je měnlivá, jak bude uvedeno níže v jednotlivých podkapitolách. Obecně lze říci, že uvedené metody nejsou vhodné ve velmi časném pooperačním období z důvodu rizika falešné pozitivivity akumulace radiofarmak v rámci pooperačních změn.

### 4.2.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO značené leukocyty

Počátkem devadesátých let Fiorani et al. uveřejnil práci týkající se detekce infekce protézy v aortoilické pozici pomocí  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO s velmi dobrými výsledky, kdy senzitivita a specificita metody v popisovaném souboru dosahovala 100 % a 94 %. Práce nasměrovala zejména nemocné s podezřením na nízcce virulentní infekci k vyšetřování pomocí metod nukleární medicíny (Fiorani et al., 1993). Metoda je do jisté míry komplementární k CT vyšetření a je vhodná k upřesnění CT nálezu při podezření na infekci. Metoda může být citlivější k detekci časně infekce než CT vyšetření (Orton et al., 2000). V práci Erba et al. dosáhla scintigrafie pomocí značených leukocytů v diagnostice VPGI senzitivity i specificity 100 % (Erba et al., 2014, Špaček, 2009).

Nevýhodou vyšetření je vyšší časová náročnost vyšetření pro pacienta (obvykle opakované obrazové snímání, včetně akvizice po 24 hodinách), nutnost manipulace s otevřenou krví, potřeba provedení procesu značení specializovanými pracovníky. Část těchto nevýhod odpadá, pokud jsou ke značení leukocytů použity protilátky nebo jejich fragmenty (komerčně dostupné např. jako Scintimmun, nebo LeukoScan). Jsou však nákladnější a ev. opakované podání protilátek je spojeno s rizikem rozvoje anafylaktické reakce. Přesnost vyšetření je srovnatelná s *in vitro* značením.

### 4.2.2. $^{111}\text{In}$ značené leukocyty

Hledání optimální metody k detekci infekce cévní protézy vedlo k evaluaci leukocytů značených pomocí  $^{111}\text{In}$ -oxinu v této indikaci (Lawrence et al., 1985, Noyez et al., 1986).

Problémem metody se ukázala především dosti vysoký výskyt falešně pozitivních nálezů, dosahující více než třetinu vyšetřených (Mark et al., 1985). Zajímavou práci uveřejnil Sedwitz (Sedwitz et al., 1987), kdy vyšetřil pacienty časně po operaci a následně s odstupem až jednoho roku, a abnormální vychytáváním v tříse pokračoval asi 4 měsíce po operaci, aniž by se u nemocných projevila infekce, zatímco v retroperitoneu nebyla detekce zvýšená. Nicméně diagnostická citlivost metody byla stanovena na 53 %, což není při současných možnostech ostatních metod dostatečné (Pinaquy et al., 2015). Nevýhodou metody je i vyšší cena, horší obrazová kvalita, vyšší radiační zátěž a opět nutnost manipulace s otevřenou krví specializovanými pracovníky. Z hlediska současných doporučení je ve většině indikací preferováno značení leukocytů pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  preparátů.

#### **4.2.3. Scintigrafie pomocí avidinu a $^{111}\text{In}$ -biotinu**

Jedná se o metodu náročnější časově, neboť je třeba dvou sezení s odstupem 24 hodin. Přesto principem je metoda dosti jednoduchá, spočívající v první době v podání avidinu – proteinu vychytávajícího se v místech zánětu, a o 24 hodin později  $^{111}\text{In}$  značeného biotinu, se kterým vytvoří komplex, s následným dvojím snímáním záření gamakamerou. Práce, zabývající se hodnocením této diagnostické metody ve vztahu k infekci cévní protézy, vycházely v odborných periodících v druhé polovině osmdesátých let a počátkem let devadesátých (Reilly et al., 1989, Lawrence et al. 1985, Špaček, 2009). Diagnostická citlivost metody se uvádí v rozmezí 60–80 %. V rutinní praxi tyto metody využívány nejsou.

#### **4.2.4. Scintigrafie pomocí $^{67}\text{Ga}$ -citrátu**

Causey v počátku osmdesátých let publikoval první sérii vyšetření 5 nemocných s jedním pozitivním záchytem PVGI pomocí galiové scintigrafie. Jednalo se o průkopnickou myšlenku doplnění CT nálezu funkčním vyšetřením (Causey et al., 1980). Následně Johnson vyšetřil 25 cévních protéz u 16 nemocných, kdy porovnal senzitivitu a specificitu CT a  $^{67}\text{Ga}$ -citrátu a obě vyšetření shledal jako do jisté míry komplementární (CT senzitivita/specificita pro VPGI 100 % / 72 %,  $^{67}\text{Ga}$ -citrát 78 % / 94 %). Na základě těchto výsledků bylo doporučeno jako komplementární metoda v případě nejednoznačného CT nálezu (Johnson et al., 1990). Velmi vysoká radiační zátěž, nezanedbatelná cena, dvou - až třídní interval mezi podáním  $^{67}\text{Ga}$ -citrátu a snímáním dat, a především nízká kvalita zobrazení díky nevhodným fyzikálním vlastnostem  $^{67}\text{Ga}$  spolu s vylučováním do střeva však činí tuto metodu v době FDG PET již



překonanou (Špaček, 2009). Některé možné kombinace funkčního a anatomického zobrazení (SPECT/CT +  $^{67}\text{Ga}$  nebo  $^{111}\text{In}$ ) mohou přinést dobrou diagnostickou citlivost i v současné době (Bar-Shalom et al., 2006), jejich nevýhody však převažují.

#### **4.2.5. FDG PET**

FDG PET má ve srovnání s předchozími metodami nukleární medicíny značné výhody. Je to především rychlost (výsledky obdržíme do dvou hodin), lepší prostorové rozlišení přinášející vyšší diagnostickou citlivost, než metody využívající pro snímání scintigrafickou kameru (Krupnick et al., 2003, Fukuchi et al., 2005). Současně PET ve srovnání se SPECT produkuje snímky vyšší kvality, s lepším kontrastem (Buroni et al., 2007).

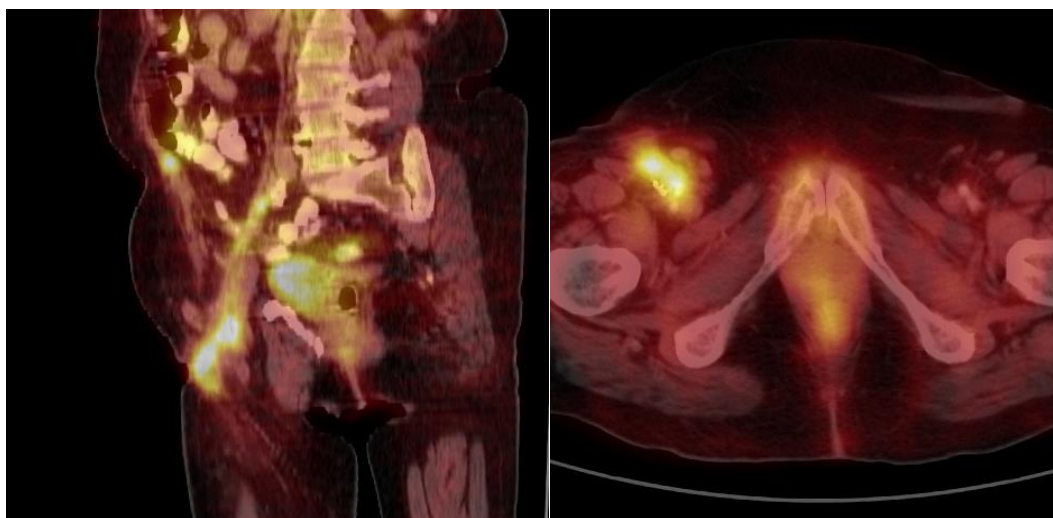
#### **4.2.6. Hybridní zobrazování**

V nedávné době došlo k mimořádnému rozvoji hybridních zobrazovacích metod, kombinujících dvě modalit v jednom přístroji. Příkladem je PET/CT, PET/MR a SPECT/CT. Tyto technologie umožňují kombinovat morfologická data s vysokým rozlišením z CT s informacemi metabolickými/funkčními získanými z PET nebo SPECT v rámci jednoho sezení a v jednom obrázku (Bleeker-Rover et al., 2008). Výsledkem je pak přesná anatomická lokalizace funkčních změn, zvýšení senzitivity i specificity v diagnostice infekčního procesu (Balink et al., 2007, Tegler et al., 2007, Štádlér et al., 2004).

Naše skupina publikovala výsledky PET/CT v indikaci nízké virulentní infekce cévní protézy v souboru 96 protéz implantovaných u 76 nemocných (Špaček et al., 2009). Analyzované parametry PET byly: vizuálně posouzené fokální a difúzní vychytávání FDG (negativní-mírný-intenzivní) v získaném obraze a poměrné hodnoty maximální intensity vychytávání FDG v oblasti cévní náhrady vztažené k referenční oblasti suparenální aorty. K posuzovaným CT parametrům patří transaxiální plocha infiltrátu, iritace ohraničení ložiska předpokládané infekce a přítomnost pseudoaneurysmatu.

Fokálně zvýšené vychytávání FDG v PET obraze a současně přítomnost iritace v okolí suspektního postižení cévní protézy na CT, se ukázaly být klíčovými diagnostickými příznaky. U žádných jiných parametrů, které jsme hodnotili, nebyl jejich pozitivní nález spojen s významným zvýšením pravděpodobnosti stanovení diagnózy. Pro použitou hybridní diagnostickou metodu jsme vypracovali reprodukovatelný systém vyhodnocení provedeného

vyšetření, kdy získáváme správný výsledek ve smyslu pozitivní/negativní nález s chybou < 5 % u více než 75 % provedených vyšetření u nemocných s klinicky nízcí virulentní infekcí cévní protézy (tj. intenzivní vychytávání FDG s iritací na CT nebo naopak). Navíc ve zbývajících čtvrtině nálezů, kterou dokážeme identifikovat, lze diagnózu určit s pravděpodobností 70–75 %. Práce byla široce přijata a v následujícím období se stala jedním z podkladů pro vytvoření AHA Scientific statement – Vascular Graft Infections, Mycotic aneurysms and Endovascular Infections 2016 (Wilson et al., 2016) i recentních doporučení ESVS (Chakfé et al., 2020).



*Obr.2. PET/CT pozitivní nález u nemocného s infekcí aorto-femorálního bypassu vpravo. (Obrázky z archivu autora).*

Tato hybridní metoda je využívána nejen pro diagnostiku nejednoznačných klinických a CT nálezů, ale i pro kontrolu léčby/aktivity onemocnění při graft zachovávajících výkonech (Špaček et al., 2010, Husmann et al., 2015).

Je třeba zmínit, že někteří autoři referují vyšší diagnostickou citlivost u pacientů s PVGI pomocí metody značených leukocytů (Puges et al., 2019), ale při bližším seznámení se skupinou vyšetřených pacientů je patrné, že v takových souborech nejsou zahrnuti pouze nemocní s nízcí virulentní infekcí a u části z nich byla antibiotická léčba zahájena před samotným vyšetřením. Jiná práce skupiny VASGRA potvrzuje vysokou diagnostickou citlivost PET/CT u PVGI, zavádí novou vizuální pěti stupňovou škálu hodnocení a zdůrazňuje nutnost porovnávání skupin za stejných podmínek, především nutnosti vyšetření před zahájením antibiotické léčby (Sah et al., 2015). Publikována byla i méně přesvědčivá data stran přesnosti FDG PET/CT v diagnostice infekcí cévních náhrad (Saleem et al., 2015, Berger et al., 2015) - při použití vizuální interpretace senzitivita 86 %, specifická 63 %, respektive při komplexním hodnocení senzitivita

77 %, specificita 89 %. Rozdíly oproti obvykle lepším publikovaným parametrům diagnostické přesnosti FDG PET/CT mohou být mimo jiné způsobeny interindividuální variabilitou v interpretaci konkrétních případů mezi hodnotiteli z různých pracovišť, jejich technickým vybavením a volbou zlatého standardu. Pracoviště autora používá při nejasném klinickém a CTA nálezu k vyloučení/potvrzení PVGI PET/CT jako vyšetření volby.

### **4.3. Potvrzení infekce cévní protézy metodami mikrobiologie a genetiky**

Cílem mikrobiologické diagnostiky je průkaz etiologického agens PVGI a jeho citlivosti k antibiotické léčbě. Samotná následující antibiotická léčba PVGI musí být dlouhodobá, v některých případech trvá měsíce až roky. Spolu s chirurgickou léčbou (drenáž, odstranění a náhrada infikované protézy) rozhoduje včasná a cílená ATB léčba o osudu nemocného (Goeau-Brissoniere et al., 2000). Od počátku je třeba léčbu řídit spolu s příslušným antibiotickým centrem nemocnice, aby byla empirická fáze, pokud možno, eliminována, a včasná identifikace skutečného etiologického agens vedla k efektivnímu postupu – tedy potvrzení diagnózy (FitzGerald et al., 2005), eliminaci neefektivní antibiotické politiky (vedoucí k nárůstu rezistentních kmenů) a především k volbě odpovídajícího léčebného postupu (Špaček et al., 2010) – kdy, jak bude uvedeno níže, průkaz některých virulentních a Gram-negativních kmenů může ovlivnit typ zvolené náhrady pro revaskularizaci.

#### **4.3.1. Strategie**

V mikrobiologické diagnostice není stanoven zlatý standard postupu využitelný pro PVGI. Vždy je třeba, v návaznosti na klinickou situaci, kombinovat různé technologické postupy i metody detekce agens. Vždy je třeba důsledně odlišit možnou kontaminaci. Stejně jako u klinických, radiologických nebo nukleárně-medicínských diagnostických technik i v mikrobiologii platí, že průkaz infekce nebývá obtížný u časných infekcí (*S. aureus*, G- agens apod.). Naopak u pozdních infekcí, zejm. v případech, kdy dochází k vytvoření bakteriálního biofilmu na protéze, výsledky získáváme obtížněji. Tehdy má pro výtěžnost vyšetření velký význam správný vzorek pro vyšetření, např. část protézy z ložiska infekce. Je nezbytná úzká spolupráce mezi chirurgem a mikrobiologem (FitzGerald et al., 2005, Špaček et al., 2012)

### **4.3.2. Hemokultivace**

Standardní doporučení pro odběr hemokultur jsou u nemocných s podezřením na PVGI rozšířena tak, že se provádí u každého, ne tedy pouze při známkách infekce krevního řečiště. Důvodem je možnost záchytu etiol. agens, i když celková výtěžnost není vysoká. Při známkách sepse, zejm. u časných infekcí způsobených *S. aureus*, enterokoky, *P. aeruginosa* apod., je pravděpodobnost záchytu vysoká (Goeau-Brissoniere et al., 2000, Kaebnick et al., 1987). Naopak pozdní infekce (nad 4 měsíce od primoimplantace) nebývají provázeny bakterémií, při vytvoření zejména extraluminálního biofilmu (Špaček et al., 2010).

