

Einsatz von xenogenem Rinderperikard als Aortenersatz bei Aorten-Protheseninfekt

Ilaria Puttini

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health
der Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Albert F. J. Busch
2. apl. Prof. Dr. Martin Schmidt

Die Dissertation wurde am 05.08.2024 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health
am 05.12.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Aortenaneurysma	2
1.1.1	Einteilung der Aortenaneurysmen	2
1.1.2	Epidemiologie	5
1.1.3	Klinische Relevanz	5
1.1.4	Pathogenese des Aortenaneurysmas	6
1.1.5	Risikofaktoren	7
1.1.6	Ruptur	8
1.2	Das penetrierende Aortenulkus	9
1.2.1	Epidemiologie	9
1.2.2	Klinische Relevanz	9
1.2.3	Pathogenese des PAUs	10
1.2.4	Risikofaktoren	10
1.2.5	Ruptur	10
1.3	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit	11
1.3.1	Einteilung der pAVK	11
1.3.2	Epidemiologie	12
1.3.3	Klinische Relevanz	13
1.3.4	Pathogenese der pAVK	13
1.3.5	Risikofaktoren	14
1.4	Diagnostik	14
1.5	Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten	16
1.5.1	Offener Aortenersatz	16
1.5.2	EVAR	18
1.5.3	Offener Aortenersatz vs. EVAR	20
1.5.4	Konservative Behandlungsmöglichkeiten	21
1.6	Der Aorten-Protheseninfekt	22
1.6.1	Epidemiologie	22
1.6.2	Klinische Relevanz	23
1.6.3	Pathogenese des Aortenprotheseninfekte	23
1.6.4	Risikofaktoren	24
1.6.5	Komplikationen	25
1.6.6	Diagnostik	25
1.6.7	Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten	28

1.6.8	Offene operative Behandlung	29
1.6.9	Ersatzmaterialien	31
1.6.10	Konservative Behandlungsmöglichkeiten	32
1.7	Fragestellung der Arbeit	33
1.7.1	Teil 1: Bovines Perikard als Ersatzmaterial für das Aortenprotheseninfekt	33
1.7.2	Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfektes im Vergleich zur operativen Sanierung	33
1.7.3	Teil 3: Risikostratifizierung mittels qualitative und quantitative PET-CT-Analyse	34
2.	Patienten und Methoden	35
2.1	Patientenkollektiv	35
2.1.1	Studienkohorte mit operativem Aortenersatz (Teil 1)	35
2.1.2	Patientengruppe mit konservativer Behandlung (Teil 2).....	36
2.1.3	Kohorte mit PET-CT-Analyse (Teil 3).....	36
2.2	Ethikvotum	37
2.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien	37
2.4	Erhebung von klinischen Merkmalen	38
2.5	Diagnostik-Protokoll	38
2.6	PET-CT-Untersuchungen	39
2.7	Quantitative und Qualitative Analyse mit der Software OsiriX MD	39
2.7.1	Ablauf der Analyse	40
2.7.2	Messparameter.....	42
2.7.2.1	Quantitative Parameter.....	42
2.7.2.2	Qualitative Parameter.....	43
2.8	Operatives Handling.....	44
2.9	Antimikrobielle Therapie und Reinfektion	45
2.10	Endpunkte und Outcome-Parameter	45
2.11	Statistik	46
3.	Ergebnisse	47
3.1.	Patientenkohorten der einzelnen Teilprojekte	47
3.2.	Teil 1: Bovine Perikard als Ersatzmaterial für den Aortenprotheseninfekt	47
3.2.1	Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation	48
3.2.2	Operative und postoperative Daten	50
3.2.3	Mikrobiologische Auswertung	52
3.2.4	Perioperatives Outcome	52
3.2.5	Follow up	52

3.2.6	Persistierende Infektion und Reinfektion	54
3.3.	Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfektes im Vergleich zur operativen Sanierung	55
3.4.	Teil 3: Risikostratifizierung mittels qualitative und quantitative PET-CT-Analyse	58
3.4.1	Beschreibung der Patientenkohorten	58
3.4.2	Qualitative und quantitative PET-CT-Analyse	58
3.4.3	Vergleich mit der Kontrollkohorte	61
3.4.4	Bestimmung eines Cut-off-Wertes zur Diagnosestellung	61
4.	Diskussion	64
4.1.	Teil 1: Bovines Perikard als Ersatzmaterial für das Aortenprotheseninfekt	64
4.1.1	Vorteile des bovinen Perikards als Ersatzmaterial	64
4.1.2	Reinfektion und mögliche Konsequenzen	65
4.1.3	Limitationen des ersten Teilprojekts	65
4.2.	Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfektes	66
4.3.	Teil 3: Risikostratifizierung mittels qualitative und quantitative PET-CT-Analyse ..	67
4.3.1	PET-CT-Untersuchung und Bedeutung für die Behandlung	67
4.3.2	Zusammenhang zwischen PET-CT und Outcome	69
4.3.3	Bedeutung der PET-CT-Untersuchung im Follow-up	69
4.3.4	Limitationen der Kohortenstudie	70
5.	Zusammenfassung	71
6.	Anhang	73
6.1.	<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>73</i>
6.2.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>83</i>
6.3.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>84</i>
6.4.	<i>Danksagung</i>	<i>85</i>
6.5.	<i>Originalpublikationen</i>	<i>86</i>
6.5.1	<i>Das Outcome vom Aortenprotheseninfekt kann nicht mittels präoperativer Daten ermittelt werden.....</i>	<i>86</i>
6.5.2	<i>Handgenähtes bovinen Perikard zur Behandlung von Aortenprotheseninfekt ..</i>	<i>103</i>

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
AAA	Abdominelles Aortenaneurysma
AAS	Akutes Aortensyndrom
Abb.	Abbildung
AD	Aortendisektion
AGI	Aortic graft infection
CIP	Critical-Illness-Polyneuropathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
DTAA	Deszendierende thorakale Aortenaneurysmen
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVAR	Endovascular Aneurysm Repair
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
KDIGO	(Kidney Disease - Improving Global Outcomes)
IMH	Intramurales Hämatom
IQR	Interquartilsabstand
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzerkrankung
MAGIC	Management of Aortic Graft Infection
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRA	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OAR	Open Aneurysm Repair
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronenemissionstomographie
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROC	Receiver-Operator-Curve
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SUV	Standardized uptake value
SVS	Society for Vascular Surgery
TAA	Thorakales Aortenaneurysma
TAAA	Thorakoabdominelles Aortenaneurysma
Tab.	Tabelle
TOF	Time of flight
VGS	Visual Grading Scale
VS	Versus

1 Einleitung

Der aortale Protheseninfekt (*aortic graft infection*, AGI) ist eine schwere Komplikation der offenen und endovaskulären Aorten Chirurgie mit erheblicher Morbidität und Mortalität. Typische Symptome reichen von unspezifischem Fieber und Schmerzen über Wundheilungsstörungen bis hin zu Blutungen, z. B. im Falle einer aorto-enterischen Fistel, und können früh (≤ 3 Monate) oder spät nach der Implantation auftreten.

Die Inzidenz wird erwartungsgemäß in den nächsten Jahren zunehmen, da das endovaskuläre Aortenrepair (EVAR) auch bei älteren multimorbiden Patienten immer häufiger eingesetzt wird. Die ESVS-Leitlinie (European Society for Vascular Surgery) empfiehlt die vollständige Entfernung des alloplastischen Materials und die in-situ Rekonstruktion der Aorta (Chakfe et al., 2020). Patienten, die für eine Operation nicht geeignet sind, oder diese nicht wünschen, sollten konservativ mit Antiinfektiva behandelt werden. Hier ist häufig eine Therapie über Monate notwendig.

Die Schwierigkeit bei klinischem Verdacht auf AGI besteht darin, einen eindeutigen Nachweis einer Protheseninfektion zu erhalten. Positive Blutkulturen, entweder aus perkutan aspirierter periprothetischer Flüssigkeit oder aus chirurgisch gewonnenem Material, gelten im Allgemeinen als Referenzstandard für die Diagnosestellung, sind aber in der klinischen Praxis oft schwer zu erhalten.

In letzter Zeit wird die ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) immer häufiger eingesetzt, und es wurde nachgewiesen, dass sie die diagnostische Spezifität gegenüber der reinen nativ Computertomographie-Angiographie (CTA) erhöht.

Nahezu alle diagnostischen Tests haben ihre Limitationen, so dass eine Kombination aus körperlicher Untersuchung, Labortests, mikrobiologischen Kulturen und verschiedenen bildgebenden Verfahren für eine angemessene Diagnose unerlässlich ist.

1.1. Das Aortenaneurysma

Ein arterielles Aneurysma ist definiert, als eine lokalisierte, dauerhafte, degenerative und fortschreitende Erweiterung der Arterienwand, die zu einer Vergrößerung des Gefäßdurchmessers um mehr als 50% im Vergleich zu seinem normalen Durchmesser oder dem Abschnitt proximal der Erweiterung führt.

Das Wort Aneurysma kommt ursprünglich aus dem Altgriechischen (ἀνεύρησμα) und bedeutet „Erweiterung“ (Debus et al., 2020). Grundsätzlich unterscheidet man wahre und falsche Aneurysmen. Das Aneurysma verum ist die häufigste Form und wird definiert durch eine Beteiligung aller Wandschichten. Das Aneurysma falsum, unter dem das Aneurysma dissecans und spurium miteinbezogen sind, treten nach Aortendissektion bzw. nach Perforation der Gefäßwand auf (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 7 Juli 2018).

Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Durchmessers der normalen Aorta, schätzungsweise ca. 2,1 cm (bis zu 2,3 cm bei männlichen und bis zu 1,8 cm bei weiblichen Probanden), als Durchmessergränze, ab der man von einem Aortenaneurysma sprechen kann, wird allgemein angenommen, dass sie 3 cm beträgt; zwischen 2 und 3 cm, handelt es sich um eine Ektasie.

Der häufigste Lokalisationsort ist die infrarenale Aorta, wo über 90% der Aortenaneurysmen auftreten, seltener ist die Aneurysmadilatation auf der para- und suprarenalen Ebene lokalisiert. Sehr häufig (in über 50% der Fälle) ist die gleichzeitige Beteiligung der Beckenarterien, insbesondere der A. iliaca communis, und der peripheren Arterien, insbesondere der A. poplitea in etwa 30% der Fälle.

1.1.1. Einteilung der Aortenaneurysmen

Aortenaneurysmen werden anhand ihrer Morphologie, Lage und Ätiologie klassifiziert. Klinisch wird vor allem zwischen thorakalen Aortenaneurysmen (TAA) und Bauchaortenaneurysmen (AAA/BAA) unterschieden. Das abdominell gelegene Aortenaneurysma stellt mit 78% die häufigste Lokalisation eines Aortenaneurysmas dar und ist somit häufiger als die thorakale und thorakoabdominelle Lokalisation (Brunkwall et al., 1989).

Die Einteilung der abdominellen Aortenaneurysmen erfolgt in Bezug auf die Nierenarterien (**siehe Abb.1**). Das infrarenale AAA breitet sich nur unterhalb der Nierenarterien aus, definitionsgemäß befindet sich noch ca. 1 cm gesunde Aorta zwischen Aneurysma und den beiden Nierenarterienabgängen (Wanhainen et al., 2019). Juxtarenale Aneurysmen reichen bis an die Nierenarterien, beziehen diese aber nicht ein und machen somit ein infrarenales Klemmen unmöglich. Als pararenal werden Aneurysmen definiert, die die Nierenarterien, nicht

jedoch die Viszeralgefäße erfassen und suprarenal diejenigen, die auch die A. mesenterica superior und eventuell den Truncus coeliacus miteinbeziehen (AWMF, 2018). Abschnitt-IV-Aneurysmen sind in der ursprünglichen Crawford-Klassifikation definiert (**siehe Abb. 2b**) (Crawford et al.1986), die darstellt, ob die Läsion eine kaudale Extension oder kraniale Extension eines thorakalen oder abdominale Aortenaneurysma ist. Diese Aneurysmen schließen den größten Teil der abdominellen Aorta inklusive der Abgänge der Viszeraläste ein (Mayer et al. 2020). Diese praxisnahen Klassifikationen beschreiben das Ausmaß der Aneurysma Erkrankung und können gut zur Operationsplanung herangezogen werden. Bei bis zu 20% aller AAA liegt auch eine aneurysmatische Erweiterung der Iliakalgefäße vor (Armon et al., 1998).

Das Aneurysma der deszendierenden thorakalen Aorta (DTAA) wird nach Safil et al. in 3 Typen unterteilt (**siehe Abb. 2a**).

Im Vergleich zu infrarenalen Bauchaortenaneurysmen sind thorakoabdominale Aortenaneurysmen (TAAA) selten, mit einem Verhältnis von 1:10 (Mewis et al., 2016).

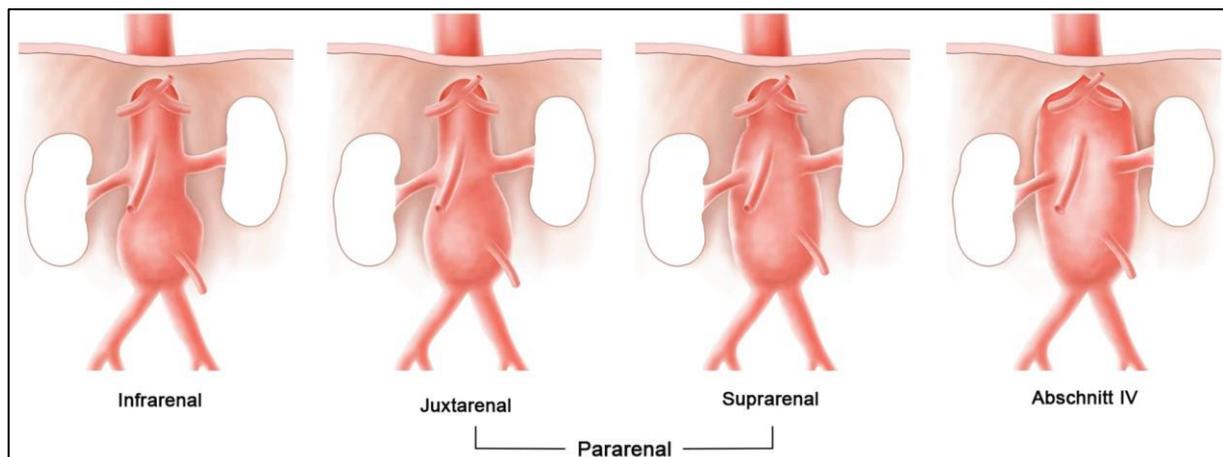


Abbildung 1: Einteilung der Aortenaneurysmen nach Ausdehnung (Mayer et al., 2020)

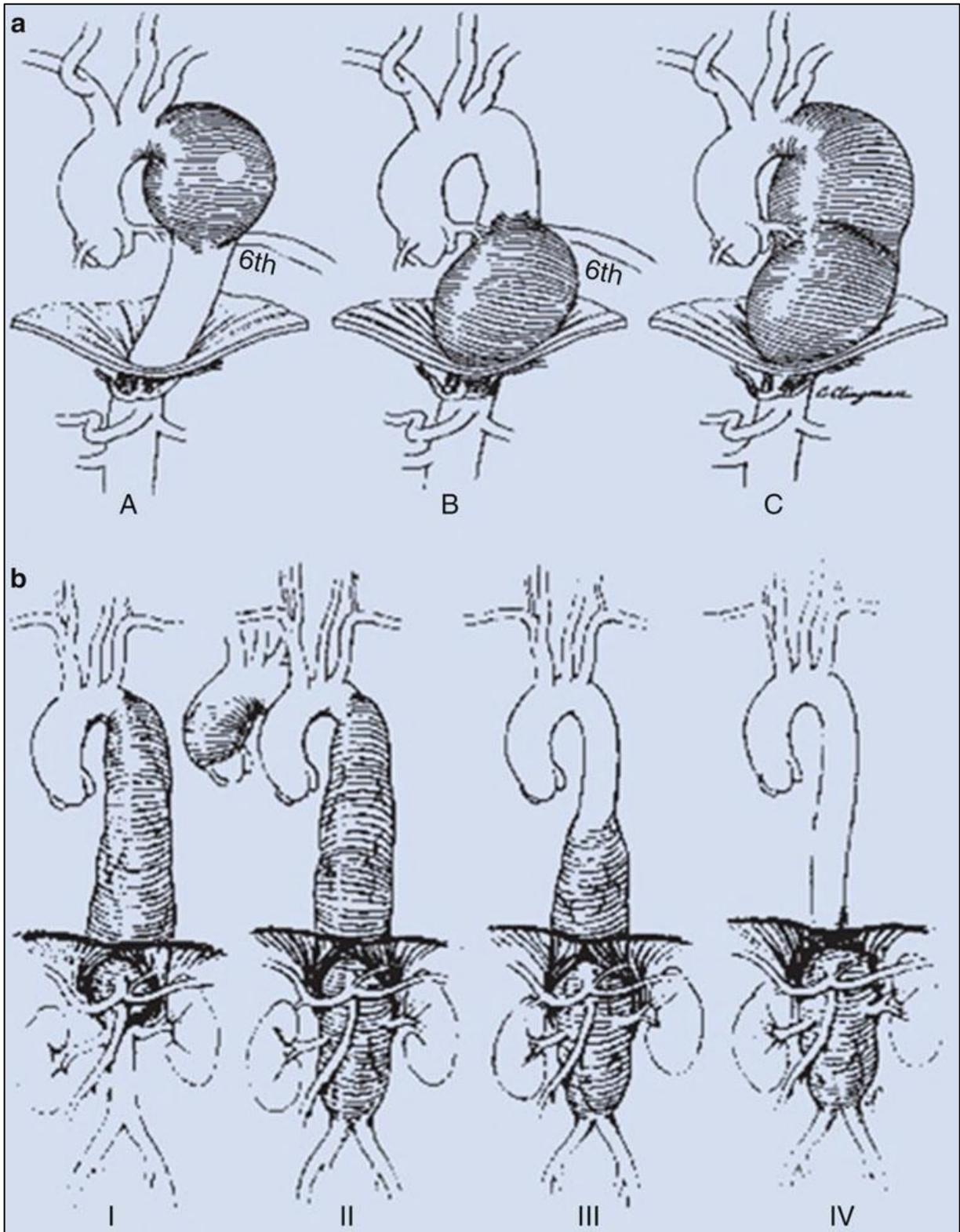


Abbildung 2: Klassifikation der Aortenaneurysmen. a DTAA nach Safi et al. (Estrera et al. 2005b). b TAAA nach der Crawford-Klassifikation (Crawford und Coselli 1991).

1.1.2. Epidemiologie

Beim Aortenaneurysma handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters.

Die altersspezifische Inzidenzrate pro 100.000 Personen im Alter von 65-69 Jahren ist 147,64 (Sampson et al., 2014). Verglichen mit den Daten von 1990 haben in den letzten zwei Dekaden die Inzidenz und Prävalenz des AAA abgenommen. Es wird ein Zusammenhang mit dem Rückgang des Tabakkonsums angenommen.

Die Prävalenz ist in den entwickelten Ländern höher als in den Entwicklungsländern.

Die Prävalenz eines AAA mit einem Durchmesser über 3,0 cm beträgt 4-8% bei über 65-jährigen Männern und 0,5-1,5 % bei über 65-jährigen Frauen. In Deutschland geht man von 284000-568000 über 65-jährigen Männern mit einem AAA>3,0cm aus und $\geq 5,0$ cm bei mindestens 35500 (Härtl et al., 2012). Da das Rupturrisiko ab einem Durchmesser von 5,0 cm deutlich ansteigt, ist z.B. in Deutschland von ca. 45000 über 65-jährigen mit einem rupturgefährdeten AAA zu rechnen (Härtl et al., 2012).

Die meisten der durch Screening-Programme entdeckten Aneurysmen (70-82%), weisen einen Durchmesser um 4,0-4,5 cm auf (Hager et al., 2013).

Bei einer stationären Behandlungshäufigkeit in Deutschland (2010) von 12/100 000 Einwohner (> 65 Jahre) ist die Ruptur mit einer Gesamtleitlität von 80 % assoziiert (Gawenda et al., 2012).

Es ist schwierig, die Prävalenz und Inzidenz von thorakalen Aortenaneurysmen (TAA) zu definieren, da es sich um eine klinisch stille Erkrankung handelt. In einer Bevölkerung Studie, in der die Thorax-CT zum Screening auf andere Erkrankungen eingesetzt wurde, wurde die Prävalenz der asymptomatischen TAA auf 0,16% geschätzt (Itani et al., 2002). Die Inzidenz von TAA scheint zuzunehmen, obwohl es schwierig ist zu bestimmen, ob dies mit einer erhöhten Erkennung durch Bildgebung zusammenhängt oder ob es sich tatsächlich um einen Anstieg handelt, der möglicherweise mit der alternden Bevölkerung zusammenhängt. Das TAA tritt am häufigsten im 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf und betrifft Männer etwa 2-4-mal häufiger als Frauen.

1.1.3. Klinische Relevanz

In der klinischen Praxis sind etwa 3/4 aller Patienten mit AAA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose asymptomatisch. Aneurysmen werden häufig im Rahmen einer routinemäßigen körperlichen Untersuchung diagnostiziert, wenn das Vorhandensein einer asymptomatischen epigastrischen pulsierenden Raumforderung nachgewiesen werden kann, oder bei der Durchführung von Untersuchungen (CT oder MRT) für andere Pathologien. Durch den

weitverbreiteten Einsatz des Ultraschalls konnte die Erkennungsrate kleiner asymptomatischer Aneurysmen erhöht werden (Eckstein et al., 2009).

In nur 3-15% der Fälle werden Patienten als symptomatisch beschrieben (Soden et al., 2016). Die häufigsten Symptome sind unspezifische Bauch- oder Rückenschmerzen. In einigen Fällen kann das Aneurysma, insbesondere bei großen Dimensionen, eine Kompression der umliegenden Organe und Gewebe verursachen, was zu einer Reihe von Symptomen führen kann. Bei einer Kompression des Duodenums können Verdauungsbeschwerden wie Übelkeit bis zum Gewichtsverlust auftreten. Die Kompression der Harnleiter kann zum Harnstau bis zum akuten Nierenversagen führen. Manchmal sind die ersten Symptome durch Anzeichen einer peripheren Ischämie gekennzeichnet, die durch die embolische Ausbreitung von thrombotischem Material im Aneurysmasack verursacht werden. Es kann daher eine arterielle Embolie mit akuter Extremitätenischämie auftreten oder ein sogenanntes „blue toe syndrome“ durch Mikroembolien. In Ausnahmefällen kann es zu einer vollständigen Thrombose des Aortenlumens kommen, meist im Anschluss an eine bilaterale Thrombose aufgrund schwerer vorbestehender Iliakalstenosen.

Da bei symptomatischen Aneurysmen eine steigende Rupturgefahr besteht, empfehlen die aktuellen Leitlinien (ESVS) ab einem Durchmesser von 55mm bei Männern und 50mm bei Frauen eine zeitnahe operative Versorgung (Wanhainen et al., 2019). In den aktuellen deutschen Leitlinien der AWMF wird das Screening aller Männer über 65 Jahren sowie aller Frauen über 65 mit positiver Raucheranamnese empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018).

Mittels Screening-Maßnahmen konnte bei 64 - 83-Jährigen eine signifikante Reduktion der Aneurysma-assoziierten Mortalität nach 3 – 5 Jahren und eine Senkung der Gesamtmortalität nach 5 – 7 Jahren erreicht werden (Eckstein et al., 2009).

1.1.4. Pathogenese des Aortenaneurysmas

Es handelt sich um eine multifaktorielle Pathologie, bei der genetische und biochemische, anatomische, umweltbedingte und Verhaltensfaktoren eingreifen, die interagieren und degenerative Mechanismen hervorrufen, die zur fortschreitenden Zerstörung der extrazellulären Matrix und der daraus resultierenden Erweiterung der Aortenwand führen. Metalloproteinasen sind für den enzymatischen Abbau der Matrix und glatter Muskelzellen verantwortlich. Histologisch imponieren eine schwere intimale Atherosklerose und ein transmurales Entzündungsgeschehen (Baumann et al., 2013).

Auf der Höhe der infrarenalen Aorta, gibt es eine geringere Anzahl elastischer Lamellen und darüber hinaus, ist die Wand der Aorta in diesem Abschnitt mit Sauerstoff und Nährstoffen

unterversorgt, die in anderen Abschnitten durch die Mikrozirkulation der Vasa vasorum geleistet wird. Diese beiden Faktoren könnten die größere Anfälligkeit des infrarenalen Segments für die Entwicklung von Aneurysmen begünstigen. In der Aneurysmawand wird ein niedriges Verhältnis zwischen Elastin- und Kollagengehalt mit einem Anstieg des Kollagens und einer Verringerung des Elastins beobachtet. Dies kann durch eine Erhöhung der proteolytischen Aktivität der Elastase verursacht werden, die eine Fragmentierung der elastischen Schichten zur Folge hat. Gleichzeitig kommt es aufgrund der Apoptose glatter Muskelzellen, zu einer unzureichenden Elastinproduktion, einem Anstieg des Wandstressses und einem kompensatorischen Anstieg des Kollagens.

Der Elastinabbau fördert auch die Produktion von Zytokinen und Prostaglandinderivate durch mesenchymale Zellen und durch Entzündungszellen, rekrutiert durch denselben Degenerationsprozess. Das Ergebnis dieser Veränderungen auf Gewebesebene, ist der Elastizitätsverlust der Aortenwand, die sich unter der Wirkung des hämodynamischen Schubes ausdehnt. Darüber hinaus wird mit fortschreitender Entstehung des Aneurysmas die Produktion von Kollagenasen auf Gefäßebene angeregt, die das Kollagen abbauen und in der Folge eine weitere Ausdehnung des Sacks bewirken (Cohen et al., 1992).

In einigen Fällen sind Aneurysmen die direkte Folge einer bestimmten Ursache wie Trauma, eine akute Infektion (Brucellose, Salmonellose und Syphilis), eine chronische Infektion (Tuberkulose), entzündliche Erkrankungen (Morbus Behçet und Takayasu-Arteritis) und Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom und Ehlers-Danlos-Syndrom) oder andere erworbene Pathologien wie die zystische Nekrose der Tunica media (Towbin et al., 1999).

1.1.5. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren werden in nicht beeinflussbar und beeinflussbar eingeteilt.

Die ersten sind eine positive Familienanamnese, ein fortgeschrittenes Alter und das männliche Geschlecht. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen der Nikotinabusus, die Dyslipidämie, die arterielle Hypertonie, das Diabetes mellitus, die Fettleibigkeit und das metabolische Syndrom. Darüber hinaus können auch psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen.

13 bis 29% der männlichen Geschwister eines Patienten mit AAA, leiden ebenfalls daran. Das relative Risiko, ein AAA zu entwickeln, beträgt 3.97 für den Vater, 4.03 für die Mutter, 9.92 für den Bruder und 22.93 für die Schwester eines Patienten mit dieser Erkrankung (Webster et al. 1994).

Allerdings ist die genetische Veranlagung auch heute noch Gegenstand von Studien und einige Autoren haben die Hypothese aufgestellt, dass sie der wichtigste Faktor bei der Entwicklung der Pathologie ist. Es wurden sowohl ein autosomal-dominantes oder rezessives

Übertragungsmodell als auch ein polygener Übertragungsmechanismus vorgeschlagen (Johnston et al. 1991).

Der hauptsächlich beteiligte pathogene Mechanismus wäre ist ein angeborener Defekt in der Synthese von Kollagen Typ III oder anderen Bestandteilen der Aortenwand. Dieser Defekt würde sich wie ein altersabhängiges, dominantes Merkmal mit geringer Penetranz verhalten und individuellen Mutationen unterliegen, die zu Unterschieden im Ausmaß der Progression und im Erkrankungsalter führen würden. (Verloes et al. 1995)

Krankheitsbilder mit dem Vorliegen von Aneurysmen finden sich bei Erbkrankheiten wie dem Marfan-Syndrom und dem Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV.

Es besteht ein starker klinischer Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Aneurysmaentwicklung (Lindholt et al. 2001). Die Prävalenz von Bauchaortenaneurysmen ist bei Tabakrauchern sechsfach höher als bei Nichtrauchern (Tang et al., 2016). Dies ist mit einer schnelleren Wachstumsrate und einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert (Brown and Powell, 2012).

Eine Nikotinkarenz sollte allen Patienten empfohlen werden (Wanhainen et al., 2019).

1.1.6.Ruptur

Die natürliche Entwicklung vom Aortenaneurysma wird durch fortschreitendes Wachstum dargestellt und das Endergebnis dieser Pathologie ist die Ruptur.

Dies geschieht, wenn die Kräfte im Aneurysma den Widerstand der Aortenwand übersteigen. Es wurde bewiesen, dass ein schnelles Wachstum des Aortendurchmessers, das Vorliegen einer positiven familiären Anamnese und genetische Pathologien, die Kollagen und Elastin betreffen, mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Ruptur verbunden sind. Die Aneurysmaruptur ist für etwa 1-2% der Todesfälle im Alter ab 65 Jahren verantwortlich. Die Mortalität des rupturierten Aortenaneurysmas beträgt bis zu 80% (Baumann et al., 2013). Ein AAA wird als rupturiert eingestuft, wenn Blut außerhalb der Adventitia nachgewiesen wird.

Eine freie Perforation im Abdomen führt innerhalb weniger Minuten zum Tod. Bei gedeckter Ruptur, beispielsweise im Retroperitonealraum, kann der Blutverlust tamponiert werden und Zeit für eine therapeutische Intervention gewonnen werden.

Seltener kann die Ruptur innerhalb einer anatomischen Struktur nahe der Bauchschlagader auftreten. Mit einer Inzidenz von 0.04-0.07% können Aneurysmen in das Duodenum rupturieren (Parry et al., 2001). Die Patienten präsentieren ein dramatisches Bild mit hypovolämem Schock aufgrund einer massiven gastrointestinalen Blutung.

Für den Fall, dass eine Ruptur in die V. cava mit entsprechender Fistelung auftritt, zu den Schmerzen und dem Schock kommen noch die Symptome und Anzeichen einer Herzinsuffizienz hinzu, die durch periphere Ödeme gekennzeichnet ist.

Bei Ruptur muss der Patient notfallmäßig operativ versorgt werden. Bei gedeckter retroperitonealer Ruptur liegt die Mortalität bei ca. 50%. Im Gegensatz zu Patienten mit freier intraperitonealer Ruptur mit Schockzustand und mögliche Reanimationspflichtigkeit, wo die Mortalität nahezu über 90% ist (Jeanmonod et al., 2023).

1.2. Das penetrierende Aortenulcus

Beim penetrierenden Aortenulkus (PAU) handelt es sich um eine Ulzeration eines atheromatösen Plaques, die sich tief durch die Intima und die Media der Aortenwand erstreckt. Es kann zu einer intramedialen Dissektion führen, oder in die Adventitia rupturieren und Pseudoaneurysma bilden. Obwohl es häufiger im Bereich der deszendierenden thorakalen Aorta auftritt (86,7%), kann diese Pathologie auch in den abdominalen Anteil der Aorta vorhanden sein (Coady et al., 1998).

Das PAU wurde erstmals von Shennan 1934 beschrieben und wird derzeit in die Kategorie des „akuten Aortensyndroms“ (AAS) eingeordnet, zusammen mit Aortendissektion (AD) und intramuralem Hämatom (IMH).

Symptomatische Patienten sollten wegen der hohen Rupturgefahr dringlich behandelt werden. Asymptomatische Patienten mit kleinem PAU (<2cm) können mittels regelmäßiger Bildgebung kontrolliert werden (Kotsis et al., 2019).

1.2.1 Epidemiologie

Das PAU hat eine Prävalenz von 2-7% im akuten Aortensyndrom (Kotsis et al., 2019). In 50% der Fälle befindet sich gleichzeitig ein Aortenaneurysma, meist der Aorta abdominalis (Kotsis et al., 2019).

1.2.2 Klinische Relevanz

In vielen Fällen wird das PAU als Zufallsbefund, ohne jegliche klinische Manifestation, bei der Untersuchung auf eine nicht zusammenhängende Erkrankung festgestellt. Bei asymptomatischen Patienten kann die Nachsorge in den ersten drei Jahren alle sechs Monate erfolgen, gefolgt von einer jährlichen Überwachung (Kyaw et al., 2016).

In einem Review über akute Aortensyndrome, obwohl statistisch nicht signifikant, war die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit PAU geringer (73,3 %) als bei Patienten mit Dissektion vom Typ A (90,2 %) oder B (90,7 %) (Coady et al., 1998).

Bei PAUs in der Aorta ascendens und im Bogen, sowie in der descendierenden Aorta, die frühe klinische oder radiologische Anzeichen einer Progredienz aufweisen, wird eine chirurgische Behandlung empfohlen (Coady et al., 1998).

1.2.3 Pathogenese des PAUs

Beim PAU dringt die Ulzeration, nach Zerstörung der inneren elastischen Membran der Intima, in die Media rein. Die Kaskade verläuft durch ein Wandhämatom und Pseudoaneurysma und gipfelt in einer Dissektion oder Ruptur. ES wird vermutet, dass die zystische mediale Nekrose eine starke Ursache für die anschließende Dissektion darstellt (Stanson et al., 1986).

In den Fällen, wo die Ulzeration mikroskopisch analysiert werden konnte, deuten die Ergebnisse auf eine degenerierte Intima mit Cholesterinablagerungen hin, die in die Media eindringen. Hier konnten ebenfalls inflammatorische Zellen nachgewiesen werden (Coady et al., 1999).

Der Elastizitätsverlust ist das entscheidende Element der senilen Aorta, wobei glatte Muskeln, Elastinfasern und Lamellen eine Rolle spielen. Mit zunehmendem Alter nehmen die Dicke, der Kollagengehalt und die Makrophagenzahl in den Aortenschichten zu. Auf molekularer Ebene kommt es zu einer veränderten Synthese und Expression von Tropoelastinen und Metalloproteinen (MMP). Eine Entzündung, die die Expression von MMP auslöst, führt zu einer Mediadegeneration, wobei die Kaskade durch Apoptose verstärkt wird (Heinz et al., 2010).

1.2.4 Risikofaktoren

PAUs treten typischerweise bei älteren Patienten (über das sechste Lebensjahrzehnt) mit fortgeschrittener Atherosklerose der Aorta auf (Kotsis et al., 2019). Diese Patienten sind ausnahmslos aktive oder ehemalige Raucher (Dev et al., 2021). Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes sind ebenfalls weit verbreitete Begleiterkrankungen.

1.2.5 Ruptur

Eine retrospektive Analyse von Coady et al. (1999) prognostizierte eine höhere Rupturrate bei PAU, nämlich 42%, etwas höher als beim IMH und der AD. Diese höhere Rupturwahrscheinlichkeit liegt bei einem Aortendurchmesser von mehr als 6,5cm und einer Ulkustiefe von mehr als 1 cm. In seltenen Fällen kann ein PAU zu einer ausgedehnten Dissektion führen, besonders wenn es im Bereich des Aortenbogens gelegen ist (Benitez et al., 1995).

In einem Review von Kazerooni et al. (1992) kam es in $\frac{3}{4}$ der Fälle zu einer schnellen Expansion mit gedeckter Ruptur. Paradoxe Weise zeigte sich eine höhere Mortalität bei den Patienten mit dem langsameren Krankheitsverlauf.

Das Vorhandensein von Pleura- oder Perikardflüssigkeit weist auf eine drohende oder vorhandene Ruptur hin. Bei Lokalisierung der Erkrankung im Bereich der Aorta ascendens kann es zu einer lebensbedrohlichen Herzbeuteltamponade führen (Dev et al., 2021).

Das Management bei Ruptur hängt vom betroffenen Aortensegment ab. Im Falle einer Ascendens- oder Bogenbeteiligung benötigt der Patient ein kardiochirurgischer Aortenersatz oder Hybrid-Eingriff. Bei einer Beteiligung der deszendierenden oder infrarenalen Aorta kann, bei vorhandenen anatomischen Voraussetzungen, eine endovaskuläre Therapie mittels thorakale endovaskuläre Aortenreparatur (TEVAR) oder eine bifurkierte Stentgraftprothese (EVAR) erfolgen (Dev et al., 2021).

1.3. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität, mit zunehmender Häufigkeit weltweit, aufgrund des steigenden Durchschnittsalters. Es handelt sich um eine Krankheit, die durch einen Verschluss der Arterien der unteren Extremitäten gekennzeichnet ist: von der Aorta bis zu den Fußgefäßen, alle peripheren Arterien können von dieser Pathologie betroffen werden. Das Ziel, das der Therapie zugrunde liegen muss, besteht einerseits darin, die Entwicklung der Krankheit einzudämmen und andererseits das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen zu verringern.

1.3.1 Die Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die erste Klassifizierung der Entwicklung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde von *Fontaine* (Fontaine et al. 1947) vorgeschlagen, der basierend auf der zunehmenden Schwere der Pathologie vier klinische Stadien festlegte.

- Stadium I: Definierbar als virtueller Zustand, der durch das Fehlen von Symptomen gekennzeichnet ist und nur Läsionen der Arterienwand aufweist.
- Stadium II: Gekennzeichnet durch *Claudicatio intermittens*, dabei handelt es sich um das Auftreten von Schmerzen in der von der Erkrankung betroffenen Gliedmaße nach einer unterschiedlichen Gehstrecke, je nach Schweregrad, und was den Patienten dazu zwingt, auf das Verschwinden der Schmerzen zu warten, um mit dem Gehen fortzufahren. Dieses Stadium wurde in zwei Unterklassen unterteilt:

- Stadium IIa: *Claudicatio intermittens* mit einer Gehstrecke von über 200 Metern
- Stadium IIb: *Claudicatio intermittens* mit einer Gehstrecke von unter 200 Metern.
- Stadium III: Ruheschmerz vom ischämischen Typ
- Stadium IV: Vorliegen von trophischen Läsionen (von der Nekrose bis zur Gangrän).

Obwohl die Klassifizierung von Fontaine sehr einfach und weit verbreitet ist, berücksichtigt sie nicht die Größe der trophischen Läsionen. Daher ist es auch richtig, die Rutherford-Klassifikation (**siehe Abb. 3**) zu verwenden, die detaillierter ist und 6 Grade verwendet, immer basierend auf der klinischen Arterienerkrankung. Der Zustand der chronischen kritischen Ischämie liegt in den Fontaine-Stadien III und IV und Rutherford-Grade 4, 5 und 6 vor (Rutherford et al. 1997).

Fontaine		Rutherford		
Stadium		Grad		Kategorie
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	milde Claudicatio	I	1	milde Claudicatio
II b	schwere Claudicatio	I	2	mäßige Claudicatio
		I	3	schwere Claudicatio
III	Ruheschmerzen	II	4	Ruheschmerzen
IV	Ulzeration / Gangrän	III	5	kleiner Gewebedefekt
		IV	6	Ulzeration / Gangrän

Abbildung 3: Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine und Rutherford (Dormandy et al. J vasc Surg 2000).

1.3.2 Epidemiologie

Im Allgemeinen sind Männer häufiger betroffen als Frauen und ältere Menschen häufiger als jüngere. Aus globaler Sicht ist die Prävalenz der pAVK in Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen höher als in ärmeren Ländern (Fowkes et al., 2013).

Die Prävalenz der pAVK beträgt bei 40-Jährigen 3%, bei 60-Jährigen 6%, bei über 70-Jährigen 15-20% (Diehm et al. 2004, Norgen et al. 2007).

In einer Metaanalyse betrug die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung 2,7%. Gegenüber Männern war die pAVK-Prävalenz von Frauen nur geringfügig niedriger (2,6%) (Wienert et al. 1999).

Gegenüber Personen ohne pAVK haben Patienten mit pAVK eine um das 3- bis 5-fache erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, wobei das Schlaganfallrisiko, um das circa 2-fache erhöht ist. (Hankey et al. 2006). Innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren müssen sich ca. 2-4% der Patienten mit pAVK im Stadium II einer Amputation unterziehen (Schmieder und Comerota, 2001). Bei Vorliegen einer „kritischen Extremitätenischämie“ überleben nur 45% der Betroffenen das nächste Jahr ohne Amputation (Norgen et al. 2007).

In einer niederländischen Studie betrug die Inzidenz für das Stadium I 9,9 pro 1000 Personenjahre und für das Stadium II 1,0 pro 1000 Personenjahre (Hooi et al. 2001).

1.3.3 Klinische Relevanz

Die pAVK kann über einen langen Zeitraum asymptomatisch sein und plötzlich zum Auftreten trophischer Läsionen bis hin zur tatsächlichen Gangrän führen. Die meisten Patienten kommen zur klinischen Beobachtung und klagen über krampfartige Schmerzen, die in den unteren Extremitäten lokalisiert sind, hauptsächlich in der Wadenregion, aber auch im Oberschenkel- und Gesäßbereich. Ihr Beginn ist mit mehr oder weniger intensiver körperlicher Aktivität verbunden und wiederholt sich jedes Mal, wenn der Patient diese Aktivität wieder aufnimmt (Claudicatio intermittens).

Die pAVK im aorto-iliakalen Bereich ist seltener, 5-10% der Fälle, im Vergleich zur unteren Extremität. (Brewster et al., 1991). Die klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch Claudicatio, fehlende Femoralpulse, erektile Dysfunktion (50-80%) und Impotenz (30-50%) der Patienten.

1.3.4 Pathogenese der pAVK

Die Atherosklerose ist für die meisten obstruktiven arteriellen Erkrankungen der unteren Extremität verantwortlich. Das Wachstum atherosklerotischer Plaques führt zu ausgedehnten Stenosen im gesamten Arterienbaum. Die Arteria femoralis superficialis und die Aorta sind der häufigste Ort einer atheromatösen Erkrankung. Beim Diabetes mellitus ist die Arteriopathie hauptsächlich in den Tibialarterien lokalisiert.

Die arteriellen Endothelzellen nehmen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese ein. Die Atherosklerose wird deswegen häufig als entzündliche Erkrankung der Endothelzellen

beschrieben (Debus et al., 2020). Es handelt sich um eine Reihe degenerativer Prozesse der Gefäßwand, die durch Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und schließlich eine Verkleinerung des Gefäßlumens gekennzeichnet ist. Der Endothelschaden gilt als Ausgangspunkt für den Gefäßwandumbau. Die beschädigten Endothelzellen verändern ihre Permeabilitätseigenschaften und verlieren ihre interzellulären Bindungen mit dem darunterliegenden Bindegewebe. In den frühen Stadien der Entzündung kommt es zu einem Anstieg der Aktivität von Metalloproteinasen in der extrazellulären Matrix, die in der Lage sind, das Kollagen Typ IV der Basalmembran der Intima aufzubrechen und so zum Absterben und anschließenden Abschuppen der Endothelzellen zu führen.

Nach der Intima Schädigung lagern sich zirkulierende Lipoprotein in der Intima ab und induzieren die Expression endotheliale Adhäsionsmoleküle und die Migration von Monozyten und T-Lymphozyten. Die Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen, die wiederum über oxidierte Lipoproteine binden und sich zu Schaumzellen umwandeln. T-Lymphozyten und glatten Muskelzellen replizieren sich wiederum unter dem Einfluss anderer Zytokine (Debus et al.,2020).

Diese atherosklerotischen Läsionen entwickeln sich hauptsächlich in Bereichen mit turbulentem Fluss, an Bifurkationen, an den Ostien der Gefäßabgänge der Aorta und dort, wo die scher Spannung verringert ist. Die erkrankten Arterien erscheinen verdickt und gewunden, mit einem unregelmäßig verengten Lumen.

1.3.5 Risikofaktoren

Wie beim Aortenaneurysma gibt es Risikofaktoren, die korrigierbar oder zumindest kontrollierbar sind, und Faktoren, bei denen es absolut unmöglich ist einzugreifen: Alter, Geschlecht, Ethnizität. Unter den Risikofaktoren kann man zwischen Hauptrisikofaktoren, die in engem Zusammenhang mit der Entwicklung einer atherosklerotischen Erkrankung stehen, sowie Nebenfaktoren. Die Hauptrisikofaktoren sind Bluthochdruck Zigarettenrauch und Diabetes während Lebensgewohnheiten und konstitutionelle Veranlagung von geringer Bedeutung sind. In letzter Zeit konzentriert sich die Aufmerksamkeit auf die Rolle anderer Faktoren wie Homocystein-Spiegel, das Lipoprotein A und Pathologie der Blutbestandteilen.

1.4 Diagnostik

Die Diagnose eines Aneurysmas oder PAU wird im Allgemeinen gelegentlich während einer Ultraschalluntersuchung gestellt, die aus anderen Gründen durchgeführt wird, oder während

der körperlichen Untersuchung, bei der das Vorhandensein einer pulsierenden Masse im Bauchbereich festgestellt wird. Die Ultraschalluntersuchung ist als Screening-Untersuchung und zur Überwachung kleiner Aneurysmen der Goldstandard (Wanhainen et al., 2019). Die großen Vorteile des Ultraschalls, wie seine geringen Kosten, die einfache Verfügbarkeit und die Nichtinvasivität, machen diese Untersuchung geeignetsten Methode zur Überwachung und postoperativen Kontrolle. Allerdings ist sie stark untersucher-abhängig und kann durch Übergewicht und luftgefüllte Darmschlingen eingeschränkt werden (Luther et al., 2021).

Im Falle der pAVK, besteht die Möglichkeit der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI), der durch Doppler-Sonographie und Blutdruckmessung bestimmt werden kann. Der Index besteht aus dem Quotienten aus Blutdruck am Knöchel und dem an den Oberarm (S3-Leitlinie der pAVK, 2015). Er dient zur Abschätzung der Schwere der pAVK. Desweiteren erlaubt der Ultraschall eine Visualisierung der Arterien mit einer morphologischen Beurteilung der Wand, um die Entwicklung der Pathologie in den 3 Wandschichten (Intima, Media und Adventitia) festzustellen. Der Color-Modus ermöglicht auch die Mechanik des Blutflusses und die Stellen von „Aliasing“, Flussturbulenz auf Ebene der Stenose, zu beurteilen. Die Grenzen dieser Untersuchung liegen bei der Schallauslöschung von stark verkalkten Gefäßen, bei ödematösen Gliedmaßen und der Untersucher-Abhängigkeit.

Obwohl die CT-Angiographie teurer ist als die Ultraschalluntersuchung und den Einsatz von ionisierender Strahlung und einem potenziell nephrotoxischen, allergieauslösenden Kontrastmittel erfordert, ist zweifellos die Untersuchung der Wahl zur präzisen Messung des Durchmessers und bei der Definition der proximalen und distalen Ausdehnung des Aneurysmas oder PAUs (Debus et al., 2020). Es handelt sich um die diagnostische Methode der Wahl mit Möglichkeit einer 3D-Rekonstruktion bei der Planung einer chirurgischen oder endovaskulären Behandlung.

Die feinschichtige CTA-Untersuchung wird ebenfalls bei Planung der operativen Versorgung bei komplexen pAVK-Pathologien, die die Aorten- und Beckenetape sowie langstreckige Verschlüsse der Femoralarterien durchgeführt.

Weitere Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) werden bei Aneurysma oder PAU, nur dann eingesetzt, wenn die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel kontraindiziert ist (Niereninsuffizienz, schwere allergische Reaktion). Allerdings können mittels dieser Methode die Wandverkalkungen nicht beurteilt werden. Bei der pAVK ermöglicht diese Untersuchung die Aufnahme hochauflösender dreidimensionaler Bilder des Gefäßverlaufes, ihrer Beziehungen zu nah gelegenen Strukturen sowie das Vorhandensein und die Art stenosierender Läsionen oder Verschlüsse.

1.5 Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten

Die elektive Behandlung von Aneurysmen dient vor allem der Vorbeugung einer möglichen Ruptur. Eine Operation sollte geplant werden, wenn das Risiko einer Ruptur das Operationsrisiko übersteigt. Die Behandlung von Aneurysmen mit einem Durchmesser zwischen 4 und 5,5 cm wird empfohlen bei schnellem Wachstum ($>1\text{cm/Jahr}$) oder Auftreten von Symptomen (Wanhainen et al., 2019). Im Allgemeinen wird bei Männern eine Operation ab einem Durchmesser von 55 mm empfohlen und bei Frauen sollte ab 50 mm eine Versorgung erwogen werden. In der Praxis gibt es jedoch keinen festen Schwellenwert, ab dem ein Eingriff sinnvoll ist. Bei jungen Patienten mit geringem Operationsrisiko, aber hohem Rupturrisiko kann eine Operation auch bei kleineren Durchmessern gerechtfertigt sein. Bei der Abwägung der Indikation für eine chirurgische Behandlung muss eine sorgfältige Abwägung des Ruptur Risikos, der operativen Mortalität und der Lebenserwartung erfolgen.

Bei Patienten mit kompliziertem oder symptomatischem Aneurysma ist die Behandlung unabhängig vom Durchmesser immer indiziert.

Die Standardprozedur zur Versorgung von Aortenaneurysmen sind die offene Aortenreparatur (open aortic repair, OAR) und die endovaskuläre Aortenreparatur (endovascular aneurysm repair, EVAR). Die minimalinvasive und laparoskopische Chirurgie nimmt eine Zwischenstellung zwischen der traditionellen offenen und der endovaskuläre Chirurgie ein. Da es sich jedoch um technisch anspruchsvolle Methoden handelt und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Ereignissen assoziiert ist, spielen diese eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu den anderen beiden Verfahren (Wanhainen et al., 2019).

Die Therapie des PAUs erfolgt ebenfalls mit offener chirurgischer Reparatur und Ersatz des erkrankten Aortenabschnitts oder mittels endovaskulärer Reparatur bei Patienten mit erhöhtem operativem Risikoprofil.

Bei der pAVK-Behandlung kommen die traditionellen Methoden der offenen Chirurgie (Bypass und/oder Thrombendarteriektomie) oder endovaskuläre Rekanalisationstechniken wie die perkutane Ballonangioplastie (PTA) und die Stentimplantation in Frage.

1.5.1 Offener Aortenersatz

Der offene chirurgische Eingriff zur Behandlung des AAAs, der 1951 vom französischen Chirurgen Charles Dubost eingeführt wurde, basiert auf dem Prinzip des prothetischen Ersatzes des Aneurysmas und war für fast 50 Jahren die einzige Therapieoption und ist noch

heute weit verbreitet in der täglichen chirurgischen Praxis. Die Operation erfordert eine Allgemeinanästhesie und der Zugang zur abdominellen Aorta erfolgt in den meisten Fällen ans peritoneal oder retroperitoneal. Eine Alternative zu diesen Zugängen stellt die quere Oberbauchlaparotomie dar. Dank der fortschreitenden Verbesserung der Materialien, der Operations- und Anästhesietechniken, sowie der postoperativen Behandlungsprotokolle, zeigt die offene Operation eine hohe Patientensicherheit, mit einer perioperativen Mortalität, in spezialisierten Zentren, von unter 2% (Bobadilla, 2013).

Nach proximaler und distaler Freilegung der Aorta, erfolgt das Ausklemmen des Gefäßes die Eröffnung des Aneurysmasacks. Nach Thrombusausräumung und Umstechung der dorsalen Lumbalgefäße, erfolgt das Nähen der proximalen und distalen Anastomose mittels nicht-resorbierbaren Fäden. Im Anschluss wird der Aneurysmasack über die Prothese vernäht, um letztere vom Duodenum und den anderen Baueingeweiden zu trennen und zu schützen (Luther et al., 2021).

Neben lokale Komplikationen wie Narbenhernie oder Wundheilungsstörung, zählen zu den häufigsten Allgemeinkomplikationen kardiale, pulmonale und renale Beeinträchtigung (Luther et al., 2021).

Bei der offen chirurgischen Behandlung eines thorakalen oder thorakoabdominellen Aortenaneurysma handelt es sich um einen komplexen Eingriff, der vom Operateur eine große Erfahrung voraussetzt. Ziel der Operation ist der Ersatz des erkrankten Aortenabschnittes durch eine Kunststoffprothese und die Reimplantation der viszerale Abgänge. Der Zugang erfolgt meistens über einen anterolaterale Thorakotomie-Zugang über den linken Rippenbogen mit Verlängerung der Inzision über eine mediane Laparotomie (Crawford-Zugang). Bei den TAAAs handelt es sich um einen so genannten Zueihöhleneingriff, da man sowohl den Brust- als auch den Bauchraum eröffnet. Beim Abklemmen des proximalen Aortenabschnittes kommt es zu einer Einstellung der distalen Perfusion, sodass unterschiedliche Shunt-Verfahren zur Aufrechterhaltung der Perfusion entwickelt wurden. Zur Protektion der Viszeralorgane, der Nieren, des Herzens und des Rückenmarks führten Kouchoukos und seine Mitarbeiter die hypotherme extrakorporale Zirkulation mit Kreislaufstillstand ein (Kouchoukos et al., 2002). Eine andere Gruppe entwickelte die Technik mit dem Linksherzbypass mit retrograder Aortenperfusion (Schepens et al., 1999).

Obwohl heutzutage PAUs hauptsächlich mittels endovaskulärer Verfahren behandelt werden, wird der offene chirurgische Eingriff bei einer jüngeren Altersgruppe bevorzugt, da er ein relativ geringeres Risiko aufweist und mit TEVAR/EVAR vergleichbar ist (Kotsis et al., 2019). Die Operationstechniken und Zugänge entsprechen denen des Aneurysmarepair.

Die arterielle Verschlusskrankheit stellt die Hauptindikation zur konventionellen gefäßchirurgischen Therapie des aortoiliakalen Gefäßabschnittes. Häufig bietet die

Kombination von konventioneller und endovaskulärer Therapie für den Patienten das Optimum der Behandlung. Die Technik der aorto(bi)iliakalen und –(bi)femorale Bypassanlage repräsentiert der Goldstandard in der Therapie der aortoiliakalen Verschlusskrankheit (Chiu et al., 2010).

1.5.2 EVAR

Die Idee Aneurysmen endoluminal auszuschalten, reicht bis ins 18. Jahrhundert zurück, jedoch erfolgte die erste erfolgreiche Anwendung am Menschen 1991 durch Juan Parodi, der nach langen Tierversuchen, mit einem selbst entwickelten „device“, die erste Endoprothese in der Aorta eines Patienten positionierte. Seit der Einführung des Konzepts der endovaskulären Behandlung von Aneurysmen in den 90er Jahren, wurden zahlreiche technologische Fortschritte erzielt, die zu einer bemerkenswerten Verbesserung des postoperativen Outcomes führten. Dies liegt daran, dass die endovaskuläre Technik im Vergleich zur herkömmlichen Chirurgie eine niedrige perioperative Mortalität aufweist, die Anzahl der Bluttransfusionen und die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes senkt (Bobadilla, 2013).

Die endovaskuläre Technik unterscheidet sich von der offenen Chirurgie maßgeblich dadurch, dass die Prothese über die Femoralarterien in Aneurysmalumen eingeführt wird und die Verankerung im Bereich vom Aortenbogen und der Beckenarterien, ohne Notwendigkeit einer Anastomosennaht oder eines clampings durch Radialkraft der Stents von luminal erfolgt. (Wanhainen et al.,2019). Dank dieser Technik ist es möglich, eine größere Laparotomie und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden. Die Endoprothese besteht aus 2 oder 3 Teilen, einem Y-förmigen Hauptkörper und 1 oder 2 Iliakalgliedern. Diese bestehen aus synthetischem, blutundurchlässigem Material, der von einem Metallskelett getragen wird, und über spezielle Führungsdrähte und Einführungsschleusen über die femoro- iliakale Achse vorgeschoben wird. Zur korrekten Positionierung der Prothese wird anfangs eine Angiografie zur Darstellung des Aortenaneurysmas und der Nierenarterien durchgeführt. Sobald die richtige anatomische Position erreicht wird, wird die Endoprothese direkt unterhalb des Ursprungs der Nierenarterien abgesetzt (Debus et al.,2020).

Die größte Einschränkung der endovaskulären Behandlung besteht darin, dass nicht alle Patienten mit dieser Methode behandelt werden können. Es sind gewisse anatomische Voraussetzungen notwendig, um eine EVAR-Implantation durchführen zu können. Der Durchmesser, die Länge sowie die Qualität der Aortenwand im Bereich der proximalen Verankerungszone (sog. „proximal neck“) sind wichtig, um eine gute Dichtigkeit der Prothese zu garantieren (Bryce et al., 2015).

Die häufigste Komplikation dieser Technik, ist der anhaltende Blutfluss im Aneurysmasack (Endoleckage), die sowohl mit dem Versagen der Befestigung der Haken zwischen der Prothese und der Arterienwand als auch mit der Blutflussumkehr von austretenden Ästen der Aorta Richtung Aneurysmasack zusammenhängen kann, sowie durch strukturelle Schäden der Endoprothese selbst verursacht sein kann.

Neben der Endoleckage Typ 2 (retrograder Blutfluss aus Viszeralarterien in den AAA-Sack) können andere Komplikationen wie das Postimplantationssyndrom (systemische Entzündungsreaktion durch Endothelaktivierung) und kardiopulmonale oder renale Beschwerden im postoperativen Verlauf auftreten (Daye and Walker, 2018).

Beim thorakalen Aortenaneurysma besteht ebenfalls die Möglichkeit, bei vorhandenen anatomischen Voraussetzungen, die Ausschaltung mittels Stentprothese durchzuführen. Diese wird mit dem gleichen Prinzip der EVAR über Leistenzugänge positioniert, besteht jedoch aus einem einzigen Rohr. Bei thorakoabdominellen Aneurysmen ist die endovaskuläre Behandlung mit Spezialprothesen wie fenestrierte (mit Fenstern für Seitäste, ggf.in Kombination mit Stents), gebrauchte (mit Seitästen) oder „Chimney“-Prothesen (mit Viszeralästen, die seitlich an der Prothese vorbeilaufen) möglich (Luther et al., 2021).

Stenosierende oder okklusive aorto-iliakale Läsionen können ebenfalls endovaskulär mittels beschichtete Stentgrafts behandelt werden.

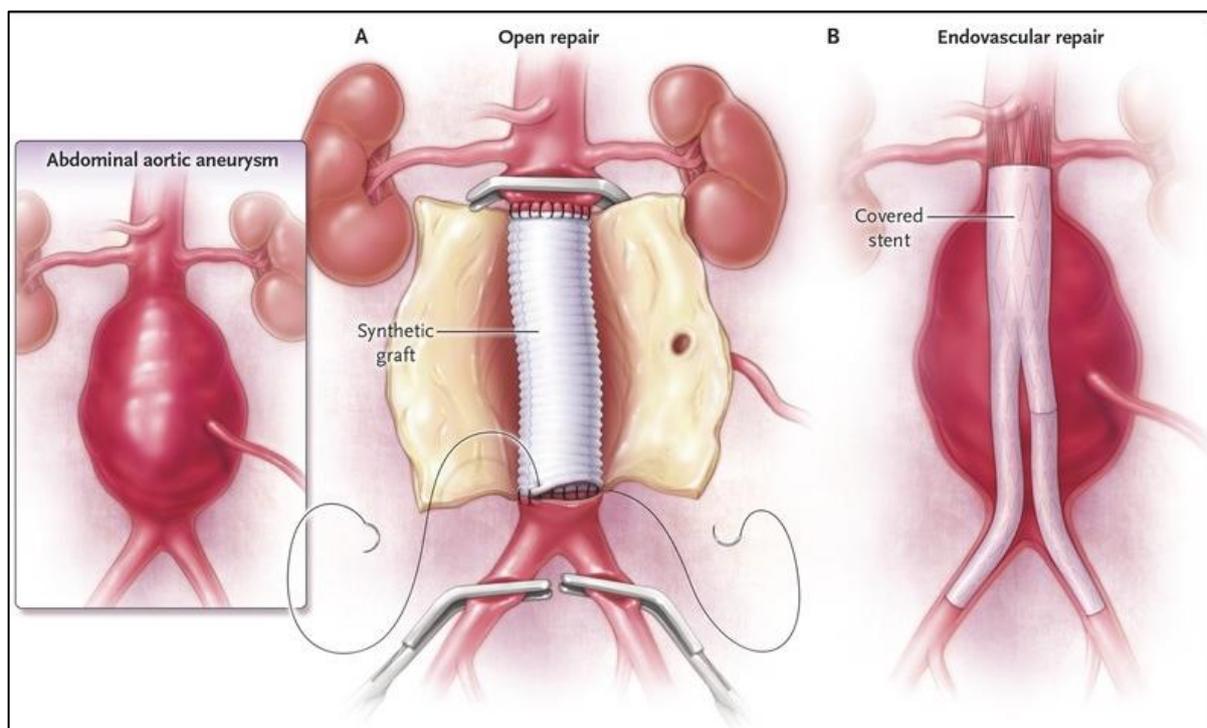


Abbildung 4: Techniken zur Reparatur von Bauchaortenaneurysmen. A Offener Aortenersatz. B EVAR (Solomon et al. 1968).

1.5.3 Offener Aortenersatz vs. EVAR

Die Wahl zwischen offenem und endovaskulärem Ansatz hängt vom Alter des Patienten, den damit verbundenen Komorbiditäten, technischen Faktoren wie Läsionsmorphologie und anatomischen Variationen, verfügbaren Prothesen und der Fachkompetenz des Zentrums ab. Heutzutage stellt die endovaskuläre Therapie in den meisten Versorgungszentren die erste Wahl der Therapie dar („*endovascular first*“-Strategie).

Von 2005 bis 2014 stieg der Anteil von EVAR in Deutschland von 29 % auf 75 % bei nicht-rupturierten AAA und bei rupturierten nahm die Zahl von 8 % auf 36 % zu (Kühnl et al., 2017). Zusätzlich zur niedrigen perioperativen Morbidität und Mortalität kommen bei der endovaskulären Versorgung auch ein kürzerer Intensiv- und Krankenhausaufenthalt hinzu (Lovegrove et al., 2008).

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vergleichen, seit Etablierung der endovaskulären Therapie, offener Aortenersatz und EVAR. In Europa und den USA wurden vier große RCTs etabliert, die multizentrischen Studien „EVAR-1“ im Vereinigten Königreich, „DREAM“ in den Niederlanden und Belgien, „OVER“ in den USA sowie „ACE“ in Frankreich (Becquemin et al., 2011, Blankensteijn et al., 2005, Greenhalgh et al., 2004, Lederle et al., 2012). In einer Metaanalyse dieser Studien von Antoniou et al. konnte kein Unterschied in der Gesamtmortalität bei einem Follow-up von über 8 Jahren (Hazard ratio 1,02).

In der EVAR-Gruppe konnte eine niedrigere Mortalität sowohl im Krankenhaus als auch für die ersten 6 Monate festgestellt werden (Hazard ratio 0,42). Dieser Vorteil geht jedoch langfristig (>8 Jahre) verloren bei einem deutlich erhöhten Mortalitäts-Hazard für mit EVAR behandelten Aneurysmen (Hazard ratio 5,12). Das Risiko einer Reintervention (Hazard ratio 2,13), einer sekundären Ruptur (Odds ratio 5,08) und Tod durch Ruptur (Odds ratio 3,57) war deutlich höher nach EVAR-Behandlung.

Auf ähnliche Art zeigt TEVAR verglichen mit dem offenen thorakalen Aortenersatz ein besseres perioperatives Outcome mit reduzierter Schlaganfallrate (2.5% vs. 9.2%; P 0,03), weniger Dialysepflichtigkeit (0% vs. 3.3%; P 0,04), und reduziertem Krankenhausaufenthalt (5 Tage vs. 12 Tage, P<.001) (Orelaru et al. 2023). Darüber hinaus hatten die TEVAR-Patienten eine höhere Reinterventionsrate (ab 7 Jahren) (16,1 % vs. 3,6 %, P < 0,001) und eine ähnliche 10-Jahres-Überlebensrate (56 %; 95 %-KI: 43–72 vs. 58 %; 95 %-KI: 49–68; P = 0,55) im Vergleich zur offenen Aortenreparatur.

Bei der pAVK sollten sowohl chirurgische als auch endovaskuläre arterielle Rekonstruktionen das Ergebnis einer vernünftigen interdisziplinären, stadiengerechten Abwägung zwischen Aufwand, Risiko und Ergebnis sein (Lawall et al. 2016). Endovaskuläre und gefäßchirurgische Maßnahmen sind sich ergänzende Verfahren und deren Einsatz hängt von der Lokalisation, Länge und Komplexität des

Verschlussprozesses ab. Aktuell werden die endovaskulären Verfahren bei einfachen, kurzstreckigen Läsionen bevorzugt. Bei Mehretagenläsionen oder bei endovaskulär nicht behandelbare Verschlüsse oder Stenosen kommt die operative Behandlung mit Bypassanlage und Thrombendarteriektomie im Einsatz.

1.5.4 Konservative Behandlungsmöglichkeiten

Zahlreiche Therapien wurden vorgeschlagen, um das Wachstum des Aneurysmasacks während der Überwachungsphase zu verlangsamen oder reduzieren.

Die Pathogenese des Aortenaneurysmas bietet verschiedene Angriffspunkte, an denen Medikamente ansetzen werden können, u. a. entzündliche und antioxidative Wirkstoffe, sowie Medikamente zur Kontrolle des Blutdrucks und des Lipidstoffwechsels.

Über die lipidsenkende Aktivität von Statinen hinaus, ist mittlerweile allgemein anerkannt, dass diese eine positive pleiotrope Wirkung besitzen, wie z.B. die Verbesserung der Endothelfunktion, die Hemmung von Entzündungen und oxidativem Stress. Präklinische Daten in Tiermodellen unterstützen die Hypothese, dass Statine die AAA-Entwicklung durch ihre entzündungshemmenden und antioxidativen Eigenschaften einschränken könnten (Golledge et al., 2010). Zwei verschiedene Studien, die sich mit den Auswirkungen einer kurzzeitigen präoperativen Behandlung mit Statinen bei Patienten mit geplanten offenem Aortenersatz befassten, berichteten über einen gesenkten MMP9-Blutspiegel und eine Senkung der Entzündung. Das Fortschreiten des AAA jedoch wurde nicht signifikant beeinflusst (Van der Meij et al., 2013). Folglich bleibt der Einsatz von Statinen als pharmakologischer Ansatz zur Eindämmung des AAA-Wachstums ungewiss. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Statine die Lang- und Kurzzeitmortalität bei Patienten nach OR senken und das Gesamtüberleben verbessern (Salata et al., 2018; Xiong et al., 2022).

Bezüglich Antihypertensiva fehlen schlüssige Beweise. In zwei multizentrischen randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von Propranolol zur Begrenzung des Aneurysmawachstums getestet. Beide berichteten jedoch über keinen signifikanten Nutzen dieses Medikaments bei der Aneurysma-Expansion (Lindholt et al., 1999; Propranolol Aneurysm Trial Investigators, 2002).

Das Tetracyclin-Antibiotikum Doxycyclin ist seit den 90er Jahren einer der pharmakologischen Kandidaten für die Behandlung des AAA. Neben seiner antibiotischen Wirkung kann dies bei subantimikrobieller Dosierung als MMP-Inhibitor wirken (Sapadin et al. 2006). Die frühesten präklinischen Studien berichteten über die Fähigkeit von Doxycyclin, das Auftreten von AAA zu reduzieren, die Elastinintegrität zu bewahren und die kollagenolytische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen abzuschwächen (Petrinec et al. 1996). Kürzlich versuchte der N-TA³C Trial mehr Licht in diese Angelegenheit zu bringen. Diese Studie kam zu dem

Endschluss, dass eine zweijährige Doxycyclin-Behandlung das Wachstum von AAA nicht abschwächt (Baxter et al., 2020).

Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. In mehreren Studien und Metaanalysen wurde jedoch wiederholt festgestellt, dass Diabetes eine paradoxe Schutzwirkung auf die Inzidenz, Prävalenz, Wachstumsrate und Ruptur von AAA hat (Tsai et al., 2015). Diese Daten ließen den Verdacht aufkommen, dass der stark negative Zusammenhang zwischen Diabetes und AAA auf den Medikamenten beruhen könnte, die zur Behandlung dieser Patienten eingesetzt wurde. Metformin, das am häufigsten verschriebenes Antidiabetikum, zeigte eine signifikante Verringerung des Aneurysmawachstums, sowie die Reduktion der Mortalität bei Aortenrepair und der Ruptur-assoziierten Mortalität (Golledge et al., 2017; Turowicz et al., 2021).

1.6 Der Aorten-Protheseninfekt

Eine Infektion nach rekonstruktiver Aorten Chirurgie ist eine der verheerendsten postoperativen Komplikationen in der Gefäßchirurgie. Der Chirurg, der mit einer solchen Komplikation konfrontiert ist, muss aus vielen Diagnose und Behandlungsoptionen wählen, um die Rettung der unteren Gliedmaßen und das Überleben des Patienten zu sichern, basierend auf der Präsentation und dem Ort der Infektion, dem eventuellen Grad der Ischämie der unteren Extremität und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Die Mortalität bleibt hoch, trotz antibiotischer Therapie und operativer Behandlung, besonders wenn die klinische Präsentation, die einer Sepsis oder aortalen Blutung ist. Die erfolgreiche Behandlung eines AGIs erfordert das Verständnis des pathogenetischen Mechanismus, die Identifikation der pathogenen Erreger und die Einhaltung chirurgischer Prinzipien im Management.

1.6.1 Epidemiologie

Aortenprotheseninfekte sind in der Regel multifaktoriell und resultieren aus der komplexen Einbeziehung chirurgischer, patientenspezifischer und umweltbedingter Faktoren, was die Bestimmung der Inzidenz erschwert macht (Chakfe et al., 2020). Szilagyi et al. beschrieben eine Inzidenz von 0,7% infizierter aortoiliakaler Grafts und eine Inzidenz von 1,6% bezüglich Infektionen nach aortofemorale Prothesenimplantation. Eine aorto-enterische Fistelung war in 1-2% der Fälle beschrieben. Die Häufigkeit vom thorakalen Aortenprotheseninfekt wird auf bis zu 6% geschätzt, mit einer Mortalitätsrate bis zu 75% (Kahlberg et al., 2017). Die Inzidenz einer aorto-ösophagealen Fistel liegt bei ca. 1,5% (Czerny et al., 2015). Bei endovaskulären Prozeduren zur Behandlung eines Aortenaneurysmas wird eine Infektionsrate von 0,5-1% dokumentiert (Mussa et al., 2007).

Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens von Manifestationen eines Aortenprothesen Infektes liegt im Allgemeinen zwischen 6 Monaten und 4 Jahren nach dem Einsetzen der Prothese. Allerdings können Infektionen innerhalb weniger Tage nach der Operation bis viele Jahre danach auftreten (Edwards et al. 1976).

1.6.2 Klinische Relevanz

AGIs kommen selten vor, können jedoch katastrophale Folgen haben. Die Anzahl vaskulärer Eingriffe, insbesondere endovaskulärer Eingriffe, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Daher nimmt die Inzidenz von AGI tendenziell zu. Die Mortalitätsrate variiert von 8 bis 75% und die Reinfektionsrate liegt bei 5 bis 40%. Zudem besteht das Risiko einer Major-Amputation bei bis zu 30% der Patienten und einer schwerwiegenden Komplikation wie der Aortenstumpfraktur (10-20%) (Erb et al., 2014).

Sowohl vaskuläre als auch endovaskuläre Implantate können sich im Laufe der Zeit infizieren, wobei da die endovaskuläre Therapie zum Goldstandard bei der Behandlung von TAA geworden ist, ist die Inzidenz endovaskulärer Protheseninfekten am Steigen (Erb et al., 2014).

1.6.3 Pathogenese des Aortenprotheseninfektes

Bei jedem gefäßrekonstruktiven Eingriff muss grundsätzlich unabhängig von der Operationsmethode und der Art gefäßprothetischer Materialien postoperativ mit der Möglichkeit einer Infektion gerechnet werden. Die Fähigkeit von Mikroorganismen, eine Infektion zu induzieren, hängt von der Virulenz des Erregers und der Immunkompetenz des invadierten Organismus ab. Entscheidend sind die Quantität und Intensität bakterieller Kontamination (Fry und Lindauer et al., 1967). Pathogenetisch sind folgende Infektionsmöglichkeiten und Wege zu unterscheiden: 1) Lokoregionäre Faktoren, wie die Haut des Patienten, verletzte Lymphknoten und -bahnen sowie gefäßrekonstruktive Eingriffe in traumatisch kontaminierten Bereichen; 2) Operationstechnische Faktoren, wie unzureichende Sterilität oder Kontamination durch intraoperativ eröffnete Hohlgane; 3) Hämatogene Faktoren, wie postoperative Bakteriämie nach Manipulationen oder generalisierte Infektionen beim Patienten (Conn et al., 1070). Eine weitere pathogenetisch entscheidende Komponente ist die Immunkompetenz des Patienten.

Fremdkörper, wie alloplastische Gefäßprothesen begünstigen die Entstehung bakterieller Infektionen, da sie durch ihren spezifischen Aufbau, Bakterien in Bereiche einlagern, die immunologischen Reaktionen nicht zugänglich sind. Die Fähigkeit von Bakterien, sich an der Oberfläche gefäßprothetischen Materials anzuheften wird beeinflusst durch das

unterschiedliche Adhärenzverhalten der Bakterien. Die Erreger bilden fiberartige Polysaccharide aus, mit deren Hilfe Sie an der besiedelten Oberfläche haften. Üblicherweise kommt es zu einer kolonieartigen Ansiedlung mit rascher Ausbildung einer filzartigen Glykokalyx, dem sog. Biofilm (Costerton et al. 1978). Derartige Deckschichten bakterieller Kolonien sind bei Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* und *aureus* sowie auch *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen worden (Sugarman et al., 1982). Sie begründen die klinische Beobachtung hoher Therapieresistenz derartiger Erreger bei manifester Besiedelung alloplastischer Materialien.

1.6.4 Risikofaktoren

Zu den allgemein anerkannten Faktoren, die zu einem aortalen Protheseninfekt beitragen können, gehören ein prolongierter präoperativer Krankenhausaufenthalt, eine lange Operationszeit, eine Operation im Notfall-Setting (z.B. bei Ruptur), Re-Operationen, nicht Einhalten steriler Maßnahmen und eine postoperative Kolonischämie (O´ Hara et al. 1986). Zu den Kontroversen Faktoren, die zum AGI prädisponieren, gehört das Vorhandensein einer Leistenwunde und das konkomitante Vorhandensein einer Ulzeration bei pAVK im Stadium 4 oder einem schlechten Zahnstatus o.ä.

Das individuelle Infektionsrisiko des gefäßchirurgischen Patienten wird durch spezifische Risikofaktoren beeinflusst (Cruse, 1980). Konkomitante Infektionen oder auch nur potenzielle Infektionsherde, stellen bei Revaskularisationseingriffen ein besonderes Problem dar. Zusätzlich zu den „klassischen“ Infektionsherden des Respirations- und Urogenitaltraktes, sind häufig lokoregionäre Faktoren für den Wundheilungsverlauf entscheidend. Infektionsbegünstigende Faktoren, wie Lebensalter, Begleiterkrankungen und Infektionsherde werden von den einzelnen Autoren unterschiedlich bewertet. Der gefäßkranke Patient ist typischerweise multimorbid. Ernährungszustand und Immunstatus des Patienten beeinflussenden postoperativen Heilungsverlauf (Edwards, 1976). Entsprechende Defizite können zu einer beträchtlichen Zunahme septischer Komplikationen beitragen. Bei Adipositas ist ebenfalls eine deutlich erhöhte Infektionsrate von über 13% zu konstatieren (Cruse, 1980).

Verschiedene Implantatmaterialien wurden untersucht, um ihre Neigung zur Entwicklung von Infektionen zu bewerten. Obwohl berichtet wurde, dass gestrickte Dacron-Prothesen resistenter gegen Infektionen sind als gewebte Prothesen (Weber et al., 1976), andere klinische und experimentelle Daten deuten darauf hin, dass kein bestimmtes synthetisches Implantat ein signifikanter Vorteil diesbezüglich bringen würde (Lorentzen et al., 1985).

1.6.5 Komplikationen

Die Klinik des Aortenprotheseninfekts variiert erheblich. Die Lokalisation, das Zeitintervall zwischen Implantation und die ersten Anzeichen einer manifesten Infektion, sowie das Material zur Gefäßrekonstruktion sind dabei von ausschlaggebender Bedeutung. Bei akuten Wund- und Protheseninfektion in oberflächlicher Lokalisation, können die klassischen lokalen Infektionszeichen mit Rötung der Wunde, Fieber und putride Sekretabsonderung auftreten. Lokale Gefäßkomplikationen, wie Blutungen insuffizienter Anastomosen, Thrombosen und frühzeitige Gefäßverschlüsse, sollten immer an die Infektion als mögliche Ursache denken lassen (Chakfé et al., 2020). Ebenfalls das Vorhandensein einer chronischen Fistelung mit putridem Sekret.

Bei tiefgelegenen, z. B. retroperitonealen Protheseninfektion, sind die Symptome oft uncharakteristisch. Dumpfe Schmerzen, ein protrahierter Subileus und persistierende Temperaturerhöhungen, können leicht fehlinterpretiert werden. Die meistgefürchtete Komplikation ist eine akute Blutung bei aortaler Anastomosenruptur. Neben der retroperitonealen Hämatombildung kann es auch zur Einblutung in benachbarte Organe, wie z. B. Vena cava inferior, Duodenum oder Ureter kommen. Die Fistelung mit diesen Organen kann zu einer gastrointestinalen Blutung oder Hämaturie führen. Ebenfalls kann eine Fistelung mit dem Bronchialsystem oder dem Ösophagus auf thorakale Ebene mit der Aorta entstehen.

Im Falle eines „low grade“ Protheseninfektes, bei dem relevante Keime eine niedrige Virulenz zeigen, äußert sich die klinische Symptomatik oft nur diskret. Es bestehen inkonstante Symptome wie mäßige Temperaturerhöhung, Nachtschweiß und protrahierter Gewichtsverlust. Oft besteht ein dumpfes Spannungs- und Druckgefühl in der Tiefe des Abdomens mit Ausstrahlung in die Flanke und die Extremität.

1.6.6 Diagnostik

Die Diagnose und das Management von AGI ist äußerst komplex, die klinische Manifestationen sind vielfältig und es gibt keinen „Goldstandard“-Diagnostetest (FitzGerald et al., 2005). Um dieses Defizit zu beheben, wurden zur Diagnosestellung von AGI verwendeten Kriterien von einer erfahrenen, multidisziplinären Gruppe von Klinikern überprüft und im Konsens publiziert (Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) (Lyons et. al, 2016). Die diagnostischen Kriterien wurden in drei Kategorien unterteilt, die die wichtigsten Fachgebiete darstellen, und wurden innerhalb jeder Kategorie auch als „major“ oder „minor“ eingestuft (**siehe Abb. 5**).

Beginnend mit der klinischen Untersuchung des Patienten sollten die Operationsnarben eine besondere Beachtung finden, da hier erfahrungsgemäß am ehesten mit der klinischen Manifestation von Infektionen zu rechnen ist: chronische Wundheilungsstörungen, Fisteln und falsche Aneurysmen sind auffällige Befunde, ebenso wie die Zeichen akut oder chronisch entzündlicher Prozesse.

Die Sonografie stellt ein Einfaches, nicht invasives Verfahren dar, da es dem Untersucher ermöglicht, para- und periprothetische Flüssigkeitsansammlungen, lokalisierte Hämatome oder falsche Aneurysmen zu identifizieren (Chakfé et al., 2020).

Bei der Erhebung abdomineller Befunde ist diese Untersuchung jedoch durch Überlagerungen des gashaltigen Intestinums und durch Adipositas erschwert.

Die CT-Angiografie gilt als Standard-Bildgebung zur Diagnose des AGI. Anhand unterschiedlicher Dichtewerte kann eine Aussage über die Qualität diagnostizierter Flüssigkeitsansammlungen getroffen werden. Zudem können durch Gabe intravenösen Kontrastmittels, akute Blutungen oder Pseudoaneurysmen, Weichteil-Enhancement und Kontrastmittelpassage von der Aorta im intestinalen Trakt bei Fistelungen detektiert werden. Häufig können auch Gasblasen nachgewiesen werden (Chakfé et al., 2020). Grundsätzlich kann auch die diagnostische Punktion retroperitonealer, flüssigkeitsgefüllter Räume computertomografisch gesteuert erfolgen. Nach Möglichkeit kann auch die Einlage einer Drainage zum Gewinn mikrobiologischen Materials und zur Verwendung als Spüldrainage erfolgen.

Die MR-Angiografie hat, als entscheidende Vorteile gegenüber den bisherigen Schnittbildverfahren, einen hohen Weichteilkontrast und fehlende Strahlenbelastung Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der langen Aufnahme Zeiten, die zu Bewegungsartefakten führen, wird diese Untersuchung derzeit jedoch nicht als erste diagnostische Methode für das AGI eingesetzt (Chakfé et al., 2020).

Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren, wie 18-Fuordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (18F-FDG-PET-CT) oder die Indium-markierte Leukozytenszintigrafie kombiniert mit CT, integrieren anatomische und metabolische Informationen gleichzeitig (Chakfé et al., 2020).

Aufgrund der hohen Glukoseaufnahme durch Entzündungszellen gilt das 18F-FDG-PET-CT als geeignetes Hilfsmittel zur Erkennung vermuteter Entzündungen und Infektionen. Dadurch kann AGI in früheren Stadien erkannt werden. Die Computertomographie allein kann im Gegensatz zum PET-CT-Scan in der Regel keine Veränderungen in der ersten postoperativen Phase erkennen und eine geringgradige Infektion nicht erkennen. Alle veröffentlichten Metaanalysen stimmen über die hohe Sensitivität (94%) und angemessene Spezifität (70%)

der PET-CT in diesem Umfeld überein. Diese nukleare Bildgebungstechnik berücksichtigt also anatomische und metabolische Informationen und ist in der Lage, zwischen einem Protheseninfekt und einer Weichteilinfektion zu unterscheiden. Es ist außerdem kostengünstig und leicht zugänglich (Folmer et al., 2018).

Bei der mit Indium markierten Leukozytenszintigrafie werden autologe Leukozyten entnommen und mit Indium¹¹¹ markiert. Diese werden dann intravenös zurückverabreicht und sammeln sich in Bereichen mit erhöhter Leukozytenaktivität, insbesondere entzündlichen Prozesse an. Für Entscheidungen in der frühen postoperativen Phase scheint diese Modalität allerdings wenig geeignet, da erst im Verlauf über mehrere Wochen eine persistierende Leukozytenaktivität im Operationsgebiet auch als infektionsverdächtig eingeschätzt werden kann (Koning, 1980).

Eine exakte mikrobiologische Diagnostik ist die Basis jeder gezielten und erfolgreichen antibiotischen Therapie. Mittels Wundabstriche kann die Identifizierung der ätiologisch relevanten Erreger, die eine entsprechende Wundheilungsstörung verursachen. Möglicherweise kann auch eine Probe nekrotischen Gewebes zur mikrobiologischen Diagnostik versandt werden. Wenn Pus vorhanden ist, sollte dieser aspiriert und zusätzlich untersucht werden (Chakfé et al., 2020).

Zur weiteren Keimgewinnung können ebenfalls Blutkulturen abgenommen werden. Der geeignete Zeitpunkt ist bei Temperaturanstieg und Beginn eines Schüttelfrostes, da in diesem Moment die höchste Zahl zirkulierender Erreger zu erwarten ist.

	CLINICAL / SURGICAL	RADIOLOGY	LABORATORY
MAJOR CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Pus (confirmed by microscopy) around graft or in aneurysm sac at surgery • Open wound with exposed graft or communicating sinus • Fistula development e.g. aorto-enteric or aorto-bronchial • Graft insertion in an infected site e.g. fistula, mycotic aneurysm or infected pseudoaneurysm 	<ul style="list-style-type: none"> • Peri-graft fluid on CT scan \geq 3 months after insertion • Peri-graft gas on CT scan \geq 7 weeks after insertion • Increase in peri-graft gas volume demonstrated on serial imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • Organisms recovered from an explanted graft • Organisms recovered from an intra-operative specimen • Organisms recovered from a percutaneous, radiologically-guided aspirate of peri-graft fluid
MINOR CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Localized clinical features of AGI e.g. erythema, warmth, swelling, purulent discharge, pain • Fever \geq38°C with AGI as most likely cause 	<ul style="list-style-type: none"> • Other e.g. suspicious peri-graft gas/fluid/soft tissue inflammation; aneurysm expansion; pseudoaneurysm formation; focal bowel wall thickening; discitis/osteomyelitis; suspicious metabolic activity on FDG PET/CT; radiolabelled leukocyte uptake 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood culture(s) positive and no apparent source except AGI • Abnormally elevated inflammatory markers with AGI as most likely cause e.g. ESR, CRP, white cell count

Abbildung 5: MAGIC-Kriterien. Ein aortaler Protheseninfekt kann vermutet werden, wenn ein „major criterion“ oder zwei „minor criteria“ verschiedener Kategorien vorliegen. Eine Diagnose kann hingegen gestellt werden, wenn ein „major criterion“ und ein oder mehrere Kriterien aus einer anderen Kategorie bestehen (Lyons et al., 2016).

1.6.7 Aktuelle Leitlinien und Behandlungsmöglichkeiten

Die Elimination der Infektion und Revaskularisation unter Erhaltung des Lebens sind die wichtigsten Ziele der Therapie.

Die aktuelle ESVS-Leitlinie empfiehlt die komplette Entfernung des alloplastischen Materials und eine in-situ-Rekonstruktion der Aorta (Ib-Empfehlung). Nicht-operable Patienten sollen mit einer Langzeitantibiose behandelt werden (Chakfé et al., 2020).

Die Entscheidung für die Therapie ist immer auf den Individualfall auszurichten (Diener et al., 2017). Unabhängig von dem verwendeten Ersatzmaterial bzw. Rekonstruktionsverfahren müssen Kriterien der septischen Chirurgie beachtet werden (Diener et al., 2017). Diese beinhalten ein intensives Wunddébridement mit Entfernung kontaminierter und nekrotischer Gewebe sowie die systemische und ggf. lokale antibiotische Therapie. Ein lokaler Einsatz von Antiseptika und Antibiotikaträgern kann das Vorgehen ergänzen (Diener et al., 2017). Die Rationale für die Antibiotikatherapie ist sowohl die Kontrolle der Infektion als auch der Schutz vor Anhaften der Bakterien an das neue Ersatzimplantat. Die Deckung der Neoaorta mit vitalem Gewebe, z.B. mit großem Netz- oder Muskellappen, wird empfohlen (Armstrong et al., 2007).

1.6.8 Offene operative Behandlung

Wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine operative Behandlung zulässt, sollte die gesamte Kunststoffprothese entfernt werden, da die Reinfektionsrate durch verbliebenes Material höher ist (10% Reinfektionen bei vollständiger Prothesenexplantation vs. 42,6% bei inkompletter Entfernung) (Zagelman et al. 2006a).

Der Implantatlager sollte vor in-situ-Rekonstruktion der Aorta adäquat debridiert werden mit Entfernung von nekrotischem Gewebe. Bei einer ausgedehnten purulenten Infektion wird empfohlen mit einer antiseptischen Lösung ausgiebig zu spülen. Für die lokalantiseptische Behandlung können Hypochlorit- oder PVP-Jod-Lösungen verwendet werden, um die Bakterienlast zu verdünnen (Spiliotopoulos et al., 2018). Eine Spülung mit lokal wirkenden Antibiotika sollte wegen der Resistenzentwicklung und der möglichen allergischen Reaktionen nicht erfolgen (Popovsky et al., 1980). Nach Explantation und Rekonstruktion stellt sich die Frage, ob im infizierten Implantatlager eine Dauerspülung angelegt werden soll. Hier richtet sich das Vorgehen nach dem Lokalbefund. Bei geringer Entzündung des Implantatlagers, ohne ausgeprägte Sekretion und Nekrosen, kann auf eine Spülung verzichtet werden, jedoch sollten großlumige Drainagen eingelegt werden (Spiliotopoulos et al., 2018). Eine zusätzliche lokale Möglichkeit repräsentiert die Vakuumtherapie zum temporären Wundverschluss. Hiermit kann in einer zweiten und eventuell in weitere Sitzungen eine erneute Spülung erfolgen (Domingos et al., 2007). Diese Maßnahmen basieren jedoch auf einer schwachen Datengrundlage und werden allesamt als Empfehlungen mit Evidenzgrad C eingestuft (Chakfé et al., 2020).

Die Wiederherstellung der arteriellen Strombahn kann sowohl anatomisch als auch extraanatomisch erfolgen. Beim extraanatomischen Bypassverfahren wird das orthotope Gefäßbett verlassen und die Prothese ektop, meist in subkutaner Lage, verlegt. Diese Rekonstruktionen haben ein niedrigeres perioperatives Risiko im Gegensatz zur anatomischen Variante (Cavallaro et al., 1986). Zur Umgehung der thorakalen oder retroperitonealen Aorta kann ein axillobifemoraler oder axillobipoplitealer Bypass eingesetzt werden. Für die extraanatomischen Rekonstruktionen werden Prothesen aus Polyester oder PTFE eingesetzt (Diener et al., 2017). Der Aortenstumpf wird übernäht und mit Omentum oder Muskellappen gedeckt, um das Risiko einer Ruptur zu reduzieren (Roselli et al., 2014). Der Nachteil der Rekonstruktionen ist die niedrige Offenheitsrate (64%-75% in 5 Jahren) und die darauffolgende hohe Amputationsrate (bis 11%). Zudem kann es in bis zu 27% der Fälle zu einer Aortenstumpfruptur mit lebensbedrohlicher Blutung kommen (Lemaire et al., 2012). Diese Komplikation ist mit der mechanischen Folge eines zu kurzen Aortenstumpfes und mit

einer Infektpersistenz des umliegenden Gewebes verbunden. Methoden zur Prävention dieser Komplikation beinhalten eine doppelte Nahtreihe, Verstärkung mit Venen- oder Filz-Stücke oder Faszien und gestielter Latissimus dorsi-Lappen (Sarac et al., 2003; Yamanaka et al., 2014).

Zur Vermeidung dieser lebensbedrohlichen Komplikation empfehlen die aktuellen ESVS-Leitlinien die anatomische Rekonstruktion der Aorta (Chakfé et al., 2020). Diesbezüglich kommen mehrere Materialien für die Rekonstruktion in Frage, die verschiedene Vor- und Nachteile mit sich bringen (siehe 1.6.7.2).

Es besteht die Möglichkeit in ein infiziertes Implantatlager, gut durchblutetes vitales Gewebe einzubringen, um die Wundheilung zu unterstützen. Diese Maßnahmen werden als „biologische Sicherungsoperationen“ bezeichnet, weil sie die Keimabwehr unterstützen. Die bei AGI am häufigsten angewandte Technik ist die Omentoplastik (Oderich et al., 2006). Das große Netz ist bekannt für seine Beweglichkeit und Abwehrkraft, weil es eine Phagozytosekapazität besitzt mit entsprechender Resorption von Stoffen und Bakterien über die Blut- und Lymphgefäße. Das Omentum kann auf verschiedene Weise sowohl im Abdomen als auch im Thorax eingesetzt werden. Eine weitere biologische Sicherungsmaßnahme besteht in der Durchführung einer Muskelplastik (M. sartorius, M. latissimus dorsi) (Heinola et al., 2016).

Eine besondere Herausforderung stellt die Fistelung der infizierten Prothese mit benachbarten Hohlorganen dar. Bei aorto-ösophagealer oder aorto-bronchialer Fistel ist die operative Mortalität doppelt so hoch im Gegensatz zu Patienten ohne Fistelung (Moulakakis et al., 2013). Die Ösophagusläsion muss verschlossen werden, um eine Reinfektion und Mediastinitis zu vermeiden. Dies kann gleichzeitig oder zweizeitig zur Aortenrekonstruktion erfolgen. Diese können dann direkt übernäht werden und mit einer Perikardlappenplastik oder einem gestielten Interkostalmuskellappen gedeckt werden (Kahlberg et al., 2017). In vielen Fällen muss der ösophageale Defekt radikaler behandelt werden mit blindem Verschluss des Organs, Anlage einer temporären Speichelfistel und eine Gastro- oder Jejunostomie-Anlage zur Ernährung. In einer zweiten Sitzung wird dann der Ösophagus reseziert und neu rekonstruiert (Kahlberg et al., 2019).

Die Inzidenz von aorto-bronchialen und aorto-pulmonale Fisteln <1% (Czerny et al., 2015). Es werden befriedigende Ergebnisse berichtet über die Behandlung dieser mittels TEVAR. Es besteht jedoch das Risiko einer verzögerten wiederkehrenden Fistelung oder anhaltenden Infektion (Riesenman et al., 2009). Die offene chirurgische Behandlung bleibt die erste Therapie der Wahl, jedoch mit einer Mortalität von 15 bis zu 41% (Picichè et al., 2003). Der Defekt im Bereich der Atemwege kann direkt oder mit einer Perikardlappenplastik oder einem

gestielten Interkostalmuskellappen gedeckt werden, jedoch in vielen Fällen muss eine Lungenteilresektion erfolgen (Canaud et al., 2013).

Im abdominellen Bereich ist das Duodenum am häufigsten betroffen. Der betroffene Darmabschnitt wird in diesem Fall je nach Defektgröße übernäht oder reseziert. Zusätzlich wird eine Sicherungsoperation mit einer Netzlappenplastik empfohlen, um die rekonstruierte Aorta vom Darm zu trennen (Oderich et al., 2011).

Eine endovaskuläre Therapie wird hauptsächlich bei lebensbedrohlichen Situationen eingesetzt, um eine schwere Blutung in Zusammenhang mit AGI zu kontrollieren (Younis et al., 2006). Es handelt sich um eine Überbrückungstherapie bis zur Explantation der infizierten Prothese.

1.6.9 Ersatzmaterialien

Grundsätzlich kommen zur orthotopen Rekonstruktion der Aorta sämtliche in der Gefäßchirurgie eingesetzten Materialien in Frage. Es gibt eine anhaltende Debatte darüber, welches Material für den Wiederaufbau am besten geeignet ist. Das ideale Ersatzmaterial konnte bisher nicht gefunden werden (FitzGerald et al., 2005) und eine 100%-Reinterventionenfreiheit scheint unerreichbar zu sein (O'Connor et al., 2006). Allerdings variiert die Reinfektionsrate je nach angewandtem Material.

Die Rekonstruktion mit autologem Venenmaterial hat die niedrigste Reinfektionsrate (0-6%) und die niedrigste Verschlussrate gezeigt (Heinola et al., 2016). Es bestehen jedoch mehrere Nachteile, wie die verlängerte Operationszeit wegen Entnahme der Vene, eine chronisch venöse Insuffizienz als Folge in bis zu 15% und eine tiefe Venenthrombose in 22% der Fälle. Zudem ist eine vorangegangene tiefe Beinvenenthrombose eine Kontraindikation (Dorweiler et al., 2014).

FrISChe oder kryokonservierte Allografts haben in verschiedenen Studien eine niedrige Reinfektionsrate gezeigt (0-7%) (Lejay et al., 2017). Jedoch schränken die begrenzte Verfügbarkeit und die Komplikationen wie Dilatation und Ruptur wegen Implantatdegradierung (bis zu 21%) deren Verwendung ein (Kieffer et al., 2004).

Aufgrund der physikalischen Eigenschaften, welche das Anheften an Prothesenmaterial begünstigen, und einer antimikrobiellen Wirkung gegenüber Staphylokokken, werden Rifampicin getränkte Dacron-Prothese zur In-situ-Rekonstruktion verwendet (Diener et al., 2017). Da die antimikrobielle Effizienz von der Konzentration und Zeit abhängig ist, ist aufgrund der Verdünnung, der protektive Effekt nach circa einer Woche reduziert (Torsello et al., 1997). Deren Hauptvorteil ist die Verfügbarkeit im Notfall-Setting.

Dacron-Prothesen mit Silberbeschichtung sind in zwei Formen erhältlich. Die mit Silberacetat-Beschichtung, welche sich nach ca. vier Wochen löst und die mit elementarem Silber, welches bis zu einem Jahr verbleibt. Der Vorteil dieses Materials ist die antimikrobielle Aktivität und der Mangel an Resistenzbildung. Da es sich jedoch um Kunststoffprothesen handelt, zeigt sich eine Reinfektionsrate von bis zu 16% (Zegelman et al., 2013).

Bovines Perikard wird häufig in der Herzchirurgie zur Abdeckung von Perikarddefekten oder zum Verschluss von Vorhofseptumdefekten verwendet. Seine mechanischen Eigenschaften entsprechen denen des menschlichen Gewebes (Zioupos et al., 1994). Das Rinderperikard zeigte gute Ergebnisse über ein längeres Follow up beim Ersatz infizierter Aorta ascendens und bei Patienten mit Endokarditis (Leontyev et al., 2012). Aktuell besteht eine routinemäßige Verwendung als Patch bei der Carotis-Endarteriektomie und bei der femoralen Rekonstruktion. Aufgrund der Verfügbarkeit in verschiedenen Größen, können diese individuell angepasst werden. Zudem lässt sich dieses Material leicht lagern und ist deswegen weit verfügbar. Die Kosten halten sich in Grenzen. Auch Studien bei thorakaler und abdominaler Aortenrekonstruktion bestätigen die Infekteresistenz und gute Haltbarkeit des Materials (Anibueze et al., 2017, Lutz et al., 2017).

1.6.10 Konservative Behandlungsmöglichkeiten

Die antimikrobielle Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von AGI und in manchen Fällen auch die einzige Behandlungsoption, wenn der Patient inoperabel ist. Bei Verdacht oder Diagnose eines AGI sollte ein bakterizides, intravenöses Breitspektrum-Antibiotikum begonnen werden.

Die am häufigsten nachgewiesenen Mikroorganismen bei AGI sind Staphylokokken (*S. aureus* und *epidermidis*), Streptokokken, Escherichia coli, Klebsiellen, Pseudomonas-Stämme und *Candida albicans* (Hodgkiss-Harlow et al., 2011).

Bei gesichertem Keimnachweis sollte sich die Wahl der antimikrobiellen Therapie auf eine Substanz mit Biofilm-Aktivität richten. In speziellen Zuständen, wie z. B. bei aorto-enteraler Fistelung sollte als Zusatz ein Antimykotikum in Erwägung gezogen werden (Chakfé et al., 2020). Das bevorzugte Antibiotikum bei grampositiven Infektionen ist Daptomycin, aufgrund der schnellen, bakteriziden Wirkung, einschließlich dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA), und die Fähigkeit Bakterienbiofilme zu durchdringen (Hodgkiss-Harlow et al., 2011). In Patienten mit Penicillin-Allergie wird die Verabreichung von Aminoglycosiden oder Fluorchinolonen zur Abdeckung gramnegativer Erreger empfohlen (Brandyk et al., 2002).

Es gibt keinen Konsens bezüglich der optimalen Dauer der antimikrobiellen Therapie. Diese kann von zehn Tagen bis ein Jahr variieren. Im Allgemeinen wird eine sechswöchige intravenöse Therapie empfohlen, gefolgt von einer oralen Suppression bis zu sechs Monaten (Nevelsteen et al., 1995). Bei Pilzinfektionen wird eine lebenslange orale Therapie empfohlen (Spiliotopoulos et al., 2018).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die perkutane CT-gesteuerte Drainage von Perigravt-Verhalten oder Abszessen. Es handelt sich um eine sichere und effektive Intervention zur Keimgewinnung und lokale Keimreduktion mit Option der lokalen Spülung (Kaneda et al., 2001).

1.7 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit umfasst insgesamt drei Projektteile, die sich mit unterschiedlichen Fragestellungen zum Management und Diagnostik vom AGI auseinandersetzen. Jeder Bereich rekrutiert das jeweilige Patientenkollektiv aus der Gesamtkohorte aller Patienten mit AGI, die am Klinikum rechts der Isar von 2013 bis 2021 behandelt wurden. Um die Kohorte zu vergrößern, wurden im 3. Teilprojekt zusätzlich AGI-Patienten aus dem Universitätsklinikum Dresden (im Zeitraum 2015-2021) miterfasst. Daraus wurden anhand spezifischer Einschlusskriterien die relevanten Subgruppen identifiziert.

1.7.1 Teil 1: Bovines Perikard als Ersatzmaterial für den Aortenprotheseninfekt

Wie bereits erwähnt, besteht aktuell keine Einstimmigkeit bezüglich das zu verwendbare Ersatzmaterial bei AGI. Die aktuelle Datenlage basiert sich auf einzelne Fallstudien und kleinen Kohorten. Angesichts dieser Lage analysierten wir unsere Erfahrung und das Outcome der Patienten, die mit selbstgenähten Rinderperikardprothesen bei AGI behandelt wurden. Diese Patienten wurden ebenfalls im Perikardregister des Universitätsklinikum Bern eingeschlossen.

Hypothese: Bovines Perikard ist ein adäquates Material zur In-situ-Rekonstruktion der Aorta und weist eine hohe Infekteresistenz und niedrige Degradationsrate auf.

1.7.2 Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfekts im Vergleich zur operativen Sanierung.

Eine konservative Behandlung des AGI wird definiert als die Nichtresektion der Prothese bei etablierter Infektion. Patienten mit hohem perioperativem Risiko aufgrund der Begleiterkrankungen oder die eine operative Behandlung ablehnen, sollten mittels antibiotischer Therapie und gegebenenfalls CT-gesteuerter Drainage behandelt werden. Diese Patienten jedoch haben meist eine infauste Prognose.

Hypothese: Die konservative Therapie ist angemessen bei ausgewählten AGI-Patienten, besonders wenn die Infektion nicht durch Fistelung oder Anastomosenblutung kompliziert ist.

1.7.3 Teil 3: Risikostratifizierung mittels qualitativer und quantitativer PET-CT-Analyse

Die PET-CT-Untersuchung ist mittlerweile ein etabliertes diagnostisches Verfahren bei AGI. Aktuell gibt es jedoch wenige Daten bezüglich Analyse von PET-CT-Parametern in Bezug auf operatives Risiko und das Überleben dieser Patienten.

Hypothese: Eine präoperative Risikostratifizierung des Outcomes der Patienten ist anhand einer qualitativen und quantitativen PET-CT-Analyse möglich.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die Erstellung dieser Arbeit wurden ausschließlich retrospektive Daten eingesetzt. Für die nötigen Informationen wurden die Datenbanken des Krankenhaus-Information-Systems der Klinik und Poliklinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie des Klinikum Rechts der Isar München und Uniklinikum Dresden ausgewertet. Außerdem wurde für die Erstellung des Follow up, Kontakt mit den Hausärzten aufgenommen.

2.1.1 Studienkohorte mit operativem Perikard-Aortenersatz (Teil 1)

Im ersten Teil der Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die von Januar 2013 bis Dezember 2021 einem aortalen Ersatz mittels Rinderperikard bei AGI in der Klinik und Poliklinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie des Klinikum Rechts der Isar München unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden Fälle, die mit anderen Materialien ersetzt wurden (**siehe Abb. 6**)

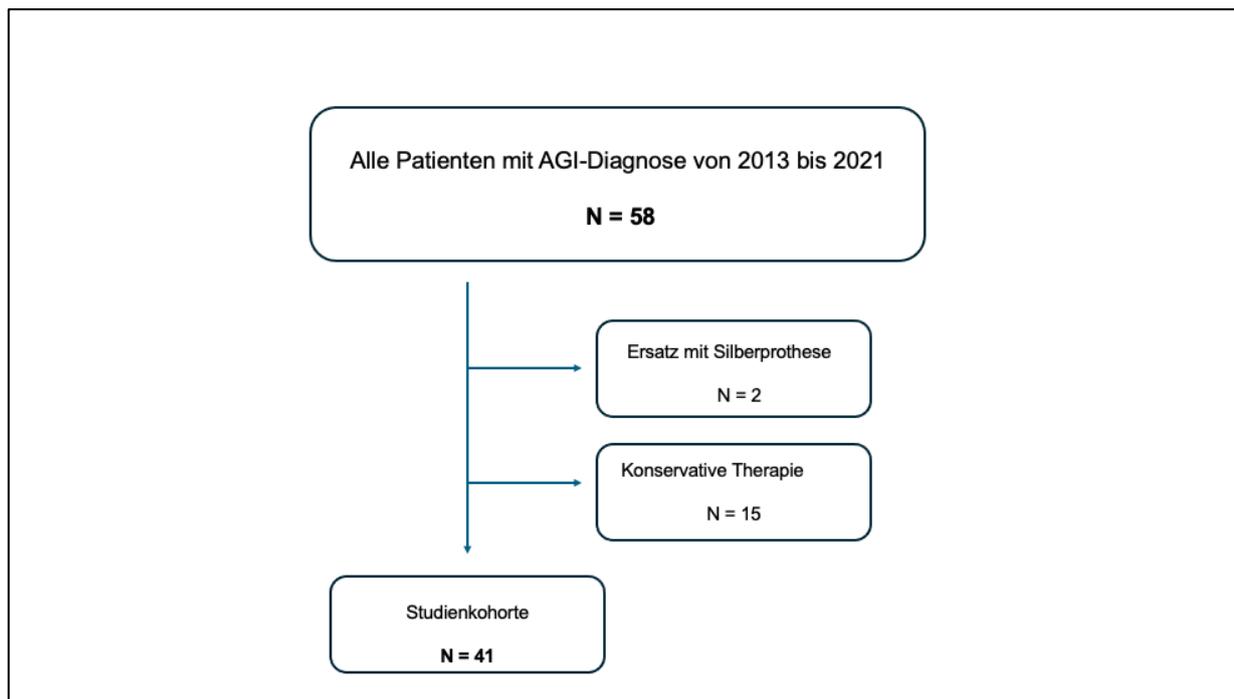


Abbildung 6: Kohorte Projektteil 1

2.1.2 Patientengruppe mit konservativer Behandlung (Teil 2)

Für den zweiten Teil der Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die von Januar 2013 bis Dezember 2021 in München mit einem AGI diagnostiziert wurden und wegen der Komorbiditäten inoperabel waren oder eine operative Therapie ablehnten. Diese Patienten wurden mittels antibiotischer Therapie behandelt und in einigen Fällen erfolgte die Einlage einer CT-gesteuerten Drainage.

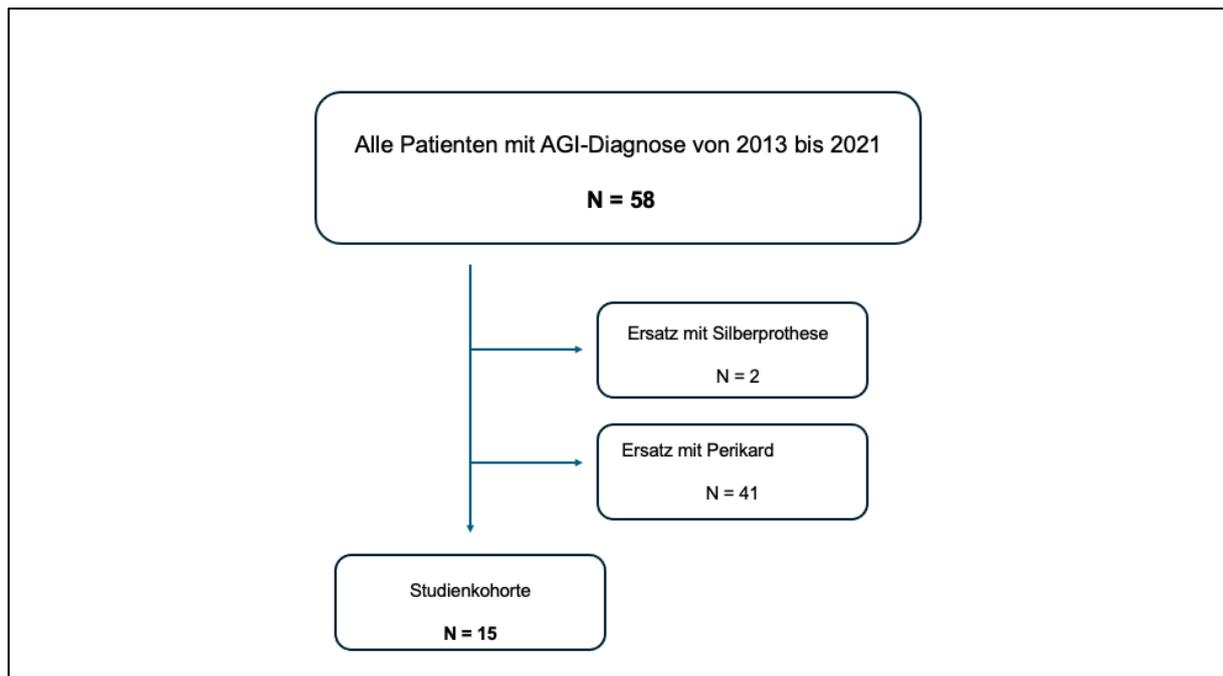


Abbildung 7: Kohorte Projektteil 2

2.1.3 Kohorte mit PET-CT-Analyse (Teil 3)

Für diesen Projektteil wurden alle Patienten mit AGI aus dem Klinikum rechts der Isar und dem Uniklinikum Dresden eingeschlossen, bei denen zur Diagnostik vom Januar 2013 bis zum Dezember 2021 eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Eine Kontrollkohorte aus 19 Patienten stand zum Vergleich zur Verfügung. Es handelte sich um Patienten, die zwischen 2015 und 2020 aufgrund einer onkologischen Fragestellung mit FDG-PET untersucht wurden und zugleich eine nicht infizierte Aortenprothese vorhanden war. Um diese Patienten herauszufiltern, wurde im Befundtext das Suchwort "EVAR", "TEVAR" oder "Aortenprothese" eingegeben.

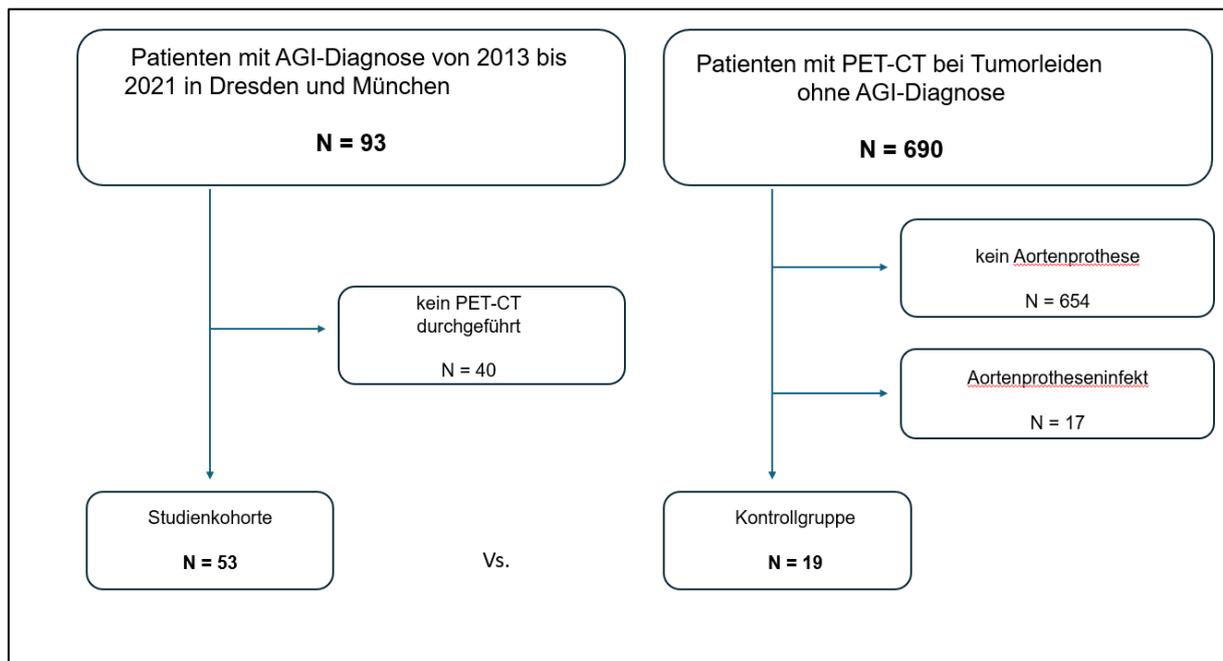


Abbildung 8: Kohorte Projektteil 3

2.2 Ethikvotum

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von den örtlichen Ethikkommissionen genehmigt (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 2022-428-S-NP und Ethikkommission Technische Universität Dresden BO-EK-205042022).

2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Gegenstand dieser Arbeit waren alle Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 2013 (München) oder 2015 (Dresden), mit einem thorakalen oder abdominellen Aortenprotheseninfekt diagnostiziert wurden. Die Diagnose wurde anhand der MAGIC-Kriterien gestellt (siehe Abschnitt 1.6.6). Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahre, mit einer isolierten iliakalen Beteiligung und im 1. und 2. Teilprojekt, Patienten, die mit anderen Ersatzmaterialien, anstatt bovinem Perikard, behandelt wurden.

Konservative Patientengruppe: Patienten, die eine operative Behandlung nach informierter Einwilligung verweigerten, oder nach ausführlicher präoperativer kardiologischer und pulmonaler Evaluation als zu gebrechlich für eine Operation eingeschätzt wurden, erhielten eine eventuelle Drainageanlage mit Spülung und/oder wurden mit kalkulierter intravenöser antiinfektöser Therapie und dann ggf. oraler Langzeitantibiose ab Entlassung behandelt.

2.4 Erhebung von klinischen Merkmalen

Die Patientenakten wurden zur Dokumentation der relevanten retrospektiven Daten bearbeitet. Die nötigen Informationen wurden den dabei enthaltenen Operations- und Anästhesieprotokollen, Arztbriefen, Untersuchungsbefunden und Pflegedokumentation entnommen. Schließlich wurden diese Daten in einen für diese Studie gefertigten standardisierten Dokument übertragen. Zudem wurde von jedem Patienten ein Follow-up erstellt, um Langzeitergebnisse nach erfolgter Operation oder konservativer Therapie zu gewinnen. Im Zeitraum von Dezember 2022 bis Juni 2023 wurden die nötigen Informationen telefonisch bei den jeweiligen Hausärzten, Patienten oder Angehörigen angefragt.

Zu den klinischen Merkmalen der Patienten gehören: Alter und Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin, Hyperlipidämie, Ethanol-Konsum und die Vorerkrankungen wie chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Niereninsuffizienz (jegliche Nierenerkrankungen: (Kidney Disease - Improving Global Outcomes) KDIGO ≥ 2), permanente Dialyse, aktives oder stattgehabtes Tumorleiden, koronare Herzerkrankung (KHK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Die initialen Aortenoperationen wurden als EVAR (einschließlich komplexer Prothesen), TEVAR und offenes Aortenrepair (OR) (einschließlich Rohr- und Bifurkationsprothesen mit iliakalem oder femoralem Anschluss) klassifiziert. Initiale Pathologien waren Aneurysmen (einschließlich PAU), arterielle Verschlusskrankheit und Dissektionen. Zudem wurde dokumentiert, ob es sich bei der Initialoperation um eine elektive oder einen Notfalleingriff bei Ruptur handelte.

2.5 Diagnostik-Protokoll

Die Zeit bis zum Protheseninfekt wurde als Zeitspanne zwischen der ursprünglichen Operation und der festgestellten Diagnose definiert. Der Grenzwert zwischen Früh- und Spätinfektion betrug < 4 Monate (Chakfè et al, 2020).

Die Diagnose wurde gemäß der MAGIC-Kriterien gestellt, wenn mindestens ein Hauptkriterium und ein weiteres Kriterium einer anderen Kategorie erfüllt war. Die radiologischen Lyon-Kriterien basierten auf der aktuellen CTA- und/oder PET-CT-Untersuchung, die vor der Diagnosestellung durchgeführt wurde. Bezüglich der mikrobiologischen Anforderungen wurden die Ergebnisse von den bei Aufnahme bei jedem Patienten abgenommenen Blutkulturen, die CT-gesteuerten Aspireate, Abstriche der Fistelgänge und des intraoperativen Situs, sowie die über die Sonikation der explantierten

infizierten Prothese gewonnenen Ergebnisse berücksichtigt. Die Anlage einer CT-gesteuerten Drainage bei den konservativ behandelten Patienten diente hauptsächlich zu diagnostischem Zwecke, aber auch Entlastung und Spülung eines größeren Verhaltes. Bei jedem Patienten mit AGI, bei dem keine Notfalloperation durchgeführt werden musste oder bereits einer PET-CT-Untersuchung in einer auswärtigen Institution unterzogen wurde, erfolgte zusätzlich eine F-18-FDG-PET-CT-Untersuchung.

Alle PET-CT-Untersuchungen wurden mittels einem Biograph-Vision 600 oder Biograph-mCT Gerät durchgeführt (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die Patienten wurden für mindestens vier Stunden vor der 18F-FDG-Tracer-Injektion nüchtern gehalten. Der Blutglukosespiegel wurde circa 60 Minuten vor der Verabreichung vom Tracer untersucht und war unter 140mg/dl erforderlich. Allen Patienten wurden zudem 10mg Furosemid oral verabreicht. Die diagnostische CT-Bildgebung wurde mit portal-venöser Phase 80 Sekunden nach der Kontrastmittel-Injektion [Imeron 300] (1.5 ml/kg Körpergewicht, max. 120 ml) durchgeführt, gefolgt bei der PET-Bildgebung in „flow“-Modus. Alle PET-Untersuchungen wurden in 3D-Modalität mit einer Erfassungszeit von 1.5mm/Sekunde angefertigt.

2.6 PET-CT-Untersuchungen

Die PET-CT-Bildgebung wurden anonymisiert und zur Durchführung der Analyse vom institutionellen PACS-System in die OsiriX MD-Software importiert. Für die Analyse wurden Bilder in axialer und koronarer Feinschichtung (1-3mm) benötigt.

2.7 Quantitative und qualitative Analyse mit der Software OsiriX MD

Zur Analyse der PET-CT-Werten wurde die kommerzielle Software OsiriX MD (© 2024, Pixmeo, Geneva, Switzerland) angewandt. Dieses Programm wurde zur Darstellung und Verarbeitung radiologischer *DICOM*-Bilddaten entwickelt und ermöglicht eine Bildfusion von PET- und CT-Daten. Die Analyse wurde unter der Supervision eines erfahrenen Nuklearmediziner auf einem zertifizierten, digitalen Arbeitsplatz durchgeführt. Die Untersucher hatten keinen Zugang zu den korrespondierenden klinischen Daten.

2.7.1 Ablauf der Analyse

Import der PET-CT-Aufnahmen

Zunächst wurden die PET-CT-Bilder anonymisiert und in die OsiriX MD-Software importiert. Die Aufnahmen können dann in axialer, koronarer und sagittaler Ebene angezeigt und bearbeitet werden. Zur Analyse wurden die Rekonstruktionen *TrueX+TOF (time-of-flight)* und *TK-lowdose CT* verwendet.

Positionierung der ROI

Nach Markierung der rekonstruierten Bildgebung wird in der axialen Schicht der bestimmte Bereich von Interesse mittels des Werkzeugs „3D-Kugel“ manuell abgegrenzt. Das Volumen der ROI betrug immer 10 cm^3 .

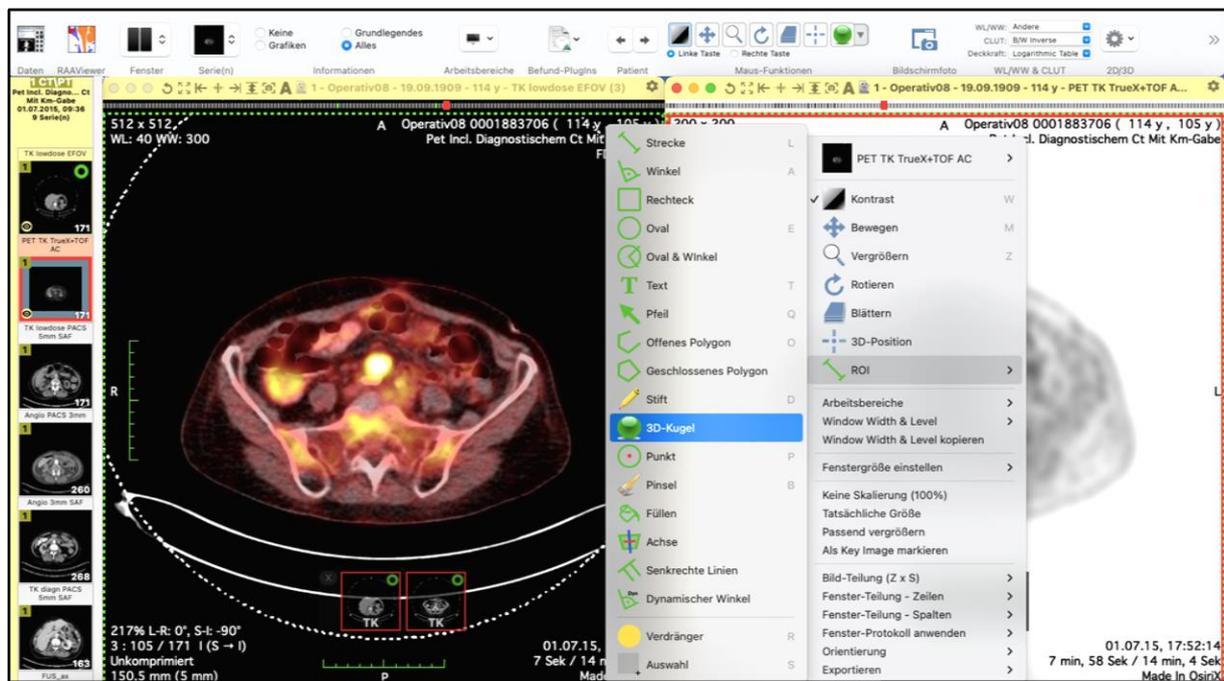


Abbildung 9: Messung der ROI in OsiriX MD.