### **4.3.3. Vyšetření cévní protězy a materiálu z jejího okolí**

Odběr tekutiny z okolí protězy (absces, periprotetický lem) je cennou metodou, kdy s pomocí navigace ultrasonografie nebo CT lze získat klinicky validní materiál pro stanovení etiologického agens pro kultivaci. Při odběru i transportu je třeba dbát na technickou validitu, tj. správná odběrová souprava a transportní teplota, spolu se správně vyplněnou žádankou na mikrobiologické vyšetření. Pozitivní výsledek lze opět pravděpodobněji očekávat u časně infekce. U pozdní infekce může být negativní, je třeba nenechat se svést na diagnostické scestí ani v případě, kdy nenalezneme bakteriální agens ani hnis – lem v okolí protězy nemusí mít nutně hnisavý charakter. Do základního spektra provedených vyšetření ze získaného materiálu patří barvení dle Grama a kultivace s pomnožením v tekutých médiích (aerobní i anaerobní), kultivace cílená na kvasinky a prodloužení kultivace na 3-5 dní (z důvodu pomalého růstu in-vitro u bakterií tvořících biofilm). Je opět třeba odlišit možnou kontaminaci, především u koaguláza-negativních stafylokoků, zjištěných na závěr prodloužené kultivace. Naopak primární patogeny bývají klinicky relevantní (Cunat et al., 1982, Padberg et al., 1992). Pokud se jedná o vyšetření z kožních pištělí, může být výsledek zavádějící vzhledem ke kontaminaci – takový odběr je třeba zřetelně označit (Goeau-Brissoniere et al., 2000, Vinard et al., 1992). Vyšetření explantované cévní protězy, resp. její části, kde je klinicky (peroperačně) infekce nejpravděpodobnější, je nejcennějším zdrojem informací, zejména v případě pozdní infekce. U takové se s výhodou v mikrobiologické laboratoři provede sonizace (Wengrovitz et al., 1991) v bujonu (UZ rozrušení bakteriálního biofilmu) a následně inokulace na kultivační media, včetně prodloužené kultivace (aerobní, anaerobní, kvasinky) (Bergamini et al., 1989). Následně mikrobiolog vyhodnotí počet CFU/1ml sonikátu (Tollefson et al., 1987). Všechny původce PVGI mikrobiologická laboratoř uchovává. Takový postup je výhodou např. u dlouhodobě

lěčených nemocných, umožňuje zhodnotit vývoj rezistence sledovaných kmenů apod. Odběr tkáně z podezřelého místa okolí infikované cévní náhrady je důležitým momentem, zvyšujícím pravděpodobnost úspěchu nalezení etiologického agens. Je třeba vyloučit místa podezřelá ze superinfekce (kontaminace) jako kožní píštěle apod. Po odebrání se vzorek homogenizuje a následná kultivace probíhá jako v předchozím případě (Vinard et al., 1992).

#### ***4.3.4. Molekulárně biologické metody***

Molekulárně biologické metody zaznamenaly v současné době velký rozvoj v klinické praxi. Základním požadavkem je nutnost vyhnout se odběru kontaminovaného materiálu. Standardem je takové vyšetření u nemocných s podezřením na infekční endokarditidu, v cévní chirurgii je též stále častější. Nevýhodou je nemožnost rychlého stanovení citlivosti k antibiotikům, probíhá tedy současná kompletní kultivace podle pravidel uvedených v předchozích odstavcích (Revest et al., 2015). Recentní práce považují kombinaci kultivačního vyšetření sonikátu a PCR za pravděpodobně nejlepší strategii mikrobiologického potvrzení PVGI (Puges et al., 2018, Kokosar et al., 2018), protože zejména u pozdních infekcí je v současné době až 45 % primárních kultivací negativních (Puges et al., 2018).

## 5. Léčba

Cílem léčby je odstranění infekce a zajištění dostatečné distální perfuze. Řada možností léčby infekce cévní protézy, a převážně omezené sestavy případů referovaných v odborné literatuře, vede k rozdílným výsledkům a nejednoznačným doporučeným postupům léčby. O to více je třeba léčbu individualizovat pro potřebu konkrétního pacienta. Je třeba mít na paměti, že i úspěšná léčba infekce cévní protézy může vést k významným komplikacím, které jsou pro nemocného horší než přirozený průběh základního onemocnění, které vedlo k primární implantaci náhrady (Back, 2010).

Obecně postupujeme, po stanovení diagnózy a etiologického agens, za současné adekvátní antibiotické a lokální chirurgické léčby, směrem k možnosti prosté explantace infikovaného graftu, nebo jeho zachování za určitých podmínek (viz dále), náhradě graftu in-situ (autologní žilou, čerstvým nebo kryoprezervovaným allograftem, xenograftem nebo speciální protézou ošetřenou antibiotiky nebo stříbrem) nebo explantaci a současně extraanatomické náhradě pro zajištění distální tepenné perfuze (Třeška et al. 2012, 2016, Krejčí et al. 2008, Čertík et al. 2004, Herman et al. 2009, Utíkal et al., 1999).

V principu platí, že léčbu řídí cévní chirurg s dostatečnou zkušeností v této oblasti. Je však vždy multidisciplinární, a do týmu pozveme kolegy se specializací v intenzivní péči, mikrobiologii, radiologii/ invazivní angiologii, nutričního specialistu, ve vybraných případech plastického chirurga.

Individuálně zaměřená léčba pro konkrétního nemocného při rozhodování o postupu bere do úvahy rozsah postižení protézy, mikrobiologický nález, klinické příznaky nemocného a jeho biologickou kondici – ve vztahu k uvažované náročnosti reoperace.

Platí, že pozdní infekce jsou způsobovány méně virulentními agens (*S. aureus*, *S. epidermidis* apod.), nicméně je obtížnější je lokálně eradikovat a vyžadují spíše radikální odstranění náhrady. Časně infekce jsou častěji spojené se související ranou infekcí, jsou virulentní a při úvaze o semikonzervativní, resp. graft zachovávající léčbě, lze postupovat s úspěchem, zejména při infrainguinální (resp. extrakavitární) lokalizaci náhrady. Naopak intrakavitární infekce je při nepoznaném rozvoji pseudoaneurysmatu v anastomoze smrtelnou komplikací, je to jeden z důvodů pro radikální řešení u tohoto typu onemocnění.

Délka antibiotické léčby se liší v jednotlivých konkrétních situacích, obecně však platí, že aby

byla účinná, nemá být krátká. Například léčba extrakavitární infekce Samson II má trvat 2-4 týdny. V případě infekce v aorto-ilické lokalizaci má trvat 6 týdnů, individuálně může být prodloužena až na 6 měsíců. V případě endovaskulární léčby infekční aortitis může trvat i déle, někdy doživotně.

### **5.1. Konzervativní léčba**

Lokální ošetření místa infekce zahrnuje opakované nekrektomie v odstupu několika málo dní, použití lokálních cytotoxických irigací (Peroxid/Betadine), antibiotickou léčbu, krytí svalovým nebo omentálním lalokem, VAC atd. Takový postup je opodstatněný při postižení Samson I a II stadia, též ve většině případů infekce autologního materiálu, pokud není etiologickým agens *P. aeruginosa* nebo některé gram-negativní bakterie, jako *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* nebo *E. coli*. Příčinou jejich virulence je produkce lytických enzymů, které poškozují cévní stěnu autologních i allogenních štěpů – obecně biologických řešení, a nezbyvá než takovou část rekonstrukce vytnout a nahradit.

Konzervativně též postupuje u nemocných, kdy by byla jinak indikována radikální operace, v případech, kdy operační riziko pacienta převyšuje jeho možný prospěch z radikálního řešení. Je však třeba mít na paměti, že takový postup sám o sobě přináší nemocnému riziko, a je třeba individuálně posoudit, zda převýší případné riziko chirurgického řešení (Saleem et al., 2010, Lawrence et al, 2011).

### **5.2. Léčba infekce cévní protézy pomocí podtlakové terapie**

Jinou možností v indikovaných případech je postup léčby s pomocí podtlakové drenáže, který v předchozích letech byl zcela neobvyklý. Určitá skepse vycházela z předpokladu, že infikovaná umělá cévní náhrada má být radikálně odstraněna, protože léčba infekce cévní náhrady nemůže být jinak úspěšná. Druhým úskalím byla představa, že použití podtlakové drenáže v souvislosti s cévou, nebo dokonce anastomózou tepenné náhrady, je nepřijatelné. Ukázalo se však, že za určitých okolností taková léčba je možná a je i úspěšná. Jedná se zejména o časné hluboké infekce v třísele, kdy není postižena celá protéza a cílem léčby je zachování tepenné náhrady (Thorbjørnsen et al., 2016). Standardně se, po předchozí nekrektomii rány, používá podtlak 75 torrů, tedy významně nižší, než například při léčbě hlubokých infekcí sternotomické rány (Berger et al., 2012, Acosta et al., 2012). Je však třeba mít na paměti možné komplikace, které z takového postupu mohou vyplývat, jako je tepenné krvácení – je tedy jasné,

že takový postup lze použít pouze za trvalé dostupnosti cévního chirurga, který je schopen správně komplikace vyřešit (Krejčí et al., 2015). I u stadií Szilagyí III však zkušenosti vedou k určité změně názoru a širší indikaci tohoto postupu, zejména u polymorbidních nemocných, s výhledem dobrých výsledků ve smyslu „reinfekce“ ve středně dobém horizontu (Mayer et al., 2011). V oblasti hrudní aorty, ve vybraných případech, je metoda v současné době určitou nadějí, vzhledem k riziku, které plyne z radikální chirurgické léčby v této oblasti, s nutností použití mimotělního oběhu a často i hypotermie (Suzuki et al., 2015, Saiki et al., 2008).

### **5.3. Prostá explantace infikované rekonstrukce, ev. spojená s rekonstrukcí nativního řečiště**

Obecně lze říci, že vhodným kandidátem pro prostou explantaci infikované náhrady jsou vybraní nemocní, kteří před primární operací klaudikovali (zejm. v případech časných infekcí), nebo mají v době přijetí infikovaný graft současně uzavřený. Lze se s dobrou pravděpodobností úspěchu rozhodnout i peroperačně, a to za pomoci měření pulsních pedálních tlaků pomocí Dopplerovského vyšetření. Pokud jsou distální tlaky vyšší než 40 torrů po uzavření bypassu, lze v takovém případě odstranit bypass bez náhrady. Předoperační CTAG nám umožní naplánovat případný endovaskulární revaskularizační výkon nebo rekonstrukci nativního tepenného řečiště (Chlupáč et al. 2018).

### **5.4. Použití svalových laloků**

Použití svalových laloků (m. sartorius, m. rectus femoris, m. gracilis) u nemocných s hlubokou infekcí v třísele je efektivní metodou z hlediska léčby dané infekční komplikace i z hlediska možnosti zachování průchodné rekonstrukce (Wübbeke et al., 2019). Nejčastěji je pro tuto techniku využíván m. sartorius – který uvolníme laterálně od cévního svazku, uvolněn od úponu na spina iliaca, a rotován mediálně k překrytí defektu. V případě m. gracilis chirurgové využívají skutečnost, že jeho distální třetina je v podstatě úponem a distální polovina nemá výživu z aa. perforantes – je tedy možno ho uvolnit a danou část umístit do defektu v třísele, aniž by se protahoval skrze m. adductor longus (který je uvolněn a mobilizován z obou stran). Zhojení je referováno až v 85 % případů (Ali et al., 2016) – nicméně v konkrétní studii měla většina nemocných implantovaný autologní štěp. Jinou možností, která má výhodu v primární sterilitě odebraného svalu, je lalokový přenos s cévní stopkou. Pracoviště autora využívá



převážně možnosti rotace m. sartorius k překrytí rozsáhlejších defektů v třísele, spolu s přechodnou léčbou pomocí podtlakové drenáže (VAC).

### **5.5. Radikální chirurgické řešení infekce cévní protézy v aorto-ilické oblasti: principy léčby**

Použití jednotlivých řešení při léčbě infekce cévní protézy v aorto-ilické pozici vychází často z preference chirurga, zkušenosti pracoviště a dostupnosti jednotlivých typů náhrad a především situace, ve které se nemocný nachází (biologický stav, virulence infekce, typ infekčního postižení ve smyslu Samsonovy klasifikace). Je však možné stanovit určitá kritéria, která pro v konkrétních situacích přináší lepší výsledky a kde literární data jsou našemu rozhodnutí oporou.

Chirurgické ošetření začíná vždy evakuací a drenáží abscesů v den přijetí, a teprve s odstupem definitivním řešením. Dočasná proplachová laváž, lokální použití antibiotik, případně VAC systému, jsou mnohdy po určitou dobu léčby nezbytné.

Zachování cévní náhrady je racionální ve stadiu Samson I. a II., kdy je třeba případnou lokální chirurgickou léčbu zajistit cílenou antibiotickou léčbou po dobu 2-4 týdnů. Ve stadiu Samson II. a III. je obvykle lokální péče doprovázena cílenou antibiotickou léčbou po dobu 4-6 týdnů. Z hlediska doporučeného chirurgického postupu ve stadiu Samson III. a IV. není k dispozici dostatečně silná evidence (viz dále). Ve stadiu III. je podstatné, zda se jedná o časnou infekci, kde je snaha o zachování náhrady úspěšnější. Při pozdní infekci je na zvážení in-situ náhrada. Při situaci, kdy infekce přestoupí i na oblast anastomózy (Samson IV. a V.), je velmi důležitým ukazatelem (ostatně jako vždy) výsledek kultivace etiologického agens – multirezistentní virulentní mikroorganismy, taková situace vede k volbě preferenčně extra-anatomického řešení. Je to z důvodu přítomnosti tzv. lytických schopností (enzymatické vybavy) virulentních bakteriálních agens (*Pseudomonas aeruginosa* nebo některé gram-negativní bakterie, jako *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* nebo kmeny *E. coli*), které poškozují cévní stěnu autologních i allogenních štěpů (obecně biologických řešení).

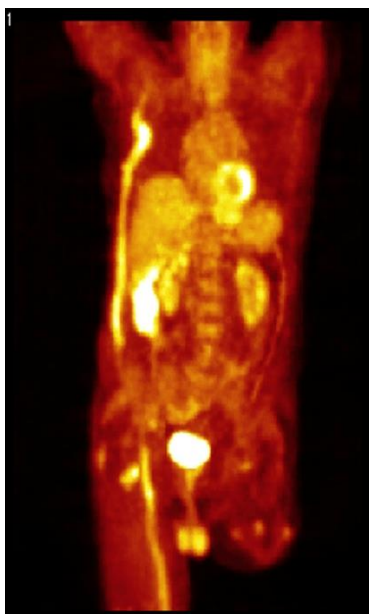
V ostatních případech je metodou volby *in-situ* náhrada, podle konkrétní situace jednou z níže popsaných technik. Obdobně je třeba uvažovat při protézo-enterických nebo primárních aorto-enterických píštělích.

Z pohledu medicíny založené na důkazech lze shrnout – i na základě doporučení AHA (Wilson et al., 2016) poskytujících určitou oporu pro rozhodování (třída IIa, úroveň důkazů B) - u

nemocných, kteří mají infekci cévní náhrady v aorto-ilické pozici bez/s přítomnosti protézo-enterické píštěle provést *in-situ* rekonstrukci (pomocí NAIS, tepenného allograftu, nebo rifampicinem nebo stříbrem ošetřené protézy). V případě infekce zvláště virulentními mikroorganismy (*MRSA*, *Ps. aeruginosa*, multirezistentní mikroorganismy) potom extra-anatomickou revaskularizaci s následnou explantací infikované protézy (třída IIb, úroveň důkazů C), případně rekonstrukci *in-situ*.