Messung der SUV_{max} – Werte

Die maximale *Standardized Uptake Value* (SUV_{max})- Werte für die Aorta wurden im Bereich des höchsten Uptakes im infizierten Graft bestimmt (**siehe Abb. 10 A**). Die für die Leber und den mediastinalen Blutpool wurden im 7. Segment (**siehe Abb. 10 B**) bzw. in der supralvalvulären Aorta ascendens aufgezeichnet (**siehe Abb. 10 C**).

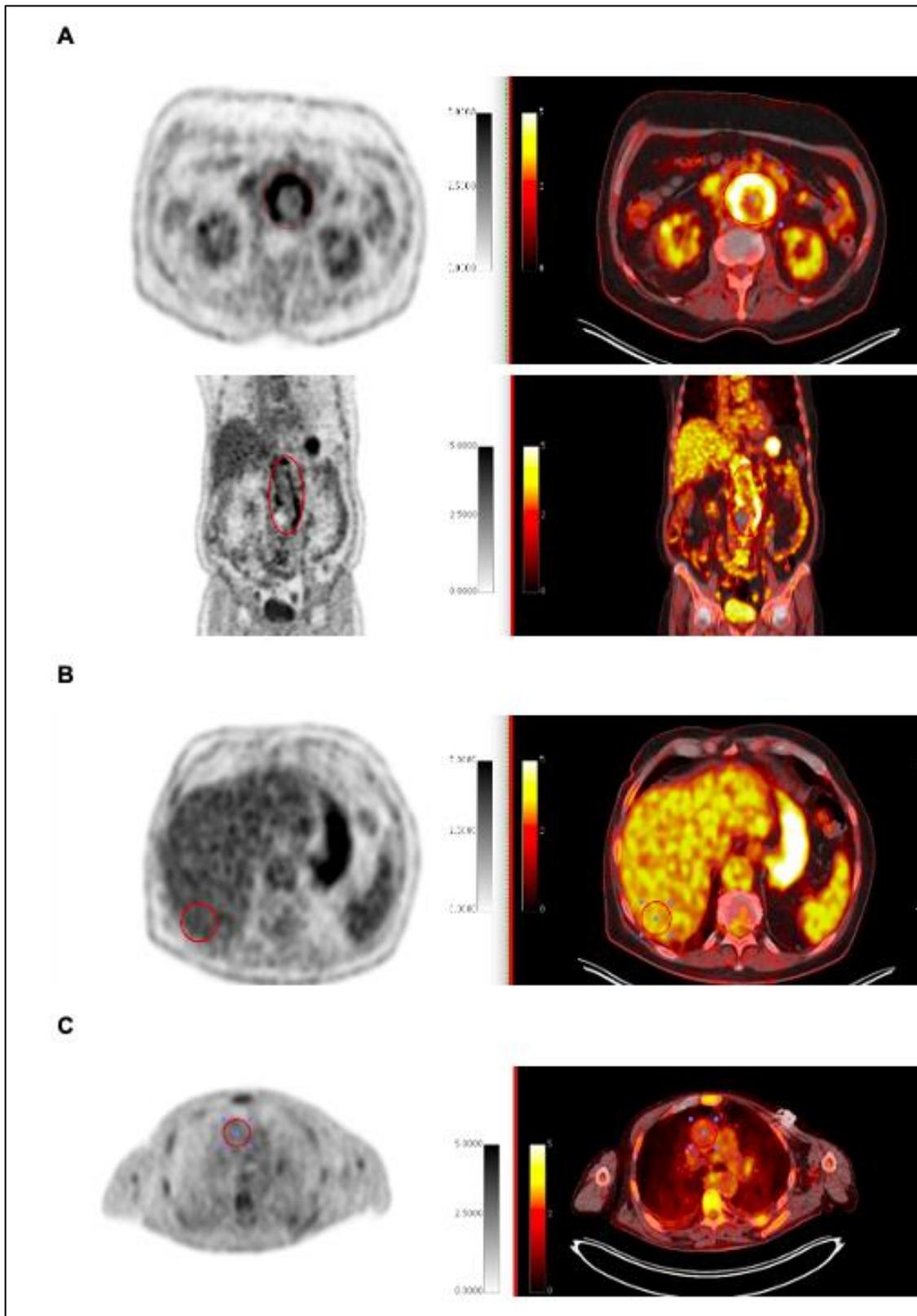


Abbildung 10: A) Axiale und koronare Darstellung vom PET-Scan mit entsprechend markierter *region of interest* (ROI; roter Kreis), wo der Standardaufnahmewert (SUV) gemessen wird. Zusätzliche Messungen in der Leber (B) und der aufsteigenden Aortamediastinaler Blutpool (C).

2.7.2 Messparameter

2.7.2.1 Quantitative Parameter

Der SUV_{max} – Wert (*Maximum Standardized Uptake Value*) wird in der Nuklearmedizin zur Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen verwendet. Er beschreibt, bei Verwendung des FDGs als Tracer, den Glukosestoffwechsel durch Bakterien und Entzündungszellen bei einer Infektion oder Entzündung quantitativ.

SUV_{max} der Aorta

Der aortale SUV_{max} – Wert quantifiziert die FDG-Aufnahme im Voxel mit der maximalen FDG-Aktivität innerhalb der *ROI*, welche im Bereich der infizierten Aortenprothese positioniert ist.

SUV_{max} der Leber

Dieser Wert wurde im Bereich des siebten Lebersegments bestimmt. Der SUV_{max} – Wert einer gesunden Leber befindet sich zwischen 2 und 5.

SUV_{max} des mediastinalen Blutpools

Hier wurde der Wert im Bereich der supraavalulären Aorta ascendens ermittelt. Wie bei der Leber handelt es sich hier um ein Referenzwert um einen abnormalen FDG-Uptake von einem physiologischen zu unterscheiden.

SUV_{TLR} (target-to-liver ratio)

Bei diesem Parameter handelt es sich um einen Quotienten zwischen dem SUV_{max} der Hauptpathologie, die infizierte Aortenprothese, und dem SUV_{max} der Leber.

SUV_{TBR} (target-to-background ratio)

Er beschreibt den Quotienten zwischen dem SUV_{max} der Hauptpathologie, der infizierten Aortenprothese, und dem SUV_{max} des mediastinalen Blutpools.

Diese Quotienten sind robuster als die absoluten SUV-Werte für die PET-CT-Beurteilung, da keine gegenseitige Kalibrierung zwischen PET-Scanner und Dosiskalibrator erforderlich ist und die PET-Daten nicht hinsichtlich des physikalischen Zerfalls korrigiert werden müssen (Hofheinz et al., 2016).

2.7.2.2 Qualitative Parameter

Visuelle Graduierungsskala (visual grading scale, VGS)

Die Intensitätsaufnahme wurde anhand einer visuellen Bewertungsskala beurteilt (**siehe Abb 15**).

Grad 0	kein Uptake
Grad 1	FDG-Uptake niedriger als der mediastinale Blutpool
Grad 2	Uptake zwischen dem mediastinalen Blutpool und der Leberaufnahme
Grad 3	mäßig höheres Uptake als die Leber
Grad 4	deutlich höheres Uptake als die Leber

Tabelle 1: Visuelle Graduierungsskala (VGS)

Deskriptiver fokaler Uptake

Es erfolgte eine Analyse und Dokumentation der Lokalisation und des Musters des FDG-Uptake der infizierten Aortenprothese. Die fokale FDG-Aufnahme wurde als gut umschriebene Bereiche erhöhter Aufnahme im Zusammenhang mit der Aortenprothese definiert (**siehe Tab. 2**).

Uptake-muster	
„uni- oder multisegmental“	ein lokaler oder mehrere Bereiche
„circumferent oder semicircumferent“	die Aortenprothese ganz oder teilweise umzingelnd
Lokalisation	Aortenprothese, Aortenwand, Aneurysmasack

Tabelle 2: Deskriptiver fokaler Uptake

2.8 Operatives Handling

Die Indikation und Bestimmung des operativen oder konservativen Vorgehens wurden im interdisziplinären gefäßchirurgischen Board besprochen und jeder Patient wurde diesbezüglich mündlich und schriftlich aufgeklärt. Notfall-Operationen erfolgten bei lebensbedrohlichen Blutungen. Es erfolgte immer die vollständige Explantation des infizierten Kunststoffmaterials (die proximale rein metallische Verankerungszone wurde eventuell belassen) und ein ausgedehntes Wunddebridement mit Spülung. Alle Prozeduren erzielten einen primären Wundverschluss, mit Ausnahme von Operationen mit Darmresektion wo ein Abdomenvakuumverband angelegt wurde zur sekundären Beurteilung der Darmvitalität und -anastomosen, jeweils nach Maßgabe des Operateurs. Bei Fistelungen mit benachbarten Organen erfolgte die Operation interdisziplinär mit den Kollegen der Viszeral-/Thorax-Chirurgie. Eine biologische Sicherung mittels Omentum-Netzplastik wurde immer angestrebt. Eine zusätzliche postoperative CT-gesteuerte Drainage erfolgte, wenn notwendig.

Komplikationen			
Medizinisch	Akutes Nierenversagen (jedwede Verschlechterung des KDIGO-Stadiums) Passagere oder permanente Dialysepflichtigkeit Myokardinfarkt Pulmonale Komplikationen (Lungenembolie, Langzeitbeatmung, Pneumonie, Lungenödem)		
	Neurologische	Schlaganfall Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) Delir Prozedurale Nervenschaden	
		Chirurgische	Akute Extremitätenischämie Darmschämie oder -anastomoseninsuffizienz Aortale Blutung oder Ruptur Wundheilungsstörungen

Tabelle 3: Postoperative Komplikationen

2.9 Antimikrobielle Therapie und Reinfektion

Bei jedem Patienten wurde idealerweise bei Aufnahme, nach Entnahme von mindestens zwei paar Blutkulturen und eventueller Punktion eines bestehenden Verhaltes, eine kalkulierte intravenöse Antibiose, meistens ein Penicillin-Derivat, begonnen. Diese wurde im weiteren Krankenhausaufenthalt, nach Identifikation des für die Infektion verantwortlichen Keimes, auf eine Testgerechte umgesetzt. Für die operierten Patienten waren die intraoperativen mikrobiologischen Befunde sowie die Ergebnisse der Sonikation der Prothese ausschlaggebend für die Wahl der antimikrobiellen Therapie. Bei den konservativ behandelten Patienten wurde bei dezidiertem Keimnachweiseine testgerechte Antibiose angesetzt. Falls kein Keimnachweis vorhanden war, wurde eine empirische Breitbandantibiose mit Abdeckung grampositiver und gramnegativer Spezies, sowie eventuell auch eine antigungale Therapie verabreicht.

Die intravenöse Antibiotikagabe erfolgte bei jedem operierten Patienten für mindestens 6 Wochen, gefolgt von einer weiteren sechswöchigen oralen Therapie. Zur Vermeidung von Resistenzen erfolgte immer eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Substanzen mit Wahl von mindestens einer mit Biofilmaktivität. Bei Pilznachweis erfolgte die antimykotische Therapie für bis zu einem Jahr. Bei den konservativ behandelten Patienten erfolgte die antiinfektive Therapie für mindestens 3 Monate intravenös und je nach Zustand des Patienten im Follow-up wurde diese verlängert oder oralisiert.

Das Vorhandensein einer Reinfektion oder persistierenden Infektion der Neoaorta oder des operierten Situs wurde nach den ESVS-Leitlinien definiert: 1) Jedweder neuer Anzeichen einer Sepsis oder systemischen Entzündungsreaktion (SIRS), wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden; 2) Neue Isolation von Keimen aus einem periaortalen Verhalt; 3) Diagnose eine AGI nach aortalem Ersatz laut den MAGIC-Kriterien; 4) Anastomosenruptur.

Die Reinfektion wurde im Krankenhausaufenthalt oder in der Nachsorge diagnostiziert.

2.10 Endpunkte und Outcome-Parameter

Im ersten Teilprojekt waren die Krankenhausmortalität und die 6-Monate-Reinterventionsfreiheit die primären Endpunkte. Die sekundären Endpunkte waren die Gesamtmortalität und die medizinischen und operativen Komplikationen während des KH-Aufenthaltes. Als zusätzlicher Endpunkt setzten wir die aortale Reinfektionsrate.

Bezüglich des 2. Teilprojektes erfolgte der Vergleich der primären und sekundären Endpunkte zwischen der operierten und der konservativen Patientenkohorte.

Im dritten Teil der Arbeit wurden als Endpunkte die Diagnosesicherheit und die Korrelation zwischen dem SUV_{max}-Wert und das Outcome der Patienten untersucht.

2.11 Statistik

Die deskriptive Darstellung erfolgte mit absoluten Zahlen und Prozentwerten für die qualitativen Merkmalen, während die quantitativen Variablen wurden mithilfe von Median und Interquartilsabstand (IQR; 25 % - 75 %) beschrieben. Die statistische Datenauswertung wurde mithilfe der Computerprogramme (SPSS® (Version 28.0.1.0, IBM SPSS Statistics) und Microsoft Excel® (Microsoft 365 MSO) durchgeführt. Die Grafiken wurden mit Microsoft Powerpoint® (Microsoft 365 MSO) und SPSS® (Version 28.0.1.0, IBM SPSS Statistics) erstellt.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aus der prä-, intra- und postoperativen Datenerhebung, sowie aus dem Follow-up dargestellt und erläutert. Zudem ist die Auswertung der PET-CT-Analyse präsentiert.

3.1 Patientenkohorten der einzelnen Teilprojekte

Abb. 10 zeigt eine Übersicht über die einzelnen Kohorten der Teilprojekte mit den jeweils eingeschlossenen Patienten.

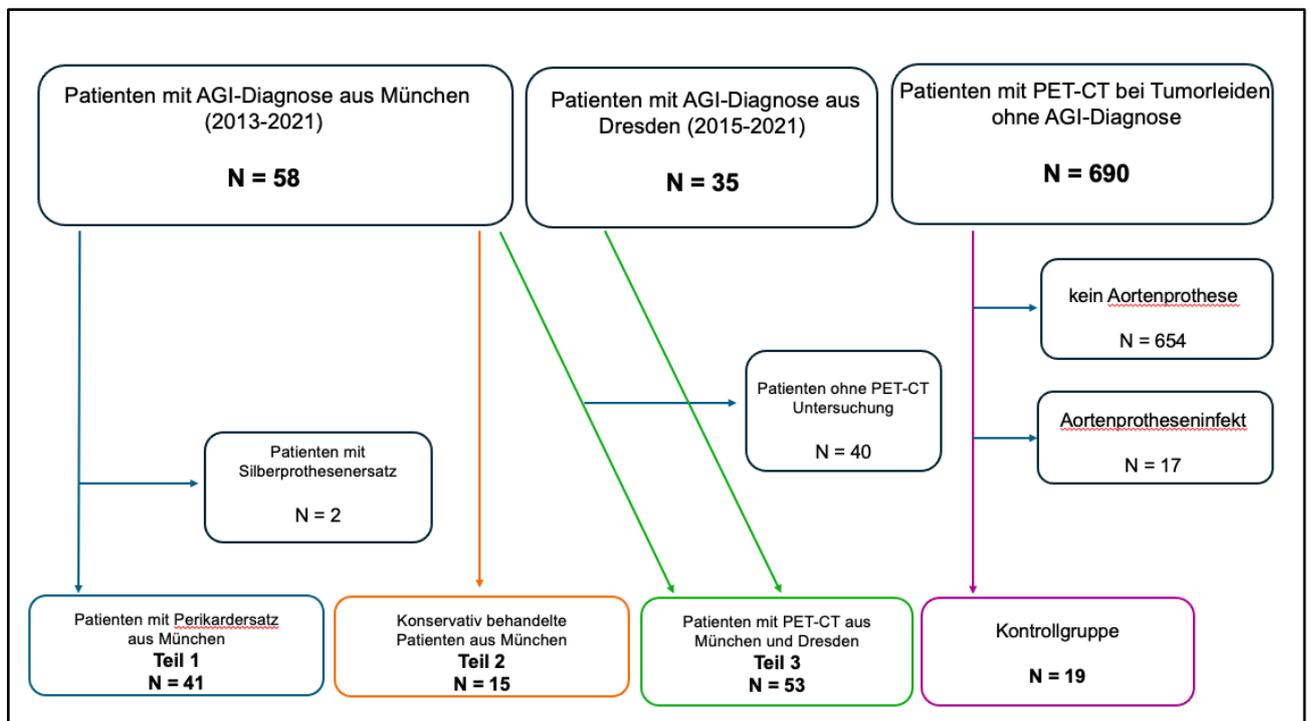


Abbildung 11: Übersicht der Einschlusskriterien der einzelnen Teilprojekte

3.2 Teil 1: Bovines Perikard als Ersatzmaterial für das Aortenprotheseninfekt

Im ersten Teil der Arbeit wurden die klinischen Daten sowie der intra- und postoperative Verlauf mit entsprechendem Follow-up der Patienten mit Aortenersatz aus bovinem Perikard erfasst.

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen zweier Publikationen in Kombination mit Daten aus einem weiteren Zentrum veröffentlicht:

- „*Aortic Vascular Graft and Endograft Infection – Patient Outcome Cannot Be Determined Based on Preoperative Characteristics*“ im Journal of Clinical Medicine (**Puttini** et Kapalla et al., J Clin Med 2024)
- „*Physician Made Bovine Pericardial Tube Grafts in Aortic Infection: A European Multicentre Study*“ im European Journal of Vascular and Endovascular Surgery (Weiss, ... **Puttini**, ... et al. EJVES 2024)

Eine Kopie der Originalpublikationen findet sich jeweils im Anhang in den Kapiteln 6.6.1 und 6.6.2.

3.2.1 Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation

31 (75,6 %) der 41 Patienten waren männlich und der Altersmedian lag bei 69 [67 - 70] Jahren. 37 (90,2 %). Tabelle 4 stellt die patientenspezifischen Daten und klinische Präsentation dar. Bei 22 (53,7 %) Patienten war ein Aortenaneurysma ((f)EVAR n=11, offene OP n=11) bzw. eine pAVK mittels offenen Ersatzes (n=12) behandelt worden und die mediane Zeit bis zum Protheseninfekt betrug 46 ± 51 Monate (29,3 % Frühinfekte <90d). Bei der stationären Aufnahme klagten 26 (63,4 %) Patienten über eine B-Symptomatik und 29 (70,7 %) hatten Anzeichen einer SIRS, bzw. waren septisch n=12 (29,3 %). Eine Fistelbildung gab es in 12 (29,3 %) Fällen und eine Notfalloperation bei aortaler Blutung musste in 4 (9,8 %) Patienten durchgeführt werden.

Patienten Charakteristika		Operativ N=41
Alter (Jahre; mean ± SD)		68.3 ± 9.6
Geschlecht (männlich: N; %)		31 (75.6)
Hyperlipidämie		33 (80.5)
Diabetes		16 (39)
Aktiver Nikotinabusus		13 (31.7)
Aktiver Alkoholabusus		4 (9.8)
COPD		13 (31.7)
Nierenversagen		14 (34.1)
Dialyse		4 (9.8)
Tumor (Vorgeschichte/Remission)		2 (5)
Arterielle Hypertonie		37 (90.2)
KHK		21 (51.2)
Initiale Operation		
EVAR		16 (39)
TEVAR		3 (7)
OR		22 (54)
Zeit zur Infektion (Monate, mean ± SD)		39.4 ± 47.8
Frühinfekt		12 (29)
B-Symptomatik		26 (63.4)
SIRS		29 (70.7)
Sepsis		12 (29.3)
Fistel	kutan	4 (9.8)
	Duodenal	7 (17.1)
	ösophageal	1 (2.4)
Lab	Leukozyten (Zellen/ μ L)	9.3 ± 10.5
	CRP (mg/dL)	6 ± 7.4

Tabelle 4: Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation. (KHK = koronare Herzerkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRP = C-reaktives Protein, SIRS = systemic inflammatory response syndrome)

3.2.2 Operative und postoperative Daten

Die operativen Details sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Abbildung 11 und 12 zeigen eine handgenähte bovine Perikardprothese als Rohr und als Bifurkationsprothese. Die postoperative Komplikationsrate zeigte sich hoch mit 9 (22%) akuten Extremitätenischämien und 14 (34,1%) Rezidiveingriffe bei aortale Nachblutungen. Zusätzliche medizinische Komplikationen waren das akute Nierenversagen in 13 (31,7%) Fälle (mit dauerhafter Dialysepflichtigkeit in 7 (17,1%) Patienten) und eine postoperative Langzeitbeatmung bei 15 (36,6%) Patienten. Es erfolgte die zusätzliche Anlage einer CT-gesteuerten Drainage bei Verhaltformation in 15 (36,6%) Patienten. Eine Zusammenfassung der operativen und postoperativen Daten liegt in Tabelle 5 vor.

	Operativ N=41
Operative Details	
OP-Dauer (min, mean ± SD)	491±173
Perikard-Rohr (N; %)	11 (26.8)
Perikard-Y-Prothese	30 (73.2)
Omentumplastik	8 (19.5)
Darmresektion	8 (19.5)
Suprarenales Clamping	27 (65.9)
Herz-Lungen-Maschine	7 (17.1)
Postoperativer Verlauf	
Akute Extremitätenischämie	9 (22)
Langzeitbeatmung (> 7d)	15 (36.6)
Akutes Nierenversagen	13 (31.7)
Permanente Dialysepflichtigkeit	7 (17.1)
Myokardinfarkt	2 (4.8)
Aortale Nachblutung	14 (34.1)
CT-gesteuerte Drainage	15 (36.6)
Wundheilungsstörung	16 (39)

Tabelle 5: Operative und postoperative Daten.

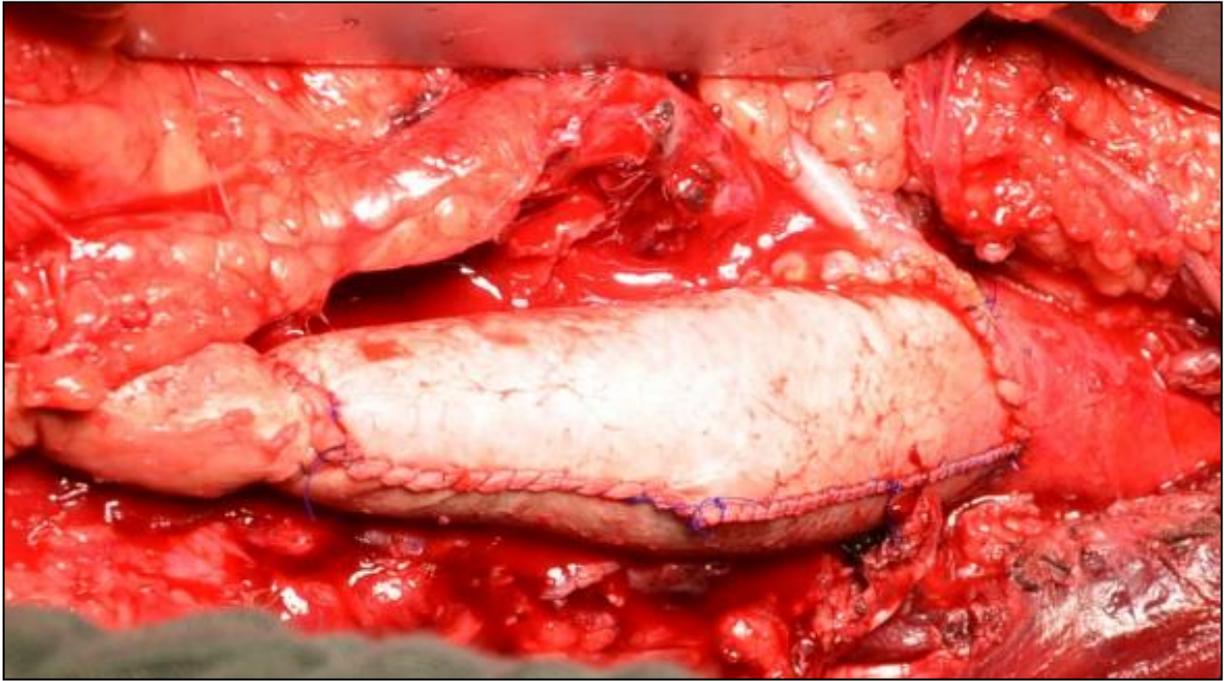


Abbildung 12: Implantation einer thorakalen Rohrprothese aus Perikard.



Abbildung 13: Implantation einer abdominalen Bifurkationsprothese aus Perikard.

3.2.3 Mikrobiologische Auswertung

Die bei 29 Patienten präoperativ abgenommenen Blutkulturen ergaben einen positiven Befund in 7 Fällen (24,1%), während in 4 (9,8%) Patienten konnte ein Keimnachweis durch positive präoperative Kulturen aus der perkutanen Drainage eines Perigraft-Verhaltes erzielt werden. Die intraoperativ entnommenen mikrobiologischen Proben waren bei 34 (82,9%) Patienten positiv und die häufigsten Krankheitserreger waren aus der Spezies der Staphylokokken und Darmkeime (**siehe Tab. 7**).

3.2.4 Perioperatives Outcome

Der Krankenhausaufenthalt lag ca. bei einem Monat, davon mindestens im Mittel zehn Tage auf der Intensivstation. Fünfzehn (36,6%) Patienten verstarben im Krankenhaus, davon 13 (31,7%) an Multiorganversagen infolge der Infektion und/oder des Eingriffs. Ein Patient verstarb an Myokardinfarkt und ein anderer verstarb postoperativ an einer fulminanten Lungenembolie nach längerer, aber erfolgloser Reanimation.

3.2.5 Follow-up

Die mediane Dauer der antibiotischen Therapie lag bei 12 Wochen [6 – 15], während bei Pilzbefall wurde die antimykotische Therapie bis auf 1 Jahr verlängert. Während des Follow-ups (>30 Tage nach der Operation) verstarben zwei weitere Patienten an septischer Arrosionsblutung. Bei zwei Patienten lag die Todesursache im Follow-up nicht am AGI. Eine Zusammenfassung der Daten liegt in Tabelle 6 vor.

	Operativ N=41
Postoperatives Outcome	
KH-Aufenthaltsdauer (Tage, median \pm SD)	55.2 \pm 62.5
Intensiv-Aufenthaltsdauer (Tage, mean \pm SD)	28.2 \pm 44.4
KH-Mortalität (N; %)	15 (36.6)
Follow-up	
90-Tages-Mortalität	17 (41.5)
1-Jahres-Mortalität	18 (43.9)
Gesamtmortalität	23 (56.1)
Länge des Follow-up (Monate, mean \pm SD)	33 \pm 10.7

Tabelle 6: Perioperativer Outcome und Follow-up der operierten Patienten

#	Graft			Zeit zum AGI (mo)	Fistel				Microbiologie							
	EVAR	TEVAR	OR		Kutan	Ösophageal	Duodenal	Uretral	Blutkulturen	Δ Zeit (d)	Biopsie	Δ Zeit (d)	Abstrich	Δ Zeit (d)	Intra-OP	Abstrich
1	X			48	X				neg	1						k
2			X	155							a	189	m	4		b,n
3			X	2					d	17						neg
4		X		30		X			neg	64						d,o
5			X	1							c					c
6			X	76	X								f	64		f
7			X	62	X				neg	1						d
8			X	92					p	1						p
9	X			7					c	2						c
10			X	1												c,q,r,s
11			X	1					neg	17			p,s	10		b
12			X	78			X		neg	27			b,c	5		a,b,c,d,t
13			X	24	X											c,d
14			X	40									s			a,u
15	X			32			X									f
16			X	1					neg	4						f
17	X			25			X									v
18			X	1					neg	17						c
19			X	121			X		neg	9						b,w
20		X		4					f	99						s,u
21	X			35					neg	2						w,y
22			X	123					neg	0						z
23	X			29					i	10						u
24	X			102					neg	1						neg
25			X	37			X									y
26			X	1	X				neg	18	h	16				neg
27			X	156	X				neg	9						f
28			X	160					neg	4						d
29		X		24			X		neg	1						z,\$
30	X			2					neg	5						neg
31	X			4												j
32			X	5												neg
33	X			3			X		k	1						k
34	X			24					neg	11						c
35	X			16			X		neg	2						\$
36	X			8					neg	9						d
37	X			1					neg	1						neg
38	X			14					neg	22	p	12				neg
39			X	1					u	3						c
40			X	65					neg	1	neg	12				&
41	X			1												d

Tabelle 7: Mikrobiologische Daten für die einzelne Patienten. Die ursprüngliche Prothese und die Zeit bis zur Infektion werden angezeigt.

Bakterienlegende: a = E. faecium; b = K. pneumoniae; c = E. coli; d = C. albicans; f = Staph. epidermidis; i = Strept. dysgalactiae; k = Salmonella enterica; n = VRE Vancomycin resistant Enterococcus; o = Corynebact. spec.; p = Staph. aureus; r = Bact. species; s = E. faecalis; t = C. glabrata; u = Staph. haemolyticus; w = 3MRGN; y = Citrobacter freundii; z = Strept. anginosus; \$ = Strept. mitis; & = Cutibacterium acnes.

3.2.6 Persistierende Infektion und Reinfektion

Trotz kompletter Entfernung des alloplastischen Materials, fünf (12,2%) Patienten zeigten eine persistierende Infektion des Perikard-Ersatzes und zwei davon hatten eine aorto-enterale Fistel. Die klinische Präsentation war eine aortale Arrosionsblutung oder eine gastrointestinale Blutung nach einem Median von drei [3 – 4,5] Monaten. Alle Patienten außer einer befanden sich noch unter antimikrobieller Therapie, als eine erneute Infektion diagnostiziert wurde. Jeder dieser fünf Patienten musste einer erneuten aortalen Reoperation unterzogen werden und die Hälfte davon verstarb im selben Krankenhausaufenthalt. Die Reinterventionsfreiheit nach sechs Monaten betrug 46,3%.

	Operativ N=41
Persistierende Infektion n (%)	5 (12.2)
6 Monate Reinterventionsfreiheit n (%)	19 (46.3)

Tabelle 8: Persistierende Infektion.

3.3 Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfekts im Vergleich zur operativen Sanierung

Im zweiten Teilprojekt erfolgte die Auswertung der konservativ behandelten Patienten und die Daten wurden mit operativ behandelter Gruppe verglichen.

15 Patienten wurden aufgrund hohem Operationsrisiko (n=10) und Ablehnung einer operativen Therapie durch den Patienten (n=5) mittels einer Langzeitantibiose konservativ behandelt. Eine Zusammenfassung der patientenspezifischen Daten und klinischen Präsentation liegt in Tabelle 9 vor. Im Vergleich zur operativen Kohorte waren diese Patienten signifikant älter.

Gegenüber den operierten Patienten gab es bei der konservativen Gruppe eine mildere klinische Symptomatik, jedoch ohne signifikanten Unterschied der Entzündungsparameter. Die mediane Zeit bis zum Protheseninfekt betrug 47 Monate. Bei beiden Patientenkohorten handelte es sich bei ca. 30% um einen Frühinfekt. Eine Fistelbildung lag in 5 Fällen vor.

Bei jedem Patienten erfolgte bei stationärer Aufnahme die Abnahme von Blutkulturen und in 6 (40%) Fällen wurde eine CT-gesteuerte Drainage durchgeführt zur periaortalen Verhaltentlastung und mikrobiologischen Gewinnung.

Der Krankenhaus- und Intensivaufenthalt war bei der konservativen Patientengruppe signifikant kürzer, die Krankenhausmortalität war jedoch ähnlich. Die 90-Tages und 1-Jahres-Mortalität lagen bei jeweils bei 40%, jedoch die Gesamtmortalität zeigte sich bei den konservativ behandelten Patienten mit 66,7% höher im Vergleich zur operierten Kohorte (**siehe Tab. 10**). Diese Patienten wurden 6 Monate nach Entlassung, sowie danach jährlich klinisch und mittels PET-CT überwacht.

	Konservativ N=15	Operativ N=41	p
Patienten Charakteristika			
Alter (Jahre; mean ± SD)	77.6 ± 6.8	68.3 ± 9.6	0.011
Geschlecht (männlich: N; %)	12 (80)	31 (75.6)	0.73
Hyperlipidämie	11 (73.3)	33 (80.5)	0.56
Diabetes	3 (20)	16 (39)	0.18
Aktiver Nikotinabusus	0	13 (31.7)	0.012
Aktiver Alkoholabusus	0	4 (9.8)	0.21
COPD	4 (26.7)	13 (31.7)	0.72
Nierenversagen	5 (33.3)	14 (34.1)	0.95
Dialyse	0	2 (5)	0.38
Tumor (Vorgeschichte/Remission)	4 (26.7)	2 (5)	0.02
Arterielle Hypertonie	14 (93.3)	37 (90.2)	0.72
KHK	5 (33.3)	21 (51.2)	0.23
Initiale Operation			
EVAR	5 (33.3)	16 (39)	0.69
TEVAR	4 (26.7)	3 (7)	0.053
OR	6 (40)	22 (54)	0.37
Klinische Präsentation bei AGI			
Zeit zur Infektion (Monate)	47.8 ± 55.1	39.4 ± 47.8	0.58
Frühinfekt	5 (33.3)	12 (29)	0.77
B-Symptomatik	9 (60)	26 (63.4)	0.82
SIRS	3 (20)	29 (70.7)	<0.001
Sepsis	3 (20)	12 (29.3)	0.49
Fistel	kutan	1 (6.7)	4 (9.8)
	Duodenal	0 (0)	7 (17.1)
	ösophageal	4 (26.7)	1 (2.4)
Lab	Leukozyten (Zellen/ μ L)	12.2 ± 13.1	9.3 ± 10.5
	CRP (mg/dL)	16.2 ± 18.8	6 ± 7.4

Tabelle 9: Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation der konservativen Kohorte im Vergleich zur Operativen. (KHK = koronare Herzerkrankung, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRP = C-reaktives Protein, SIRS = systemic inflammatory response syndrome).

	Konservativ N=15	Operativ N=41	p
Perioperatives Outcome			
KH-Aufenthaltsdauer (Tage, mean \pm SD)	21.4 \pm 23.5	55.2 \pm 62.5	0.008
Intensiv-Aufenthaltsdauer (Tage, mean \pm SD)	3.4 \pm 7.7	28.2 \pm 44.4	0.037
KH-Mortalität n (%)	5 (33.3)	15 (36.6)	0.82
Follow-up			
90-Tages-Mortalität n (%)	6 (40)	17 (41.5)	0.92
1-Jahres-Mortalität n (%)	6 (40)	18 (43.9)	0.79
Gesamtmortalität n (%)	10 (66.7)	23 (56.1)	0.48
Länge des Follow up (Monate, mean \pm SD)	19 \pm 4.2	33 \pm 10.7	0.34

Tabelle 10: Outcome konservative Kohorte vs. Operative.

3.4 Teil 3: Operative Risikostratifizierung mittels qualitativer und quantitativer PET-CT-Analyse

Im dritten Teil der Arbeit wurde eine qualitative und quantitative PET-CT-Analyse durchgeführt, um einen möglichen Nutzen der präoperativen Risikostratifizierung hinsichtlich der Ergebnisse basierend auf Patienten- und Diagnosemerkmalen zu identifizieren.

3.4.1 Beschreibung der Patientenkohorten

Die entsprechenden Kohorten wurden in Abbildung 8 präsentiert. Sie unterschieden sich bei den Komorbiditäten nur marginal. Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika sowie der klinischen Daten liegt in Tabelle 11 vor. Um diese komplexe Fragestellung anhand einer größeren Patientenzahl zu beantworten, wurden hier beide Zentren zusammengenommen. Die Auswertung der Daten erfolgte dabei ausschließlich durch die Promovendin.

3.4.2 Qualitative und quantitative PET-CT-Analyse

Bei den AGI-Patienten betrug der mittlere Aorten- SUVmax $12,5 \pm 7,3$ und die Verhältnisse für Leber und Hintergrund betragen $3,6 \pm 2,0$ (SUVTLR, Ziel-zu-Leber-SUVmax) bzw. $4,8 \pm 3,1$ (SUVTBR, Ziel-zu-Hintergrund-SUVmax).

Alle Werte waren bei Patienten, die initial endovaskulär behandelt wurden, höher. Die Zeit bis zur AGI-Diagnose und das Vorhandensein einer Fistel zeigten jeweils keinen Unterschied (**siehe Tab. 12**).

	AGI+PET N=53	Kontrollgruppe N=19	p
Patienten Charakteristika			
Alter (Jahre; mean ± SD)	64.8 ± 10.7	68.5 ± 8.9	0.48
Geschlecht (männlich: N; %)	40 (75.5)	17 (89.4)	0.19
Hyperlipidämie	39 (73.6)	12 (70.6)	0.39
Diabetes	15 (28.3)	4 (23.5)	0.54
Aktiver Nikotinabusus	16 (30.2)	1 (5.3)	0.06
Aktiver Alkoholabusus	6 (11.3)	0	0.19
COPD	13 (24.5)	4 (23.5)	0.76
Nierenversagen	19 (35.8)	7 (41.2)	0.94
Dialyse	3 (5.7)	0	0.56
Tumor (Vorgeschichte/Remission)	10 (18.9)	19 (100)	<0.001
Arterielle Hypertonie	49 (92.5)	14 (82.4)	0.04
KHK	28 (52.8)	8 (47.1)	0.59
Initiale Operation			
EVAR	20 (37.7)	15 (78.9)	0.02
TEVAR	7 (13.2)	2 (10.5)	
OR	26 (49.1)	2 (10.5)	
Klinische Präsentation bei AGI			
Zeit zur Infektion (Monate)	45.4 ± 52.3		
Frühinfekt	15 (28.3)		
Spätinfekt	38 (71.7)		
B-Symptomatik	30 (56.6)		
Fistel	kutan	6 (11.3)	
	gastro-intestinal	10 (18.9)	
	ureteral	2 (3.8)	
Lab	Leukozyten (Zellen/ μ L)	9.9 ± 3.6	
	CRP (mg/dL)	9.8 ± 8.7	
	PCT (ng/ml)	3.9 ± 12.6	
Behandlungsstrategie			
operativ (vs. konservativ)	40 (75.5)		

Tabelle 11: Vergleich der Patientencharakteristika der PET/CT der AGI-Kohorte and Kontrollkohorte. Patientencharakteristika fehlten bei vier Patienten der Kontrollgruppe.