### 5.5.1. Extra-anatomické rekonstrukce

Za zlatý standard ve stadiu III. a IV. byla považována extra-anatomická rekonstrukce, zejména v případě přítomnosti aorto/protézo – enterické komunikace (Utíkal et al., 1999). Její načasování u těchto nejtěžších pacientů je důležitým momentem léčby (Reilly et al. 1987), kdy explantace infikované rekonstrukce je provedena 1 až 2 dny po založení extraanatomického axillo-bifemorálního bypassu. Tuzemští autoři spíše preferují jednodobý postup u připraveného pacienta. Obecným rizikem extraanatomického řešení je vyšší četnost reinfekce rekonstrukce (až 20 %), omezená dlouhodobá průchodnost (zejm. v případě nutnosti založení distální anastomozy k a. poplitea) – z toho rezultující vysoká četnost následných amputací, nutnost antikoagulace a nezanedbatelné riziko ruptury aortálního pahýlu (8-20%).



Obr. 3. Reinfekce extra-anatomické rekonstrukce – axillo-femoro-popliteální bypass – FDG-PET/CT. (Obrázek z archivu autora)

Technicky je třeba dbát na důslednou autologní rekonstrukci míst předchozích anastomóz, které zaručí retrográdní průtok a zabrání ischemii pánevní oblasti (kolon, neurologické léze apod.). Individuální situace může vyžadovat implantaci pouze jednostranného axilo-femorálního

bypassu a revaskularizace druhostranné končetiny pomocí protézo-femorální crossover bypassu např. za použití safeny nebo hluboké žíly.

### 5.5.2. NAIS (*Neo-aortoiliac system reconstruction*)

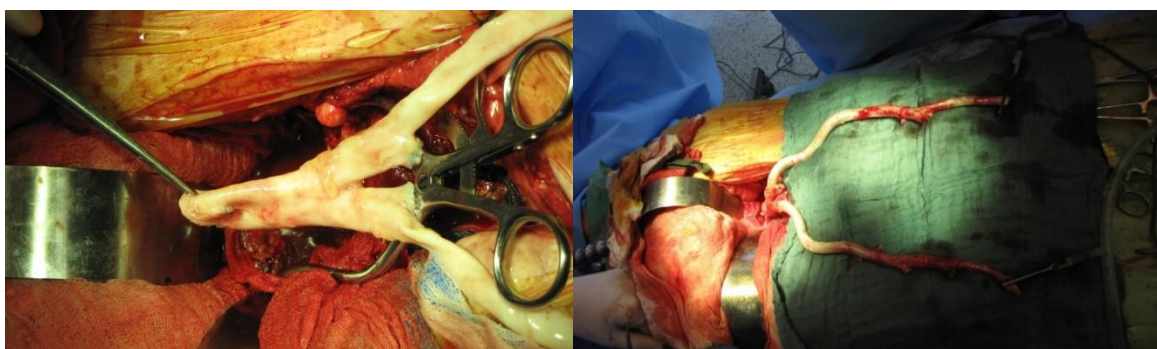
Vytvoření nového aorto-ilického cévního systému za pomoci femorálních žil (vv. fem. superficiales) je atraktivním způsobem řešení infekce cévní protézy v této lokalizaci. Z hlediska sledovaných parametrů – rizika reinfekce (0-6%) a dlouhodobé průchodnosti – se bezpochyby jedná o nejlepší řešení a jako takové má oporu i v aktuálních doporučených postupech ESVS (Chakfé et al., 2020). Poprvé tento postup popsal Clagett se spoluautory. Postup není doporučován v přítomnosti aorto/protézo-enterické píštěle a při nálezu gram-negativních a virulentních etiologických agens VGI. Je třeba též zvážit možný profit nemocného a riziko výkonu u biologicky starších pacientů a nemocných v těžkém celkovém stavu, pro které je delší operační čas nepřiměřeným rizikem.

Technicky je třeba dbát na dodržení správného postupu z hlediska předoperačního sonografického zobrazení hlubokého (průměr minimálně nad 6mm) a povrchního žilního systému včetně dostatečné hluboké stehenní žíly, šetrného operačního přístupu, dvojité ligace žilních větví, adekvátní drenáže odběrových loží, profylaktické antikoagulační/následné antiagregační léčby, kompresní pooperační léčby a sledování možného vzniku žilního kompartment syndromu, byť se jedná o vzácnou komplikaci (Clagett et al., 1997). Odebrané žíly se používají většinou non-reverzně, je třeba odstranit žilní chlopně při everzi žíly (Budtz-Lilly et al., 2014). Centrální anastomoza může být posílena za použití podložky z fasciae latae (Heinola et al., 2016) – zejména v případech předchozí náhrady AAA, kdy je problematický krátký krček aorty. Pracoviště autora používá v uvedených případech bovinní perikard, který lze s výhodou použít i k překrytí náhrady v místech s nedostatečným peritoneálním krytím (oblast centrální anastomózy, oblast odstupů ramének apod.).

Velmi dobré zkušenosti jak časně, tak dlouhodobě potvrzují i tuzemští autoři na souboru přesahujícím 60 operovaných (Staffa et al., 2007-2017) s nízkou celkovou 30denní mortalitou (6.4 %), nízkou četností nutnosti pooperační amputace končetiny (8 %), časným (1.6 %) a pozdním uzávěrem rekonstrukce (1.6 %), které potvrzují autologní řešení jako nejvýhodnější z hlediska dlouhodobé průchodnosti rekonstrukce.

### 5.5.3. Tepenné allografty

Použití tepenných allograftů v cévní chirurgii předcházelo historicky éře protetických náhrad. K jejich renesanci došlo v souvislosti s nutností řešení infekce cévní protézy. Za přelomovou práci, díky které zejména v anglosaském světě došlo k nárůstu oblíbenosti tohoto typu biologického řešení – zejména tedy použití kryoprezervovaných tepenných štěpů, je považována práce Edouarda Kieffera (Kieffer et al., 2004), ve které shrnuje 14leté zkušenosti svého týmu u 179 nemocných, u kterých řešil infekční komplikaci umělé cévní náhrady transplantací cévního štěpu. Porovnává soubor „fresh“ vs. „kryo“ štěpů, s výsledky favorizující „kryo“, zejména s ohledem na závažné časně a pozdní ruptury, které v tomto souboru nastaly převážně u čerstvých štěpů. Stejně tak i další komplikace spojené s allogenním štěpem (dilatace, aneuryzma, stenózy, trombózy) se predominantně vyskytovaly v souboru „fresh“ štěpů. Je však třeba říci, že většina závažných komplikací nastala u nemocných s protézo-enterickou píštělí a především, že doba skladování „fresh“ štěpů byla 2-37 dní (průměrně 13 dní!). Takto dlouhé skladování v nadnulové teplotě je v dnešní době nepředstavitelné. Kieffer v diskusi vyjmenovává pět základních důvodů, které ho k tomuto postupu vedou, které se dle názoru autora do dnešních dnů nezměnily – jsou to vysoká četnost reinfekcí a uzávěrů při řešení PVGI pomocí extra-anatomické rekonstrukce, malá možnost řešení pomocí rekonstrukce původních tepenného řečiště, doba operace při řešení pomocí NAIS, vysoké riziko reinfekce při použití ošetřených protéz pro in-situ náhradu, a jako výhoda naopak vysoká rezistence vůči reinfekci u allogenních štěpů potvrzená i experimentálně.



Obr. 4. Připravený čerstvý tepenný allotransplantát před našitím centrální anastomozy (A), po jejím našití k opravě ramének štěpu před jeho protažením retroperitoneálně do třísel (B). (Foto: archiv autora).

Kieffer si byl dobře vědom možných komplikací použití allograftů, proto iniciálně toto řešení považoval za přechodné – most k protetické re-náhradě po zvládnutí infekce. Vzhledem k dosaženým výsledkům však k tomuto původnímu plánu indikoval jen několik nemocných.

Dobře si uvědomoval i rizika spojená se vznikem mikrofraktur v rámci technologického procesu kryoprezervace (který tehdy shledával daleký ideálnímu stavu) a následného rozmrazení, v mnoha ohledech jsou tedy jeho myšlenky aktuální i po více než 15 letech. Použití kryoprezervovaných allograftů je časté především v USA a v Německu, kde jsou tyto štěpy komerčně dostupné. Udávané riziko reinfekce je nízké (0-7 %). Nevýhodou je však, jak již bylo zmíněno, riziko degenerace (aneurysma, dilatace, ruptura), které dosahuje až 21 % s nutností reintervence asi u poloviny nemocných v rámci 5letého sledování (Chakfé et al., 2020).

#### *5.5.3.1. Dostupnost allogenních cévních štěpů v ČR*

Projekt kryoprezervovaných cévních allograftů v ČR byl před svým zahájením v klinické praxi validován tkáňovým zařízením ve spolupráci s cévními chirurgy, pod dohledem Státního ústavu pro kontrolu léčiv, vzhledem k tomu, že se jednalo o použití nové technologie v klinické praxi v ČR. Předchozí ojedinělé použití kryoprezervovaných cévních štěpů v ČR bylo provedeno odlišným technologickým postupem. První validační klinická zkouška v rámci navrženého protokolu (odběr, kryoprezervace, rozmrazení, implantace) proběhla v r. 2011 na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie VFN a 1.LF UK ve spolupráci s Klinikou transplantační chirurgie IKEM a Tkáňovou ústřednou FN Hradec Králové (Špaček et al., 2019), druhá krátce poté, a pacienti byli následně dva roky sledováni (Obr. 2). V letech 2013/2014 byl projekt zahájen multicentricky, pod vedením „Pracovní skupiny pro cévní náhrady a allotransplantace“ České společnosti kardiovaskulární chirurgie (ČSKVCH), ve spolupráci s participujícími Transplantačními centry a tzv. Vaskulárními transplantačními centry (Špaček et al., 2018). Tato centra byla postupně akreditována SUKLeM jako odběrová zařízení TÚ FNHK pro odběr štěpů pro kryoprezervaci v rámci multiorgánových odběrů, a současně, na základě mezinemocniční smlouvy, jsou oprávněna pro své nemocné, zařazené na WL, získávat podle dohodnutých pravidel kryoprezervované cévní štěpy. Jedná se o neziskový projekt, založený na spolupráci TC, VTC a TÚ FNHK, s určitou mírou solidarity, kdy se na odběrech podílí všechna implantující pracoviště. Tímto postupem je též zajištěna alokace štěpů do terciárních center v oboru cévní chirurgie, která disponují dostatečnou zkušeností s těmito náročnými operacemi a jsou schopna pacienty následně sledovat a řešit možné komplikace v nepřetržitém provozu. Klinický protokol kryoprezervovaných cévních štěpů, který aktuálně používáme v ČR, je maximálně šetrný a nabízí nemocným tuto alternativu léčby ve vysoké kvalitě.

Zásadním momentem, kromě samotného zpracování v Tkáňové ústředně, kde projekt odborně zastřešuje MUDr. Pavel Měřička, Ph.D., je možnost odběru těchto štěpů v rámci multiorgánových odběrů – ve spolupráci s příslušnými Transplantačními centry. Tento postup zajišťuje krátkou dobu studené ischemie a je velmi podstatný i v dalších ohledech. Současně je zásadní, že Koordinační středisko transplantací vede čekací listinu pro „fresh“ i „kryo“ cévní štěpy a zastřešuje transparentní politiku alokace štěpů na národní úrovni, podle stanovených kritérií urgency. Jak autoři recentně prokázali, i po 5letém skladování cévních štěpů při  $-190^{\circ}\text{C}$  většina buněk žilních štěpů je vitálních a ve výživovém mediu dále aktivují svůj metabolismus v dalších dnech po rozmrazení, při zachované struktuře cévní stěny (Měřička et al., 2019, Špaček et al., 2019).



*Obr. 5. Tepenný štěp (bifurkace břišní aorty s pánevními a femorálními tepnami) a obě safěny odebrané pro kryoprezervaci v rámci multiorgánového odběru od jednoho dárce. (Foto: archiv autora).*

Organizačně obdobným způsobem se odebírají i čerstvé cévní štěpy pro transplantaci, kdy užití „fresh“ nebo „kryo“ cévy je věcí preference chirurga a aktuální dostupnosti – tradičně některá centra v ČR preferují čerstvé štěpy, jiná spíše kryoprezervované. Transplantace cévních štěpů v režimu „fresh“ má v ČR delší tradici, zejména díky zkušenosti IKEM (Adamec et al., 2011, Matia et al., 2010). Značný rozdíl je ale legislativní, protože čerstvé cévní štěpy do 48 hodin od odběru jsou v ČR vedeny v režimu orgánů, a tedy podléhají zákonu v tomto smyslu, cévy odebrané pro kryoprezervaci jsou považované za tkáň, kdy zákonné podmínky dozorované SUKLEM jsou z části odlišné (Špaček et al., 2018). Vysoká profesionalita zúčastněných (transplantačních koordinátorek, sálových sester, chirurgů, anesteziologů, tkáňových bankéřů a dalších) umožňuje úspěšné fungování tohoto programu, a všem za to patří dík. Jak je uvedeno

níže, celkový počet provedených transplantací cévních štěpů v ČR se pohybuje v posledních letech mezi 40-60 ročně, kdy použitých kryoprezervovaných štěpů je necelá polovina.



*Obr.6. Postup ošetření štěpu v Tkáňové ústředně FNHK, v rámci supersterilního prostředí (A), uložení do sterilního vaku s kryoprotektivním roztokem (B), vložení kazety s vakem do programovatelného zmrazovacího zařízení (C) uložení štěpů v parách tekutého dusíku (D). (Foto laskavě poskytl MUDr. P. Měřička, Ph.D.).*

Stran anatomické skladby a rozměrů štěpů se v rámci multiorgánových odběrů odebírají především bifurkace břišní aorty (spolu s pánevními tepnami až po AFS oboustranně 10 cm za větvení a. profunda femoris), dále jednostranné pánevní tepny včetně celé AFS ke kolenní štěrbině, kvalitní VSM v celém rozsahu (kdy proximální konec je označen ponecháním části femorální žíly v oblasti junkce).



*Obr.7. Validace prvního tepenného kryoprezervovaného štěpu po jeho rozmrazení na operačním sále II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie I.LF UK a VFN v Praze – v popředí prof. Adamec, prof. Lindner, doc. Matia, MUDr. Hrubý. (Foto autor).*

#### *5.5.3.2. Indikační kritéria, kritéria urgencye*

Alokace cévních štěpů je zajištěna na národní úrovni, v souladu s platnou legislativou. Koordinační středisko transplantací vede čekací listinu nemocných indikovaných k transplantaci cévního štěpu. Alokace probíhá dle kritéria urgencye a kritéria data zařazení nemocného na čekací listinu. Při shodné urgenci rozhoduje datum zařazení. Při zařazení nemocného na čekací listinu je nutno specifikovat typ požadovaného štěpu (tepna, safena, délka apod.). Koordinační středisko transplantací vede dvě čekací listiny, a to WL pro nemocné indikované k implantaci čerstvého cévního štěpu (tzv. „fresh“) a WL pro nemocné indikované k implantaci kryoprezervovaného cévního štěpu. Kritéria urgencye jsou v obou skupinách stejná. Z hlediska přednosti odběru štěpu jako čerstvého či pro kryoprezervaci v rámci multiorganového odběru, má přednost odběr čerstvého štěpu. Urgenci se rozumí 3 kategorie:

- 1) Urgentní – život zachraňující
  - a) Krvácení z anastomózy v recentní anamnéze (virulentní infekce cévní protézy)
  - b) Defekt měkkých tkání nad anastomózou/protéza prominuje ranou
  - c) Infekce cévní protézy – pacient s celkovou odpovědí a/nebo na ATB léčbě



- 2) Urgentní – končetinu zachraňující
  - a) Kritická končetinová ischémie – klidové bolesti
  - b) Kritická končetinová ischémie – trofický defekt
- 3) Normální – ostatní diagnózy
  - a) Infekce cévní protézy nízce virulentní
  - b) Chronický ischemický defekt dolní končetiny
  - c) Infekce AV spojky

#### 5.5.3.3. *Technická specifika*

S narůstající zkušeností s použitím čerstvých i kryoprezervovaných allograftů byly definovány chirurgické postupy, které jsou spojené s nižším rizikem komplikací jako pseudoaneurysma, infekce štěpu, ruptura, krvácení a podobně. Tyto postupy zahrnují na jedné straně správné technologické zpracování štěpů z hlediska kryoprezervace a rozmrazení, z hlediska technického ošetření štěpu a zásad operace potom důsledný debridement infikovaných tkání, nutnost prošití odstupů větví štěpu Prolenem (nikoli podvazování nebo dokonce použití metalických klipů), nutnost dostatečné délky štěpu k zabránění vzniku napětí v anastomóze a důsledné drenáže v okolí allograftu (Lejay et al., 2017, Touma et al., 2014, Kiefer et al., 2004). Je vhodné rekonstrukci v břišní dutině doplnit omentoplastikou, zejm. v oblasti anastomóz a jako krytí štěpu.



Obr. 8. Ošetření bifurkačního allograftu před jeho implantací. (Foto autor)



Obr. 9. První implantovaný tepenný kryoprezervovaný allotransplantát v rámci uvedeného programu (atypický ilico-femorální bypass z a.il.int. na a.prof.fem.) – kontrolní CTAG v rámci sledování pacientky. (Obrázek z archivu autora).

#### 5.5.3.4. Imunosupresivní léčba po transplantaci cévního allogenního štěpu

Allotransplantace cévních štěpů obecně přináší komplikace, které zahrnují pseudoaneurysmata, aneurysmata, ruptury, akcelerovanou degeneraci, stenózy a trombotické uzávěry takových bypassů. Komplikace spojené se štěpem nejsou vzácné, v různých sestavách postihují významnou část nemocných – až 30 % při dlouhodobém sledování, podle použité metodiky vyhodnocení (Minga Lowampa et al., 2016, Lejay et al., 2017). Jedním z nepochybných důvodů vzniku těchto komplikací je rejekce štěpu. Dodržování shody v ABO systému není dostatečnou prevencí rejekce (Della Schiava et al., 2016), nicméně alokace dle HLA shody není v současné době u cévních štěpů standardně používána, až na ojedinělé výjimky (Gómez-Caro et al., 2008). Z obecného pohledu se doposud pouze několik autorů zabývá klinickým výzkumem použití imunosupresivní léčby po cévních allotransplantacích v indikaci infekce cévní protězy, ale tyto práce popisují významně nižší výskyt komplikací v případě použití imunosupresivní léčby (Mirelli et al., 1999, 2005, Pupka et al. 2011). Používané protokoly imunosupresivní léčby se liší (Špunda et al., 2016), je tedy velmi obtížné zobecnit tuto problematiku do formy doporučeného postupu. Platí však, že doposud nejrozsáhlejší klinická zkušenost existuje s použitím Cyklosporinu A v této indikaci (Šebesta et al., 2011, Pupka et al., 2011).

V ČR byl na základě dlouhodobých klinických zkušeností IKEM doporučen low dose IS protokol s použitím Tacrolimu (Matia et al., 2010, Adamec et al., 2011), který je indikován pro nemocné po transplantaci čerstvého štěpu (tepenného i žilního), a nahradil na většině pracovišť dříve používaný Cyklosporin A (Špaček et al., 2018). Protokol doporučuje u nemocných operovaných pro CLI začít podávat IS 1. pooperační den, při PVGI (resp. u nemocných na ATB léčbě) až 7. pooperační den. Cílová hladina Tacrolimu je 4-7 ng/ml. Hladina IS a renálních parametrů je po dosažení této hladiny monitorována v tříměsíčních intervalech a po dvou letech ev. snížena, nejsou-li známky rejekce (na 0.5mg/denně). Tento názor podpořila zkušenost autorů s kombinovanými transplantacemi ledvin a tepenných štěpů (Matia et al., 2006, 2008), následně zkušenost s použitím tohoto protokolu u nemocných po transplantaci tepenných i žilních allograftů a jejich dlouhodobými výsledky (Matia et al., 2010, Adamec et al., 2011). S určitou výhradou byl tento protokol doporučen i pro použití u nemocných po transplantaci kryoprezervovaného štěpu. Vzhledem k experimentálně získaným poznatkům o nižší imunogenicitě u kryoprezervovaných tepenných allograftů v experimentu (Špunda et al., 2018, Hrubý et al., 2020), však v současné době pracoviště autora testuje protilátkami zprostředkovanou rejekci u nemocných, kteří IS neužívají (většinou z důvodu non-compliance), s porovnáním těchto parametrů u nemocných, kteří dodržují doporučenou hladinu low-dose IS léčby, současně s klinickým sledováním nemocných.



*Obr. 10. Kryoprezervovaný tepenný allograft – stav po nařítí centrální anastomozy, ošetření zdrojů krvácení před protažením ramének retroperitoneálně do třísel. Vytvořená neobifurkace aorty za pomoci a. iliaca com. (centrální anastomozu) a nařítí femorální tepny stejného dárce end-to end na pahýl a. iliaca int. (pravé raménko). (Obrázek z archivu autora)*

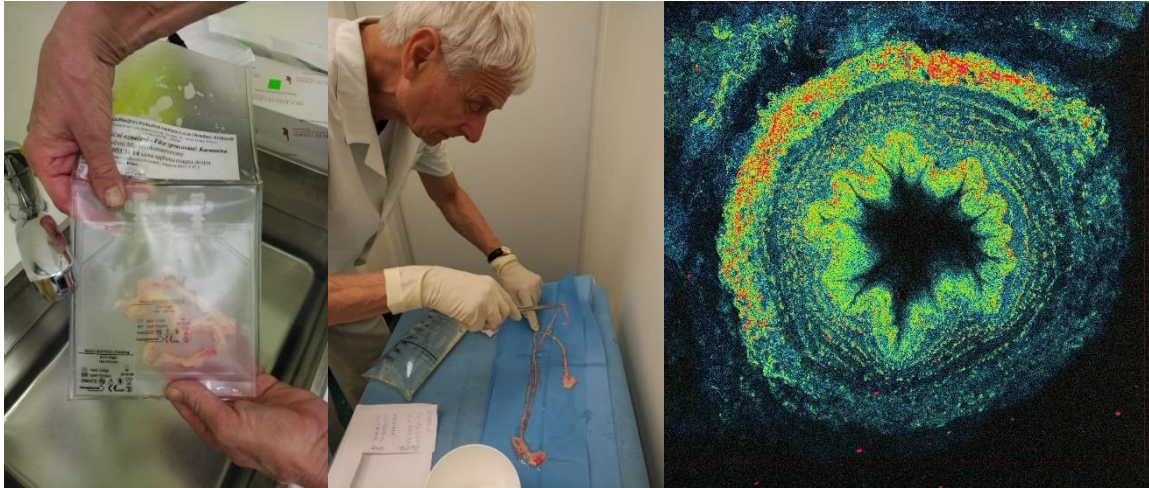
V USA není větší částí autorů doporučena IS léčba v nízké dávce k prevenci rejekce štěpu, důvodem tohoto postupu je obava z posílení agens infekce protézy (Wilson et al., 2016). Odložené podání IS, tak, jak je v ČR používáno, není jinde v literatuře zmiňováno.

#### **5.5.4. Experimentální východiska**

##### *5.5.4.1. Rozmrazovací protokol*

Technologie používaná pro odběr, kryoprezervaci, skladování a následné rozmrazení kryoprezervovaných allogenních štěpů má vliv na jejich vlastnosti, nejen fyzikální, ale i imunologické.

Klinicky užívané rozmrazovací protokoly se pro cévní a chlopenní allografty v praxi v jednotlivých zemích liší. Morfologickou charakteristiku rozmrazených štěpů v závislosti na použití rozmrazovacím protokolu ověřila naše skupina na tepenných homograftech ascendentní aorty (Novotný et al., 2017) – kdy dr. Novotný prokázal, že pomalý způsob rozmrazování při pokojové teplotě vedl k menšímu strukturálnímu poškození cévní stěny ve srovnání se vzorky rozmrazenými ve vodní lázni rychle. Následně jsme pokus provedli s použitím humánních safén, kdy se za daných podmínek neprokázal negativní vliv rychlého rozmrazení na morfologii stěny safeny (Špaček et al., 2019). Důvodem je pravděpodobně odlišnost v histologické stavbě, ale nelze vyloučit ani odlišnou technologii zpracování cévních štěpů před kryoprezervací, která je v ČR dána historicky – zpracování chlopenních homograftů zajišťuje na národní úrovni Tkáňová banka FN Motol, zpracování a uchování cévních štěpů potom Tkáňová ústředna FN Hradec Králové. Technologicky se postupy používané oběma tkáňovými bankami liší, proto bude třeba v blízké budoucnosti ověřit a doporučit vhodný rozmrazovací protokol pro „cévní“ tepenné štěpy. Nicméně literární údaje preferují jako šetrnější pomalý rozmrazovací protokol a takový je doporučen a používán pro cévní allotransplantace i v ČR.

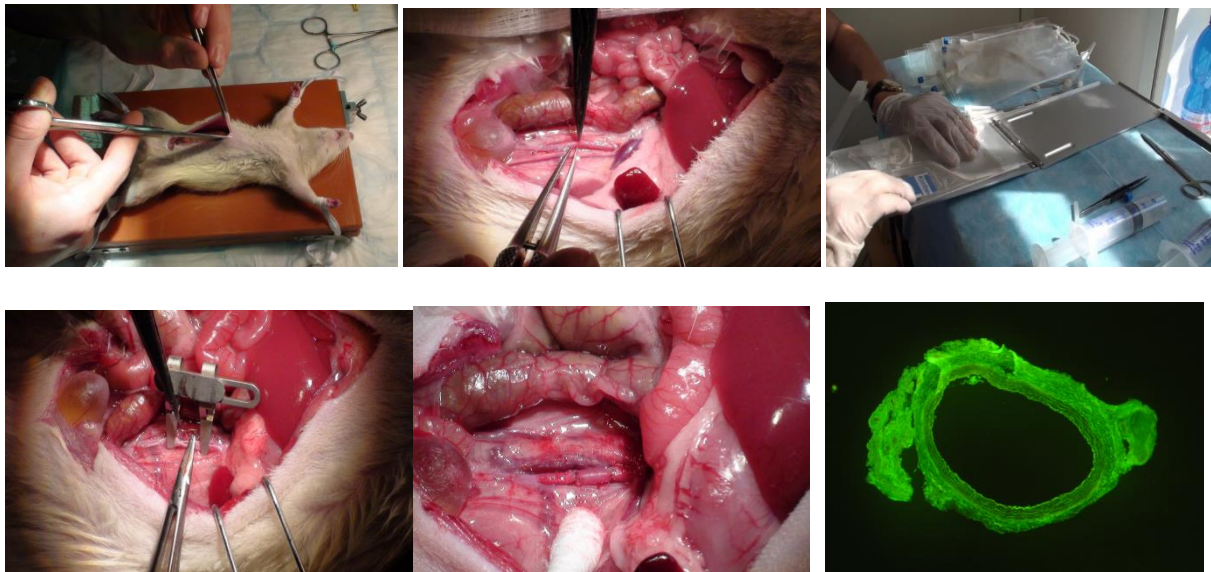


Obr. 11. Rozmrazení žilního štěpu ve vlažné vodní lázni (A), uložení rozmrazeného štěpu do Custodiolu (B) – prim. MUDr. P. Měřička, Ph.D. Vpravo (C) obrázek vyšetření autofluorescence (2P spectral) s průkazem vitálních buněk žilního štěpu po rozmrazení. (Foto autor, obrázek C laskavě poskytl dr. Benda, BIOCEV).

#### 5.5.4.2. Experimentální model allogenní tepenné transplantace

Vzhledem k tomu, že experimentální data ani klinické postupy v této problematice nejsou celosvětově zcela porovnatelné, rozhodli jsme se pro experimentální srovnání protokolů, které se používají v ČR (čerstvé vs. kryoprezervované tepenné allotransplantace) za zcela analogických podmínek jako v klinické praxi - na zvířecím modelu – s vědomím toho, že takto získaná data přinášejí určitou informaci o použité technologii, nelze vyvozovat závěry pro humánní aplikaci (Špunda et al., 2018, Hrubý et al., 2020).

V experimentální práci jsme v první řadě porovnali imunogenicitu čerstvých a kryoprezervovaných aortálních allograftů při transplantaci u potkana. Štěpy břišní aorty potkanů kmene Brown-Norway, ošetřené dle používaného klinického protokolu (skladování 6 měsíců), pomalu rozmrazené, byly ortotopicky transplantovány příjemcům kmene Lewis. Po explantaci 30. pooperační den jsme histologicky analyzovali aortální stěnu, její infiltraci imunitními buňkami příjemce, stejně i protilátky anti MHC třídy I a II v séru příjemce.



*Obr. 12. Experimentální model tepenné transplantace břišní aorty – laparotomie (A), odběr břišní aorty (B), kryoprezervace ve sterilním vaku (C), preparace retroperitonea příjemce (D), transplantovaný segment aorty (E), detekce IgG protilátek 30. den po transplantaci v explantované aortě původně kryoprezervovaného štěpu (F). (Foto autor).*

Stejným způsobem jsme vyšetřili i aorty transplantované jako čerstvé štěpy a výsledky byly porovnány (skupiny bez podání imunopresivní léčby). Kryoprezervované explantované štěpy aorty vykazovaly po 30 dnech pravidelnou morfologii aortální stěny, s jasným rozlišením všech tří vrstev. Intimální vrstva nevykazovala žádnou hyperplazii, lumenální povrch byl pokryt endoteliemi. Vrstva medie nevykazovala známky nekrózy ani ukládání IgG. Naopak vyšetřené explantované štěpy aorty, které byly použity analogicky režimu „fresh“, vykazovaly významné známky rejekce ve všech třech vrstvách cévní stěny. V medii byly patrné známky nekrózy a depozit IgG. Infiltrace adventicie buňkami CD4+, CD8+ byla ve srovnání s kryoprezervovanými štěpy až 10krát vyšší (Hrubý et al., 2020). U obou skupin potkanů jsme dále provedli detailní analýzu histologických i humorálních známek rejekce (anti MHC protilátky I. a II. třídy) a jejího potlačení ve skupinách, které pro ověření potlačení rejekce byly léčeny low-dose imunopresivním protokolem (Tacrolimus). Ukázalo se, že imunopresivní protokol, který začal jak 1. tak i s odkladem až 7. pooperační den, byl i za použití nízkých dávek IS dostatečný k potlačení rejekčních změn jak histologických, tak i humorálních, a to ve skupině „fresh“ i u potkanů, kterým byly transplantovány kryoprezervované štěpy aorty (u kterých byla však výraznější pouze humorálně vyjádřená rejekce). Podrobněji jsou obě práce uvedeny v sekci Přílohy. Tyto práce potvrzují nižší imunogenicitu tepenných kryoprezervovaných štěpů u potkana, ve srovnání s čerstvými v uvedeném experimentálním modelu. Příčiny této

skutečnosti jsou podrobně jsou diskutovány. Cestou stanovení anti-MHC protilátek bude třeba ověřit předpoklady plynoucí z uvedených animálních experimentů v klinické praxi, s představou o možnosti redukce IS léčby. Současně je třeba experimentálně ověřit tento postup při transplantaci žilních štěpů.