A	Quantitative/qualitative Analyse	AGI+PET N=53	Kontrollgruppe N=19	p
	SUV _{max} Aorta	12.5 ± 7.3 6.45 @ 83% Sensitivität/89% Spezifität	4.2 ± 1.7	<0.001
	SUV _{TLR} (target-to-liver ratio)	3.6 ± 2.0 1.35 @ 94% Sensitivität/89% Spezifität	1.2 ± 0.4	<0.001
	SUV _{TBR} (target-to-back ratio)	4.8 ± 3.1 2.25 @ 89% Sensitivität/94% Spezifität	1.4 ± 0.4	0.001
	SUV _{max} Leber	3.6 ± 0.9	3.7 ± 0.9	0.63
	SUV _{max} Blutpool	2.7 ± 0.7	3.0 ± 0.5	0.21
	<i>visual</i> 0	-	1 (5.3)	<0.001
	<i>grading</i> 1	-	-	
	<i>scale</i> 2	-	14 (73.7)	
	3	6 (11.3)	4 (21.1)	
	(VGS) 4	47 (88.7)	-	
B	Zeit zur Infektion	frühe Infektion 15 (28.3)	späte Infektion 38 (71.7%)	
	SUV _{max} Aorta	12.27 ± 5.59	12.78 ± 7.95	0.94
	SUV _{TLR}	3.55 ± 1.76	3.68 ± 2.18	0.9
	SUV _{TBR}	4.41 ± 2.09	3.5 ± 4.78	0.89
	Fistel	Fistel 19 (36.5%)	Keine Fistel 33 (63.5%)	
	SUV _{max} Aorta	13.54 ± 8.04	11.06 ± 5.92	0.31
	SUV _{TLR}	3.79 ± 2.25	3.37 ± 1.68	0.61
	SUV _{TBR}	5.1 ± 3.67	4.21 ± 1.91	0.54
	Initiale Behandlung	Endovaskulär 26 (50%)	Offen 26 (50%)	
	SUV _{max} Aorta	14.63 ± 8.66	10.64 ± 5.27	0.08
	SUV _{TLR}	4.25 ± 4.42	3.02 ± 1.38	0.07
	SUV _{TBR}	5.82 ± 3.95	3.37 ± 1.53	0.03
	6-Monate Reinterventionsfreiheit	KH-Überleben 45 (84.9)	KH-Mortalität 8 (15.1)	
	SUV _{max} aorta	11.90 ± 7.35	16.0 ± 5.77	0.06
	SUV _{TLR}	3.54 ± 2.14	3.89 ± 1.36	0.24
	SUV _{TBR}	4.71 ± 3.23	5.13 ± 2.30	0.36

Tabelle 12: Quantitative und qualitative PET-CT-Analyse von AGI-Patienten verglichen mit der Kontrollkohorte. (SUV = standard uptake value. Daten als mittlere Standardabweichung (obere Linie) und Cut-off-Wert von Youden Analyse mit der jeweils höchsten Sensitivität und Spezifität (untere Linie). Vergleich der SUV-Werte für Infektionszeitpunkt, Vorhandensein einer Fistel, Art der Erstbehandlung und erreichter Sicherheitsendpunkt (Mann-Whitney-U-Test Zum Vergleich: p < 0,05 wird als signifikant angesehen und fett hervorgehoben.)

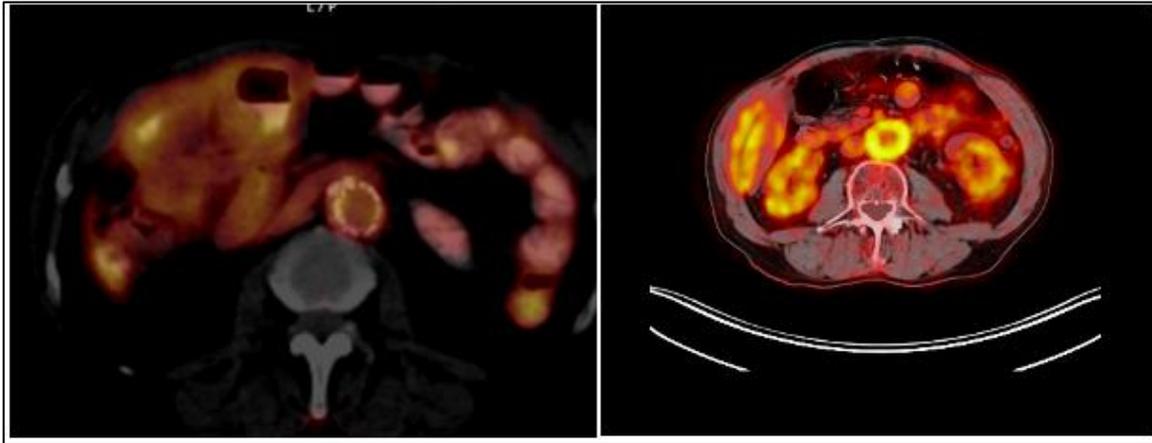


Abbildung 14: Vergleich zweier PET-CT-Untersuchungen (Links wird ein Patient aus der Kontrollkohorte ohne AGI gezeigt. Rechts ein Patient mit deutlichem Uptake von FDG im Bereich der Aortenprothese.

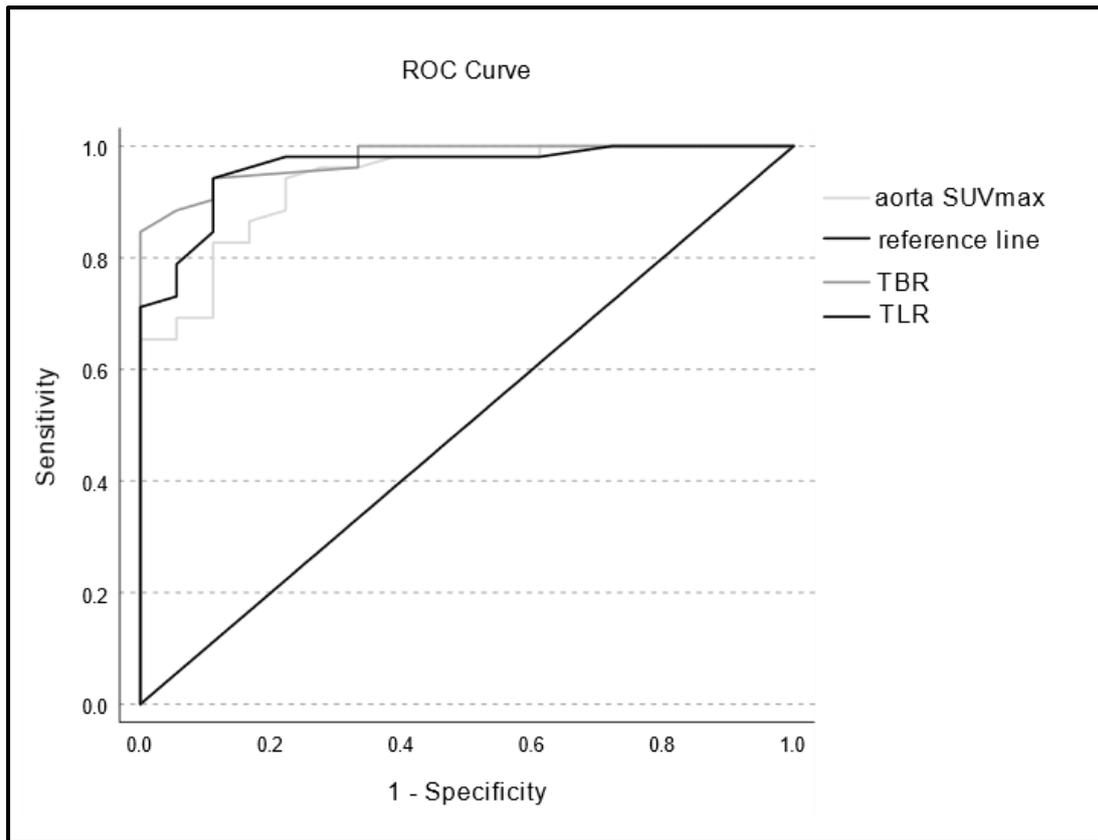
3.4.3 Vergleich mit der Kontrollkohorte

Verglichen mit der Kontrollkohorte waren der Aorten-SUVmax und die jeweiligen abhängigen Verhältnisse bei AGI-Patienten signifikant höher, während sich die Leber- und Blutpoolanreicherung zwischen den Gruppen nicht unterschied (**siehe Tab. 12**). Die deskriptive Intensitätsaufnahme basierend auf einem VGS unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit Protheseninfektionen und der Kontrollkohorte ($p < 0,001$) (**siehe Tab. 12**).

Aus der weiteren Datenanalyse ergab sich, dass der SUVmax der Aorta keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patienten hat. Deswegen zeigte sich die quantitative Analyse der PET-CT nicht prädiktiv für den Outcome.

3.4.4 Bestimmung eines Cut-off-Wertes zur Diagnosestellung

In der Receiver-Operator-Kurve (ROC)-Analyse für AGI zeigte der SUVTLR von 1,35 eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 89 % auf einem Signifikanzniveau von 0.04. Aber auch der SUVmax erreichte eine hohe Sensitivität und Spezifität. Der Cut-off-Wert zur Diagnose des AGI lag hier bei 6,5 (**siehe Tab. 13**).



Variable	AUC	SE	95% CI	Δ AUC	p	cut-off	Sensitivity	Specificity
Aorta SUVmax	0.936	0.03	0.878-0.995	0.025*	0.07 [#]	6.45	83%	89%
SUV _{TLR}	0.962	0.022	0.918-1.005	0.014*	0.297 [#]	1.35	94%	89%
SUV _{TBR}	0.976	0.014	0.949-1.003	0.04*	0.042 [#]	4.8	89%	94%

* und [#]: Der Vergleich von Δ AUC zwischen SUVmax und SUV_{TLR}.

** und ^{##}: Der Vergleich von Δ AUC zwischen SUV_{TLR} und SUV_{TBR}.

*** und ^{###}: Der Vergleich von Δ AUC zwischen SUVmax und SUV_{TBR}.

SUV_{TLR}: tissue-to-liver SUVmax ratio; SUV_{TBR}: tissue-to-blood pool SUVmax ratio; SE: standard error; AUC: area under the curve.

Tabelle 13: Positronen Emissionstomographie (PET)-CT Analyse der Sensitivität und Spezifität. (Receiver-operatorcurve (ROC) für Sensitivität und Spezifität basiert auf der Area unter der Kurve (AUC) für Messungen des SUVmax Aorta, SUV_{TBR} und SUV_{TLR}. (SE = standard error; CI = confidence interval; cut-off am Maximum der Sensitivität und Spezifität).

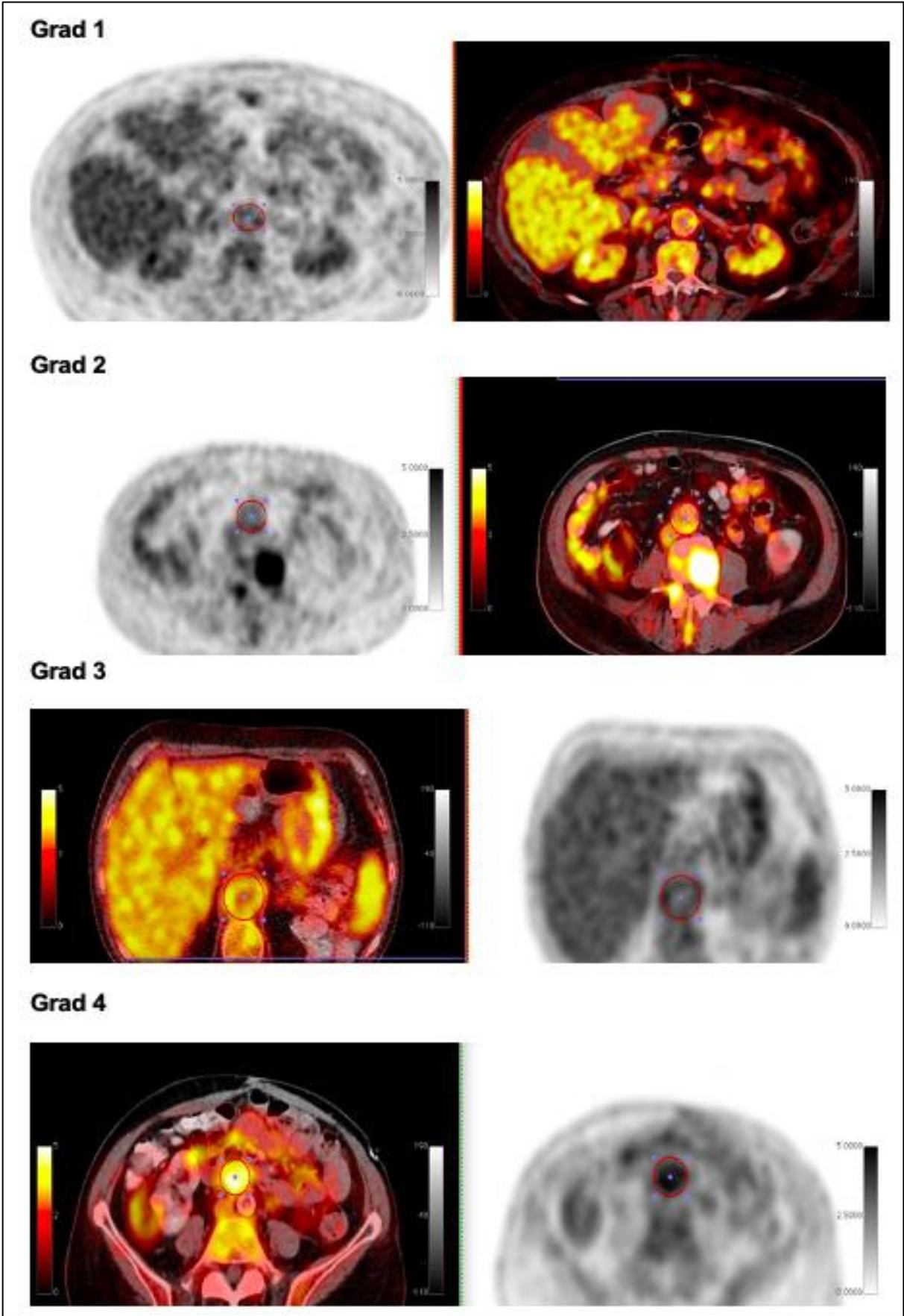


Abbildung 15: Visual grading scale (PET-CT-Untersuchungen Grad 1-4).

4 Diskussion

4.1 Teil 1: Bovines Perikard als Ersatzmaterial für das Aortenprotheseninfekt

4.1.1 Vorteile des bovinen Perikards als Ersatzmaterial

Mit dieser Patientenkohorte konnte gezeigt werden, dass es sich beim Rinderperikard um ein valides Ersatzmaterial bei Protheseninfekte handelt. Das bovine Perikard ist in verschiedenen Formen und Größen erhältlich und kann ohne großen Aufwand gut gelagert werden. Diese Vorteile machen ihn zu einen idealen Ersatzmaterial auch bei Notfallsituationen und bei komplexer Anatomie (wie erweiterten proximalen Aortenhals), da die Prothese maßgeschneidert werden kann.

Mit einer Offenheitsrate non 100%, ist die bovine Perikardprothese sowohl kryokonservierten Allografts (Chiesa R. et al., 2002) als auch den extraanatomischen Bypässen überlegen (Yeager RA. Et al.,1999).

Diese retrospektive klinische Studie zeigt, dass die Erstellung einer Aortenprothese aus Rinderperikard technisch möglich ist. Die Ergebnisse zeigen eine vollständige Anfangsheilungsrate von 64% bei der Entlassung.

Rekonstruktionen mittels autologem Venenmaterial zeigten die niedrigsten Reinfektionsraten (0 -6%) (Heinola et al. 2016). Wegen der Entnahmeschwierigkeiten und längeren Operationszeiten ist dieses Material im Notfall-Setting oder bei älteren Patienten mit Komorbiditäten nicht optimal. Zudem zeigt es auch Komplikationen wie tiefe Beinvenenthrombose (22%) und chronisch venöse Insuffizienz (15%) (Dorweiler et al. 2014).

Ein weiteres Material was hauptsächlich früher verwendet wurde sind cryokonservierte Allografts. Diese zeigten ebenfalls eine deutliche Infekteresistenz (Reinfektionsraten 0-7%). Deren begrenzte Verfügbarkeit und Rate an Degradation mit aneurysmatischer Dilatation (bis zu 21%), waren die Hauptnachteile (Lejay et al. 2017).

Im Vergleich zeigten Kunststoffprothesen aus Silber eine Reinfektionsrate von 11% innerhalb von 2,5 Jahren (Batt et al. 2018). Der Vorteil von Silber ist die antimikrobielle Aktivität ohne Resistenzentwicklung.

Verglichen mit den anderen Materialien ist Rinderperikard ein kostengünstiges und zeitsparendes Ersatzmaterial, das immer verfügbar ist, leicht angepasst werden kann und über eine hohe Biokompatibilität verfügt (Li X. et al.,2011).

4.1.2 Reinfektion und mögliche Konsequenzen

Wie bei allen anderen aktuell verfügbaren Ersatzmaterialien, konnte eine 100%ige Reinfektionsfreiheit mit bovinem Perikard nicht erreicht werden. Da eine Reinfektion bzw. eine anhaltende Infektion in 12% der Fälle beobachtet wurde, ist die Beseitigung des septischen Fokus, mit kompletter Entfernung des alloplastischen Materials, von entscheidender Bedeutung. Ein aggressives lokales Debridement mit Spülung und die omentale Umhüllung der Perikardprothese, insbesondere bei den Anastomosenregionen, sollte zur Vermeidung von Reinfektionen immer durchgeführt werden. Bei Vorhandensein eines postoperativen retroperitonealen Hämatoms, sollte die frühzeitige sekundäre Anlage einer CT-gesteuerten Drainage zur Vermeidung einer Abszessbildung berücksichtigt werden. Zudem sind eine enge Nachsorge und eine langfristige antibiotische Therapie von entscheidender Bedeutung.

Die am Meisten gefürchtete Komplikation beim Re-Infekt ist die Auflösung bzw. Ruptur der Perikardprothese mit entsprechender akuter Blutung und somit lebensbedrohlich für den Patienten. In dieser Kohorte ergab sich dieses Problem in fünf Fällen, welche letztendlich zum Tod von zwei Patienten führte. Diese Komplikation kann bei jedem Ersatzmaterial an einer infizierten chirurgischen Stelle auftreten, auch weil das Nahtmaterial ein synthetisches, nicht resorbierbares Monofilament ist, was ebenfalls durch Keime besiedelt und degradiert werden kann.

4.1.3 Limitationen des ersten Teilprojekts:

Die Einschränkungen dieser Studie liegen in der geringen Kohortengröße aufgrund der geringen Inzidenz dieser Erkrankung. Zudem handelt es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte Studie an die nur zwei Institutionen teilgenommen haben, was zu einer Auswahlverzerrung und Auswirkung auf die statistische Analyse haben kann. Im Allgemeinen ist durch die niedrige Anzahl an Patienten eine statistische Analyse über deskriptive Methoden hinaus unzulässig und damit wird der Wert der Schlussfolgerungen, insbesondere für den Vergleich von konservativ vs. operativ behandelte Patienten, limitiert. In der Literatur können große Kohorten nur in Zusammenschluss mit mehreren Zentren erreicht werden. Eine der bis jetzt größten Fallserien mit bovinem Perikardersatz umfasste 35 Patienten (Weiss et al. 2017). Eine mögliche Quelle der Verzerrung ist der Mangel an Daten bezüglich der Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Operation.

Die Stärken dieser Arbeit liegen in der langen Nachbeobachtungszeit (33 Monate bei den operierten Patienten) und mehrere positive Erkenntnisse zu den Faktoren, die die Prognose

von AGI-Patienten beeinflussen. Im Vergleich präsentierte eine der neuesten Metaanalysen mit gepoolten Daten aus 22 Studien einen medianen Follow-up von 31 Monaten (Shu et al. 2023).

4.2 Teil 2: Outcome bei konservativer Behandlung des Aortenprotheseninfekts

Der zweite Teil der Arbeit berichtet über das Management und die Ergebnisse der Patienten mit AGI, ohne chirurgische Entfernung der infizierten Aortenprothese.

Es zeigte sich vor allem eine gute mittelfristige Überlebensrate (60% bei 1 Jahr) der Kohorte. Eine aktuelle Studie aus Schweden berichtete über 50 Patienten mit alleiniger antimikrobieller Therapie und eine 1-Jahres-Mortalität von 12% (Ljungquist et al., 2023). Eine weitere retrospektive Studie aus den Niederlanden beschrieb eine Mortalität von 8% bei 6 Monaten bei einer Kohorte von 24 Patienten mit thorakalem Graft-Infekt (Kouijzer et al., 2023).

Die Identifizierung der mikrobiologischen Ursache und die Berücksichtigung der Resistenzbildung ist für das angewandte Antiinfektiva-Regime der Schlüsselfaktor für eine zielgerichtete Therapie und eine mögliche Verbesserung des Outcomes. Ein wichtiger Faktor zu berücksichtigen sind Biofilm-produzierende Bakterien, die weniger empfindlich gegenüber einer antimikrobiellen Therapie sind (Pavithra et al., 2008). Die Bildung eines Biofilms bleibt weiterhin eine Herausforderung, vor allem, wenn das prothetische Material nicht entfernt wird. Zudem ist es unklar, ob das Biofilm bei endovaskulär implantierten Prothesen gleichwertig zu dem auf die operativ implantierten Grafts ist. Es sollte jedoch betont werden, dass eine konservative Behandlung bei z.B. Infektionen von Hüft- oder Knieprothesen von älteren erkrankten Patienten in der allgemeinen Praxis anerkannt ist (Pavoni et al., 2004).

Obwohl dieses Management nicht den allgemein anerkannten AGI-Richtlinien folgt, konnten wir anhand unserer Kohorte zeigen, dass eine konservative Therapie, in bestimmten Fällen (hohes Alter mit erheblichen Komorbiditäten oder Ablehnung der operativen Therapie) eine valide Behandlungsoption ist, mit mittelfristiger Erhaltung der Lebensqualität. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da auf globaler Ebene immer mehr komplexe thorako-abdominelle Aortenaneurysmen mit fenestrierten und gebrauchten Prothesen endovaskulär behandelt werden und letztendlich diese das Risiko einer potenziellen Infektion mit sich tragen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass viele dieser zukünftigen AGI-Patienten, aufgrund des Ausmaßes der erforderlichen Operation, nicht operationsfähig sein werden.

Vorzugsweise sollte in der routinemäßigen Behandlung dieser Patienten eine interdisziplinäre Besprechungskonferenz eingeführt werden, um die Therapie zu individualisieren (Chakfé et al., 2020).

Eine weitere erhebliche Herausforderung sind Patienten mit Fistelbildung, da diese Patienten eine hohe Mortalität trotz operativer Versorgung zeigen (Schoell T. et al., 2015). Alle Patienten dieser Kohorte mit aorto-enteraler Fistel verstarben innerhalb weniger Zeit, sodass in diesen Fällen eine schnelle Diagnose und operative Versorgung die Methode der Wahl sein sollte. Jedoch die Ungenauigkeit von CT-Untersuchungen und der Endoskopie bezüglich der korrekten Diagnose einer Fistelung ist besorgend. In einer Studie mit 22 Patienten konnte die Diagnose einer aorto-enteralen Fistel in 50% der Fälle erst intraoperativ gestellt werden (Sieber et al., 2024).

4.3. Teil 3: Risikostratifizierung mittels qualitativer und quantitativer PET-CT-Analyse

4.3.1 PET-CT-Untersuchung und Bedeutung für die Behandlung

Zur Diagnose eines aortalen Protheseninfektes, besonders bei den sogenannten „low-grade“-Infektionen, weist die CT-Angiographie eine hohe falsch-negative Rate auf, was zu einer Sensitivität von nur 55,5 % führt (Lyons et al., 2016). Ein positives PET-CT wird als MAGIC-minor-Kriterium klassifiziert. Dieses bietet jedoch die Möglichkeit, einen Prozess auf molekularer Ebene zu untersuchen und pathophysiologische Anzeichen zu identifizieren, die auftreten können, noch bevor morphologische Veränderungen nachweisbar sind. In dieser Arbeit konnten wir die ausgezeichnete diagnostische Sensitivität und Spezifität der FDG-PET-CT-Untersuchung zeigen. Das Vorhandensein einer CT-Co-Registrierung, die keine Änderung der Position des Patienten erfordert, ermöglicht eine genaue Lokalisierung des entzündlichen/infektiösen Prozesses. Zur Vermeidung von Fehlbehandlungen und unnötigen Eingriffen ist es unerlässlich, die Chancen auf eine ordnungsgemäße Diagnose durch Bildgebung zu erhöhen.

Da fast alle diagnostischen Untersuchungen ihre Limitierungen haben, ist eine Kombination aus körperlicher Untersuchung, Labortests, mikrobiologischen Kulturen und mehreren bildgebenden Verfahren für die adäquate Diagnose zwingend erforderlich.

Der Einfluss einer laufenden antimikrobiellen Therapie auf die verschiedenen nuklearmedizinischen Untersuchungen ist immernoch umstritten. Es ist jedoch bekannt, dass dadurch die Chemotaxis der Leukozyten reduziert wird und somit zu einer geringeren Migration dieser im infizierten Gebieten führt. Obwohl bekannt ist, dass eine antimikrobielle Behandlung die Intensität der [18F] FDG-Aufnahme verringert, konnte eine retrospektive Studie (Kagna et al., 2017) keine falsch-negative Fälle feststellen.

Sah et al. zeigten, dass die diagnostische Leistung von [18F] FDG PET-CT bei Patienten ohne vorherige antimikrobielle Behandlung höher war als bei Patienten mit laufender Therapie. Derzeit gibt es keine Empfehlung hinsichtlich der Verzögerung einer antimikrobiellen Behandlung vor einer Untersuchung. Diese Entscheidung sollte daher von Fall zu Fall mit einem multidisziplinären Team geprüft werden.

In einer Metaanalyse wertete Reinders Folmer et al. die gepoolte diagnostische Leistung der Standard-Analyse-Parameter im [18F] FDG PET-CT. Die gepoolte Sensitivität für den [18F] FDG-Uptake, der Aufnahmemuster und SUVmax betragen 90 %, 94 % bzw. 95 %. Die gepoolte Spezifität betrug entsprechend 59 %, 81 %, bzw. 77 %. Unabhängig von den verwendeten Parametern, weist das PET-CT eine hohe Sensitivität und einen hervorragenden negativen prädiktiven Wert. Daher kann eine negative Untersuchung ein AGI ausschließen. Die durchgeführte Analyse in dieser Studie zeigte einen signifikanten Unterschied der SUVmax-Werte zwischen den Patienten mit AGI und der Kontrollgruppe, sodass diese Untersuchung sich als wichtiges Tool für das Management von aortalen Protheseninfekten gezeigt hat. Allerdings muss die therapeutische Entscheidung weiterhin auf mehrere Faktoren beruhen und vor allem den Patientenwunsch berücksichtigen.

Obwohl einzelne Fallberichte auf eine vereinzelte Entfernung von Tracer-aufnehmenden Segmenten hindeuten, ist die komplette Entfernung des alloplastischen Materials bei geeigneten Patienten gemäß der ESVS-Leitlinie zu empfehlen (Lauri et al., 2020).

Basierend auf der verfügbaren Literatur sind das [18F] FDG PET-CT und die Leukozytenszintigraphie nützlich zur Beurteilung des Ausmaßes der Infektion und bei der Auswahl der besten Therapiestrategie. Eine eindeutige Überlegenheit einer dieser bildgebenden Verfahren konnte aufgrund des Fehlens großer prospektiver Vergleichsstudien nicht nachgewiesen werden. Die ESVS-Leitlinien empfehlen eine Leukozytenszintigraphie als zweite Bildgebungsmodalität der Wahl für periphere Graftinfektionen, jedoch nicht für das aortale Protheseninfekt. Ein Nachteil dieser Untersuchung ist jedoch die Ungenauigkeit der Lokalisation der Infektion. In einer retrospektiven Studie von Puges et al. wo 39 Patienten mit Verdacht auf Protheseninfekt sowohl einem Leukozyten-Scan als auch einem [18F] FDG-PET/CT unterzogen wurden, waren die Spezifität und Genauigkeit höher für die Szintigraphie. Der Grund für diese höhere Spezifität ist die radioaktive Markierung der Leukozyten, welche Neutrophil-vermittelte Infektprozesse identifizieren, während sich [18F] FDG nicht nur in Infektionen ansammelt, sondern auch in Neutrophilen und Makrophagen, die sich in einer sterilen postoperativen Umgebungsreaktion befinden. Dementsprechend zeigt sich die Leukozytenszintigraphie zuverlässig bei der Differenzierung zwischen Infektionen und postoperative sterile Inflammationen.

4.3.2 Zusammenhang zwischen PET-CT und Outcome

Trotz der hohen Sensitivität des PET-CTs für die Diagnose von AGI, konnte diese Arbeit keine Korrelation der qualitativen und quantitativen Analyse mit den klinischen Endpunkten nachweisen. Die durchgeführte Analyse identifizierte den SUV_{TBR} als Wert mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit. Die Ergebnisse zeigten einen SUV_{max}-Wert mit Cut-off von 6,45 für die Diagnose von AGI. Übereinstimmend mit bereits vorhandenen Ergebnissen beeinflussten die „Zeit zum Protheseninfekt“ und das Vorhandensein einer Fistel nicht die Aufnahmewerte. Der Typ an Initial-Op (EVAR vs. OR) hingegen zeigte ein Einfluss auf den SUV_{TBR}-Wert. Ähnliche Ergebnisse wurden aus kleineren Kohortenstudien berichtet (Reinders et al., 2018). Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei der offenen Operation das umliegende Gewebe mehr debridiert und ggf. reseziert wird.

In der Studie konnte ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der KH-Mortalität festgestellt werden (Tab. 12).

Es wurden bereits mehrere Schwellenwerte für SUV_{max} vorgeschlagen, die jedoch aktuell nicht offiziell anerkannt sind. Manche Autoren schlugen einen SUV_{max} > 8 im Perigraft-Bereich als Cut-off-Wert zur Unterscheidung zwischen infizierte und nicht infizierte Prothesen (Tokuda et al., 2013; Saleem et al., 2015). Die Verwendung dieses Cut-Offs war mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 80 % verbunden.

Es ist jedoch bekannt, dass die SUV_{max}-Bewertung von mehreren technischen Faktoren beeinflusst wird, die zwischen den Zentren unterschiedlich sein können. Das TBR ist möglicherweise ein besser reproduzierbarer Parameter. Saleem et al. schlugen einen Grenzwert von $5,9 \pm 2,7$ für AGI vor, gegenüber $4,1 \pm 2,1$ bei nicht infizierten Prothesen diese Ergebnisse jedoch müssen durch größere Studien weiter bestätigt und standardisiert werden.

4.3.3 Bedeutung der PET-CT-Untersuchung im Follow-up

In Anbetracht des hohen Reinfektionsrisikos (bzw. persistierenden Infektionsrisiko), der aortalen Komplikationen und der Reinterventionsraten ist eine engmaschige Überwachung und Nachsorgebildung von vitaler Bedeutung. Die Rolle des PET-CT in der Nachsorge kann zur Diagnose einer persistierenden Infektion oder Reinfektion beitragen.

Der Nutzen dieser Untersuchung bei der Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie bei AGI wurde bis jetzt in einer Studie von Husmann et al., 2015 untersucht, es fehlten jedoch Daten zur langfristigen Nachsorge der Patienten. In dieser retrospektive Follow-up-Studie zum Therapie-Monitoring von 68 Patienten mit AGI unter antimikrobieller Therapie, konnte eine Gesamtabnahme der SUVmax-Werte im Zeitverlauf zwischen der Ausgangs- und der Nachuntersuchungsbildgebung festgestellt werden.

Das PET/CT-gesteuerte Therapiemanagement wurde bis jetzt hauptsächlich im onkologischen Bereich angewandt, aber im Zusammenhang mit infektiösen Krankheiten sind die Daten immernoch selten (Lefebvre et al., 2017). Auch wenn es mittlerweile mehr evidenzbasierte Daten über die diagnostische Leistung von FDG-PET/CT bei AGI gibt, bleibt das Fehlen standardisierter und evidenzbasierter Interpretationskriterien der Bilder ein großes Problem. Zudem bleibt die Quantifizierung des Ansprechens auf die Therapie schwierig und die Literatur ist diesbezüglich mangelhaft.

Bisher wurden keine Leitlinien veröffentlicht bezüglich des Zeitpunkts der Bildgebung während der Nachsorge von Patienten mit AGI. Daher richtet sich im Moment die Entscheidung nach klinischen Aspekten, lokaler Verfügbarkeit und Wartezeiten für die Bildgebung.

4.3.4 Limitationen der Kohortenstudie

Die relative kleine Anzahl von Patienten kann die allgemeine Anwendbarkeit unserer Ergebnisse und Schlussfolgerungen einschränken. Diese Studie der PET-CT-Bildgebung konnte in 53 Patienten mit AGI durchgeführt werden.

Aufgrund unseres Studiendesigns war das PET-CT zusammen mit den klinischen Daten bereits Teil der Entscheidungsfindung bezüglich des Prozederes der Patienten. Daher kann der Wert vom PET-CT im Entscheidungsprozess nicht eindeutig bestimmt werden.

Die Stärken dieser Studie liegen am multidisziplinären Teamansatz, die gut ausgearbeitete Patientenkohorte mit Erfassung der chirurgischen Details, infektiologische Daten, Laborparameter und der Outcome.

Ein interessanter weiterer Forschungsansatz für die Zukunft könnte die Quantifizierung der Therapieantwort bei konservativ behandelten Patienten sein.

5 Zusammenfassung

Das aortale Protheseninfekt stellt eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation mit einer hohen Mortalität nach Aortenrepair dar. Die Patienten sind älter und multimorbide und Isolierte Erreger weisen ein breites Spektrum auf. Die klinische Präsentation besteht aus Zeichen der Bakteriämie oder Sepsis in verschiedener Ausprägung bis zur akuten aortalen Blutung und/oder enteralen Fistulierung.

Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchungen erzielen eine Verbesserung des Managements dieser Pathologie und eine eventuelle Risikostratifizierung dieses Patientenguts.

Zwischen 2013 und 2021 wurden Patienten mit Diagnose eines aortalen Protheseninfektes am Universitätsklinikum Rechts der Isar München entweder mit bovinem Perikard operativ ersetzt oder konservativ mit Langzeitantibiose behandelt. In 30% der Fälle handelte es sich um einen Frühinfekt und bei den meisten Patienten war ein Aortenaneurysma mittels EVAR oder offenem Ersatz behandelt worden. Eine Fistelbildung gab es in 30% der Fälle und eine Notfall-Operation bei aortaler Blutung musste in 10% der Patienten durchgeführt werden.

Im nachgewiesenen Keimspektrum konnten Haut- und Darmkeime sowie Pilze nachgewiesen werden, jedoch bei 15% der Patienten konnte kein Erregernachweis erzielt werden. Die mittlere Krankenhausverweildauer lag bei 36 Tagen und davon im Mittel 7d auf der Intensivstation. Die Komplikationsrate war dementsprechend hoch mit akuten Extremitätenischämien (22%) und Rezidiveingriffe bei Nachblutung (34 %). Die häufigste Todesursache waren der septische Multiorganversagen und die septische Arrosionsblutung. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 56, 1%.

Das bovine Perikard zeigte sich in unserer Arbeit als valides Ersatzmaterial für den aortalen Protheseninfekt mit einer relativen Infekteresistenz (12% Reinfektionsrate/Infektpersistenz) in Konkordanz zur vorhandenen Literatur.

Der konservative Therapieansatz bei älteren, inoperablen oder ablehnenden Patienten zeigte sich hier als Alternative mit einer vergleichbaren mittelfristigen Überlebensrate (60% bei 12 Monaten).

Eine quantitative und qualitative PET-CT-Auswertung konnte die hohe Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung respektive AGI im Vergleich zu einer Kontrollkohorte bestätigen und signifikante Referenzwerte errechnen. Der Cut-off-Wert von SUVmax zur AGI-Diagnose lag bei 6,5. Allerdings ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SUV-Werten und dem Outcome der Patienten.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit also das handgenähte Perikardprothesen ein brauchbares aortales Ersatzmaterial im Infekt darstellen. Auch ein konservativer Therapieansatz, zumal im betagten und multimorbiden Krankengut, kann vom mittelfristigen Überleben her gerechtfertigt sein. Eine präoperative Risikostratifizierung anhand des PET/CTs ist nicht möglich.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- Anibueze C, Sankaran V, Sadat U, Tan K, Wilson YG, Brightwell RE, et al. Neoaortic xenoprosthetic grafts for treatment of mycotic aneurysms and infected aortic grafts. *Ann Vasc Surg* 2017; 44:419.
- Anjum, R. von Allmen, R. Greenhalgh and J. T. Powell (2012) Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *Br J Surg* 99:637–645.
- Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Awmf). 2018, July 7. *S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchaortenaneurysmas* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004014l_S3_Bauchortenaneurysma_2018-08.pdf [Accessed April 26, 2023].
- Armon, MP, Wenham PW, Whitaker SC, Gregson RH, Hopkinson BR (1998) Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15(3):255–257.
- Armstrong, PA, Back MR, Bandyk DF, Johnson BL, Shames ML. Selective application of sartorius muscle flaps and aggressive staged surgical debridement can influence long-term outcomes of complex prosthetic graft infections. *J Vasc Surg* 2007; 46:71e8.
- Ayari, R., Paraskevas, N., Rosset, E., Ede, B. & Branchereau, A. 2001. Juxtarenal aneurysm. Comparative study with infrarenal abdominal aortic aneurysm and proposition of a new classification. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22, 169-74.
- Bandyk DF: Antibiotics—why so many and when should we use them? *Semin Vasc Surg* 15 :268-274, 2002.
- Batt, M, Feugier P, Camou F, Coffy A, Senneville E, Caillon J, et al. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology* 2018;69:370e9.
- Baxter, B.T., Matsumura J., Curci J.A., McBride R., Larson L., Blackwelder W. et al. (2020) Effect of doxycycline on aneurysm growth among patients with small infrarenal abdominal aortic aneurysms: A randomized clinical trial. *JAMA* 323, 2029–2038 10.1001/jama.2020.5230.
- Baumann, F. , V Makaloski, N Diehm, Aortic aneurysms and aortic dissection: epidemiology, pathophysiology, and diagnostics, 2013, *Internist Berl*, May;54(5):535-42.
- Becquemin, J.P., Pillet, J.C., Lescalie, F., Sapoval, M., Goueffic, Y., Lermusiaux, P., Steinmetz, E. & Marzelle, J. 2011. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*, 53, 1167-1173.e1.
- Benitez RM, Gurbel PA, Chong H, Rajasingh MC. Penetrating atherosclerotic ulcer of the aortic arch resulting in extensive and fatal dissection. *Am Heart J* 1995;129(4):821-823. doi:10.1016/0002-8703(95)90335-6.
- Bernhard, V. M.: Management of infected vascular prostheses. *Surg Clin North Am* 55 (1975) 1411-1417.
- Blankensteijn, J.D., De Jong, S.E., Prinssen, M., Van Der Ham, A.C., Buth, J.,

- Van Sterkenburg, S.M., Verhagen, H.J., Buskens, E. & Grobbee, D.E. 2005. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 352, 2398-405.
- Bobadilla, J.L. 2013. From Ebers to EVARs: A Historical Perspective on Aortic Surgery. *Aorta (Stamford)*, 1, 89-95.
- Brewster DC (1991) Clinical and anatomic considerations for surgery in aortoiliac disease and results of surgical treatment. *Circulation* 83(2 Suppl): 142–152.
- Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM (2012) The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR vs. standard therapy. *Health Technol Assess* 16:1–218.
- Brunkwall, J., Hauksson, H., Bengtsson, H., Bergqvist, D., Takolander, R. & Bergentz, S.E. 1989. Solitary aneurysms of the iliac arterial system: an estimate of their frequency of occurrence. *J Vasc Surg*, 10, 381-4.
- Bryce, Y., Rogoff, P., Romanelli, D. & Reichle, R. 2015. Endovascular repair of Abdominal aortic aneurysms: vascular anatomy, device selection, procedure, and procedurespecific complications. *Radiographics*, 35, 593-615.
- Cavallaro, A., A. Mingoli, V. Sciacca, A. Sterpetti, L. di Marzo, S. Cisternino: Der axillo-kontralaterale Bypass. *Angio* 8 (1986) 297-300.
- Canaud L, Ozdemir BA, Bahia S, Hinchliffe R, Loftus I, Thompson M. Thoracic endovascular aortic repair for aorto- bronchial fistula. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1117e22.
- Chakfe N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, et al. Editor's Choice European Society for Vascular Surgery(ESVS)2020 clinical practice guidelines on the management of vascular graft and endograft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:339e84.
- Spiliotopoulos K, Preventza O, Green SY, Price MD, Amarasekara HS, Davis BM, et al. Open descending thoracic or thoracoabdominal aortic approaches for complications of endovascular aortic procedures: 19-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155:10e8.
- Chiu, KWH, Davies RSM, Nightingale PG, et al. Review of direct anatomical open. surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2010; 39(4):460–71.
- Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Pierce JG, Kopf GS, Elefteriades JA. Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we manage it? *J Vasc Surg*. 1998;27(6):1006–1016.
- Cohen JR, Sardari F, Paul J et al (1992) Increased intestinal permeability: implications for thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 6(5):433–437.
- Conn, J.H., J.D.Hardy, C.M. Chavez, W.R. Fain: Infected arterial grafts. *Ann Surg* 171 (1970) 704-712.
- Costerton, J.W., G.G. geesey, K.-J. Cheng: How bacteria stick. *Sci Am* 238 (1978) 86-95.
- Czerny M, Reser D, Eggebrecht H, Janata K, Sodeck G, Etz C, et al. Aorto-bronchial and aorto-pulmonary fistulation after thoracic endovascular aortic repair: an analysis from the European Registry of Endovascular Aortic Repair Complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48:252e7
- Crawford, E.S., Crawford, J.L., Safi, H.J., Coselli, J.S., Hess, K.R., Brooks, B., Norton, H.J. & Glaeser, D.H. 1986. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg*, 3, 389-404.
- Crawford ES, Coselli JS (1991) Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3(4):300–322.
- Cruse, P.: The epidemiology of wound infection. *Surg Clin North Am* 60 (1980) 27-40.
- Daye, D. & Walker, T.G. 2018. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8, S138-s156.
- Debus, E.S., Behrendt, C.-A., Gross-Fengels, W. & Kölbel, T. 2020. Aneurysmen der

- infrarenalen Aorta: Klinik, Diagnostik einschließlich Screening und Therapieindikationen. In: DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Dev, R., Khorwal Gitanjali, Darbari Anshuman, Demystifying penetrating atherosclerotic ulcer of aorta: unrealised tyrant of senile aortic changes; *J Cardiovasc Thorac Res*, 2021, 13(1), 1-14 doi: 10.34172/jcvtr.2021.15.
- Diener, Holger, Ojan Assadian, Max Zegelman, Markus Steinbauer, Eike Sebastian Debus und Axel Larena-Avellaneda, *Gefäßprotheseninfektionen, Operative und interventionelle Gefäßmedizin*, Springer Medizin Verlag, 2017.
- Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172:95–105.
- Domingos, Hadamitzky C, Schulte S, Horsch S (2007) Vacuum assisted wound closure in postoperative periprosthetic groin infections: a new gold standard? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 48:477–483.
- Dormandy, J. A., R B Rutherford, Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
- Dorweiler B, Neufang A, Chaban R, Reinstadler J, Duenschede F, Vahl CF. Use and durability of femoral vein for autologous reconstruction with infection of the aortoiliiofemoral axis. *J Vasc Surg* 2014; 59:675e83.
- Eckstein, H.H., Böckler, D., Flessenkämper, I., Schmitz-Rixen, T., Debus, S. & Lang, W. 2009. Ultrasonographic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 657-63.
- Edwards, L. D.: The epidemiology of 2056 remote site infections and 1966 surgical wound infections occurring in 1865 patients. *Ann Surg* 184 (1976) 758-766.
- Erb, S., J.A. Sidler, L. Elzi, *et al*. Surgical and antimicrobial treatment of prosthetic vascular graft infections at different surgical sites: a retrospective study of treatment outcomes *PLoS One*, 9 (2014).
- Erbel, R.; Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, John Manolis A, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, von Allmen RS, Vrints CJ; Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; *European Heart Journal* 2014 Nov 1;35(41):2873-926.
- Estrera, AL, Porat EE, Boul-Nasr R, Sin KY, Buja LM, Safi HJ (2005b) Primary lymphoma of the aorta presenting as a descending thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 80(4):1502–1504.
- 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 ; 56: 996e9.
- Fontaine, R, Mandel P, Appril G (1947) Contribution à l'étude biochimique des phlébites et à leur traitement chirurgical. *Med Acad Chir* 73: 663–670.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382(9901):1329–1340.
- Fry, W.J., S.M. Lindauer: Infection complicating the use of plastic arterial implants. *Arch Surg* 94 (1967) 600-609.
- Gawenda, Michael, Brunkwall, Jan, Rupturiertes abdominales Aortenaneurysma Eine Bestandsaufnahme; *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(43): 727-32 .
- Greenhalgh, R.M., Brown, L.C., Kwong, G.P., Powell, J.T. & Thompson, S.G. 2004. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 843-8.