#### **5.5.5. Perikardiální náhrada v aorto-ilické pozici (xenotransplantace)**

Spektrum publikovaných výsledků za použití xenotransplantátu – perikardiálních bovinních náhrad cévního systému, zahrnuje nejrůznější typy náhrad od self-made (Hostalrich et al., 2019) až po komerční náhradu Biointegral Surgical No-React®. Obecně, při nedávno provedené metaanalýze 4 publikovaných souborů za léta 2007-2017 (Hostalrich et al., 2019) autoři potvrzují vysokou očekávanou časnou mortalitu náročných operačních výkonů (25 %), u přeživších téměř 10 % závažnou morbiditu v souvislosti s použitým xenograftem (falešné aneurysma, časná a pozdní ruptura) ve střednědobém horizontu.



*Obr.13. Aorto-biilická náhrada pomocí bovinní perikardiální náhrady Biointegral Surgical No-React® (Obrázek z archivu autora).*

U komerčně dostupné náhrady Biointegral Surgical No-React® se principiálně jedná o opodstatněný postup, s předpokládanou vyšší rezistencí vůči infekci (podobně jako v kardiochirurgii), nicméně chybí středně a dlouhodobá data, CE certifikát a úhrada pojišťovnou (je tedy třeba o schválení požádat revizního lékaře a náhradu nelze zatím použít v akutním režimu). Náhrada Biointegral doposud vykazuje některé nedostatky (např. krátká

raménka bifurkace, omezené spektru anatomických variant, sutura PTFE stehem), které je pravděpodobně možné komunikací s výrobcem odstranit. Přestože bylo doposud v Evropě implantováno více než 200 náhrad tohoto typu, dvě doposud publikované práce shrnují úvodní zkušenosti pouze na malých souborech pacientů (Terlecki et al., 2019, Rojas et al., 2019), a uvedené výsledky z hlediska rizika reinfekce a dlouhodobé průchodnosti nepřevyšují jiné možnosti řešení. Pracoviště autora doposud použilo tento typ náhrady v preventivní indikaci. Potenciálně je dle našeho názoru vhodná u nemocných s infekcí cévní náhrady, kteří mají kontraindikaci imunosupresivní léčby – byť časově omezené (onkologická anamnéza, renální insuficience apod.), případně u nemocných s vysokým rizikem infekce náhrady jako preventivní výkon. Takovou situaci je však třeba individuálně posoudit, i vzhledem k možným komplikacím, které mohou být s implantací ošetřeného xenograftu spojené, a též podstatně vyšším nákladům ve srovnání s obdobnou indikací speciálně ošetřené protetické náhrady. Indikační skupina je ale potenciálně dosti široká. Bylo by vhodné nalézt odpovídající místo tohoto typu náhrady s pomocí prospektivní multicentrické mezinárodní studie.

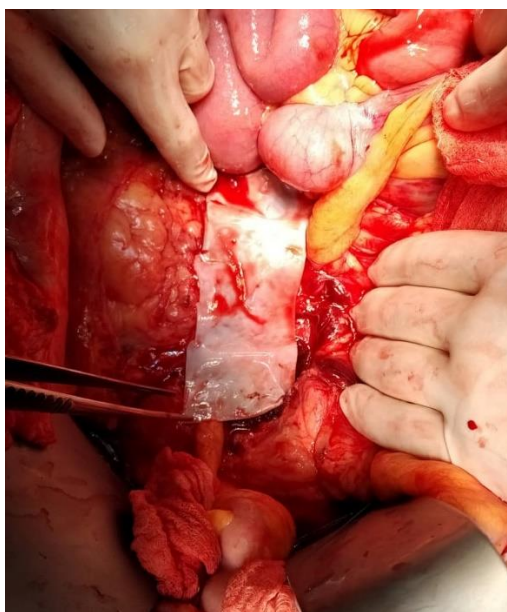
#### ***5.5.6. In – situ náhrada antimikrobiálně ošetřenou cévní protézou (Stříbrem nebo Rifampicinem ošetřená náhrada)***

Primární určení uvedených speciálně ošetřených protetických náhrad je pro nemocné s vysokým rizikem infekce náhrady, tedy jako preventivní postup. Takovým způsobem je dle dostupných literárních údajů náhrada užívána ve většině případů s relativně nízkým rizikem následné infekce takové protézy (Zegelman et al., 2013). Je však obtížné porovnat výsledky, vzhledem k nesourodým skupinám pacientů v jednotlivých publikovaných sestavách. Použití při infekci je uváděno v malých sestavách (Pupka et al., 2011, Chakfé et al., 2020), ale jsou jistě indikační skupiny, kdy je implantace této náhrady opodstatněná. Jedná se zejména o neočekávané peroperační nálezy, rozsáhlou kontaminaci operačního pole koliformními bakteriemi, přítomnost enterické píštěle, nemožnost založení extraanatomické rekonstrukce, obecně se jedná o dostupné a rychlé řešení u polymorbidních nemocných. V takových případech uvedené řešení používá pracoviště autora, stejně jako v určitých preventivních indikacích – u nemocných s rozsáhlými končetinovými defekty apod, podstupující revaskularizaci v aorto-ilické oblasti. Další skupinou jsou nemocní indikovaní k parciálním resekcím při nízcě virulentních, lokalizovaných, infekcích rekonstrukcí – tedy výkon je vhodnou alternativou při postižení zejm. koaguláza negativními stafylokoky (nízcě virulentní, lokalizovaná infekce, zejm. tzv. parciální resekcce v třísele) (Calligaro et al. 1994, Bandyk et at.,



1991, Bunt et al., 1984). Takových infekcí je však v případně pozdních extrakavitárních infekcí asi 50 %, jedná se tedy o potenciálně poměrně širokou indikační oblast.

Cévní protézy ošetřené Rifampicinem mohou být použity u nemocných s nízkou virulentní infekcí cévní protézy (typicky *S. aureus*, koaguláza-negativní *Stafylokoky*). Riziko reinfekce je v takovém případě kolem 11.5 % (Chakfé et al., 2020). Jak bylo prokázáno experimentálně, je takový způsob ošetření protézy méně vhodný v případě agens jako *MRSA*, *G- bakterie* a plísně. V případě použití rifampicinem impregnované náhrady (60mg/ml, po dobu 15-30 min) je třeba dbát na správný postup použití, kdy k tomuto typu ošetření je vhodná protéza typu gelatin-sealed Dacron (např. Vascutek) – obecně polyesterové náhrady gelatinem nebo kolagenem impregnované, kde navázání rifampicinu má podstatně delšího trvání, než při použití tohoto antibiotika např. na PTFE protézu. Je třeba též vzít v úvahu případnou rezistenci etiologického agens k rifampicinu.



*Obr.14. Krytí protetické náhrady břišní aorty pomocí bovinní perikardiální záplaty při nedostatku tkáně v retroperitoneu. (Obrázek z archivu autora).*

Stříbrem ošetřené protézy jsou komerčně dostupné ve dvou formách – jako acetát stříbra navázaný na náhradu (aktivní po dobu 2-4 týdnů) a jako elementární stříbro, které je účinné podstatně delší dobu (až 1 rok). Riziko reinfekce je u těchto náhrad udáváno též kolem 11 % (Chakfé et al., 2020).

Z hlediska volby mezi těmito speciálně ošetřenými protézami a tepenným allograftem se ukazuje, že riziko reinfekce je nižší při použití biologického řešení – 7 %, u protéz tohoto typu dosahuje kolem 12 %. Rifampicinem ošetřená protéza není doporučována v případě virulentní infekce (Earnshaw, 2000).

Lze shrnout, že uvedené speciálně ošetřené cévní protézy jsou k dispozici i v emergentních situacích a nevyžadují imunopresivní léčbu. Nepodléhají též degeneraci, jsou vhodné pro polymorbidní nemocné, kteří netolerují prolongovaný operační výkon. Tyto upravené protézy mohou být vhodným řešením při průkazu nízké virulentních infekcí (Bandyk et al. 2001, O'Connor et al. 2006) a ve vynucených situacích i u nemocných s aorto-enterickou píštělí. V rámci recentní metaanalýzy bylo potvrzeno, že tento typ řešení přináší nižší 30denní mortalitu a jednorocní přežití nemocných ve srovnání s ostatními uvedenými chirurgickými postupy, ale současně nejvyšší riziko reinfekce (Post et al., 2019).

## **5.6. Aortoenterické a protezoenterické píštěle**

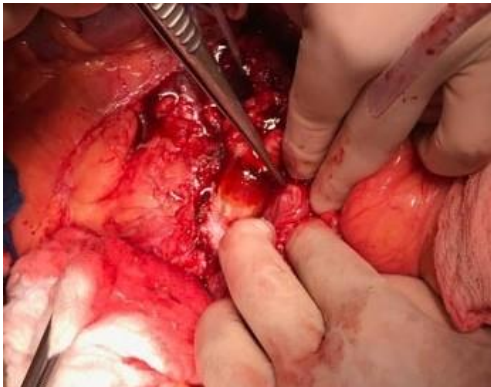
Aorto/protézo-enterická píštěl je jednou z nejzávažnějších komplikací po implantaci cévní náhrady v retroperitoneální oblasti. Incidence z počátečních 3-7 % poklesla v současné době k 0.5-1 %. Úmrtnost neoperovaných je prakticky 100 %, operačně léčených 30-65 %.

Aortoenterická píštěl (A-E) je získané patologické spojení mezi aortou a některou částí trávicí trubice. Nejčastější místo této patologické komunikace je v oblasti subrenální aorty, mezi protézou a distální částí duodena a proximální částí jejunu. Nejčastějším projevem je septický stav a masivní krvácení do GIT. Anamnéza aortální rekonstrukce u nemocného s GI krvácením musí vyšetřujícího lékaře nutit myslet na možnost AE píštěle (Lindner et al., 2018).

Rozlišujeme primární a sekundární píštěle. Primární vznikají mezi tepnou nemocného a stěnou GIT. Příčinou může být zánět v dané oblasti (Salmonela, TBC), nádor, nebo tlak aneurysmatu či tepenného vředu. Sekundární píštěle vznikají v souvislosti s implantací cévní náhrady – ať již protézy, ale i např. allograftu. Na patogenezi AE píštělí se podílí nejčastěji tlak (mechanické příčiny – spíše primární píštěle) a infekce (spíše u sekundárních píštělí, spolu s tlakovou devitalizací duodena) (Lindner et al., 2018). Nebyl prokázán vliv materiálu umělé cévní náhrady. Anatomicky rozlišujeme tři typy sekundárních AE píštělí:

1. Píštěl v místě anastomosis/sutury/pseudoaneurysmatu – nejčastější
2. Paraprostetická píštěl (mezi pouzdrem protézy a střevem – anemizace prosakováním z protézy)

3. Aorto-enterická eroze (protéza aroduje stěnu střeva, chronická septický stav s anemizací)



*Obr. 15. Paraprostetický typ protézo-enterické píštěle. (Obrázek z archivu autora)*

Klinický obraz je rozmanitý – subfebrilie, anemizace, únava, bolesti břicha, až po septický stav a masivní, život ohrožující krvácení. Provedení diagnostických vyšetření a jejich rozsah závisí na klinickém stavu nemocného. V případě masivního krvácení je nutná urgentní laparotomie s kontrolou krvácení (svorka pod bránicí). Event. fibroskopické vyšetření GIT se má provádět na operačním sále s možností okamžité kontroly krvácení. U stabilních pacientů je metodou první volby CTAG vyšetření (neinvazivní, zobrazení cévního řečiště, plánování následné rekonstrukce). Úspěšné léčby lze docílit jen operací, která má být provedena časně (varovné krvácení). Riziko dalšího krvácení je i u stabilních pacientů 50 % /24 hodin.

Operační rozvaha je určena stavem nemocného. U stabilních pacientů lze v první době provést extraanatomickou rekonstrukci. U krvácejících pacientů je nejprve nutné krvácení kontrolovat. Přechodně lze v aortě nafouknout i balonkovou cévku, s pomocí C-ramena zavedenou cestou a. femoralis nebo a. axillaris. V další fázi je třeba ošetřit defekt duodena (přímá sutura, GIT spojka), kdy je nutno mít na paměti, že spolehlivost této sutury těsně souvisí s dalším osudem nemocného. Dalším krokem je cévní rekonstrukce, kterou volíme podle stavu nemocného, možností operačního týmu a dostupnosti zvažovaných náhrad. Na tomto místě je třeba zmínit, že kontaminace operačního pole střevní florou, zejména opakovaná a dlouhodobá (při insuficienci sutury duodena) přináší riziko natrávení stěny biologických náhrad enzymatickým systémem bakterií, s možnou rupturou a masivním krvácením, tuto skutečnost je třeba zohlednit při výběru typu náhrady pro revaskularizaci dolní poloviny těla nemocného.

1. Excize graftu bez náhrady u uzavřených rekonstrukcí.

2. Extraanatomická rekonstrukce (nevýhody – ruptura aortálního pahýlu, nutnost antikoagulace, vysoké riziko reinfekce)
3. In-situ náhrada protézou (Silver graft)
4. Rekonstrukce pomocí vv. fem. superfic.
5. Použití čerstvého nebo kryoprezervovaného allograftu
6. Použití perikardiální náhrady (bovinní perikard)
7. Dočasné endovaskulární řešení



*Obr. 16. Řešení stavu po explantaci protézo-duodenální píštěle a infikované axillo-bifemorální rekonstrukce, pomocí čerstvého tepenného allograftu, kdy centrální anastomoza byla umístěna pod bránicí a náhrada vedena do obou třísel retroperitoneálně/retropankreaticky (Obrázek z archivu autora).*

### **5.7. Infekce cévní protézy uložené extrakavitárně**

U extrakavitárních infekcí doposud neplatí jednoznačné doporučené postupy, ten má být s ohledem na lokální nález konkrétního nemocného individualizován. Určitým vodítkem pro správný postup je Samsonova klasifikace (Samson et al., 1988). V principu platí, že infikovanou protézu/její část máme odstranit a revaskularizaci končetiny zajistit způsobem, který infekci odolá.

V případě postižení Samson I. a II., postupujeme stejným způsobem, jako při infekci měkkých tkání. Tedy je zahájena antibiotická léčba (doporučení 2-4 týdny), ve stadiu II. lze s úspěchem použít VAC systém. V pokročilých stádiích (Samson III., IV.) je nezbytné opakované odstranění infikované tkáně a následuje, v závislosti na lokálním stavu, mikrobiologické kultivaci, rozsahu postižení graftu, materiálu graftu (horší výsledky u Dakronových protéz než ePTFE) a celkových známkách infekce, rozhodnutí o dalším postupu – tedy graft zachovávající postup nebo jeho explantace a zajištění revaskularizace jiným způsobem (Calligaro et al., 1994, Wilson et al., 2016). Calligaro na základě svých 20letých zkušeností uzavírá, že selektivní přístup se (byť se zachováním/částí graftu) je přínosnější postup, než rutinní kompletní odstranění infikované náhrady (Calligaro et al., 1994).