- Golledge, J. & Norman, P.E. 2010. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 1075-7.
- Golledge, J., Moxon, J., Pinchbeck, J., Anderson, G., Rowbotham, S., Jenkins, J., Bourke, M., Bourke, B., Dear, A., Buckenham, T., Jones, R. & Norman, P.E. 2017. Association between metformin prescription and growth rates of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*, 104, 1486-1493.
- Hager, F, Lanne T, Carlsson P et al (2013) Lower prevalence than expected when screening 70- year-old men for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 46:453–459.
- Hankey, GJ, Norman PE, Eikelboom JW (2006) Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 295:547–553.
- Härtl, F, Reeps C, Wilhelm M, Ockert S, Zimmermann A, & Eckstein, H. H. (2012). Offene und endovaskuläre Therapie des abdominalen Aortenaneurysmas: Krankheitsbild - Evidenz - Ergebnisse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137(24), 1303-1308.
- Heinola I, Kantonen I, Jaroma M, Albäck A, Vikatmaa P, Aho P, et al. Editor's Choice e 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; 51:232e9.
- Heinz, A, Jung MC, Duca L, et al. Degradation of tropoelastin by matrix metalloproteinases-cleavage site specificities and release of matrikines. *FEBS J* 2010;277(8):1939-1956.
- Hodgkiss-Harlow, Kelley; Elisabeth Frei, Peter J. Rossi, Charles E. Edmiston Jr., and Dennis F. Bandyk, Microbial Pathogenesis of Bacterial Biofilms: A Causative Factor of Vascular Surgical Site Infection (2011) *Vascular and Endovascular Surgery* 45(8) 688-696.
- Hofheinz, Frank, Rebecca Bütof, Ivayla Apostolova, Klaus Zöphel, Ingo G. Steffen, Holger Amthauer, Jörg Kotzerke, Michael Baumann and Jörg van den Hoff, An investigation of the relation between tumor-to-liver ratio (TLR) and tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) in oncological FDG PET; I. *EJNMMI Research* (2016) 6:19.
- Hooi, JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:666–72.
- Husmann L, Sah BR, Scherrer A, Burger IA, Stolzmann P, Weber R, et al. (1) (8)F-FDG PET/CT for Therapy Control in Vascular Graft Infections: A First Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2015; 56:1024–9.
- Itani, Y, Sone S, Sunami Y, Miyamoto T: Measurement of aortic diameters and detection of asymptomatic aortic aneurysms in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Heart Vessels* 162:42–45, 2002.
- Jeanmonod, D, Yelamanchili VS, Jeanmonod R. *Abdominal Aortic Aneurysm Rupture*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD et al (1991) Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, society for vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 13:452–458.
- Kagna, O.; Kurash, M.; Ghanem-Zoubi, N.; Keidar, Z.; Israel, O. Does Antibiotic Treatment Affect the Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT Studies in Patients with Suspected Infectious Processes? *J. Nucl. Med*. 2017, 58, 1827–1830.
- Kahlberg A, Melissano G, Mascia D, Loschi D, Grandi A, Chiesa R. How to best treat infectious complications of open and endovascular thoracic aortic repairs. *Semin Vasc Surg* 2017; 30:95e102.

- Kahlberg, A.; Grandi, A.; Loschi, D.; Vermassen, F.; Moreels, N.; Chakfe, N.; Melissano, G. Chiesa, R. A systematic review of infected descending thoracic aortic grafts and endografts. *J. Vasc. Surg.* 2019, 69, 1941–1951.e1.
- Kaneda T, Lemura J, Oka H, et al. Treatment of deep infection following thoracic aorta graft replacement without graft removal. *Ann Vasc Surg.* 2001;15(4):430-434.
- Kazerooni EA, Bree RL, Williams DM. Penetrating atherosclerotic ulcers of the Descending Thoracic Aorta: Evaluation with CT and Distinction from Aortic Dissection. *Radiology* 1992;183(3):759-765. doi:10.1148/ radiology.183.3.1584933.
- Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron MH, Koskas F, Bahnini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004; 39:1009e17.
- Koning, K., G.M.H. Barwegen, D.P van Berge Henegouwen: Die Behandlung von Infektionen nach arteriellen Gefäßrekonstruktionen. *Angio* 4 (1980) 269-275.
- Kotsis, T., Basileios Georgiou Spyropoulos, Nikolaos Asaloumidis, Panagitsa Christoforou, Konstantina Katseni and Ioannis Papaconstantinou; Penetrating Atherosclerotic Ulcers of the Abdominal Aorta: A Case Report and Review of the Literature; *Vascular Specialist International* Vol. 35, No. 3, September 2019 pISSN 2288-7970.
- Kouchoukos, NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement: results of 172 operations. *Ann Surg* 1991; 214:308-18.
- Kouijzer, Ilse J E, Celine T Baranelli, Ianthe Maat, Frederik M A van den Heuvel, Erik H J G Aarntzen, Tim Smith, Quirijn de Mast, Guillaume S C Geuzebroek, Thoracic aortic vascular graft infection: outcome after conservative treatment without graft removal, *Eur Jou of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 63, Issue 1, January 2023, ezac551.
- Kühnl, A., Erk, A., Trenner, M., Salvermoser, M., Schmid, V. & Eckstein, H.H. 2017. Incidence, Treatment and Mortality in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 391-398.
- Kyaw H., MD, Sanah Sadiq, MD, Arnab Chowdhury, MD, Rashin Gholamrezaee, MD and Linus Yoe, MD; An uncommon cause of chest pain penetrating atherosclerotic aortic ulcer; *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2016, 6: 31506.
- Lareyre, F., Panthier, F., Jean-Baptiste, E., Hassen-Khodja, R. & Raffort, J. 2019. Coverage of Accessory Renal Arteries During Endovascular Aortic Aneurysm Repair: What Are the Consequences and the Implications for Clinical Practice? *Angiology*, 70, 12-19.
- Lauri, Chiara, Roberto Iezzi, Michele Rossi, Giovanni Tinelli, Simona Sica, Alberto Signore, Alessandro Posa, Alessandro Tanzilli, Chiara Panzera, Maurizio Taurino, Paola Anna Erba, Yamume Tshomba, Imaging Modalities for the Diagnosis of Vascular Graft Infections: A Consensus Paper amongst Different Specialists, *J Clin Med* (2020) May 17;9(5):1510.
- Lawall, H., Huppert, P., Espinola-Klein, C., Rümenapf, G., Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 729-36.
- Lederle, F.A., Freischlag, J.A., Kyriakides, T.C., Matsumura, J.S., Padberg, F.T., Jr., Kohler, T.R., Kougias, P., Jean-Claude, J.M., Cikrit, D.F. & Swanson, K.M. 2012. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*, 367, 1988-97.
- Lefebvre N, Argemi X, Meyer N, Mootien J, Douiri N, Sferrazza-Mandala S, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT for initial staging and assessment of treatment efficacy in patients with lymph node tuberculosis. *Nucl Med Biol.* 2017; 50:17–24.
- Lemaire SA, Green SY, Kim JH, Sameri A, Parenti JL, Lin PH, et al. Thoracic or thoracoabdominal approaches to endovascular device removal and open aortic repair. *Ann Thorac Surg* 2012;93: 726e33.
- Leontyev S, Borger MA, Modi P, Lehmann S, Seeburger J, Doenst T, et al.

- Surgical 349 management of aortic root abscess: A 13-year experience in 172 patients with 100% follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(2):332-7.
- Lejay A, Delay C, Girsowicz E, Chenesseau B, Bonnin E, Ghariani MZ, et al. Cryopreserved cadaveric arterial allograft for arterial reconstruction in patients with prosthetic infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54:636e44.
- Li X, Guo Y, Ziegler KR, Model LS, Eghbalieh SDD, Brenes RA, et al. Current Usage and Future Directions for the Bovine Pericardial Patch. *Ann Surg* 2011;25(4):561-8.
- Lindholt, J.S., Henneberg, E.W., Juul, S. & Fasting, H. 1999. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol*, 18, 52-7.
- Lindholt, JS, Ashton HA, Scott RA. Indicators of infection with Chlamydia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2001; 34: 212-5.10.1067/mva.2001.115816.
- Ljungquist, Oskar, Sven Haidl, Nuno Dias, Björn Sonesson, Karl Sörelius, Elin Trägårdh, Jonas Ahl, Conservative Management First Strategy in Aortic Vascular Graft and Endograft Infections, *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023 Jun;65(6):896-904.
- Lorentzen, J.E., M.D. Nielsen, H. Arendrup, H. Kimose, S. Bile, J. Andersen, C.H. Jensen, F. Jacobsen: vascular graft infection: An analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 98 (1985) 81-86.
- Lovegrove, R.E., M. Javid, T. R. Magee, and R. B. Galland, "A meta-analysis of 21178 patients undergoing open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm," *The British Journal of Surgery*, vol. 95, no. 6, pp. 677–684, 2008.
- Luther, B., Umscheid, T. & Kortmann, H. 2021. Aortenaneurysmen. In: LUTHER, B., KRÖGER, K. & KATOH, M. (eds.) *Kompaktwissen Gefäßmedizin: Gefäßchirurgie, Angiologie und endovaskuläre Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lutz, B.M.; Schaser, K.-D.; Weitz, J.; Kirchberg, J.; Fritzsche, H.; Disch, A.C.; Busch, A.; Wolk, S.; Reeps, C. Thoracoabdominal Aortic Replacement Together with Curative Oncological Surgery in Retroperitoneal and Spinal Tumours. *Curr. Oncol*. 2023, 30, 2555–2568.
- Lyons O.T., Baguneid M., Barwick T.D., Bell R.E., Foster N., Homer-Vanniasinkam S., Hopkins S., Hussain A., Katsanos K., Modarai B., et al. Diagnosis of Aortic Graft Infection: A Case Definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2016; 52:758–763. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.09.007.
- Mayer, D., Pfammatter, T. & Lachat, M. 2020. Juxtarenale, suprarenale und Abschnitt IV-Aneurysmen der Aorta: Klinik, Diagnostik und konventionelle Therapie. In: DEBUS, E. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mewis et al. *Kardiologie compact*, Georg Thieme Verlag, 2006.
- Moulakakis KG, Mylonas SN, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sfyroeras GS, Mantas G, et al. Comparison of treatment strategies for thoracic endograft infection. *J Vasc Surg* 2013; 60:1061e71.
- Mussa, F.F., Nasim Hedayati, Wei Zhou, Hosam F El-Sayed, Panagiotis Kougiyas, Rabih O Darouiche, Peter H Lin, Prevention and treatment of aortic graft infection, *Expert Rev of Antiinfective Therapy*, 2007 Apr;5(2):305-15.
- Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 1995; 22:129–34.
- Norgren, L., a W.R. Hiatt, b J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G.R. Fowkes

- on behalf of the TASC II Working Group, Örebro, Sweden and Denver, Colorado; Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II); The Society for Vascular Surgery .2007.12.037.
- 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; 44:38e45.
- Oderich GS, Bower TC, Cherry Jr KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, et al. Evolution from axillofemoral to in situ prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. *J Vasc Surg* 2006; 43:1166e74.
- Oderich, G.S.; Bower, T.C.; Hofer, J.; Kalra, M.; Duncan, A.A.; Wilson, J.W.; Cha, S. Głowiczki, P. In situ rifampin-soaked grafts with omental coverage and antibiotic suppression are durable with low reinfection rates in patients with aortic graft enteric erosion or fistula. *J. Vasc. Surg.* 2011, 53, 99–107.e7.
- O'Hara, P.J.; Hertzner, N.R.; Beven, E.G., Krajewski, L.P. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: Review of a 25-year experience. *J. Vasc. Surg.* 1986, 3, 725–731.
- Orelaru, F., MD, Katelyn Monaghan, BS, Rana-Armaghan Ahmad, BS, Kush Amin, Marc Titsworth, Jie Yang, PhD, Karen M. Kim, MD, Shinichi Fukuhara, MD, Himanshu Patel, MD, and Bo Yang, MD, Midterm outcomes of open repair versus endovascular descending thoracic aortic aneurysm repair; Elsevier JTCVS. 2023 Dec; 16: 25–35.
- Parry DJ, Waterworth A, Kessel D, Robertson I, Berridge DC, Scott DJ. Endovascular repair of an inflammatory abdominal aortic aneurysm complicated by aortoduodenal fistulation with an unusual presentation. *J Vasc Surg* 2001; 33:874–9.
- Pavithra D, Doble M. Biofilm formation, bacterial adhesion, and host response on polymeric implants: issues and prevention. *Biomed Mater* 2008; 3:034003.
- Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzoloni L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:831e7.
- Petrinec, D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg* 1996; 23:336-46.
- Picichè M, De Paulis R, Fabbri A, Chiariello L. Postoperative aortic fistulas into the airways: etiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and management. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1998e2006.
- Popovsky, J., S.Singer: Infected prosthetic grafts: local therapy with graft preservation. *Arch Surg* 115 (1980) 203-205.
- Propranolol Aneurysm Trial Investigators 2002. Propranolol for small abdominal Aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg*, 35, 72-9.
- Puges, M.; Bérard, X.; Ruiz, J.B.; Debordeaux, F.; Desclaux, A.; Stecken, L.; Pereyre Sc Hocquelet, A.; Bordenave, J.; Pinaquy, J.B.; Cazanave, C. Retrospective Study Comparing WBC scan and 18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Prosthetic Vascular Graft Infection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2019, 57, 876–884.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C et al (1997) Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 26:517–538.
- Reinders, Folmer EI, Von Meijenfildt GCI, Van der Laan MJ, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Saleem BR, et al. Diagnosis imaging in vascular graft infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56:719e29.
- Riesenman P, Brooks J, Farber M. Thoracic endovascular aortic repair of aortobronchial fistulas. *J Vasc Surg* 2009; 50:992e8.
- Roselli E, Abdel-Halim M, Johnston D, Soltesz E, Greenberg R, Svensson L, et al. Open

- aortic repair after prior thoracic endovascular aortic repair. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:75.
- S3-Leitlinie zur Diagnostik Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Stand 2015.
- Safi HJ, Miller CC (1999) Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. *Ann Thorac Surg* 67:1937–1939.
- Safi HJ, Huynh TTT, Estera AL, Miller CC III, Porat EE. Thoracoabdominal aortic aneurysm. In: Franco KL, Verrier ED, eds. *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*. Hamilton: BC Decker Inc., 2003; 371–84.
- Sah, B.R.; Husmann, L.; Mayer, D.; Scherrer, A.; Rancic, Z.; Puipe, G.; Weber, R.; Hasse, B.; VASGRA Cohort. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in vascular graft infections. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015, 49, 455–464.
- Salata, Konrad, MD; Muzammil Syed; Mohamad A. Hussain, MD, PhD; Charles de Mestral, MD, PhD; Elisa Greco, MD, MEd; Muhammad Mamdani, PharmD, MPH, MA; Jack V. Tu, MD, PhD, MSc[†]; Thomas L. Forbes, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Subodh Verma, MD, PhD; Mohammed Al-Omran, MD, Statins Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis *Journal of the American Heart Association* Volume 7, Issue 19, 2 October 2018.
- Saleem, B.R.; Berger, P.; Vaartjes, I.; de Keizer, B.; Vonken, E.J.; Slart, R.H.; de Borst, G.J.; Zeebregts, C.J.; Modest utility of quantitative measures in 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for the diagnosis of aortic prosthetic graft infection. *J. Vasc. Surg.* 2015, 61, 965–971.
- Sampson, U.K., Norman, P.E., Fowkes, F.G., Aboyans, V., Song, Y., Harrell, F.E., Jr., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Denenberg, J.O., Mcdermott, M.M., Criqui, M.H., Mensah, G.A., Ezzati, M. & Murray, C. 2014. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart*, 9,159-70.
- Sapadin, AN and Fleischmajer R (2006) Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 54:258–265.
- Sarac TP, Augustinos P, Lyden S, Ouriel K. Use of fascioperitoneum patch as a pledget for an infected aortic stump. *J Vasc Surg* 2003; 38:1404e6.
- Schepens MA, Dossche KM, Morshuis WJ (1999) Reoperations on the ascending aorta and aortic root: pitfalls and results in 134 patients. *Ann Thorac Surg* 68: 1676–1680.
- Schmieder, F., and Anthony J. Comerota, Intermittent Claudication: Magnitude of the Problem, Patient Evaluation, and Therapeutic Strategies; *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* VOL. 87 (12A) JUNE 28, 2001.
- Schoell T, Manceau G, Chiche L, Gaudric J, Gibert H, Tresallet C, et al. Surgery for secondary aorto-enteric fistula or erosion (SAEFE) complicating aortic graft replacement: a retrospective analysis of 32 patients with particular focus on digestive management. *World J Surg* 2015; 39:283e91.
- Sieber, Sabine, Albert Busch, Mine Sargut, Christoph Knappich, Bianca Bohmann, Angelos Karlas, Helmut Friess, Hans-Henning Eckstein and Alexander Novotny, A Modern Series of Secondary Aortoenteric Fistula – A 19-Year Experience, *Vascular and Endovascular Surgery* (2024), Vol. 58(2) 185–192.
- Shu, Hongxin, Xuhui Wang, Menghui Wang, Yongqi Ding, Hui Cheng, Ruihua Wang, Qun Huang⁵, and Rong Zhang, Surgical management of abdominal aortic graft infection: network meta-analysis, (2023), Oxford University Press on behalf of BJS Foundation Ltd., zrad151.
- Soden Peter A, MD,^a Sara L. Zettervall, MD,^{a,b} Klaas H. J. Ultee, BSc,^a Jeremy D. Darling, BA,^a Dominique B. Buck, MD,^a Chantel N. Hile, MD,^{a,c} Allen D. Hamdan, MD,^a and Marc L. Schermerhorn, MD,^a Boston and Cambridge, Mass; and Washington, D.C. Outcomes for symptomatic abdominal aortic aneurysms in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement

- Program, Clinical Research study from the society for clinical vascular surgery, Volume 64, Issue 2, P297-305, August 2016.
- Solomon, C., Kent K. C. Abdominal aortic aneurysms California medicine (1968) May;108(5):398.
- Spiliotopoulos, K.; Preventza, O.; Green, S.Y.; Price, M.D.; Amarasekara, H.S.; Davis, B.M. de la Cruz, K.I.; LeMaire, S.A.; Coselli, J.S. Open descending thoracic or thoracoabdominal aortic approaches for complications of endovascular aortic procedures: 19-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018, 155, 10–18.
- Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg.* 1986;1(1):15–23.
- Sugarman, B.: In vitro adherence of bacteria to prosthetic vascular graft. *Infection* 10 (1982) 9-12.
- Tang W, Yao L, Roetker NS, Alonso A, Lutsey PL, Steenson CC, et al. Lifetime risk and risk factors for abdominal aortic aneurysm in a 24-year prospective study: the ARIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(12):2468–77.
- Tokuda, Y.; Oshima, H.; Araki, Y.; Narita, Y.; Mutsuga, M.; Kato, K.; Usui, A. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2013**, 43, 1183–1187.
- Torsello G, Sandmann W. Use of antibiotic-bonded grafts in vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:84e7.
- Towbin, JA, Casey B, Belmont J. (1999) The molecular basis of vascular disorders. *Am J Hum Genet*; 64: 678-684.
- Tsai, C, Lin C, Wu Y, Shieh D, Sung F, Kao C. Advanced complicated diabetes mellitus is associated with a reduced risk of thoracic and abdominal aortic aneurysm rupture: a population-based cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31:190-7.
- Turowicz, A., Jakub Kobecki, Aleksandra Laskowska, Jan Wojciechowski, Filip Swi ątkowski, and Mariusz Chabowski, Association of Metformin and Abdominal Aortic Aneurysm Repair Outcomes, *Annals of Vascular Surgery*, 2021; 75: 390–396.
- Verloes, A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R, (1995) Aneurysm of abdominal Aorta: familiar and genetic aspects in three hundred thirteen pedigree, *J Vasc Surg*; 21: 646-655.
- Van Der Meij, E., Koning, G.G., Vriens, P.W., Peeters, M.F., Meijer, C.A., Kortekaas, K.E., Dalman, R.L., Van Bockel, J.H., Hanemaaijer, R., Kooistra, T., Kleemann, R. & Lindeman, J.H. 2013. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*, 8, e53882.
- Wanhainen, A., Verzini, F., Van Herzele, I., Allaire, E., Bown, M., Cohnert, T., Dick, F., Van Herwaarden, J., Karkos, C., Koelemay, M., Köbel, T., Loftus, I., Mani, K., Melissano, G., Powell, J., Szeberin, Z., Esvs Guidelines, C., De Borst, G.J., Chakfe, N., Debus, S., Hinchliffe, R., Kakkos, S., Koncar, I., Kolh, P., Lindholt, J.S., De Vega, M., Vermassen, F., Document, R., Björck, M., Cheng, S., Dalman, R., Davidovic, L., Donas, K., Earnshaw, J., Eckstein, H.H., Golledge, J., Haulon, S., Mastracci, T., Naylor, R., Ricco, J.B. & Verhagen, H. 2019. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57, 8-79.
- Weber, T. R.: Focal infection of aorto-femoral prostheses. *Surgery* 79 (1976) 310-312.
- Webster MW In: Aneurysms. New findings and treatment 1994; 63-70.
- Weiss S, Tobler EL, von Tengg-Kobligh H, Malaloski V, Becker D, Carrel TP, et al. Self made xeno-pericardial aortic tubes to treat native and aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:646e52.
- Wienert, Volker, Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: eine Synopse epidemiologischer Studienergebnisse (1999), Verlag: Bonn: Kagerer-Kommunikation.
- Xiong X., Wu Z., Qin X., Huang Q., Wang X., Qin J. et al. (2022) Meta-analysis

- suggests statins reduce mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 75, 356.e4–362.
- Yamanaka K, Omura A, Nomura Y, Miyahara S, Shirasaka T, Sakamoto T, et al. Surgical strategy for aorta-related infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:974e80.
- Yeager RA, Taylor Jr LM, Moneta GL, Edwards JM, Nicoloff AD, McConnell DB, et al. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection. *J Vasc Surg* 380 1999;30(1):76-83.
- Younis G, Reul GJ, Krajcer Z. Combined endovascular and surgical treatment of infected carotid-carotid bypass graft. *J Endovasc Ther* 2006; 13:687e92.
- Zegelman, M, Guenther G, Eckstein HH et al (2006) In-situ-Rekonstruktion mit alloplastischen Prothesen beim Gefäßinfekt. Evaluation von mit Silberacetat beschichteten Prothesen. *Gefässchirurgie* 11:402–406.
- Zegelman M, Guenther G, Waliszewski M, Pukacki F, Stanistic MG, Piquet P, et al. Results from the International Silver Graft Registry for high-risk patients treated with a metallic silver impregnated vascular graft. *Vascular* 2013; 21:137e47.
- Zioupos P, Currey JD, Sedman AJ. An examination of the micromechanics of failure of bone and antler by acoustic emission tests and laser scanning confocal microscopy. *Medical Engineering and Physics* 1994; 16:203–212.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Aortenaneurysmen nach Ausdehnung.....	3
Abbildung 2: Klassifikation der Aortenaneurysmen.....	4
Abbildung 3: Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine und Rutherford.....	12
Abbildung 4: Techniken zur Reparatur von Bauchaortenaneurysmen.....	19
Abbildung 5: MAGIC-Kriterien.....	28
Abbildung 6: Kohorte Projektteil 1.....	35
Abbildung 7: Kohorte Projektteil 2	36
Abbildung 8: Kohorte Projektteil 3	37
Abbildung 9: Messung der ROI in OsiriX MD	40
Abbildung 10 : Axiale und koronare Darstellung vom PET-Scan	41
Abbildung 11: Übersicht der Einschlusskriterien der einzelnen Teilprojekte.....	47
Abbildung 12: Implantation einer thorakalen Rohrprothese aus Perikard	51
Abbildung 13: Implanatation einer abdominalen Bifurkationsprothese aus Perikard	51
Abbildung 14: Vergleich zweier PET-CT-Untersuchungen	61
Abbildung 15: <i>Visual grading scale</i>	63

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Visuelle Graduierungsskala (VGS)	43
Tabelle 2: Deskriptiver fokaler Uptake	43
Tabelle 3: Postoperative Komplikationen	44
Tabelle 4: Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation	48
Tabelle 5: Operative und postoperative Daten	50
Tabelle 6: Perioperativer Outcome und Follow-up der operierten Patienten	52
Tabelle 7: Mikrobiologische Daten für die einzelne Patienten	53
Tabelle 8: Persistierende Infektion	54
Tabelle 9: Patientenspezifische Daten und klinische Präsentation der konservativen Kohorte im Vergleich zur Operativen	56
Tabelle 10: Outcome konservative Kohorte vs. Operative	57
Tabelle 11: Vergleich der Patientencharakteristika der PET/CT der AGI-Kohorte and Kontrollkohorte	59
Tabelle 12: Quantitative und qualitative PET-CT-Analyse von AGI-Patienten verglichen mit der Kontrollkohorte	60
Tabelle 13: Positronen Emissionstomographie (PET)-CT Analyse der Sensitivität und Spezifität	62

6.4 Danksagung

Meinem Doktorvater und Klinikmentor Albert Busch möchte ich für die Überlassung des Themas, für die freundliche Beratung und Unterstützung und für die kritische Durchsicht meiner Doktorarbeit, danken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik und die Möglichkeit in seiner Abteilung meine Facharztausbildung durchzuführen.

Diese Doktorarbeit widme ich meinen Eltern, meiner Schwester und Dr. Matteo Crippa ohne deren Unterstützung und Beistand das Studium und mein gesamter beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wären.

6.5 Originalpublikationen

6.5.1 Das Outcome vom Aortenprotheseninfekt kann nicht mittels präoperativer Daten ermittelt werden

Autoren:

I. Puttini, M. Kapalla, A. Braune, E. Michler, J. Kröger, B. Lutz, N. Sakhalihan, M. Trenner, G. Biro, W. Weber, T. Rössel, C. Reeps, H.-H. Eckstein, S. Wolk, C. Knappich, S. Notohamiprodjo and A. Busch

Titel:

***Aortic Vascular Graft and Endograft Infection–
Patient Outcome Cannot Be Determined Based on Pre-Operative
Characteristics***

im

Journal of Clinical Medicine

Januar 2024

Bandnummer 13

1. Ausgabe

Seite 269 - 285

DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13010269>

Article

Aortic Vascular Graft and Endograft Infection–Patient Outcome Cannot Be Determined Based on Pre-Operative Characteristics

Ilaria Puttini ^{1,†}, Marvin Kapalla ^{2,†}, Anja Braune ³, Enrico Michler ³, Joselyn Kröger ², Brigitta Lutz ², Natz Sakhalihan ⁴, Matthias Trenner ⁵, Gabor Biro ¹, Wolfgang Weber ⁶, Thomas Rössel ⁷, Christian Reeps ², Hans-Henning Eckstein ¹, Steffen Wolk ², Christoph Knappich ¹, Susan Notohamiprodjo ⁶ and Albert Busch ^{1,2,*}

- ¹ Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, 80333 Munich, Germany
 - ² Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department for Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus, University Hospital, Technical University of Dresden, 01307 Dresden, Germany
 - ³ Nuclear Medicine Department, University Hospital Carl Gustav Carus, Technical University of Dresden, 01307 Dresden, Germany
 - ⁴ Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of Liège, 4000 Liège, Belgium
 - ⁵ Division of Vascular Medicine, St. Josefs-Hospital Wiesbaden, 65189 Wiesbaden, Germany
 - ⁶ Department of Nuclear Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany
 - ⁷ Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Technical University of Dresden, 01307 Dresden, Germany
- * Correspondence: albert.busch@uniklinikum-dresden.de; Tel.: +49-351-458-3072
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Puttini, I.; Kapalla, M.; Braune, A.; Michler, E.; Kröger, J.; Lutz, B.; Sakhalihan, N.; Trenner, M.; Biro, G.; Weber, W.; et al. Aortic Vascular Graft and Endograft Infection–Patient Outcome Cannot Be Determined Based on Pre-Operative Characteristics. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 269. <https://doi.org/10.3390/jcm13010269>

Academic Editor: Reinhard Kopp

Received: 29 October 2023

Revised: 1 December 2023

Accepted: 31 December 2023

Published: 3 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Vascular graft/endograft infection (VGEI) is a serious complication after aortic surgery. This study investigates VGEI and patient characteristics, PET/CT quantification before surgical or conservative management of VGEI and post-intervention outcomes in order to identify patients who might benefit from such a procedure. PET standard uptake values (SUV) were quantitatively assessed and compared to a non-VGEI cohort. The primary endpoints were in-hospital mortality and aortic reintervention-free survival at six months. Ninety-three patients (75% male, 65 ± 10 years, 82% operated) were included. The initial operation was mainly for aneurysm (67.7%: 31% EVAR, 12% TEVAR, 57% open aortic repair). Thirty-two patients presented with fistulae. PET SUV_{TLR} (target-to-liver ratio) showed 94% sensitivity and 89% specificity. Replacement included silver-coated Dacron (21.3%), pericardium (61.3%) and femoral vein (17.3%), yet the material did not influence the overall survival ($p = 0.745$). In-hospital mortality did not differ between operative and conservative treatment (19.7% vs. 17.6%, $p = 0.84$). At six months, 50% of the operated cohort survived without aortic reintervention. Short- and midterm morbidity and mortality remained high after aortic graft removal. Neither preoperative characteristics nor the material used for reconstruction influenced the overall survival, and, with limitations, both the in-hospital and midterm survival were similar between the surgically and conservatively managed patients.

Keywords: aortic graft infection; vascular graft endograft infection; pericardial prosthesis; silver graft

1. Introduction

Aortic vascular graft and endograft infections (VGEIs) are among the most challenging cases in vascular surgery for both clinicians and patients. Despite the more frequent use of endovascular aortic repair for aortic occlusive disease (AOD) as well as aortic aneurysm (EVAR/TEVAR) over traditional open repair (OR), the incidence of VGEI is on the rise and estimated to affect 1.5–4% of the respective population [1,2].

Typical symptoms range from unspecific fever and pain to impaired wound healing to catastrophic bleeding events in the case of aorto-enteric fistula and might occur early

or late (>4 months) after implantation [3]. In order to facilitate VGEI diagnosis, criteria based on clinical/surgical, radiologic and laboratory findings have been defined, providing excellent sensitivity (up to 99%) and high specificity (up to 61%) [2,4]. Recently, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) is being used more frequently and was demonstrated to increase diagnostic specificity over computed tomography angiography (CTA) [5,6]. Yet, uncertainty remains about a possible diagnostic cut-off regarding a pathologic maximum standard uptake value (SUV_{max}) [3,7].

Treatment and specific outcomes for aortic VGEI are reported in a few retrospective cohort studies of 20–80 patients, mostly focusing on the abdominal aorta and a specific replacement material or technique after a follow-up of six months to five years [8–10]. Here, upon graft removal, early and late mortality have been summarized to vary between 4.3–48% and 9–85%, respectively [3,11]. Conservative treatment with or without eventual drainage, irrigation and lifelong anti-infectives is palliative and only scarcely reported [12]. If no bleeding or fistulas occurred, singular cases were shown to have good life expectancy [13,14]. In approximately one-third of cases, blood cultures or intraoperative swabs remain negative. Missing reporting standards on sample acquisition, time-to-infection, antibiotic regimen or infectious specificity make identification of the responsible (poly)microbial flora impossible [2,15]. Hence, various meta-analyses and one European guideline agree on the lack of robust evidence and the continuous need for primary data in this ever-evolving clinical problem [3,16,17].

In this dual-center retrospective cohort study, we report the clinical presentation, procedural and outcome details of VGEI patients treated operatively and conservatively. Additionally, we aim to identify a possible benefit of preoperative risk stratification regarding outcomes involving a quantitative and qualitative PET/CT analysis based on patient and diagnostic characteristics.

2. Patients and Methods

Study design, patient identification and ethical approval: A dual-center retrospective cohort study was conducted. Patients with VGEI were identified at two university centers retrospectively from the electronic information system, operative charts and prospective case registration for the purpose of VGEI cohort analysis from 1 January 2013 (Munich) or 2015 (Dresden) to 31 December 2021. Baseline data were retrieved from electronic patient records and follow-up visits.

Patient data were pseudonymized for further analyses. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees (Medical Faculty, Technical University of Munich: 2022-428-S-NP and Technical University Dresden BO-EK-205042022). The STROBE checklist (v4) for cohort studies was followed as far as possible [18].

Inclusion/exclusion criteria: All patients operated on or diagnosed with their first thoracic or abdominal aortic VGEI were included. Diagnosis was established using MAGIC (Management of Aortic Graft Infection Collaboration) criteria positivity (s. below) from Lyons et al. [2].

Patients <18 years old and patients with isolated iliac graft infections were excluded.

Conservative treatment group: All patients who refused definitive operative treatment after informed consent (ideally including relatives) and patients who were considered unfit for surgery after thorough evaluation including complete cardiac and pulmonary workup and vascular board decision did not undergo graft removal or replacement but may have undergone drainage and/or irrigation. Here, all patients were dismissed on calculated (if available) or empiric (individual case discussion with infectiologist) anti-infective therapy.

Stepwise analysis and definitions: *Patient baseline characteristics* included age, sex, hypertension, diabetes, smoking status, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ethanol consumption, renal insufficiency (any Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] ≥ 2), permanent dialysis, active/previous malignancy, hyperlipidemia, coronary artery disease (CAD) and peripheral arterial occlusive disease (PAOD).

Initial aortic operation was classified as EVAR (including fenestrated and scalloped grafts (n = 2) and iliac branch devices (n = 1) as well as monoiliac reconstruction in combination with extra-anatomic crossover bypass (n = 2)). Furthermore, TEVAR or open aortic repair (OAR) (including tube or aorto-bi/mono-femoral/iliac grafts) for aneurysm (or penetrating aortic ulcers (PAU)), occlusive disease or dissection was noted. Additionally, initial operation due to aortic rupture and in/ex domo procedure was recorded.

A Diagnostic protocol was followed in all cases with suspicion of VGEI. This included blood cultures/swabs (fistula) before antibiotics, CT and, in case of GI bleeding or suspicion of fistula, diagnostic endoscopy. PET/CT was indicated in case of doubt after initial assessment or for confirmation in selected cases. No bacterial DNA was assessed.

VGEI characteristics included time-to-VGEI defined by the date difference between initial operation and established VGEI diagnosis. According to MAGIC criteria, diagnosis was established when at least a single major criterion and any other criterion from another category was fulfilled [2,3]. MAGIC criteria (radiologic) were based on the last CT and/or PET/CT or PET/MR before established diagnosis and the corresponding sampling (microbiologic) via (1) blood culture, (2) CT-guided aspiration and/or (3) direct swab (i.e., cutaneous fistula). Cut-off between late and early VGEI was >4 months [3].

Preoperative CT-guided drainage (or drain only in the conservative treatment group) was for diagnostic purposes, and fluid drainage and eventual temporary irrigation were at the surgeon's discretion. No other procedures were carried out in conservatively managed patients.

Operative handling and definitions: Indication for graft replacement was made via a vascular board decision with patients' (and ideally relatives') informed consent. Emergency surgery was performed due to life-threatening bleeding. Urgent surgery was performed due to suspected aorta-related symptoms (n = 2 summarized with elective procedures). Gastrointestinal fistula involved esophagus and duodenum. The material and type of reconstruction was left to the surgeon's discretion, with the goal of removing all graft material (bare springs eventually left in situ), and extensive debridement of the surrounding infectious tissue was performed as far as possible. Generally, anatomical reconstruction and primary abdominal closure were aims. Eventual additional procedures, including omentum plasty, renal cold perfusion or preemptive temporary left-heart bypass, and especially intestinal reconstruction or discontinuation, were at the treating surgeon's discretion and shown as direct suture (no anastomosis) or resection (including anastomosis and resection).

Additional CT-guided drainage during the postoperative course was performed when necessary. Postoperative complications were aortic (bleeding, rupture), neurologic (stroke, critical illness neuropathy, procedure related nerve injury, delirium), medical (acute kidney failure (any worsening of initial KDIGO stage), temporary dialysis, respiratory problems (longtime respirator treatment, pneumonia, edema), pulmonary embolism, myocardial infarction) and surgical (surgical site infection [SSI], limb ischemia, visceral complication [intestinal ischemia, insufficiency]). Complications were additionally classified according to the Clavien–Dindo classification [19].

Reinfection or persistent infection of the aorta (replacement graft) or the operative situs was defined as suggested by the ESVS guidelines by either (1) any new signs of sepsis/systemic inflammatory response (SIRS) when other sources were ruled out; (2) newly diagnosed bacteria/fungi from periaortic fluid/abscess drainage; (3) newly diagnosed VGEI after replacement according to MAGIC criteria; or (4) anastomotic rupture due to infected graft [1–3]. Reinfection was diagnosed in-hospital or during follow-up and is summarized in results.

Additional complications during follow-up were aortic/graft-related complications (anastomotic rupture; high-grade limb stenosis) requiring reintervention (i.e., secondary extra-anatomic reconstruction, endovascular lining), other surgical complications requiring operation (ureter stenosis, SSI, limb or mesenteric ischemia) and medical complications remotely related to the previous replacement (kidney failure, subileus, pulmonary embolism). Patients in the conservative treatment group were not followed up for complications. All

patients or their family physician were contacted in 2022 to establish last contact if not visible from electronic records.

Endpoints and outcome parameters: Primary endpoints were in-hospital mortality (safety endpoint) and 6-month aortic reintervention-free survival (efficacy endpoint).

Secondary endpoints were mortality (at 30 d, 6, 12 months and overall) and the in-hospital complication rates (aortic, surgical, medical, neurologic).

Additionally, the aortic/surgical complication rates and the overall survival in relation to the graft material for aortic reconstruction were analyzed.

PET image acquisition and quantitative and qualitative analysis:

¹⁸F-FDG-PET acquisition: All PET/CT examinations were performed on a Biograph-Vision 600, a Biograph mCT machine, or a Biograph16 Hirez (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Two patients received a PET/MR examination using a 3 Tesla Ingenuity TOF PET/MRI (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

Patients fasted for at least 4 h prior to the ¹⁸F-FDG tracer injection. Blood glucose levels were required to be less than 140 mg/dL during a period of approximately 60 min before the administration of the ¹⁸F-FDG. Diagnostic CT imaging was performed in the portal venous phase 80 s after intravenous injection of contrast agent [Imeron 300] (1.5 mL/kg body weight, max. 120 mL) followed by the PET imaging in continuous bed motion mode (“flow-mode”) or vice versa.

PET image acquisition techniques differed slightly between the two centers involved and the three different machines applied over time. Generally (Dresden cohort), a median of 4.73 MBq/kg body weight ¹⁸F-FDG (range: 2.88–6.39 MBq/kg) was intravenously injected, and PET image acquisition started after a median of 76 min p.i. (range: 58–113 min). Images were acquired in continuous bed motion mode (Biograph mCT: 1.5 mm/s; Biograph Vision 600; 2.2 mm/s) or in step-and-shoot mode (Biograph16 Hirez PET/CT: 2 to 3 min per bed position, Ingenuity PET/MRI: 2 min per bed position).

All PET/CT examinations were reconstructed using an ordered subset expectation maximization (OSEM) iterative reconstruction algorithm and were corrected for randoms, dead time, scatter and attenuation (Biograph mCT: time-of-flight measurements, 3D reconstruction using point-spread-function modeling, three iterations, twenty-one subsets, 200 × 200 matrix, zoom 1.0, defined voxel size, post-reconstruction smoothing (Gaussian filter) or were acquired in 3D mode with an acquisition time of 1.5 mm/s from 2019.

Image Analysis: All ¹⁸F-FDG-PET scans were analyzed with syngo.via (software version VB30A, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) under the supervision of an experienced nuclear medicine physician (SN) on a certified digital workstation who was blinded to the clinical data. Quantitative uptake was analyzed with Osirix (Osirix MD, Pixmeo, Geneva, Switzerland). The following parameters were acquired for quantification:

Intensity uptake: SUV_{max} was assessed for aorta, liver and mediastinal blood pool using region of interest (ROI) analysis, which was manually drawn based on co-registered CT or MR images. In all examinations, 10 cm³ circular regions of interest (ROIs) were drawn. The SUV_{max} in the region of the vascular graft was defined as SUV_{max} for the aorta. The SUV_{max} for liver and mediastinal blood pool were recorded in the 7th segment and in the supravalvular ascending aorta, respectively. Calculated values included the SUV_{TLR} (target-to-liver ratio) and the SUV_{TBR} (target-to-back ratio) for better comparison to exclude individual tracer dosage-dependent effects. (Whole body datasets were analyzed for secondary diagnosis, that is, infectious foci not in the vicinity of a graft, or other malignant findings as part of the routine diagnostic procedure). Additionally, intensity uptake was assessed using a visual grading scale (VGS: Grade 0: no uptake; Grade 1: low ¹⁸F-FDG uptake, lower than the mediastinal blood pool; Grade 2: moderate uptake between the mediastinal blood pool and the liver uptake; Grade 3: high uptake, moderately higher than the uptake of the liver; Grade 4: strongest uptake, markedly higher than the uptake of the liver).

Focality uptake: Focal FDG uptake was defined as well-circumscribed areas of increased uptake in connection with the graft. The FDG pattern was classified as “uni- or multiseq-

mental” for focal or diffuse uptake or “circumferent or semicircumferent” for a pattern that was encircling the aortic graft entirely or partially. Additionally, a description of the localisation of the uptake (aneurysm sack, aortic wall, graft) was documented.

Non-VGEI control group: For comparison, 19 patients who had ¹⁸F-FDG-PET/CT for other reasons (cancer) and no signs of VGEI or history of graft occlusion related to their previously implanted graft based on the above mentioned criteria were selected consecutively from an institutional study database.

Statistical analysis: Statistical analysis was performed using IBM SPSS for Windows, Version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Dichotomous variables were recorded as absolute frequencies (number of cases) and relative frequencies (percentages). Continuous data are presented as mean ± one standard deviation (SD) and non-symmetrical data with median and interquartile range (IQR). Pearson’s chi-squared or Fisher’s exact test was used to analyze the categorical variables. Differences between means were tested with the t-test or the Mann–Whitney U test. Distribution of normality was assumed using histograms where applicable. Survival and patency data were analyzed using Kaplan–Meier estimates, and differences were analyzed using the log-rank test. Univariate Cox regression was used for analysis of risk factors for aortic reinfection with hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) as measures of association. Univariate binary logistic regression analysis was performed to evaluate risk factors for in-hospital mortality with odds ratios (OR) and 95% CI as measures of association. The calculation of cut-off values of PET parameters was determined using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis and Youden Index. Analysis of the area under the curve (AUC) of the ROC curves was performed using Delong’s test to compare the performance of PET parameters for a predictive response. A two-sided *p*-value < 0.05 was considered statistically significant in all performed tests.

3. Results

3.1. Study Cohort

Overall, 93 VGEI patients (24.7% female, 65.4 ± 10.6 years old) over a nine-year period were included. Of those patients, 29 (31.2%) initially had EVAR, 11 (11.8%) TEVAR and 53 (57%) OAR for aortic aneurysm, occlusive disease or dissection (Figure 1, Table 1). Detailed patient and VGEI characteristics are shown in Table 1/Supplementary Table S1.

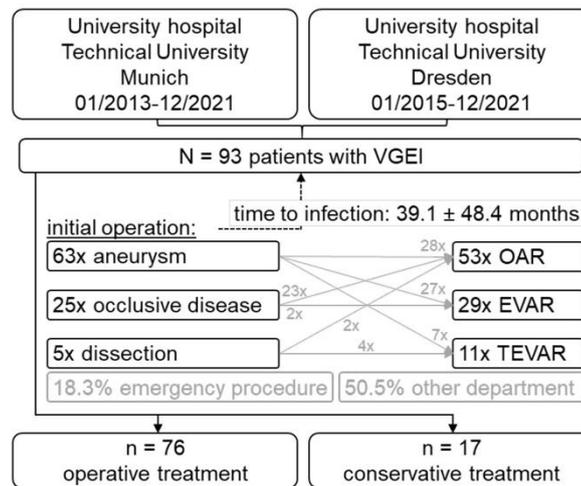


Figure 1. Patient flow chart.

Table 1. Patient characteristics, initial operation and VGEI details.

	Combined N = 93	Operative N = 76	Conservative N = 17
Patient Characteristics			
age (years; mean ± SD)	65.4 ± 10.6	64.5 ± 10.7	69.6 ± 9.17
sex (male; N; %)	70 (75.3)	55 (72.4)	15 (88.2)
hyperlipidemia	68 (73.1)	55 (72.4)	13 (76.5)
diabetes	28 (30.1)	25 (32.9)	3 (17.6)
nicotine abuse (active)	30 (32.3)	30 (39.5)	0
alcohol abuse (active)	8 (8.6)	8 (10.5)	0
COPD	24 (25.8)	19 (25)	5 (29.4)
renal insufficiency	26 (28)	20 (26.3)	6 (35.5)
dialysis	6 (6.5)	6 (7.9)	0
cancer (history)	21 (22.6)	21 (27.6)	0
arterial hypertension	87 (93.5)	71 (93.4)	16 (94.1)
PAOD	43 (46.2)	37 (48.7)	6 (35.3)
CAD	46 (49.5)	31 (40.8)	15 (88.2)
Initial Operation			
EVAR (2xcomplex;1xIBD;1xmono)	29 (31.2)	26 (34.2)	3 (17.6)
TEVAR	11 (11.8)	6 (7.9)	5 (29.4)
OAR	53 (57)	44 (57.9)	9 (52.9)
VGEI Characteristics			
early infection	28 (30.1)	22 (28.9)	6 (35.3)
late infection	65 (69.9)	54 (71.1)	11 (64.7)
fistula	cutaneous	8 (8.6)	7 (9.2)
	gastrointestinal	21 (22.6)	17 (22.4)
	ureter	3 (3.2)	3 (3.9)
B-symptoms	48 (51.6)	37 (48.7)	11 (64.7)
lab	leucocytes (cells/μL)	15.9 ± 6.7	11.2 ± 5.1
	CRP (mg/dL)	11.9 ± 12.7	11.8 ± 13.2
	PCT (ng/mL)	2.6 ± 9.0	2.8 ± 9.6
preOP CT drain	25 (26.9)	18 (23.7)	7 (41.2)

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; PAOD = peripheral arterial occlusive disease; CAD = coronary artery disease; complex = complex EVAR with fenestrations/scallop; IBD = iliac branch device; mono = mono-iliac EVAR with crossover bypass; normal range: leucocytes (3.8–9.8 cells/μL); C-reactive protein (CRP) (<5.0 mg/dL); procalcitonin (PCT) (<0.5 ng/mL).

The median interval between the initial operation and VGEI diagnosis was 24 months (95% CI: 29–49). Twenty-eight cases (30%) were early infections (Table 1). Fistulas were seen in 35.5% and unspecific B symptoms in 51.6% of the patients. Gastrointestinal fistula (n = 21) was most frequent (Table 1, Supplementary Table S1). All patients fulfilled the MAGIC criteria of VGEI, and major radiologic (CT) and laboratory criteria were met by >80% of patients (Supplement Table S2).

Initial laboratory infectious parameters were not altered in general and microbiologic workups, which revealed 49 different bacteria/fungi with no obvious frequency patterns of species or categories in regard to the mode or localization of acquisition (Table 1/Supplementary Table S1). Preoperative blood cultures were taken in 68 patients, yet 67% proved negative. Twenty-five patients had a diagnostic puncture (8% sterile). In twelve patients, the intraoperative swab/graft sonication remained sterile (15.8%) (Supplementary Table S1). Data regarding the pre-/perioperative antibiotic regimen could not be retrieved sufficiently in order to systematically analyze the possible germ selection between infectious diagnostics.

3.2. Quantitative and Qualitative PET/CT Analysis

PET/CT analysis was possible in 53 VGEI patients (60.0%) (Table 2, Figure 2A–C). Subgroup patient details and VGEI characteristics are shown in Supplementary Table S3. The mean aortic SUV_{max} was 12.5 ± 7.3, and the ratios for liver and background were 3.6 ± 2.0 (SUV_{TLR}, target-to-liver SUV_{max}) and 4.8 ± 3.1 (SUV_{TBR}, target-to-background SUV_{max}), respectively (Table 2, Supplementary Table S1).

Table 2. Quantitative intensity uptake analysis from PETs comparing VGEI patients with a non-VGEI control cohort.

Quantitative/Qualitative Analysis	VGEI + PET N = 53	Control Group N = 19	<i>p</i>
SUV_{max} aorta	12.5 ± 7.3	4.2 ± 1.7	<0.001
	6.45 at 83% sensitivity/89% specificity		
SUV _{TLR} (target-to-liver ratio)	3.6 ± 2.0	1.2 ± 0.4	<0.001
	1.35 at 94% sensitivity/89% specificity		
SUV _{TBR} (target-to-back ratio)	4.8 ± 3.1	1.4 ± 0.4	0.001
	2.25 at 89% sensitivity/94% specificity		
SUV _{max} liver	3.6 ± 0.9	3.7 ± 0.9	0.63
SUV _{max} blood pool	2.7 ± 0.7	3.0 ± 0.5	0.21
Visual grading scale (VGS)	0	-	1 (5.3)
	1	-	-
	2	-	14 (73.7)
	3	6 (11.3)	4 (21.1)
	4	47 (88.7)	-
infection time	early infection 15 (28.3)	late infection 38 (71.7%)	
SUV _{max} aorta	12.27 ± 5.59	12.78 ± 7.95	0.94
SUV _{TLR}	3.55 ± 1.76	3.68 ± 2.18	0.9
SUV _{TBR}	4.41 ± 2.09	3.5 ± 4.78	0.89
fistula	fistula 19 (36.5%)	no fistula 33 (63.5%)	
SUV _{max} aorta	13.54 ± 8.04	11.06 ± 5.92	0.31
SUV _{TLR}	3.79 ± 2.25	3.37 ± 1.68	0.61
SUV _{TBR}	5.1 ± 3.67	4.21 ± 1.91	0.54
initial treatment	endovascular 26 (50%)	open 26 (50%)	
SUV _{max} aorta	14.63 ± 8.66	10.64 ± 5.27	0.08
SUV _{TLR}	4.25 ± 4.42	3.02 ± 1.38	0.07
SUV _{TBR}	5.82 ± 3.95	3.37 ± 1.53	0.03
safety EP reached	in-hospital survivor 45 (84.9)	in-hospital death 8 (15.1)	
SUV _{max} aorta	11.90 ± 7.35	16.0 ± 5.77	0.06
SUV _{TLR}	3.54 ± 2.14	3.89 ± 1.36	0.24
SUV _{TBR}	4.71 ± 3.23	5.13 ± 2.30	0.36

SUV = standard uptake value. Data shown as mean standard deviation (upper line) and cut-off value from Youden analysis with the respective highest sensitivity and specificity (lower line) (Figure 2D). Comparison of SUV values for infection time, presence of fistula, type of initial treatment and safety endpoint reached (Mann–Whitney U test for comparison, *p* < 0.05 is considered significant and highlighted bold).

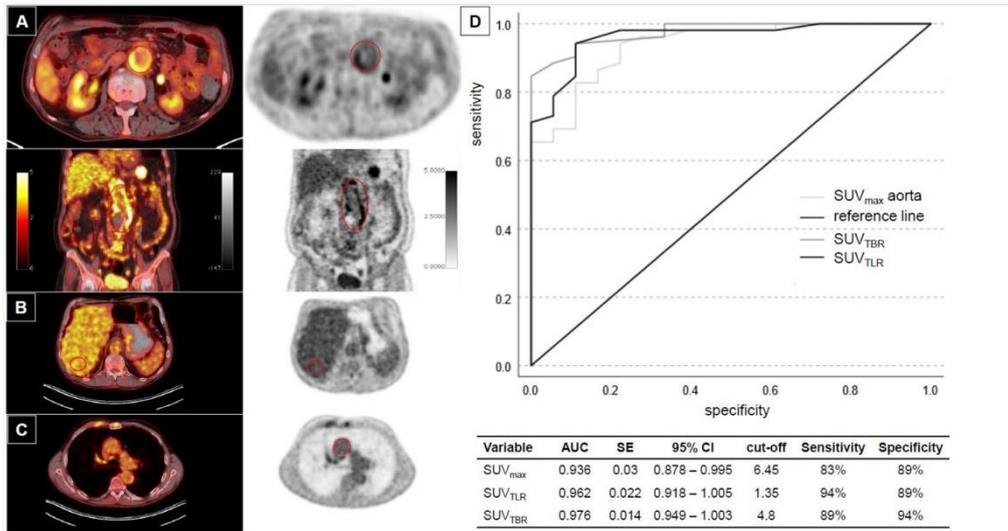


Figure 2. Positron emission tomography (PET)/CT and sensitivity/specificity analysis. (A) Axial and coronary depiction of PET/CT overlay and PET scan with correspondingly marked region of interest (ROI; red circle) where mean standard uptake value (SUV) is measured. Additional measurements are made in the liver (B) and the ascending aorta (mediastinal blood pool) (C). (D) Receiver-operator curve (ROC) for sensitivity/specificity based on area under the curve (AUC) measurement for SUV_{max} aorta, SUV_{TBR} and SUV_{TLR}. (SE = standard error; CI = confidence interval; cut-off at maximum sensitivity and specificity).

A control group of 19 patients post EVAR or OAR with no clinical suspicion of VGEI was available for comparison from an institutional PET/CT cancer database (Supplementary Table S3). Here, the aortic SUV_{max} and the respective dependent ratios were significantly higher for VGEI patients, while liver and blood pool enrichment did not differ between the groups (Table 2). Descriptive intensity uptake based on a VGS was significantly different between patients with graft infections versus controls ($p < 0.001$) (Figure S1, Supplementary Table S1).

In a receiver-operator curve (ROC) analysis for VGEI, a SUV_{TLR} of 1.35 showed 94% sensitivity and 89% specificity (Supplementary Table S1, Figure 2D). However, SUV_{max} aorta and SUV_{TBR} performed almost equally well. Notably, all three values were higher in patients initially treated using endovascular means, whereas the time-to-VGEI and the presence of a fistula did not matter (Table 2).

3.3. Treatment Strategy

Across the entire cohort, 76 patients were treated operatively and 17 were managed conservatively (Table 1). Conservative treatment included long-term anti-infective treatment in all patients and CT-drainage in six patients. Conservatively managed patients were followed up at least once via telephone interview after demission.

For operatively treated patients (all anatomical reconstruction), abdominal replacement was most frequent (84.2%), and 6.5% were emergency procedures (Table 3). The operation time was 502 ± 159 min, and a bifurcated graft (74.7%) and a physician-made pericardium graft (61.3%) were used most frequently. Additional procedures included renal cold perfusion and partial left heart bypass for distal and/or selective perfusion (described previously) [20]. Of 31 additional simultaneous procedures, intestinal resection was most frequent (Table 3).

Table 3. VGEI replacement operative details.

		N = 76
operative setting		
emergency operation		6 (6.5)
extent	thoracic	8 (10.5)
	thoraco-abdominal	4 (5.3)
	abdominal	64 (84.2)
fistula	cutaneous	7 (9.2)
	gastrointestinal	17 (22.4)
	ureter	3 (3.9)
procedural details		
operating time (min)		61.3%
transfusion (# RBC concentrates)		9 (9–12)
reco	tube	19 (25.3)
	bifurcation	56 (74.7)
	pericardium	46 (61.3)
material	silver-coated Dacron	16 (21.3)
	deep vein	13 (17.3)
	renal cold perfusion	4 (5.3)
ECMO (partial left heart bypass)		13 (17.1)
omentum plasty		8 (10.5)
gastrointestinal resection		12 (15.8)
gastrointestinal direct suture		4 (5.3)
pulmonary resection/suture		2 (2.6)
other		13 (17.1)
postoperative course (in-hospital)		
scheduled revision		6 (7.9)
additional drainage (CT)		28 (36.8)
complication rates	aortic	18 (23.7)
	bleeding/rupture	16 (21.0)
	neurologic	8 (10.5)
	stroke	3 (3.9)
	surgical	47 (61.8)
	SSI	22 (28.9)
	limb ischemia	10 (13.2)
	visceral complication	9 (11.8)
	medical	50 (65.8)
	acute kidney failure	19 (25)
	dialysis (temp)	10 (13.2)
	respiratory problems	15 (19.7)
	pulmonary embolism	2 (2.6)
myocardial infarction	4 (5.3)	

Two patients were considered urgent (no emergency). One operation was discontinued after laparotomy due to unexpected inoperability. ECMO = extracorporeal membrane oxygenation: used as a partial left heart bypass; RBC = red blood cell; SSI = surgical site infection; other additional procedures included 4× splenectomy; 1× partial vertebral body resection; 2× cholecystectomy, 2× sartorius flap; 1× nephrectomy; 1× sublay mesh augmentation; 1× psoas hitch plasty; and 1× partial ureterectomy.

Postoperatively, an additional CT-guided drainage was necessary in 28 cases. Most notably, aortic complications (rupture, anastomotic bleeding) were noted in 18 cases. Stroke was rare, yet surgical and medical complication rates were considerably high (61.8% and 65.9%, respectively) (Table 3). Hence, surgically treated patients spent 20 ± 37 days in the intensive care unit (ICU) and 51 ± 38 days in the hospital (Table 4).

Table 4. Outcome analysis by treatment.

		Combined N = 93	Operative N = 76	Conservative N = 17
outcome analysis				
days in hospital		45 ± 37	51 ± 38	21 ± 15
days in ICU		17 ± 34	20 ± 37	3 ± 7
surgical	in-hospital complication (rate)	-	47 (61.8)	-
medical			50 (65.8)	
neurologic			8 (10.5)	
aortic			18 (23.7)	
in-hospital	aortic reintervention (rate)	-	13 (17.1)	-
6 months			14 (18.4)	
12 months			21 (27.6)	
overall			23 (30.3)	
30 d	in-hospital mortality (rate)	11 (11.8)	8 (10.5)	3 (17.6)
in-hospital		18 (19.4)	15 (19.7)	3 (17.6)
6 months		28 (30.1)	24 (31.5)	4 (23.5)
12 months		32 (34.3)	30 (39.5)	4 (23.5)
overall		40 (43)	35 (46.1)	5 (29.4)
6 months aortic reintervention-free survival		-	38 (50)	-
reinfection (persistent)		-	30 (39.5)	17 (100)
follow-up (months)		22.9 ± 26.4	24.1 ± 24.2	17.9 ± 35

ICU = intensive care unit. The safety and efficiency endpoints are highlighted in bold.

3.4. Outcome Analyses

During 22.9 ± 26.4 months of follow-up, the in-hospital mortality (safety endpoint) was 19.4% (Figure 3A, Table 4). After discharge, ten patients (10.8%) were lost to follow-up. At six months, the mortality rate was 30.1%, and the aortic reintervention free-survival rate (efficacy endpoint) was 50%. Persistent or reinfection was present in 100% of the conservatively treated patients and in 39.5% of the patients in the operative treatment group (Table 4).

While the average time in hospital exceeded one month (45 ± 37 days), the 30-day-, in-hospital-, 6-months-, 12-months and overall mortality gradually increased from 11.8% to 43% (Table 4). Here, no obvious differences were seen between operative and conservative treatments; however, the number at risk decreased rapidly (Figure 3A, Table 4). In addition to the high in-hospital complication rates, the aortic complication and reintervention rates after demission reached up to 30% (Table 4). Analyzing the materials used for abdominal replacement only (n = 64: 38 × pericardium, 13 × silver-coated Dacron, 13 × femoral vein), no significant differences were seen regarding the reinfection or overall survival rate (Figure 3B, Table 5). Higher SUV ratios in PET did not correspond to in-hospital death (Table 2). Specific focality uptake (i.e., aneurysm sac enrichment) analysis was not associated with a specific outcome.

Finally, univariate analysis for in-hospital mortality revealed significantly increased odds ratios (OR) for AAA as an initial indication (OR 4.76, *p* = 0.047), B-symptoms upon clinical presentation (OR 4.22, *p* = 0.02) and tube reconstruction (OR 5.2, *p* = 0.007) (Figure 4, Supplementary Table S5). The reinfection (persistence) rate was significantly associated with emergency replacements (OR 2.41, *p* = 0.035) and mesenteric ischemia during hospital stays (OR 4.5, *p* = 0.0002) (Supplementary Figure S2, Supplementary Table S6).

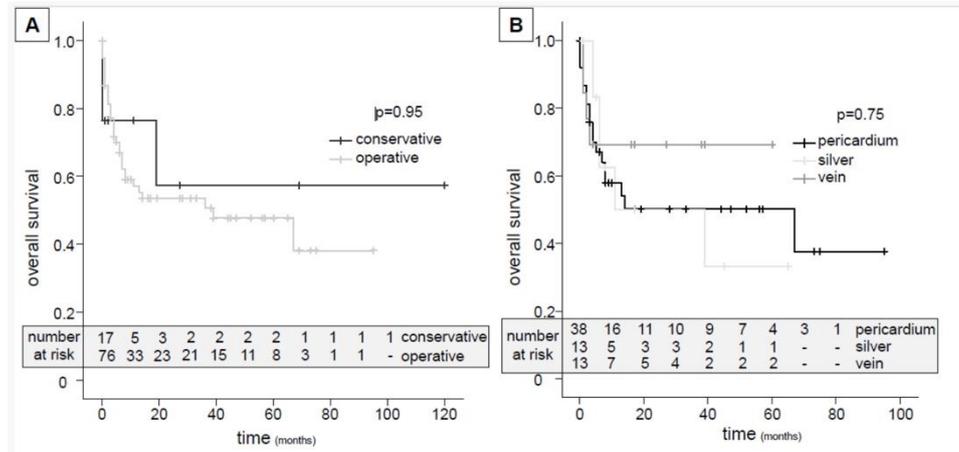


Figure 3. Outcome analysis. (A) The overall survival is shown as a Kaplan–Meyer plot comparing operative and conservative treatments for the entire vascular graft and endograft infection (VGEI) cohort (N = 93). (B) The overall survival is shown for the three different vascular substitutes used in the abdominal replacement group (N = 64) (log-rank test for comparison; $p < 0.05$ is considered significant).

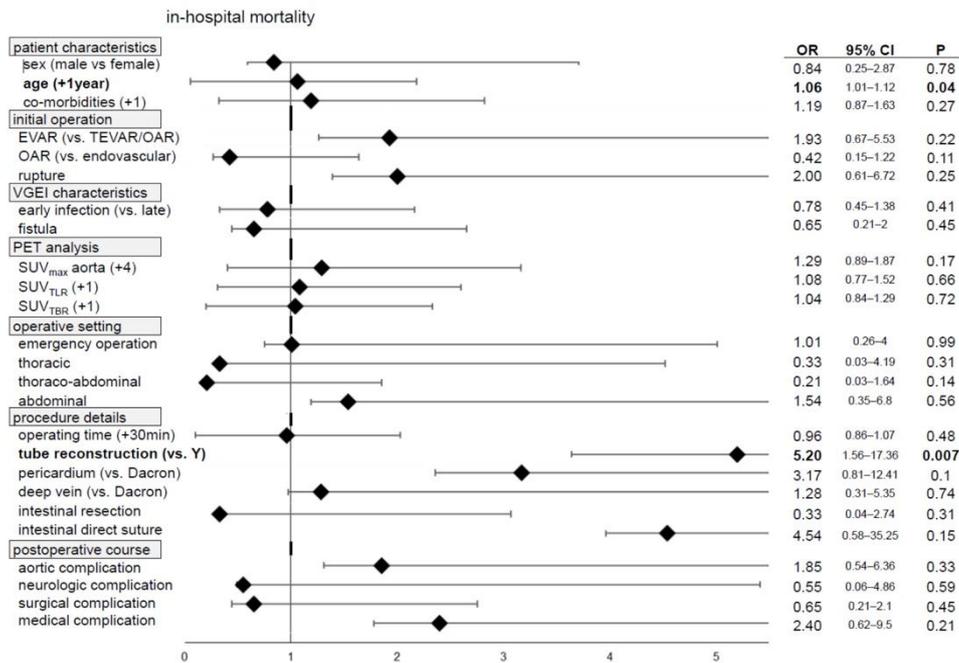


Figure 4. Forest plot shows selected univariate odds ratios for in-hospital mortality, with 95% confidence intervals and p values (logistic regression and Wald test; $p < 0.05$ is considered significant and highlighted bold; all values shown in Supplementary Table S5).

Table 5. Abdominal replacement material analysis.

N = 64 Abdominal Replacement	Pericardium N = 38	Silver-Coated Dacron N = 13	Femoral Vein N = 13	p
aortic complication (in-hospital)	10 (26.3)	1 (7.7)	4 (30.8)	0.31
anastomotic bleeding	7 (18.4)	1 (7.7)	3 (23.1)	0.64
fluid collection (drainage)	2 (5.3)	-	1 (7.7)	-
anastomotic stenosis	1 (2.6)	-	-	-
surgical complication	21 (55.3)	10 (76.9)	11 (84.6)	0.09
impaired wound healing	8 (21.1)	5 (38.5)	7 (53.8)	0.07
aortic complication during FU	12 (31.6)	4 (30.8)	5 (38.5)	0.89
death in-hospital	8 (21.1)	0	3 (23.1)	0.18
death during FU	18 (47.4)	6 (46.2)	4 (30.8)	0.57
(persistent) reinfection	17 (44.7)	7 (53.8)	3 (23.1)	0.25

A direct comparison of relevant outcome parameters regarding the replacement material used in the abdominal cohort. Chi-Square test for comparison; <0.05 is considered significant and highlighted bold.

4. Discussion

This study represents one of the largest retrospective cohort studies on VGEI and demonstrates that postoperative morbidity and mortality remain considerable high in this vulnerable patient cohort, but these results were similar to the results obtained in a limited conservative treatment group. While PET is a highly sensitive method to detect VGEI, a qualitative and quantitative approach did not correlate with the clinical endpoints.

Regarding the safety endpoint, we found an overall in-hospital mortality of 19.4%, with no differences between operative vs. conservative treatment (Figure 3A, Table 4). Similarly, the in-hospital complication rates were considerably high and did not change over time. This is in line with the literature overview provided in the 2020 ESVS guidelines, with early mortality ranging from 8–48% and graft-related (aortic) complications from 3–37.2% [3]. One additional systematic review from 2023 found an overall mortality of 14.8–27% in a short-term analysis [16]. Long-term follow-up data (>6 months) are largely missing in these patients, and if provided, the numbers at risk decrease rapidly (Figure 3A, Table 4).

Hence, we found a six-month aortic reintervention-free survival of 50% in the surgical group (efficacy endpoint). Considering the high degree of reinfection (i.e., persistent infection), the aortic complication and reintervention rates described a close monitoring, and frequent follow-up imaging seems mandatory (Table 4). The overall mortality after the two-year mean follow-up was found to be 43% (Figure 3A, Table 4). Regarding the good short- and midterm survival rates of over 90% at six months published lately for both aortic and thoracic VGEIs, surgical graft removal must eventually be considered as “added mortality/morbidity” in this vulnerable cohort [12,13]. Here, the complexity of repair and additional operative procedures had no influence on the in-hospital mortality (Figure 4, Supplementary Table S5). Kahlberg et al. found a trend towards lower 1-year mortality rates when comparing operative and graft-preserving treatments in a systematic review and meta-analysis of 233 cases from 43 studies [17].

The detection of VGEI is most crucial and still a challenge in some cases. Especially regarding the individual operative consequences, sensitivity and specificity must be excellent. Here, the MAGIC criteria showed up to 100% sensitivity, yet were only specific in approx. two-thirds of cases [2,4]. In our cohort, MAGIC positivity was an inclusion criterion; however, most patients “over-fulfilled” the required categories (Supplementary Table S2). ¹⁸F-FDG PET/CT has been discussed as a method to increase specificity, especially in cases of clinical doubt [5].

To increase diagnostic accuracy, a quantitative approach using focal uptake SUV_{max} and dependent ratios has been introduced; however, studies evaluating VGEI patients and,

specifically, comparisons to studies of non-VGEI patients are scarce [7]. Tsuda et al. have suggested an aortic $SUV_{max} = 4.5$ as a cut-off to diagnose VGEI, while v. Rijsewijk saw a mean $SUV_{max} = 9.5$ vs. 5.4 in their VGEI-positive vs. VGEI-negative cohort [7,21]. Our analysis identified the SUV_{TLR} with the highest diagnostic accuracy; however, our results showed an aortic SUV_{max} (cut-off 6.45) and an SUV_{TBR} with almost equally high sensitivity and specificity (Figure 2D, Table 2). Along with previous results, the time-to-infection did not influence basic uptake values; however, the type of initial operation (EVAR vs. OAR) might (Table 2) [7,22]. Similar results have been reported from smaller cohort studies and meta-analyses and also after open ascending aortic repair [23–28]. Yet, quantitative PET analysis could be suggestive of perigraft gas bubbles, but no correlations with eventual bacteria and clinical outcomes of VGEI are reported [6,29]. Further modalities, such as a white blood cell (WBC) scan, could help shed light on this shortcoming [30]. In our study, no differences regarding the in-hospital mortality were seen (Table 2, Supplementary Table S5). The role of follow-up PET to diagnose persistent infection or reinfection in those patients might help to minimize the high rate of aortic complications during follow-up (Table 4) [31].

While individual case reports suggest isolated removal of PET avid segments, complete removal of the allograft material is common sense in eligible patients according to the ESVS guidelines [3,32]. Here, anatomic reconstruction has proven favorable in terms of infection-free survival [33]. However, despite a clear definition bias, the rate of persistent infection and/or reinfection is high after operative treatment and reached 39.5% in our study (Table 4) [34]. Various groups have published their experiences with specific materials used for reconstruction, mostly for the abdominal aorta, with a lack of direct comparisons. The ESVS guidelines, as well as current meta-analyses, have summarized short-term mortality rates and reinfection rates for biological (pericardium, homograft), prosthetic (silver-coated, biosynthetic) and autologous vein vascular substitutes (VS) [3,16,35]. Generally, mortality rates are almost equal, while resistance to infection might be better for biological and venous VS. Here, we found no significant difference between the three materials used regarding overall mortality and immediate or late aortic complications (Figure 3B, Table 5, Supplementary Tables S5 and S6). However, the study was not designed for this analysis.

The identification of the bacterial/fungal etiology and “evolution/selection” considering the antibiotic regimen applied seems key for a potential targeted therapy and a possible improvement of outcomes for both surgical and conservative treatments given the plethora of microorganisms identified (Supplementary Table S1). Standard culturing along with eventual polymerase chain reaction methods can be of help [12]. However, approx. one-third of blood cultures remain negative, and a polymicrobial flora is frequent [12,17,34]. Hence, preoperative classification according to a single microorganism identified might not be justified [36,37]. The additional sonication of explanted grafts increased the microorganism yield by 16% [38]. Either way, the long-term administration of the correct anti-infective agent along with a possible reevaluation during the post-hospital course is crucial for clinical success and might be even more important than surgical success [3,37,39]. The value of other procedures, i.e., partial graft removal or anti-infective graft irrigation, remains unclear [32,40]. Additionally, patients’ adherence to therapy and possible outpatient parenteral antimicrobial therapy needs to be assessed on a larger scale [41].

Limitations: As is the case with any other study of this kind, our analysis is limited by the heterogeneity of patients, disease and presentation. Generally, the low number of patients prohibits statistical analysis beyond descriptive methods and thus limits the value of our conclusions, specifically for the comparison of conservatively vs. operatively managed patients. Every surgeon might be subjected to an “intention-to-treat” bias for VGEI, or on the other hand, some conservatively managed patients might be frailer than others. Additionally, the presented PET/CT analysis was only available for 53 patients. The mean follow-up was 22.9 ± 26.4 months only, resulting in a calculated follow-up index of 0.75, allowing only short-/midterm conclusions [42].

5. Conclusions

VGEL is associated with considerably high in-hospital and short-term complication rates and mortality in this cohort. PET shows excellent diagnostic sensitivity and specificity. The material used for reconstruction might not be crucial for clinical outcomes. With a possible selection bias and insufficient group size, we demonstrate that conservatively managed patients might have a similar outcome. However, a more widespread, register-based approach tailored to a thorough infectious diagnosis and treatment is necessary to identify patients who benefit from this type of surgery, especially during longer follow-ups.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13010269/s1>; Figure S1: Visual Grading Scale VGS PET/CT analysis. Figure S2: Univariate analysis re-(persistent)-infection. Table S1: Microbiology data for individual patients. Table S2: MAGIC criteria. Table S3: Comparison PET/CT VGEL and control cohort characteristics. Table S4: Complication rates operative cohort after Clavien-Dindo. Table S5: Univariate analysis of in-hospital mortality. Table S6: Univariate analysis of re-infection (persistent).

Author Contributions: Conceptualization: W.W., C.R., S.N., A.B. (Albert Busch) and N.S.; methodology, I.P., M.K., C.R., H.-H.E., S.W., C.K., S.N., A.B. (Anja Braune), B.L. and M.T.; validation, all authors; formal analysis, all authors; investigation, I.P., M.K., A.B. (Anja Braune), E.M., A.B. (Albert Busch), J.K., G.B. and T.R.; resources, A.B. (Albert Busch); data curation, all authors; writing—original draft preparation, S.N. and A.B. (Albert Busch); writing—review and editing, all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees (Medical Faculty, Technical University of Munich: 2022-428-S-NP and Technical University Dresden BO-EK-205042022, approval date: for Dresden: 6th May 2022, for Munich: 16th August 2022).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Data Availability Statement: All original data can be obtained from the corresponding author upon request.