Obr. 17. Infekce femoro-poplit. bypassu – oblast anastomozy v třísele (A), explantovaná infikovaná protéza bypassu (B), připravený čerstvý allogenní štěp v. saphena magna (C). (Obrázek z archivu autora)

U septického pacienta je třeba nejprve provést adekvátní zajištění antibiotiky, evakuaci abscesu, drenáž a k řešení přistoupit teprve s odstupem několika dní. V případě disrupce anastomozy jsme situací nuceni k akutnímu řešení, které ale může být provizorní.

Podobně jako v aorto-ilické oblasti, i zde platí, že časně infekce mají lepší šanci při snaze o zachování stávající náhrady. Obdobně též platí, že bychom se pravděpodobně neměli snažit o zachování protézy, pokud je infikována *MRSA*, *P. aeruginosa* nebo jinými rezistentními mikroorganismy (Wilson et al., 2016). Pro rozhodnutí o zachování graftu je též důležitá informace o aktuálním počtu CFU/1g tkáně (Zetrenne et al., 2018) – tuto informaci bychom měli získat odběrem infikované tkáně při každé chirurgické revizi rány předcházející

definitivnímu řešení. V případě defektu tkáně v tříslu, po úspěšné etapě lokální léčby s pomocí VAC je vhodné defekt uzavřít s pomocí svalového laloku.

V případě rozhodnutí o náhradě infikované protézy máme k dispozici obdobné možnosti, jako v aorto-ilické pozici – je možno použít in-situ náhradu pomocí speciálně upravené protézy se zvýšenou odolností k infekci (Silver graft, rifampicinem ošetřenou protézu), kryoprezervovaný nebo čerstvý allograft, ale především na prvním místě autologní žíly, je-li dostupná (Calligaro et al., 1995). Na tomto místě je třeba upozornit na to, že je třeba vyčerpát, pokud možno všechny možnosti autologní rekonstrukce, pokud to kvalita těchto štěpů dovolí (v. safena parva, druhostranná safena, povrchní žíly horních končetin, případně kompozitní štěpy z těchto sestavené), před úvahou o méně vhodném řešení.

Výsledky protéz se zvýšenou odolností proti infekci jsou v publikovaných souborech přijatelné, ale je třeba říci, že se odolností k reinfekci nevyrovnají allogenní rekonstrukci (Wilson et al., 2016). U allogenní rekonstrukce je třeba vzít v úvahu možnou imunosupresivní léčbu, byť v nízké dávce, a tedy z toho vyplývající kontraindikace u nemocných s onkologickou anamnézou nebo postižením renálních funkcí atd – tedy zejm. při použití čerstvých štěpů. Pokud v takové situaci není vyhnutí (například z důvodu anatomického – dlouhá rekonstrukce) volí pracoviště autora spíše štěp kryoprezervovaný, vzhledem k předpokládané nižší imunogenicitě (při ev. nepoužití imunosupresivní léčby). Otázka použití žilních vs. tepenných allograftů infrainguinálně není dosud uspokojivě vyřešena a není tedy v současné době možno dát doporučení založené na dostatečně silných důkazech. Pracoviště autora preferuje do úrovně distální a. poplitea tepenný štěp, distálněji safenu, byť určitá doporučení z USA jsou opačná (Aavik et al., 2008) - z důvodu vyššího rizika degenerace tepenných allograftů, kdy u žilních allograftů nenacházíme exprimované HLA antigeny I a II třídy, jako u tepenných (Carpenter et al., 1998).

Všichni nemocní po reoperaci jakýmkoli uvedeným způsobem musí být důsledně sledováni, nejlépe jedním chirurgem ve specializované ambulanci. Ukazuje se, že nejvíce komplikací přichází v prvních dvou letech po absolvované léčbě, je tedy třeba pacienty sledovat v tomto období klinicky a sonograficky s intervalem 3-6 měsíců, následně je možné interval kontrol prodloužit na 6-12 měsíců (Wilson et al., 2016).

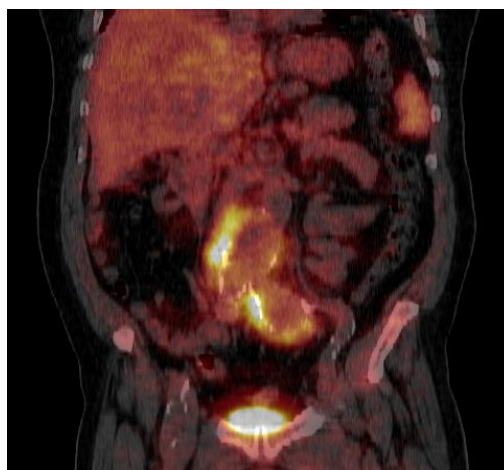
## **5.8. Infekční aneurysma aorty**

První popis ruptury aneurysmatu břišní aorty u nemocného s infekční endokarditidou podal Osler, kdy použil termín mykotická endarteritis (Osler, 1885). K popisu infekčních aneurysmat

se vžil termín mykotické aneurysma (MA), přestože by měl být vyhrazen pro patologie fungální etiologie. V poslední době je nahrazován vhodnějším termínem infekční aneurysma, který se ovšem doposud plně nevžil.

Nejčastěji se vyskytují na velkých cévách intrakavitárně (70% břišní aorty, 30% hrudní), nicméně celková incidence je pravděpodobně podhodnocena. Udává se, že způsobují asi 1.5 % (0.7-4.5 %) aneurysmat (Parkhurst, 1955). MA vznikají septickou embolizací, přímým přestupem z infekčního zdroje, hemotogenní diseminací nebo přímým poraněním cévy (tedy i iatrogeně). Etiologickým agens je v nadpoloviční většině případů *S. aureus* nebo koaguláza-negat. stafylokoky, v téměř 40 % *Salmonella spp.*, a v malé míře i řada dalších agens (Moláček et al., 2014).

Klinické projevy zahrnují teploty, bolest v zádech, sepse, anemizace až masivní krvácení při A-E píštěli (Moláček et al., 2014, 2019). Laboratorně nejsou k dispozici specifické markery, u většiny nemocných nacházíme elevaci zánětlivých parametrů, pozitivní hemokultury, které často zůstávají pozitivní i při antibiotické léčbě („marker“ endovaskulární infekce). Suverénní diagnostickou metodou je CTA s nálezem periaortální kolekce tekutiny, koncentrických známek zánětu, někdy chybějící trombus v aneurysmatu a minimální nález kalcifikací v aneurysmatu, jinak přítomných (Sessa et al., 1997, Atlas et al., 1984). Při pátrání po infekci nejasné etiologie je vhodné provést PET/CT a toto vyšetření je vhodné i pro sledování nemocných po léčbě, zejména léčbě endovaskulární (Šedivý et al., 2012, Špaček et al., 2010).



Obr.18. Infekční aneurysma břišní aorty – etiologicky *Salmonella enteritidis*, FDG-PET/CT vyšetření (Obrázek z archivu autora).

Léčba je individuální. Při nízké incidenci a heterogenní populaci nemocných neexistuje jednoznačné doporučení léčby. Obecně lze říci, že je nutná dlouho trvající antibiotická léčba a na rozdíl od předešlých kapitol, které se týkají PVGI, při léčbě MA se ve vzrůstající míře uplatňuje EVAR, zejména u nemocných, kteří z hlediska celkového stavu nejsou kandidáty otevřené operace (Šedivý et al., 2012, Šebesta et al., 2004).

Otevřená operace je metodou volby s preferencí *in-situ* revaskularizace (Krejčí et al., 2015). Lze použít i extra-anatomickou rekonstrukci (zejména při přítomnosti hnisu, abscesu retroperitonea, osteomyelitis apod.), ale metodou volby je *in-situ* revaskularizace, zejména v posledních dvou dekadách, s nižší mortalitou operace – 8 % vs. 27 % (Lee et al., 2011). Publikovány jsou sestavy s použitím všech známých metod *in-situ* náhrady (Silver graft, Rifampin soaked graft, tepenný allograft, NAIS) (Moláček et al., 2019). Pacienty však nelze ani po úspěšné otevřené operaci považovat za vyléčené, procedura je spojena s celou řadou časných a pozdních komplikací, pro které je třeba nemocné doživotně sledovat (ureterohydronefroza, aorto-enterická píštěl) (Wieker et al., 2019). Endovaskulární léčba je chápána jako most k definitivní léčbě. Nicméně, u vybraných nemocných v celkově špatném stavu, může být zvažena, spolu s dlouhodobou antibiotickou léčbou, jako definitivní řešení. Zejména v centrální části břišní a hrudní aorty se jedná o postup s akceptovatelnými střednědobými výsledky (Šedivý et al., 2012, Špaček et al., 2010).

### **5.9. Infekce stentgraftů (EVAR/TEVAR)**

Incidence infekce stentgraftů (EVAR, TEVAR) je nižší, než infekce otevřených výkonů v odpovídající lokalizaci – dosahuje 0.6 % (0.5-3 %) s mediánem manifestace kolem 2 let od implantace. U 40 % nemocných je nutné emergentní řešení této komplikace (Argyriou et al., 2017). Infekční komplikace narůstají s hybridním přístupem, oproti perkutánní implantaci (Wilson et al., 2016). Nicméně, asi 1/3 infekčních komplikací se projeví nejzávažnějším způsobem – jako aorto/protézo-enterická kominukace, případně aorto-bronchiální (Murphy et al., 2013) – tito nemocní mají nejhorší prognózu. Zajímavé je experimentální zjištění na zvířecím modelu, že SG má vyšší vnímavost vůči bakteremii než chirurgicky našitý interpozit, navíc značná část infekcí pravděpodobně přichází s primoimplantací SG. Recentní metaanalýza (Argyriou et al., 2017) 362 nemocných dává informaci o možnostech a výsledcích léčby této závažné komplikace. Většina nemocných byla operována s použitím protetiké náhrady (protéza 58 % - vč. extraanatomické rekonstrukce), kryoprezervovaný allograft 31 %, NAIS 11



%) s mortalitou 27 %. Zajímavé zjištění je, že téměř 30 % mikrobiologických nálezů je negativních (Li et al., 2018). Je jisté, že v absolutních číslech bude tento typ komplikace narůstat. Důsledně sterilní postup při primoimplantaci a profylaktické podání antibiotik při jakýchkoli reintervencích případně instrumentálních vyšetřeních je nejsnazší prevence této komplikace.

### 5.10. Infekce arterio-venozních spojek

Infekce AV spojky je u hemodialyzovaných nemocných druhou nejčastější příčinou úmrtí, po kardiovaskulárních příčinách (Schmidli et al., 2018). Etiologickým agens jsou povětšinou G pozitivní bakterie (*S. aureus* 50-90 %), v asi jedné třetině Gram negativní bakterie (Li et al., 2012). Imunitní stav nemocného hraje zásadní roli (diabetes, CHRI apod. - Fokou et al, 2012), jak se ukazuje i na populaci HIV pozitivních, kde je tímto typem infekce postiženo 30 % pacientů, oproti prevalenci 7 % v HIV negativní populaci (Curi et al., 1999). Protetické AV spojky jsou na rozdíl od ostatních protetických cévních náhrad ohroženy pravidelnou punkcí dialyzační jehly a jejich způsob užívání sám o sobě predisponuje k získání infekce. Stejně tak je třeba bránit vzniku hematomů v jejich okolí po odstranění kanyly.

Léčba infikovaného protetického AV zkratu pro dialýzu je kombinací chirurgické a konzervativní léčby. Antibiotická léčba je krátce empirická, poté upravena cíleně, s doporučenou délkou podávání 6 týdnů (Schmidli et al., 2018).

Principem chirurgické léčby je odstranění části nebo celé protetické náhrady – totální, subtotální nebo parciální resekce (Bachleda et al., 2010, 2012, Benrashid et al. 2017).

Odstranění celé AV spojky je na místě při celkových známkách infekce, krvácení z anastomózy, nebo známkách tunelové infekce. Technicky je nutné při odstranění protetické AV spojky rekonstruovat arteriotomii nejlépe autologní plastikou, žilní konec ošetříme přímou suturou. Tzv. subtotální graftektomie s ponecháním malého lemu protézy v místě tepenné anastomózy může být komplikováno dalším krvácením (až ve 20 %). Při peroperačních známkách pouze lokálního postižení AV spojky ve většině případů indikujeme tzv. parciální resekci – kdy ve zdravé části podkoží uložíme novou část náhrady, která je spojena s infekcí nepostiženými konci původní spojky. Infikovaná část je odstraněna. Tento postup je limitován schopností určit tzv. neinfikovanou/vhojenou část původní spojky s vyšším rizikem neúspěchu a ponecháním zdroje infekce v těle nemocného (Ryan et al., 2004). Výhodou uvedeného

postupu je pokračování možnosti dialýzy, bez nutnosti kanylace dočasným katetrem (Ryan et al., 2003). Rekurence infekce v souvislosti s typem provedené operace je 1.6 % resp. 19 % resp. 29 % po totální, subtotální a parciální resekci (Schmidli et al., 2018).

Stejně jako na jiných místech, i v chirurgii infekce AV spojek má mikrobiologický nález velkou hodnotu, kdy může ovlivnit správný výběr typu chirurgické léčby (Bachleda et al., 2010) – zejména nález infekce virulentními kmeny (Gram-negativní bakterie) by měl vést ke kompletnímu odstranění AV spojky, protože infekci AV spojky nelze vyléčit konzervativně.

## **6. Literatura (abecední řazení se jmennými odkazy v textu práce)**

1. Aavik A, Lieberg J, Kals J, Pulges A, Kals M, Lepner U. Ten years experience of treating aorto-femoral bypass graft infection with venous allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 36:432–437.
2. Acosta S, Monsen C. Outcome after VAC® therapy for infected bypass grafts in the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Sep;44(3):294-9
3. Adamec M, Matia I, Janoušek L. Imunosuprese po transplantaci žilních allograftů – naše zkušenosti. *Rozhl Chir.* 2011 Feb;90(2):130-3.
4. Ali AT, Rueda M, Desikan S, Moursi MM, An R, Spencer H, Rueda S, Eidt JF. Outcomes after retroflexed gracilis muscle flap for vascular infections in the groin. *J Vasc Surg.* 2016 Aug;64(2):452-457
5. Argyriou C, Georgiadis GS, Lazarides MK, Georgakarakos E, Antoniou GA. Endograft Infection After Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2017 Oct;24(5):688-697
6. Atlas SW, Vogelzang RL, Bressler EL, Gore RM, Bergan JJ. CT diagnosis of a mycotic aneurysm of the thoracoabdominal aorta. *J Comput Assist Tomogr.* 1984; 8:1211–1212.
7. Bachleda P, Kalinova L, Utikal P, Kolar M, Hricova K, Stosova T. Infected prosthetic dialysis arteriovenous grafts: a single dialysis center study. *Surg Infect (Larchmt).* 2012 Dec;13(6):366-70.
8. Bachleda P, Utíkal P, Kalinová L, Zadrzil J, Buriánková E, Kolár M. Infekce AV spojky k hemodialýze založené ePTFE interponátem. Léčba na základě zkušeností nebo podle nálezů moderních vyšetřovacích metod? *Rozhl Chir.* 2010 Jan;89(1):80-4.
9. Back, M. Local complications: Graft infection in Rutherfords Vascular Surgery Vol. One., vyd. 2010, ISBN 978-1-4160-5223-4
10. Balink H, Reijnen MM. Diagnosis of abdominal aortic prosthesis infection with FDG-PET/CT. *Vasc Endovascular Surg.* 2007 Oct-Nov;41(5):428-32

11. Bandyk DF, Bergamini TM, Kinney EV, Seabrook GR, Towne JB. In situ replacement of vascular prostheses infected by bacterial biofilms. *J Vasc Surg.* 1991 May;13(5):575–583
12. Bandyk DF, Novotney ML, Back MR, Johnson BL, Schmacht DC. Expanded application of in situ replacement for prosthetic graft infection. *J Vasc Surg.* 2001; 34:411–419.
13. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L., et al.: SPECT/CT using <sup>67</sup>Ga and <sup>111</sup>In labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection. *J Nucl Med* 2006 Apr;47(4):587-94
14. Benrashid E, Youngwirth LM, Mureebe L, Lawson JH. Operative and perioperative management of infected arteriovenous grafts. *J Vasc Access.* 2017 Jan 18;18(1):13-21
15. Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Vetsch R, Towne JB. Identification of *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infections: a comparison of culture techniques. *J Vasc Surg.* 1989 May;9(5):665-70.”
16. Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Kaebnick HW, Towne JB. Infection of vascular prostheses caused by bacterial biofilms. *J Vasc Surg.* 1988 Jan;7(1):21-30.
17. Berger P, Vaartjes I, Scholtens A, Moll FL, De Borst GJ, De Keizer B, Bots ML, Blankensteijn JD. Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015. 50(3), 376–383.
18. Budtz-Lilly J, Eldrup N, Vammen S, Laustsen J. Femoral vein repair of arterial infections: technical tips to reduce procedure time. *Vasc Endovascular Surg.* 2014 Jul-Aug;48(5-6):367-71.
19. Berger P, de Bie D, Moll FL, de Borst GJ. Negative pressure wound therapy on exposed prosthetic vascular grafts in the groin. *J Vasc Surg.* 2012 Sep;56(3):714-20.””
20. Bissacco D, Domanin M, Romagnoli S, Gabrielli L. Perigraft Seroma after Extra-anatomic Bypass: Case Series and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2017 Oct;44:451-458
21. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Mar;52(1):17-29. Review.

22. Boyle JR. Superficial femoral vein is superior to cryopreserved allografts for in situ aortic reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Sep;48(3):300.
23. Bunt TJ. Synthetic vascular graft infections. I. Graft infections. *Surgery.* 1983 Jun;93(6):733–746
24. Burroni L, Dessandria C, Signore A. Diagnosis of vascular prosthesis infection: PET or SPECT? *J Nucl Med.* 2007 Aug;48(8):1227-9.
25. Causey DA, Fajman WA, Perdue GD. <sup>67</sup>Ga scintigraphy in postoperative synthetic graft infection. *Am J Roentgenol.* 1980 May;134(5):1041-5
26. Carpenter JP, Tomaszewski JE. Human saphenous vein allograft bypass grafts: immune response. *J Vasc Surg.* 1998; 27:492– 499.
27. Calligaro KD, Veith FJ, Schwartz ML, Dougherty MJ, DeLaurentis DA. Differences in early versus late extracavitary arterial graft infections. *J Vasc Surg.* 1995; 22:680–685.
28. Calligaro KD, Veith FJ, Schwartz ML, Goldsmith J, Savarese RP, Dougherty MJ, DeLaurentis DA. Selective preservation of infected prosthetic grafts: analysis of a 20year experience with 120 extracavitary infected grafts. *Ann Surg.* 1994;220:461
29. Clagett GP, Valentine RJ, Hagino RT. Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and durability. *J Vasc Surg.* 1997;25:25
30. Cunat JS, Haaga JR, Rhodes R, Bekeny J, El Yousef S. Periaortic fluid aspiration for recognition of infe graft: preliminary report. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Aug;139(2):251-3.
31. Curi MA, Pappas PJ, Silva MB Jr, Patel S, Padberg FT Jr, Jamil Z. Hemodialysis access: influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg.* 1999; 29: 608–616
32. Čertík B, Třeška V, Moláček J, Šulc R. Infekce cévních rekonstrukcí v aortofemorální oblasti. *Rozhl Chir.* 2004 Nov;83(11):586-90.
33. Davis FM, Sutzko DC, Grey SF, Mansour MA, Jain KM, Nypaver TJ, Gaborek G, Henke PK. Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2017 Jun;65(6):1769-1778.

34. de Donato G, Setacci F, Galzerano G, Ruzzi U, Borrelli MP, Mazzitelli G, Setacci C. Prosthesis infection: prevention and treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Dec;55(6):779-92.
35. Della Schiava N, Mathevet JL, Boudjelit T, Arsicot M, Feugier P, Lermusiaux P, Millon A. Cryopreserved Arterial Allografts and ABO and Rhesus Compatibility. *Ann Vasc Surg*. 2016 May; 33:173-80.
36. Earnshaw J. The current role of rifampicin-impregnated grafts: pragmatism versus science *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 20 (2000), pp. 409-412
37. Erb S, Sidler JA, Elzi L, Gurke L, Battegay M, Widmer AF, Weisser M. Surgical and antimicrobial treatment of prosthetic vascular graft infections at different surgical sites: a retrospective study of treatment outcomes. *PLoS One*. 2014 Nov 13;9(11): e112947.
38. Erba PA, Leo G, Sollini M, Tascini C, Boni R, Berchiolli RN, Menichetti F, Ferrari M, Lazzeri M, Mariani G. Radiolabelled leucocyte scintigraphy versus conventional radiological imaging for the management of late, low-grade vascular prosthesis infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41(2), 357–368.
39. Fiorani P, Speciale F, Rizzo L. Detection of aortic graft infection with leucocytes labeled with technetium 99m-hexametazime. *J Vasc Surg* 1993;17:87
40. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Dec;56(6):996-9
41. Fokou M, Teyang A, Ashuntantang G, Kaze F, Eyenga VC, Chichom Mefire A. Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8year study. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26: 680–684
42. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi H et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computer tomographic findings. *J Vasc Surg*. 2005 Nov;42(5):919-25.
43. Gazi A, Staffa R, Novotný T, Kriz Z, Hermanová M. Perigraft seroma as a rare angiosurgical complication. *Rozhl Chir*. 2015 Nov;94(11):477-81.
44. Goeau-Brissoniere OA, Coggia M. Arterial Prosthetic Infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*, 3rd edition, ASM Press, 2000.

45. Gómez-Caro A, Martínez E, Rodríguez A, Sanchez D, Martorell J, Gimferrer JM, Haverich A, Harringer W, Pomar JL, Macchiarini P. Cryopreserved arterial allograft reconstruction after excision of thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec;86(6):1753-61.
46. Harlander-Locke MP, Harmon LK, Lawrence PF, Oderich GS, McCready RA, Morasch MD, Feezor RJ; Vascular Low-Frequency Disease Consortium, Zhou W, Bismuth J, Pevec WC, Correa MP, Jim J, Ladowski JS, Kougiaris P, Bove PG, Wittgen CM, White JV The use of cryopreserved aortoiliac allograft for aortic reconstruction in the United States. *J Vasc Surg.* 2014 Mar;59(3):669-74.
47. Heinola I, Kantonen I, Jaroma M, Albäck A, Vikatmaa P, Aho P, Venermo M. Editor's Choice – Treatment of Aortic Prosthesis Infections by Graft Removal and In Situ Replacement with Autologous Femoral Veins and Fascial Strengthening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Feb;51(2):232-9.
48. Heo SH, Kim YW, Woo SY, Park YJ, Kim DK, Chung DR Recent Results of In Situ Abdominal Aortic Reconstruction with Cryopreserved Arterial Allograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Feb;53(2):158-167.
49. Herman J, Utíkal P, Sekanina Z, Bachleda P. Infekce náhrad abdominální aorty. *Rozhl Chir.* 2009 Jul;88(7):349-52.
50. Hostalrich A, Ozdemir BA, Sfeir J, Solovei L, Alric P, Canaud L. Systematic review of native and graft-related aortic infection outcome managed with orthotopic xenopericardial grafts. *J Vasc Surg.* 2019 Feb;69(2):614-618
51. Hruby J, Spunda R, Mericka P, Mlcek M, Pecha O, Splith K, et al. (2020) Influence of the new standardized clinical cryopreservation/slow thawing protocol on immunogenicity of arterial allografts in rats. *PLoS ONE* 15(3): e0230234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230234>
52. Husmann L, Sah BR, Scherrer A, Burger IA, Stolzmann P, Weber R, Rancic Z, Mayer D, Hasse B; VASGRA Cohort. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for Therapy Control in Vascular Graft Infections: A First Feasibility Study. *J Nucl Med.* 2015 Jul;56(7):1024-9.
53. Chakfé N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, Fourneau I, Glaudemans AWJM, Koncar I, Lindholt J, Melissano G, Saleem BR, Senneville E, Slart RHJA, Szeberin Z, Venermo M, Vermassen F, Wyss TR. 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 Mar;59(3):339-384.
54. Chlupáč J, Marada T, Thieme F, Malý S, Novotný R, Pantoflicek T, Sutoris K, Vyšohlíd R, Lipár K, Janoušek L, Froněk J. Aorto-ilická endarterektomie: staro-nová metoda? *Rozhl Chir.* Winter 2018;97(11):493-498
  55. Janko MR, Bose S, Lawrence PF. Current status of treatment for aortic graft infection: When should cryopreserved allografts be used? *Semin Vasc Surg.* 2019 Mar – Jun; 32(1-2):81-87.
  56. Johnson K, Russ PD, Bair JH, Friefeld GD. Diagnosis of synthetic vascular graft infection: comparison of CT and gallium scans. *Am J Roentgenol.* 1990 Feb;154(2):405-9
  57. Jorgensen J, Skjennald A. Computer tomography after reconstructive vascular surgery of the abdominal aorta. Can fluid around the aortic prosthesis be considered a normal finding? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992 May 20;112(13):1697-9
  58. Kadakol AK, Nypaver TJ, Lin JC, Weaver MR, Karam JL, Reddy DJ, Haddad GK, Shepard AD. Frequency, risk factors, and management of perigraft seroma after open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2011 Sep;54(3):637-43
  59. Kaebnick HW, Bandyk DF, Bergamini TW, Towne JB. The microbiology of explanted vascular prostheses. *Surgery.* 1987 Oct;102(4):756-62.
  60. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron MH, Koskus F, Bahnini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg.* 2004;39:1009
  61. Kokosar Ulcar B, Lakic N, Jeverica S, Pecavar B, Logar M, Cerar TK, Lejko-Zupanc T. Contribution of sonicate-fluid cultures and broad-range PCR to microbiological diagnosis in vascular graft infections. *Infect Dis (Lond).* 2018 Jun;50(6):429-435
  62. Krajíček M, Dvořák J, Chvapil M. Infection – resistant synthetic vascular substitutes. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1969 Nov-Dec;10(6):453-7.
  63. Krejčí M, Gregor Z, Kříž Z, Podlaha J, Staffa R, Konečný Z, Dvořák M. Infekce tepenných rekonstrukcí: praktický pohled. *Vnitr Lek.* 2008 Feb;54(2):178-82. Review.



64. Krejčí M, Staffa R, Dvořák M, Holub R, Vojtíšek B, Kříž Z, Konečný Z, Bucek J. Mycotic Aneurysm in the Aortoiliac Area – Current Options for Treatment. *Zentralbl Chir.* 2015 Oct;140(5):561-4.
65. Krejčí M, Staffa R, Gladiš P. Léčba infekce v třísele po tepenné rekonstrukci pomocí podtlakové terapie. *Rozhl Chir.* 2015 Nov;94(11):454-8. Czech.
66. Lawrence PF. Conservative treatment of aortic graft infection. *Semin Vasc Surg.* 2011 Dec;24(4):199-204.
67. Lawrence P, Dries D, Alazraki N. Indium 111–labeled leucocyte scanning for detection of prosthetic vascular graft infection. *J Vasc Surg* 1985 Jan;2(1):165-73
68. Lee CH, Hsieh HC, Ko PJ, Li HJ, Kao TC, Yu SY. In situ versus extra-anatomic reconstruction for primary infected infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2011; 54:64–70.
69. Li HL, Chan YC, Cheng SW. Current Evidence on Management of Aortic Stent-graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2018 Aug; 51:306-313.
70. Lindner J, Špaček M. Aorto-enterické a protézo-enterické píštěle. In Gurlich R. et al., *Peritonitis.* 1 vyd. Praha: Maxdorf, 2018. 264 s. ISBN 978-80-7345-584-2.
71. Lejay A, Delay C, Girsowicz E, Chenesseau B, Bonnin E, Ghariani MZ, Thaveau F, Georg Y, Geny B, Chakfe N. Cryopreserved Cadaveric Arterial Allograft for Arterial Reconstruction in Patients with Prosthetic Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Nov;54(5):636-644
72. Lyons OT, Baguneid M, Barwick TD, Bell RE, Foster N, Homer-Vanniasinkam S, Hopkins S, Hussain A, Katsanos K, Modarai B, Sandoe JA, Thomas S, Price NM. Diagnosis of Aortic Graft Infection: A Case Definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Dec;52(6):758-763
73. Low R., Wall S., Jeffrey R. et al. Aortoenteric fistula and perigraft infection evaluation with CT. *Radiology* 175 (1990), pp. 157-162
74. Mayer D, Hasse B, Koelliker J, Enzler M, Veith FJ, Rancic Z, Lachat M. Long-term results of vascular graft and artery preserving treatment with negative pressure wound

- therapy in Szilagyí grade III infections justify a paradigm shift. *Ann Surg.* 2011 Nov;254(5):754-59; discussion 760
75. Mark A, McCarthy S, Moss A. Detection of abdominal graft infection: Comparison of CT and In labeled white blood cell scans. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:315-318
76. Mark A, Moss A, Lusby R. CT evaluation of complications of abdominal aortic surgery. *Radiology* 145 (1982) pp. 409-4
77. Matia I, Adamec M, Janousek L, Lipar K, Viklicky O. Fresh arterial grafts as conduits for vascular reconstructions in transplanted patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Nov;32(5):549-56
78. Matia I, Adamec M, Varga M, Janousek L, Lipar K, Viklicky O. Aortoiliac reconstruction with allograft and kidney transplantation as a one-stage procedure: long term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Mar;35(3):353-7
79. Matia I, Adamec M, Janousek L et al. Klinické zkušenosti s použitím chladem konzervovaných žilních a tepenných alloštěpů: dlouhodobé výsledky. *Rozhl Chir* 477 2010; 89: 45-54
80. Minga Lowampa E, Holemans C, Stiennon L, Van Damme H, Defraigne JO. Late Fate of Cryopreserved Arterial Allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Nov;52(5):696-702.
81. Mirelli M, Stella A, Faggioli GL et al. Immune response following fresh arterial homograft replacement for aortoiliac graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 424-429
82. Mirelli M, Buzzi M, Pasquinelli G et al. Fresh and cryopreserved arterial homografts: immunological and clinical results. *Transplant Proc* 2005; 37:2688-2691
83. Měříčka P, Špaček M, Janoušek L, Benda A, Sabó J, Dalecká M, Špunda R, Hrubý J, Honegrová B, Gregor J, Štěrba L, Lindner J.: Assessment of viability of long-term stored cryopreserved allogeneic venous grafts using vital fluorescence dyes and confocal microscopy. *Cryo Letters* 2019 (v tisku)
84. Moláček J, Třeška V, Baxa J, Čertík B, Houdek K. Acute Conditions Caused by Infectious Aortitis. *Aorta (Stamford).* 2014 Jun 1;2(3):93-9.

85. Moláček J, Třeška V, Opatrný V, Houdek K, Čertík B, Šulc R, Baxa J. Salmonella aortitis: a single center's experience. *Chirurgia* 2019 August;32(4):160-165
86. Murphy EH, Szeto WY, Herdrich BJ, Jackson BM, Wang GJ, Bavaria JE, Fairman RM, Woo EY. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013 Nov;58(5):1179-85.
87. Novotný R, Slížová D, Hlubocký J, Krs O, Špatenka J, Burkert J, Fiala R, Mitáš P, Měříčka P, Špaček M, Hlubocká Z, Lindner J. Cryopreserved human aortic root allografts arterial wall: Structural changes occurring during thawing. *PLoS One.* 2017 Apr 17;12(4):e0175007.
88. Noyez L, Nevelsteen A, Suy R. Value of Indium-111-labeled leucocytes scintigraphy in patients after arterial reconstructive surgery. *Int Angiol.* 1986 Apr– Jun, 5(2):79-82
89. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg.* 2006; 44:38–45.
90. Olofsson P, Auffermann W, Higgins C. Diagnosis of prosthetic graft infection by magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg* 1988;8:99-105
91. Orton D, LeVeen R, Saigh J. Aortic prosthetic graft infections: Radiologic manifestations and implications for management. *Radiographics.* 2000;20:977-993
92. Osler W. Malignant endocarditis: lecture i. *Lancet.* 1885; 1:415–418.
93. Padberg FT, Smith SM, Eng RH. Optimal method for culturing vascular prosthetic grafts. *J Surg Res.* 1992 Oct;53(4):384-90.
94. Parkhurst GF, Decker JP. Bacterial aortitis and mycotic aneurysm of the aorta; a report of twelve cases. *Am J Pathol.* 1955; 31:821–835.
95. Pinaquy JB, Berard X, Stecken L, Tlili G, M'zali F, Bordenave L, Pereyre S, Mayeux S, Cazanave C. Should white blood cell scan be replaced by (18)F-FDG PET-CT in the diagnosis of prosthetic vascular graft infection? *Ann Vasc Surg.* 2015 Aug;29(6):1321.e1-4.
96. Post ICJH, Vost CG. Systematic review and metaanalysis on the management of open abdominal aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Aug, 58(2):258-281.
97. Puges M, Bérard X, Ruiz JB, Debordeaux F, Desclaux A, Stecken L, Pereyre S, Hocquet A, Bordenave L, Pinaquy JB, Cazanave C. Retrospective Study Comparing

- WBC scan and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in Patients with Suspected Prosthetic Vascular Graft Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Jun;57(6):876-884.
98. Puges M, Pereyre S, Bérard X, Accoceberry I, Le Roy C, Stecken L, Pinaquy JB, Desclaux A, Dupon M, Bébéar C, Cazanave C. Comparison of Genus Specific PCR and Culture with or without Sonication for Microbiological Diagnosis of Vascular Graft Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Oct;56(4):562-571.
99. Pupka A, Skora J, Janczak D, Plonek T, Marczak J, Szydelko T. In situ revascularisation with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection—a prospective, comparative, single-centre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41:61–7.
100. Reilly LM, Stoney RJ, Goldstone J, Ehrenfeld WK. Improved management of aortic graft infection: the influence of operation sequence and staging. *J Vasc Surg.* 1987;5:421
101. Reilly D., Grigg M., Cunningham D. et al. Vascular graft infection: the role of indium scanning. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:393-397
102. Reilly LM, Stoney RJ, Goldstone J, Ehrenfeld WK. Improved management of aortic graft infection: the influence of operation sequence and staging. *J Vasc Surg.* 1987;5:421
103. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, Feugier P, Batt M, Chidiac C; Groupe de Réflexion sur les Infections de Prothèses vasculaires (GRIP). Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Sep;46(3):254-65.
104. Rojas M., Stehno O., Štádler P., Vitásek P. Biointegral Xenograft in management of aortofemoral vascular graft infections. *Austin J Surg* 6(27): id1236 (2019)
105. Ryan SV, Calligaro, KD, Dougherty MJ. Management of infected prosthetic dialysis arteriovenous grafts. *J. Vasc. Surg.*, 2004; 39: 73–78.
106. Ryan JM, Dumbleton SA, Doherty J, Smith TP. Technical innovation. Using a covered stent (wallgraft) to treat pseudoaneurysms of dialysis grafts and fistulas. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 1067–1071
107. Sah BR, Husmann L, Mayer D, Scherrer A, Rancic Z, Puipe G, Weber R, Hasse B;

- VASGRA Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in vascular graft infections. Cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Apr;49(4):455-64.
108. Saiki Y, Kawamoto S, Sai S, Tabayashi K. An effective vacuum-assisted closure treatment for mediastinitis with aortic arch replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Aug;7(4):712-4.
  109. Saleem BR, Berger P, Vaartjes I, de Keizer B, Vonken EJ, Slart RH, de Borst GJ, Zeebregts CJ. Modest utility of quantitative measures in (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for the diagnosis of aortic prosthetic graft infection. *J Vasc Surg*. 2015. 61(4), 965–971.
  110. Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA. A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts. *J Vasc Surg*. 1988; 8:147–53.
  111. Saleem BR, Meerwaldt R, Tielliu IF, Verhoeven EL, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg*. 2010 Jul;200(1):47-52.
  112. Sedwitz M, Davies R, Pretorius H. Indium 111–labeled white blood cell scans after vascular prosthetic reconstruction. *J Vasc Surg* Nov;6(5) 476-81
  113. Sessa C, Farah I, Voirin L, Magne JL, Brion JP, Guidicelli H. Infected aneurysms of the infrarenal abdominal aorta: diagnostic criteria and therapeutic strategy. *Ann Vasc Surg*. 1997; 11:453– 463.
  114. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, Hamilton G, Hedin U, Kamper L, Lazarides MK, Lindsey B, Mestres G, Pegoraro M, Roy J, Setacci C, Shemesh D, Tordoir JHM, van Loon M, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Lindholt J, Naylor R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Esvs Guidelines Reviewers, Mohaupt M, Ricco JB, Roca-Tey R. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Jun;55(6):757-818.
  115. Schurink GW, Peppelenbosch N, Mees B, Jacobs MJ. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016 Apr;57(2):224-32. Epub 2016 Jan 8. Review.
  116. Spartera C, Morettini G, Petrassi C. Healing of aortic prosthetic grafts: a study by

- magnetic resonance imaging. *Ann Vasc Surg* 1994;8:536-542
117. Spartera C, Morettini G, Petrassi C. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of aortic graft healing, perigraft fluid collection, and graft infection. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:69-73
  118. Suzuki T, Kawamoto S, Motoyoshi N, Akiyama M, Kumagai K, Adachi O, Hayatsu Y, Ito K, Matsuo S, Saiki Y. Contemporary outcome of the surgical management of prosthetic graft infection after a thoracic aortic replacement: is there a room to consider vacuum-assisted wound closure as an alternative? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;63(2):86-92
  119. Staffa R. Tepenná náhrada odebraná z hlubokého žilního systému – prioritní operace v ČR. *Medical Tribune* 2007; 3(21): A1
  120. Staffa R, Kříž Z, Vlachovský R. Hluboká žíla dolní končetiny jako tepenná náhrada při řešení infekce cévní protézy. *Rozhl Chir* 2008; 87(4): 186–189.
  121. Staffa R, Kříž Z, Vlachovský R. Hluboká žíla dolní končetiny jako tepenná náhrada při řešení infekce cévní protézy. *Rozhl Chir*. 2008 Apr;87(4):186-9.
  122. Staffa R, Kříž Z, Vlachovský R, Dvořák M, Novotný T, Bucek J, Sárník S, Vojtíšek B. Autogenní vena femoralis superficialis jako náhrada infikované aorto-iliako-femorální cévní protézy. *Rozhl Chir*. 2010 Jan;89(1):39-44.
  123. Staffa R. Terapie infekce aortální cévní protézy – editorial. *Vnitř Lék* 2017; 63(2): 82-84.
  124. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic MP. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg*. 1972 Sep;176(3):321–333.
  125. Šebesta P, Klika T, Mach T, Šedivý P, Czinner P, Zdráhal P, Koříšková Z, Michálek P, Vitásek P, Jindrák V, Marek J. Aortitis bacterialis. *Rozhl Chir*. 2004 May;83(5):209-16.
  126. Šebesta P, Štádler P, Šedivý P, Zdráhal P, El Samman K, Jindrák V, Syrůček M. Radikální operace infekce cévní protézy v aortofemorální pozici s pomocí čerstvého tepenného allograftu: naše střednědobé zkušenosti. *Rozhl Chir*. 2011 Jan;90(1):4-13.
  127. Šedivý P, Špaček M, El Samman K, Bělohávek O, Mach T, Jindrak V, Rohn V, Štádler P. Endovascular treatment of infected aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.

2012 Oct;44(4):385-94.

128. Špaček M, Bělohlávek O, Votrubová J, Šebesta P, Štádler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 May;36(5):850-8.
129. Špaček M. Diagnostika infekce cévní protézy pomocí hybridní metody FDG-PET/CT. Disertační práce, 1.lékařská fakulta UK, 2009
130. Špaček M, Jindrák V, Štádler P, Bělohlávek O, Balák J, Mitáš P, Semrád M, Lindner J. Příspěvek k diagnostice infekce cévní protézy. *Rozhl Chir*. 2010 Jan;89(1):33-8.
131. Špaček M, Štádler P, Bělohlávek O, Šebesta P. Contribution to FDG-PET/CT diagnostics and post-operative monitoring of patients with mycotic aneurysm of the thoracic aorta. *Acta Chir Belg*. 2010 Jan-Feb;110(1):106-8.
132. Špaček M, Jindrák V, Špunda R, Štádler P, Lindner J, Mitáš P, Bělohlávek O. Current trends in the diagnosis of vascular prosthesis infection. *Acta Chir Belg*. 2012 Nov-Dec;112(6):405-13.
133. Špaček M, Měřička P, Janoušek L, Štádler P, Adamec M, Vlachovský R, Guňka I, Navrátil P, Thieme F, Mitáš P, Špunda R, Špatenka J, Staffa R, Němec P, Lindner J. Organization model for allotransplantations of cryopreserved vascular grafts in Czech Republic. *Cell Tissue Bank*. 2018 Sep;19(3):437-445.
134. Špaček M, Měřička P, Janoušek L, Štádler P, Adamec M, Vlachovský R, Guňka I, Navrátil P, Thieme F, Špunda R, Burkert J, Staffa R, Němec P, Lindner J. Current vascular allograft procurement, cryopreservation and transplantation techniques in the Czech Republic. *Adv Clin Exp Med*. 2019(a) Apr;28(4):529-534.
135. Špaček M, Měřička P, Janoušek L, Dalecká M, Benda A, Krs O, Slížová D, Špunda R, Hrubý J, Matia I, Honegrová B, Lindner J. Comparison of different thawing protocols in human cryopreserved venous grafts. *Ann Vasc Surg*. 2019(b) Nov 16.
136. Špunda R, Hrubý J, Adamec M, Matia, I, Špaček M. Cold-stored arterial allografts for in situ reconstruction of infected prosthetic grafts: Review of immunosuppressive protocols used in clinical practice, 2016, *European Surgery*, 48, 166-168
137. Špunda R, Hrubý J, Měřička P, Mlček M, Pecha O, Splith K, Schmelzle M, Krenzien F, Lindner J, Matia I, Špaček M. Immunosuppressive protocols with tacrolimus after cryopreserved aortal allotransplantation in rats. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):e0201984

138. Tegler G, Sørensen J, Björck M, et al.: Detection of aortic graft infection by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography. *J Vasc Surg.* 2007 Apr;45(4):828-30.
139. Štádlér P, Bělohávek O, Špaček M, Michálek P. Diagnosis of vascular prosthesis infection with FDG-PET/CT. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1246-7.
140. Terlecki P, Zubilewicz T, Wojtak A, Pleban E, Przywara S, Iłżecki M, Feldo M, Chrapko M, Kęsik JJ, Terlecki K, Pedowski T, Chrapko B, Szopiński P. Replacement of infected aortoiliac vascular grafts with bifurcated BioIntegral Surgical No-React® bovine pericardial xenografts. *Xenotransplantation.* 2019 May;26(3):e12496
141. Thorbjørnsen K, Djavani Gidlund K, Björck M, Kragsterman B, Wanhainen A. Editor's Choice – Long-term Outcome After EndoVAC Hybrid Repair of Infected Vascular Reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 May;51(5):724-32.
142. Tollefson DF, Bandyk DF, Kaebnick HW, Seabrook GR, Towne JB. Surface biofilm disruption. Enhanced recovery of microorganisms from vascular prostheses. *Arch Surg.* 1987 Jan;122(1):38-43
143. Touma J, Cochenec F, Parisot J, Fialaire Legendre A, Becquemin JP, Desgranges P. In situ reconstruction in native and prosthetic aortic infections using cryopreserved arterial allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Sep;48(3):292-9.
144. Třeška V, Čertík B, Moláček J. Management of aortic graft infections – the present strategy and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(3):125-32.
145. Třeška V, Čertík B, Moláček J, Houdek K, Čechura M, Šulc R, Fichtl J, Doležal J, Polák M. Infekce cévních rekonstrukcí v aortofemorální oblasti. *Rozhl Chir.* 2012 Nov;91(11):597-600.
146. Utíkal P, Bachleda P, Köcher M, Sekanina Z. Late infections of aortic prostheses. *Bratisl Lek Listy.* 1999 Dec;100(12):714-7.
147. Vince DJ, LeBlanc JG, Culham JA. Recurrent perigraft seroma treated by graft replacement with homograft iliac artery. *Pediatr Cardiol.* 1989 Spring;10(2):113-4.
148. Vinard E, Eloy R, Descotes J, Brudon JR, Guidicelli H, Magne P, Patra P, Streichenberger R, David M. Diagnosis of bacterial infections on vascular prosthesis. Histological and microbiological analysis. *Presse Med.* 1992 Feb 22;21(7):293-8.



149. Voorhees AB Jr, Jaretzki A 3rd, Blakemore AH. The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg.* 1952 Mar;135(3):332-6.
150. Wengrovitz M, Spangler S, Martin LF. Sonication provides maximal recovery of staphylococcus epidermidis from slime-coated vascular prosthetics. *Am Surg.* 1991 Mar;57(3):161-4.
151. Wieker CM, von Stein P, Bianchini Massoni C, Rengier F, Böckler D, Geisbüsch P. Long-term results after open repair of inflammatory infrarenal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2019 Feb;69(2):440-447.
152. Wright DJ, Ernst CB, Evans JR, et al. Ureteral complications in aorto-iliac reconstruction. *J Vasc Surg* 1990; 11:29–37
153. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O'Gara PT, Lockhart PB, Darouiche RO, Ramlawi B, Derdeyn CP, Bolger AF, Levison ME, Taubert KA, Baltimore RS, Baddour LM; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Nov 15; 134(20):e412-e460.
154. Wübbecke LF, Elshof JW, Conings JZM, Scheltinga MR, Daemen JHC, Mees BME. A systematic review on the use of muscle flaps for deep groin infection following vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2019 Oct 17.
155. Zegelman M, Guenther G, Waliszewski M, Pukacki F, Stanistic MG, Piquet P, Passon M, Halloul Z, Tautenhahn J, Claeys L, Agostinho C, Simici D, Doebrich D, Mueller C, Balzer K. Results from the International Silver Graft Registry for high-risk patients treated with a metallic-silver impregnated vascular graft. *Vascular.* 2013; 21:137–47.