Acknowledgments: We are grateful for a detailed infectiologic assessment and a vivid discussion of our data with K. de With. We are also grateful for statistical advice from B. Bohmann, M.Sc.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Wanhainen, A.; Verzini, F.; Van Herzele, I.; Allaire, E.; Bown, M.; Cohnert, T.; Dick, F.; van Herwaarden, J.; Karkos, C.; Koelemay, M.; et al. Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2019**, *57*, 8–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Lyons, O.T.; Baguneid, M.; Barwick, T.D.; Bell, R.E.; Foster, N.; Homer-Vanniasinkam, S.; Hopkins, S.; Hussain, A.; Katsanos, K.; Modarai, B.; et al. Diagnosis of Aortic Graft Infection: A Case Definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2016**, *52*, 758–763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Chakfe, N.; Diener, H.; Lejay, A.; Assadian, O.; Berard, X.; Caillon, J.; Fourneau, I.; Glaudemans, A.; Koncar, I.; Lindholt, J.; et al. Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2020**, *59*, 339–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Anagnostopoulos, A.; Mayer, F.; Ledergerber, B.; Bergada-Pijuan, J.; Husmann, L.; Mestres, C.A.; Rancic, Z.; Hasse, B.; Study, V.C. Editor's Choice—Validation of the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) Criteria for the Diagnosis of Vascular Graft/Endograft Infection: Results from the Prospective Vascular Graft Cohort Study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2021**, *62*, 251–257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Dong, W.; Li, Y.; Zhu, J.; Xia, J.; He, L.; Yun, M.; Jiao, J.; Zhu, G.; Hacker, M.; Wei, Y.; et al. Detection of aortic prosthetic graft infection with ¹⁸F-FDG PET/CT imaging, concordance with consensus MAGIC graft infection criteria. *J. Nucl. Cardiol.* **2021**, *28*, 1005–1016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mahmoodi, Z.; Salarzaei, M.; Sheikh, M. Prosthetic vascular graft infection: A systematic review and meta-analysis on diagnostic accuracy of 18FDG PET/CT. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2022**, *70*, 219–229. [[CrossRef](#)]

7. Tsuda, K.; Washiyama, N.; Takahashi, D.; Natsume, K.; Ohashi, Y.; Hirano, M.; Takeuchi, Y.; Shiiya, N. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of prosthetic aortic graft infection: The difference between open and endovascular repair. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2022**, *63*, ezac542. [\[CrossRef\]](#)
8. Cardozo, M.A.; Frankini, A.D.; Bonamigo, T.P. Use of superficial femoral vein in the treatment of infected aortoiliac prosthetic grafts. *Cardiovasc. Surg.* **2002**, *10*, 304–310. [\[CrossRef\]](#)
9. Harlander-Locke, M.P.; Harmon, L.K.; Lawrence, P.F.; Oderich, G.S.; McCready, R.A.; Morasch, M.D.; Feezor, R.J.; Vascular Low-Frequency Disease, C.; Zhou, W.; Bismuth, J.; et al. The use of cryopreserved aortoiliac allograft for aortic reconstruction in the United States. *J. Vasc. Surg.* **2014**, *59*, 669–674. [\[CrossRef\]](#)
10. Oderich, G.S.; Bower, T.C.; Hofer, J.; Kalra, M.; Duncan, A.A.; Wilson, J.W.; Cha, S.; Glocviczki, P. In situ rifampin-soaked grafts with omental coverage and antibiotic suppression are durable with low reinfection rates in patients with aortic graft enteric erosion or fistula. *J. Vasc. Surg.* **2011**, *53*, 99–107.e7. [\[CrossRef\]](#)
11. Caradu, C.; Puges, M.; Cazanave, C.; Martin, G.; Ducasse, E.; Berard, X.; Bicknell, C.; the Imperial Vascular Unit and the University Hospital of Bordeaux Vascular Unit. Outcomes of patients with aortic vascular graft and endograft infections initially contra-indicated for complete graft explantation. *J. Vasc. Surg.* **2022**, *76*, 1364–1373.e3. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Ljungquist, O.; Haidl, S.; Dias, N.; Sonesson, B.; Sorelius, K.; Tragardh, E.; Ahl, J. Conservative Management First Strategy in Aortic Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2023**, *65*, 896–904. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Kouijzer, I.J.E.; Baranelli, C.T.; Maat, I.; van den Heuvel, F.M.A.; Aarntzen, E.; Smith, T.; de Mast, Q.; Geuzebroek, G.S.C. Thoracic aortic vascular graft infection: Outcome after conservative treatment without graft removal. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2022**, *63*, ezac551. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Akhtar, M.; Meecham, L.; Birkett, R.; Pherwani, A.D.; Fairhead, J.F. Conservative Treatment of an Infected Aortic Graft with Antibiotic Irrigation. *Int. J. Angiol.* **2016**, *25*, e118–e120. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Niaz, O.S.; Rao, A.; Carey, D.; Refson, J.R.; Abidia, A.; Somaiya, P. Systematic Review and Meta: Analysis of Aortic Graft Infections following Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Int. J. Vasc. Med.* **2020**, *2020*, 9574734. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Colacchio, E.C.; D’Oria, M.; Grando, B.; Rinaldi Garofalo, A.; D’Andrea, A.; Bassini, S.; Lepidi, S.; Antonello, M.; Ruaro, B. A Systematic Review of in-Situ Aortic Reconstructions for Abdominal Aortic Graft and Endograft Infections: Outcomes of Currently Available Options for Surgical Replacement. *Ann. Vasc. Surg.* **2023**, *95*, 307–316. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Kahlberg, A.; Grandi, A.; Loschi, D.; Vermassen, F.; Moreels, N.; Chakfe, N.; Melissano, G.; Chiesa, R. A systematic review of infected descending thoracic aortic grafts and endografts. *J. Vasc. Surg.* **2019**, *69*, 1941–1951.e1. [\[CrossRef\]](#)
18. Vandembroucke, J.P.; von Elm, E.; Altman, D.G.; Gotsche, P.C.; Mulrow, C.D.; Pocock, S.J.; Poole, C.; Schlesselman, J.J.; Egger, M.; Initiative, S. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Med.* **2007**, *4*, e297. [\[CrossRef\]](#)
19. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* **2004**, *240*, 205–213. [\[CrossRef\]](#)
20. Lutz, B.M.; Schaser, K.-D.; Weitz, J.; Kirchberg, J.; Fritzsche, H.; Disch, A.C.; Busch, A.; Wolk, S.; Reeps, C. Thoracoabdominal Aortic Replacement Together with Curative Oncological Surgery in Retroperitoneal and Spinal Tumours. *Curr. Oncol.* **2023**, *30*, 2555–2568. [\[CrossRef\]](#)
21. van Rijsewijk, N.D.; Helthuis, J.H.G.; Glaudemans, A.; Wouthuyzen-Bakker, M.; Prakken, N.H.J.; Liesker, D.J.; Saleem, B.R.; Slart, R. Added Value of Abnormal Lymph Nodes Detected with FDG-PET/CT in Suspected Vascular Graft Infection. *Biology* **2023**, *12*, 251. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Lauri, C.; Signore, A.; Campagna, G.; Aloisi, F.; Taurino, M.; Sirignano, P. [¹⁸F]FDG Uptake in Non-Infected Endovascular Grafts: A Retrospective Study. *Diagnostics* **2023**, *13*, 409. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Rahimi, M.; Adlouni, M.; Ahmed, A.I.; Alnabelsi, T.; Chinnadurai, P.; Al-Mallah, M.H. Diagnostic Accuracy of FDG PET for the Identification of Vascular Graft Infection. *Ann. Vasc. Surg.* **2022**, *87*, 422–429. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Bruls, S.; El Hassani, I.; Hultgren, R.; Hustinx, R.; Courtois, A.; Dumortier, A.; Defraigne, J.O.; Sakalihan, N. [¹⁸F] FDG PET/CT can improve the diagnostic accuracy for aortic endograft infection. *Acta Cardiol.* **2022**, *77*, 399–407. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Husmann, L.; Huellner, M.W.; Eberhard, N.; Ledergerber, B.; Kaelin, M.B.; Anagnostopoulos, A.; Kudura, K.; Burger, I.A.; Mestres, C.A.; Rancic, Z.; et al. PET/CT in therapy control of infective native aortic aneurysms. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 5065. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Martinez-Lopez, D.; Rodriguez Alfonso, B.; Ramos Martinez, A.; Martin Lopez, C.E.; de Villarreal Soto, J.E.; Rios Rosado, E.C.; Villar Garcia, S.; Ospina Mosquera, V.M.; Serrano Fiz, S.; Burgos Lazaro, R.; et al. Are 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography results reliable in patients with ascending aortic grafts? A prospective study in non-infected patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2021**, *60*, 148–154. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Mitra, A.; Pencharz, D.; Davis, M.; Wagner, T. Determining the Diagnostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission/Computed Tomography in Detecting Prosthetic Aortic Graft Infection. *Ann. Vasc. Surg.* **2018**, *53*, 78–85. [\[CrossRef\]](#)
28. Reinders Folmer, E.I.; Von Meijenfheldt, G.C.I.; Van der Laan, M.J.; Glaudemans, A.; Slart, R.; Saleem, B.R.; Zeebregts, C.J. Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2018**, *56*, 719–729. [\[CrossRef\]](#)
29. Chrapko, B.E.; Chrapko, M.; Nocun, A.; Zubilewicz, T.; Stefaniak, B.; Mitura, J.; Wolski, A.; Terelecki, P. Patterns of vascular graft infection in 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* **2020**, *23*, 63–70. [\[CrossRef\]](#)

30. Puges, M.; Berard, X.; Ruiz, J.B.; Debordeaux, F.; Desclaux, A.; Stecken, L.; Pereyre, S.; Hocquelet, A.; Bordenave, L.; Pinaquy, J.B.; et al. Retrospective Study Comparing WBC scan and ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Prosthetic Vascular Graft Infection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2019**, *57*, 876–884. [[CrossRef](#)]
31. Berchiolli, R.; Torri, L.; Bertagna, G.; Canovaro, F.; Zanca, R.; Bartoli, F.; Mocellin, D.M.; Ferrari, M.; Erba, P.A.; Troisi, N. [¹⁸F]-Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography with Radiomics Analysis in Patients Undergoing Aortic In-Situ Reconstruction with Cryopreserved Allografts. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2831. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Goto, T.; Shimamura, K.; Kuratani, T.; Kin, K.; Shijo, T.; Masada, K.; Sawa, Y. Successful surgery localized to the infected lesion as diagnosed by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for extended-aortic prosthetic graft infection. *Int. J. Surg. Case Rep.* **2019**, *59*, 76–79. [[CrossRef](#)]
33. Janko, M.R.; Hubbard, G.; Back, M.; Shah, S.K.; Pomozi, E.; Szeberin, Z.; DeMartino, R.; Wang, L.J.; Crofts, S.; Belkin, M.; et al. In-situ bypass is associated with superior infection-free survival compared with extra-anatomic bypass for the management of secondary aortic graft infections without enteric involvement. *J. Vasc. Surg.* **2022**, *76*, 546–555.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Janko, M.; Hubbard, G.; Woo, K.; Kashyap, V.S.; Mitchell, M.; Murugesan, A.; Chen, L.; Gardner, R.; Baril, D.; Hacker, R.I.; et al. Contemporary Outcomes After Partial Resection of Infected Aortic Grafts. *Ann. Vasc. Surg.* **2021**, *76*, 202–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. El-Diaz, N.; Walker-Jacobs, A.; Althaher, A.; Alalwani, Z.; Borucki, J.; Stather, P.W. A systematic review and meta-analysis of the use of the Omniflow II biosynthetic graft for aortic reconstruction. *J. Vasc. Surg.* **2023**, *77*, 964–970.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Uytendroek, S.; Chen, B.; Onsea, J.; Ruythooren, F.; Debaveye, Y.; Devolder, D.; Spriet, I.; Depypere, M.; Wagemans, J.; Lavigne, R.; et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: A systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22*, e208–e220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Wouthuyzen-Bakker, M.; van Oosten, M.; Bierman, W.; Winter, R.; Glaudemans, A.; Slart, R.; Toren-Wielema, M.; Tielliu, I.; Zeebregts, C.J.; Prakken, N.H.J.; et al. Diagnosis and treatment of vascular graft and endograft infections: A structured clinical approach. *Int. J. Infect. Dis.* **2023**, *126*, 22–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Braams, L.; Vlaspolder, G.; Boiten, K.; Salomon, E.; Winter, R.; Saleem, B.; Wouthuyzen-Bakker, M.; van Oosten, M. Sonication of Vascular Grafts and Endografts to Diagnose Vascular Graft Infection: A Head-To-Head Comparison with Conventional Culture and Its Clinical Impact. *Microbiol. Spectr.* **2023**, *11*, e0372222. [[CrossRef](#)]
39. Sixt, T.; Aho, S.; Chavanet, P.; Moretto, F.; Denes, E.; Mahy, S.; Blot, M.; Catherine, F.X.; Steinmetz, E.; Piroth, L. Long-term Prognosis Following Vascular Graft Infection: A 10-Year Cohort Study. *Open Forum Infect. Dis.* **2022**, *9*, ofac054. [[CrossRef](#)]
40. Morris, G.E.; Friend, P.J.; Vassallo, D.J.; Farrington, M.; Leapman, S.; Quick, C.R. Antibiotic irrigation and conservative surgery for major aortic graft infection. *J. Vasc. Surg.* **1994**, *20*, 88–95. [[CrossRef](#)]
41. Allen, N.; Adam, M.; O'Regan, G.; Seery, A.; McNally, C.; McConkey, S.; Brown, A.; de Barra, E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for aortic vascular graft infection; a five-year retrospective evaluation. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. von Allmen, R.S.; Weiss, S.; Tevaearai, H.T.; Kuemmerli, C.; Tinner, C.; Carrel, T.P.; Schmidli, J.; Dick, F. Completeness of Follow-Up Determines Validity of Study Findings: Results of a Prospective Repeated Measures Cohort Study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0140817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6.5.2 Handgenähtes bovines Perikard zur Behandlung vom Aortenprotheseninfekt

Autoren:

S. Weiss, M. H. Mallorqui, M. Czerny, T. Walter, G. Biro, **I. Puttini**, V. Almasi-Sperling, W. Lang, J. Schmidli, T. R. Wyss

Titel:

**Physician Made Bovine Pericardial Tube Grafts in Aortic Infection:
A European Multicentre Study**

im

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery

Februar 2024

Bandnummer 67
6. Ausgabe
Seite 997 – 1005

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2024.02.004>

Physician Made Bovine Pericardial Tube Grafts in Aortic Infection: A European Multicentre Study

Salome Weiss^a, Maria Hugas Mallorqui^a, Martin Czerny^{b,c}, Tim Walter^{b,c}, Gabor Biro^d, Ilaria Puttini^d, Veronika Almasi-Sperling^e, Werner Lang^e, Jürg Schmidli^a, Thomas R. Wyss^{a,f,*}

^a Department of Vascular Surgery, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

^b Clinic of Cardiovascular Surgery, University Heart Centre Freiburg – Bad Krozingen, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

^c Faculty of Medicine, Albert Ludwig's University of Freiburg, Freiburg, Germany

^d Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany

^e Department of Vascular Surgery, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

^f Department of Vascular Surgery, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland

WHAT THIS PAPER ADDS

This paper adds multicentre and longer term evidence for the use of physician made bovine pericardial tube grafts in aortic infection, demonstrating low re-infection and graft complication rates in a cohort of 168 patients with native and graft infections of all aortic segments.

Objective: This study examines outcome and durability of physician made bovine pericardial tube grafts in aortic infections in all anatomical locations.

Methods: This was a retrospective and prospective international multicentre study. Peri-operative and long term outcomes of patients undergoing *in situ* aortic reconstruction for native or graft infections with physician made bovine pericardial tube grafts between January 2008 and December 2020 in four European tertiary referral centres were analysed. The primary endpoint was recurrent aortic infection. Secondary endpoints were persistent infection, aortic re-operation for infection, graft related complications, and death.

Results: One hundred and sixty eight patients (77% male, mean age 67 ± 11 years) were identified: 38 (23%) with native and 130 (77%) with aortic graft infection. The thirty day mortality rate was 15% ($n = 26$) overall, 11% ($n = 4$), and 17% ($n = 22$) for native and aortic graft infections, respectively ($p = .45$). Median follow up was 26 months (interquartile range [IQR] 10, 51). Estimated survival at one, two, three, and five years was 64%, 60%, 57%, and 50%, and significantly better for native (81%, 77%, 77%, and 69%) than for graft infections (58%, 55%, 51%, and 44%; $p = .011$). Nine patients (5.3%) had persistent infection and 10 patients (6%) had aortic re-infection after a median of 10 months (IQR 5, 22), resulting in an estimated freedom from re-infection at one, two, three, and five years of 94%, 92%, 90%, and 86%. Estimated freedom from graft complications at one, two, three, and five years was 91%, 89%, 87%, and 87%.

Conclusion: This multicentre study demonstrates low re-infection rates when using physician made bovine pericardial tube grafts, comparable to those of other biological grafts. The rate of graft complications, mainly anastomotic aneurysms and stenoses, was low, while graft degeneration was absent. Physician made bovine pericardial tube grafts are an excellent tool for *in situ* reconstruction in the setting of native aortic infection or aortic graft infection.

Keywords: Infective native aortic aneurysm (INAA), *In situ* reconstruction, Mycotic aneurysm, Pericardial tube grafts, Vascular (endo-) graft infection (VGEI)

Article history: Received 31 August 2023, Accepted 6 February 2024, Available online 8 February 2024

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Vascular Surgery. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

INTRODUCTION

Infection of the native aorta and aortic grafts is a relatively rare but potentially life threatening pathology. When

diagnosed or suspected, transfer of the patient to a specialised, multidisciplinary centre is recommended.¹ Conservative treatment is reserved for patients unfit for surgery, as it is not curative and is associated with excessive mortality.^{1,2} The current consensus on definitive treatment involves complete surgical removal of the infected aortic tissue or aortic graft, extensive local debridement, and *in situ* aortic reconstruction, combined with adequate antimicrobial treatment.¹ Nevertheless, early death remains common due to the severity of the disease, the invasiveness

* Corresponding author. Department of Vascular Surgery, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland.

E-mail address: thomas.wyss@ksw.ch (Thomas R. Wyss).

1078-5884/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Vascular Surgery. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2024.02.004>

and complexity of the procedure, and complications like sepsis and consecutive multi-organ failure.

For *in situ* aortic reconstruction, current guidelines recommend biological materials such as autologous veins for abdominal graft infections and cryopreserved allografts for thoracic graft infections as the first choice of graft material to avoid the implantation of synthetic grafts into an infected field.^{1,3,4} As alternative biological grafts, the use of xenopericardial grafts has emerged during the past decade and several centres have reported promising results.^{5–7} These grafts are physician made (on a back table) using a bovine pericardial patch and offer multiple benefits such as off the shelf availability, easy handling, and the possibility to be customised to individual anatomy. They have demonstrated freedom from re-infection of up to 100% while other early and late graft related complication rates were low.^{5–8} However, the evidence supporting the use of these grafts is limited by the small sample size, short follow up, and the single centre and retrospective nature of the available studies. Concerns regarding graft durability have been raised. The aim of this European multicentre study was to provide more and much needed outcome data for the use of physician made bovine pericardial tube grafts for *in situ* aortic reconstruction in native aortic and aortic graft infection.

MATERIALS AND METHODS

The study was initiated in 2016 by the Department of Vascular Surgery at Bern University Hospital. The local ethics committee approved the study (project number 2016-00178). Four European centres contributed patient data — one centre in Switzerland (Bern) and three centres in Germany (Erlangen, Freiburg, and Munich). Some of these data may already have been published in single centre reports of the respective centres, but with shorter follow up.^{5–7,9}

All patients who underwent *in situ* aortic reconstruction using physician constructed bovine pericardial grafts for native or aortic graft infection from 2008 to 2020 were included. No other grafts were used for aortic infections during this period. Aortic reconstruction was defined as at least one aortic anastomosis. Data were collected retrospectively from 2008 to 2016 and prospectively from 2017 to 2020. The data were manually extracted from medical records by each centre and entered into a REDCap (Research Electronic Data Capture) database, hosted at the Clinical Trials Unit of the Faculty of Medicine at the University of Bern, Switzerland. The study team at the centre in Switzerland examined all submitted data for completeness and plausibility and queried each centre if necessary.

The primary endpoint of the study was recurrent aortic (pericardial graft) infection. Secondary endpoints were persistent infection, aortic re-operation for infection, graft related complications (aneurysm, pseudoaneurysm formation, and graft stenosis or /occlusion) as well as peri-operative and long term mortality.

Diagnosis

The diagnosis of native aortic or graft infection relied on the evaluation of clinical presentation, microbiological (blood

cultures, pre-operative or intra-operative specimens), laboratory (C reactive protein, white blood cell count), and radiological findings. In those with aortic graft infection, the MAGIC criteria had to be met for study inclusion.¹⁰ Due to the lack of diagnostic criteria for native aortic infections at the time of the study, the diagnosis relied on the assessment of the specialists at the treating centre.

Surgical treatment

The surgical access and the use of adjuncts such as cardiopulmonary bypass, left heart bypass, hypothermia, circulatory arrest, passive aortovisceral shunting, or selective renal and visceral perfusion was performed according to the standard practice for open aortic interventions at each centre. For graft infections, the treatment strategy was complete removal of all prosthetic graft material whenever possible. In selected cases, where complete graft removal was not deemed feasible, macroscopically non-infected, well incorporated graft material was left *in situ* at the discretion of the surgeon. For both native and aortic graft infection, radical local debridement was performed. Multiple biopsies of the explanted graft material and or the aorta as well as the surrounding tissues were taken for microbiological and histopathological examination.

In situ reconstruction was performed with a pericardial graft, physician made during surgery using a bovine pericardial patch. The standard patch was the Supple Peri-Guard Patch (Synovis Life Technologies, St. Paul, MN, USA). The width of the patch needed was determined by multiplying the desired tube diameter by π and adding 2 – 3 mm for the suture line. A non-absorbable 3-0 or 4-0 polypropylene running suture (no stapler) was used to construct the pericardial patch into a tube. For longer segments, two tubes were sewn together. If needed, tapered or bifurcated grafts were constructed in the same manner (Fig. 1). From experience, the time required to suture the graft was negligible (approximately 10 minutes for a tube graft, 20 – 30 minutes for a bifurcated graft), especially when done during induction of anaesthesia or when working in two teams.

In some thoraco-abdominal infections, branches to the renovisceral arteries were also reconstructed using pericardial tubes. Alternatively, additional graft materials were used at the discretion of the surgeon for the renovisceral branches as well as in some cases for extension to the iliofemoral vessels. Separation of the new graft from the surrounding organs was achieved by pedicled omentoplasty in the abdominal area when possible. Adjunctive procedures, usually for the treatment of fistulae, were performed as needed.

Antimicrobial therapy

Antimicrobial therapy was administered after infectious disease consultation and adapted according to pre-operative blood cultures and the cultures of pre- or intra-operative specimens. In the presence of an enteric, bronchial, or oesophageal fistula, early antifungal treatment

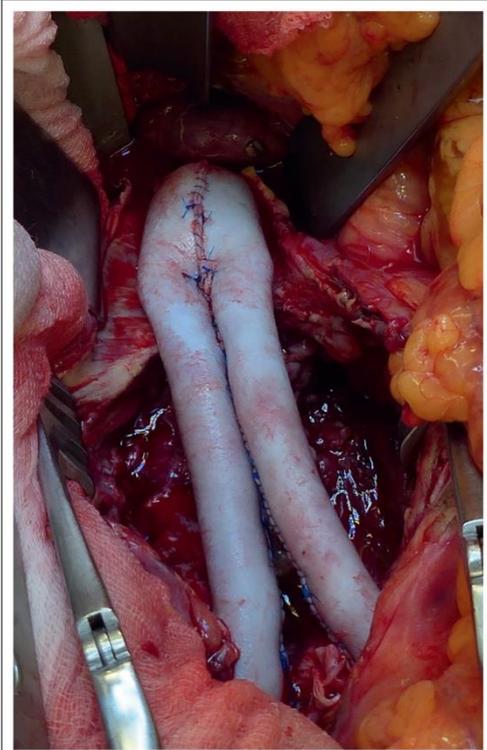


Figure 1. Example of a physician constructed bovine pericardial graft, here as a bifurcated graft for an aorto-iliac *in situ* reconstruction.

was established. The minimum post-operative duration of antimicrobial therapy was six weeks, but often longer, as determined on an individual basis.

Follow up

Follow up was performed according to centre specific practice. At each available follow up, imaging modality (computed tomography [CT], magnet resonance imaging [MRI], ^{18}F -fludeoxyglucose positron emission CT [PET-CT], or ultrasonography) and laboratory parameters were documented. Assessment for persistent or recurrent infection, aortic re-operation for infection, (pseudo-) aneurysm formation (defined as $\geq 50\%$ diameter increase) and graft occlusion or stenosis (defined as $\geq 50\%$ lumen reduction) was performed based on imaging, laboratory, and clinical presentation. An infection was considered persistent in patients without full infection control after pericardial graft replacement as judged by the treating physicians. Recurrent infection was defined as the resurgence of an infectious process after the infection had been considered controlled

and at least 30 days after pericardial graft replacement, even if still under antibiotic therapy.

Data analysis and statistics

Continuous data were presented as mean values \pm standard deviation, or median values and interquartile range (IQR) where appropriate. Categorical variables were presented as absolute numbers and percentages. Differences between native aortic infections and aortic graft infections were analysed using the Student's *t* test (continuous variables) or Fisher's exact test (categorical variables). Time to event data were analysed using the Kaplan–Meier method, using the log rank test for differences between groups. Statistical analyses were performed using Stata (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16; College Station, TX, US) and R-Studio (RStudio Inc., Boston, MA, USA).

RESULTS

One hundred and sixty eight patients (77% male, mean age 67 ± 11 years) underwent *in situ* aortic reconstruction using a physician made bovine pericardial graft for aortic infection (Bern University Hospital $n = 67$; Heart Centre Freiburg University $n = 47$; Technical University Munich $n = 46$; University Hospital Erlangen $n = 8$; 77 patients between 2008 and 2016 and 91 between 2017 and 2020). Thirty eight (23%) had native aortic infection and 130 (77%) aortic graft infection. Comorbidities and risk factors are summarised in Table 1. Of those with graft infection, 42 (32%) had previous endovascular and 80 (62%) had previous open surgery, while eight (6.2%) had previously had both, open and endovascular procedures, of the affected aortic segment. The mean interval from previous surgery to pericardial graft implantation was 46 ± 60 months.

Patient presentation and diagnosis

Only the percentage of patients with an American Society of Anesthesiologists (ASA) class ≥ 4 and those with pain at presentation differed significantly between the native aortic and graft infection groups (Table 1). CT angiography was the most common imaging modality at diagnosis and available in 92% of patients pre-operatively. PET-CT and MRI were used as sole or additional imaging modality in 26% and 4.8%, respectively. PET-CT was more often used in graft infections than in native infections (32% vs. 7.9%, $p = .003$; Table 1).

Surgical details

Eighty four patients (50%) required urgent aortic replacement (within 24 hours). Treated aortic segments are listed in Table 2. In many patients, more than one segment was affected. Intra-operative rupture was found in 11 (6.5%) and a fistula to the bowel, oesophagus, or bronchi in 43 (26%). In those with aortic graft infection, complete synthetic graft removal was achieved in 119 (92%). Debridement was deemed complete in 148 (88%) of all patients (Table 2).

Table 1. Demographics, comorbidities, clinical presentation, and imaging of 168 patients treated with physician constructed bovine pericardial grafts due to native and graft infections of the aorta

Characteristic	All (n = 168)	Native aortic infections (n = 38)	Graft infections (n = 130)	p value
Age – y	67 ± 11	68 ± 11	67 ± 11	.93
Male	130 (77)	28 (74)	102 (78)	.52
Comorbidities				
Cerebrovascular disease	14 (8.3)	3 (7.9)	11 (8.5)	1.0
Coronary heart disease	65 (39)	16 (42)	49 (38)	.71
Pulmonary disease	41 (24)	9 (24)	32 (25)	1.0
Renal insufficiency, eGFR <60 mL/min	47 (28)	6 (16)	41 (32)	.070
Peripheral artery disease	55 (33)	10 (26)	45 (35)	.43
Diabetes mellitus	37 (22)	11 (29)	26 (20)	.27
Immunosuppression				
Steroid medication	6 (3.6)	2 (5.3)	4 (3.1)	.62
Other immunosuppressive medication	2 (1.2)	1 (2.6)	1 (0.8)	.40
Clinical presentation				
ASA class ≥ IV	91 (54)	31 (82)	60 (46)	<.001
Circulatory shock	21 (13)	6 (16)	15 (12)	.58
Lower limb ischaemia	13 (7.7)	1 (2.6)	12 (9.2)	.30
Pain	84 (50)	29 (76)	55 (42)	<.001
Fever	112 (67)	21 (55)	91 (70)	.12
Suspected focus of infection				
No	73 (43)	25 (66)	48 (37)	
Yes	95 (57)*	13 (34)*	82 (63)*	
Organ fistulation [†]	21 (12.5)	2 (5.3)	19 (15)	.17
Soft tissue infection	17 (10)	1 (2.6)	16 (12)	.12
Endocarditis	13 (7.7)	0 (0)	13 (10)	.040
Intravascular catheter infection	5 (3.0)	3 (7.9)	2 (1.5)	.080
Septic arthritis or prosthetic joint infection	4 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.3)	1.0
Urinary tract infection	4 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.3)	1.0
Pneumonia	3 (1.8)	0 (0)	3 (2.3)	1.0
Gastroenteritis	3 (1.8)	1 (2.6)	2 (1.5)	.54
Other	28 (17)	5 (13)	23 (18)	.63
Laboratory				
C reactive protein – mg/L	80 (26, 152)	128 (30, 228)	80 (27, 144)	.12
White blood cell count – g/L	11 ± 5.7	11 ± 4.0	12 ± 6.1	.56
Imaging findings				
Air	46 (27)	0 (0)	46 (35)	<.001
Collection, abscess, or soft tissue mass	128 (76)	25 (66)	103 (79)	.13
Fistula	36 (21)	3 (7.9)	33 (25)	.024
Rupture	9 (5.4)	4 (11)	5 (3.8)	.12

Data are presented as n (%), median (interquartile range), or mean ± standard deviation. ASA = American Society of Anaesthesiologists classification; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

* Three patients had two documented suspected foci of infection each: one with native and two with aortic graft infection, therefore, the numbers below add up to more than 95.

[†] Aortopulmonary or bronchial, aorto-oesophageal, aorto-enteric fistulation.

Microbiology

Pre-operative blood cultures were positive in 65 (39%) patients. Fifty two (31%) had other positive pre-operative cultures, such as cultures from percutaneous drainage of a perigraft collection. Intra-operatively acquired microbiological samples were positive in 133 (79%) and the most common pathogens were from the *Staphylococcus* species (Table 3).

Peri-operative outcomes

The median length of hospital stay was 22 days (IQR 14, 40): 14 days (IQR 10, 22) for native and 27 (IQR 17, 45) for graft infections ($p < .001$). The thirty day mortality rate was 15% ($n = 26$) overall, and 11% ($n = 4$) and 17% ($n = 22$) for native and aortic graft infections, respectively ($p = .45$).

Thirteen patients died post-operatively due to multi-organ failure as a result of the infection and/or the procedure. One patient died intra-operatively due to fulminant sepsis after prolonged but unsuccessful resuscitation. Three patients died due to cerebral, three due to cardiac, three due to respiratory, and one due to bleeding complications. In two patients, the cause of their sudden post-operative death remained unclear. Non-fatal peri-operative complications are listed in Table 4.

Follow up

Median duration of antibiotic therapy was 12 weeks (IQR 6, 15) with no significant difference between those with native and those with aortic graft infection (Table 4). During follow

Table 2. Surgical details of 168 bovine pericardial tube graft aortic implantations

Characteristic	All (n = 168)	Native aortic infections (n = 38)	Graft infections (n = 130)	p value
Urgent surgery, < 24 h	84 (50)	28 (74)	56 (43)	.001
<i>Location of surgery*</i>				
Ascending aorta	27 (16)	1 (2.6)	26 (20)	.010
Aortic arch	12 (7.1)	1 (2.6)	11 (8.5)	.30
Descending aorta	36 (21)	8 (21)	28 (22)	1.0
Paravisceral or pararenal aorta	42 (25)	17 (45)	25 (19)	.003
Infrarenal aorta	109 (65)	27 (71)	82 (63)	.44
Iliac	44 (26)	4 (11)	40 (31)	.012
Complete synthetic graft removal			119 (92)	
Complete debridement	148 (88)	36 (95)	112 (86)	.25
Omental wrapping	33 (20)	12 (32)	21 (16)	.060
<i>Additional graft material</i>				
Vein	4 (2.4)	2 (5.3)	2 (1.5)	.22
Homograft	3 (1.8)	0 (0)	3 (2.3)	1.0
Biograft (e.g., Omniflow)	8 (4.8)	0 (0)	8 (6.2)	.20
<i>Intra-operative findings</i>				
Collection, abscess, or soft tissue mass	132 (79)	24 (63)	108 (83)	.013
Fistula	43 (26)	5 (13)	38 (29)	.060
False or anastomotic aneurysm	37 (22)	19 (50)	18 (14)	<.001
Rupture	11 (6.5)	4 (11)	7 (5.4)	.27
Other, e.g., infected soft tissue, gross contamination	18 (11)	7 (18)	11 (8.5)	.13

Data are presented as n (%).

* In many patients, more than one segment was affected.

up (> 30 days after surgery), 44 patients (five with native and 39 with graft infections) died after a median of eight months (IQR 3, 6). For the remaining patients, the median follow up was 26 months (IQR 10, 51). Estimated survival at one, two, three, and five years was 64%, 60%, 57%, and 50%, and significantly better for those with native (81%, 77%, 77%, and 69%) than for graft infections (58%, 55%,

51%, and 44%; $p = .011$; Fig. 2). Eight deaths were related to persistent ($n = 5$) or recurrent ($n = 3$) aortic infection and occurred after a median of five months (IQR 1, 9), all in patients who initially had graft infections. One death was aortic or graft related, due to a ruptured anastomotic aneurysm and one death was due to aortic rupture unrelated to the graft or the infection (thoracic rupture after

Table 3. Microbiology of 168 patients treated with physician constructed bovine pericardial grafts due to native and graft infections of the aorta

Characteristic	All (n = 168)	Native aortic infections (n = 38)	Graft infections (n = 130)	p value
No microbe identified	15 (8.9)	6 (16)	9 (6.9)	.17
<i>Pre-operative blood cultures</i>				
Not available	30 (18)	7 (18)	23 (18)	
Positive	65 (39)	19 (50)	46 (35)	.20
<i>Pre-operative other cultures, e.g., percutaneous biopsy</i>				
Not available	105 (63)	28 (74)	77 (59)	
Positive	52 (31)	8 (21)	44 (34)	.29
<i>Intra-operative cultures</i>				
Positive	133 (79)	27 (71)	106 (82)	.24
<i>Identified microbes, all cultures*</i>				
<i>Staphylococcus</i>	59 (35)	17 (45)	42 (32)	.20
<i>Streptococcus</i>	32 (19)	5 (13)	27 (21)	.40
<i>Enterococcus</i>	32 (19)	1 (2.6)	31 (24)	.002
<i>Escherichia coli</i>	21 (12)	2 (5.3)	19 (15)	.20
<i>Klebsiella</i>	11 (6.5)	0 (0)	11 (8.5)	.07
<i>Pseudomonas</i>	6 (3.6)	0 (0)	6 (4.6)	.30
<i>Salmonella</i>	8 (4.8)	4 (11)	4 (3.1)	.08
Fungus	37 (22)	3 (7.9)	34 (26)	.02
Other	55 (33)	6 (16)	49 (38)	.01

Data are presented as n (%).

* Or polymerase chain reaction analysis in case of negative cultures.

Table 4. Post-operative outcomes of 168 patients treated with physician constructed bovine pericardial grafts due to native and graft infections of the aorta

Characteristic	All (n = 168)	Native aortic infections (n = 38)	Graft infections (n = 130)	p value
30 d death	26 (15)	4 (11)	22 (17)	.45
Length of hospital stay – d	22 (15, 41)	15 (11, 22)	28 (19, 45)	<.001
Peri-operative complications				
Stroke	9 (5.4)	1 (2.6)	8 (6.2)	.69
Permanent paraparesis or paraplegia	4 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.3)	1.0
Other neurological	7 (4.2)	1 (2.6)	6 (4.6)	1.0
Cardiac	13 (7.7)	4 (11)	9 (6.9)	.49
Respiratory	18 (11)	1 (2.6)	17 (13)	.080
Pulmonary embolism	4 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.3)	1.0
Gastrointestinal	24 (14)	6 (16)	18 (14)	.79
Acute kidney injury, > 1.5 fold increase of serum creatinine	30 (18)	9 (24)	21 (16)	.34
Urinary tract	4 (2.4)	0 (0)	4 (3.1)	.58
Intravenous catheter infection	3 (1.8)	1 (2.6)	2 (1.5)	.54
Revision for bleeding	7 (4.2)	1 (2.6)	6 (4.6)	1.0
Wound revision	29 (17)	4 (11)	25 (19)	.33
Other	26 (15)	5 (13)	21 (16)	.80
Duration of post-operative antimicrobial therapy – w	12.3 (6.4, 14.9)	12.6 (9.6, 16.3)	12.1 (6, 14)	.35

Data are presented as n (%), or median (interquartile range).

successful treatment of an infrarenal graft infection). Other causes of death during follow up were cardiac ($n = 5$), pulmonary ($n = 3$) or cerebral disease ($n = 2$), cancer ($n = 3$), and other ($n = 6$). In 15 patients, cause of death remained unknown.

Persistent and recurrent infection

Nine patients (5.3%) were deemed to have persistent infection after pericardial graft reconstruction. All were patients who initially had aortic graft infection, five of them with an enteric fistula and one with faecal peritonitis due to colonic perforation. Complete prosthetic graft removal had not been feasible in one patient but had been performed in the other eight.

Ten patients (6%) had aortic (pericardial graft) re-infection after a median of 10 months (IQR 5, 22); of those, nine were patients who initially had aortic graft infection (one with an enteric fistula) and one had native aortic infection with an enteric fistula. All but one patient with graft infection had undergone complete graft prosthetic graft removal. Nine re-infections were located in the abdominal aorta and one in the ascending aorta. Six of the 10 patients were still on antimicrobial therapy when re-infection was diagnosed. Eight patients underwent aortic re-operation while one refused re-operation and one was deemed inoperable. Estimated freedom from recurrent aortic infection at one, two, three, and five years was 94%, 92%, 90%, and 86% (Fig. 3).

Graft complications

Eight anastomotic aneurysms (4.8%) occurred after a median of nine months (IQR 7, 28). Three were associated with persistent or recurrent aortic infection. All others were treated by stent graft implantation. In one patient with

anastomotic aneurysm, rupture occurred, resulting in the abovementioned graft related death of the patient.

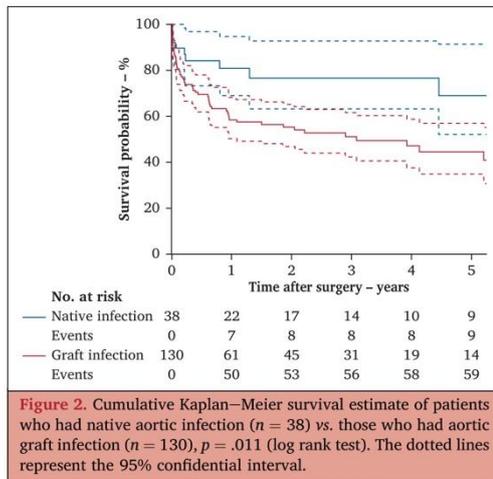
Occlusive graft complications occurred in seven patients after a median of 11 months (IQR 2, 12). Two patients (1.2%) suffered occlusion of an iliac limb of a bifurcated abdominal graft, treated by crossover bypass in one patient and conservatively in another. Five patients (3%) had anastomotic stenoses of the pericardial to native vessel anastomosis. Three were located at iliac level and two at visceral level, where an additional small calibre pericardial branch had been used for revascularisation of the renal or visceral arteries. Three of the anastomotic stenoses were treated by stent implantation and two were treated conservatively, as both patients were asymptomatic.

Estimated freedom from graft complications (anastomotic aneurysm, graft limb occlusion, or anastomotic stenosis) at one, two, three, and five years was 91%, 89%, 87%, and 87% (Fig. 4). No aneurysmal or stenotic graft degeneration occurred unrelated to an anastomosis.

DISCUSSION

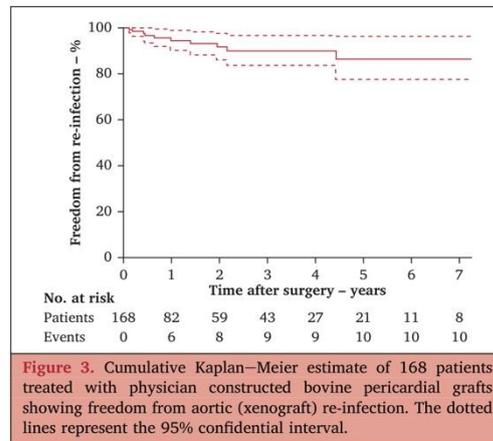
In this combined retrospective and prospective multicentre study, data of 168 patients from four specialised European centres over a 13 year period have been analysed. In this cohort, including patients with native or graft infections from the aortic root to bifurcation, a 30 day mortality of 15% and an estimated five year mortality of 50% was noted. The aortic (pericardial graft) re-infection rate was 6%, resulting in a high freedom from re-infection rate. Graft complications, mainly anastomotic aneurysm and anastomotic stenosis were rare.

It should be kept in mind that aortic infection is a life threatening pathology *per se*. The severity of this condition combined with the surgical trauma necessary to achieve



complete graft removal and or debridement result in a high peri-operative mortality rate that is not related to the graft material used for reconstruction.¹¹ Patients were included with infections of all aortic segments, including the thoracic and thoraco-abdominal aorta, where open surgery is inherently considered high risk, even in the elective, non-infected setting. Previous single centre studies with similar (anatomically mixed) patient cohorts found in hospital mortality rates of 32% and 25%,^{8,12} or a 30 day mortality rate of 17%, respectively,¹³ comparable to the 30 day mortality rate of 15%. As for long term mortality, comparable data are lacking, owing to the short follow up in available studies.

Although a trend for lower peri-operative mortality in native aortic infections compared with graft infections has been reported,⁵ a significant difference at 30 days was not observed. During follow up, however, better survival was observed for those with native than graft infections. The treatment of patients with graft infections may be expected to be more complex than the treatment of native aortic infections. Although extensive atherosclerosis may be a risk factor for native aortic infections,¹⁴ it is almost always present in patients with graft infections, in whom the primary graft was implanted for either occlusive or dilating arteriopathy. In these patients, pericardial graft reconstruction is either redo surgery (after primary open surgery) or associated with often complex endograft explantation¹⁵ in patients who may initially not have been considered good candidates for open surgery. Nevertheless, no significant differences were found between native and aortic graft infections regarding age and comorbidities. Interestingly, more patients with native aortic infection were deemed ASA class IV or higher ($p < .001$) and 16% of them presented in circulatory shock, possibly representing a relatively sick cohort of native infections and perhaps explaining the similar peri-operative mortality when compared with

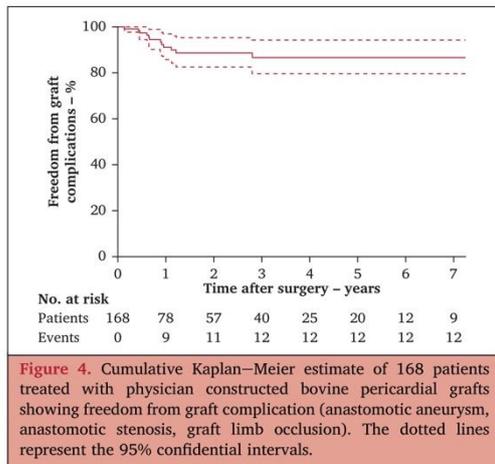


graft infections. In the longer term, persistence and recurrence of aortic infection probably plays the most important role with regard to the differences in mortality between the groups. Among 39 deaths of graft infection patients during follow up, eight (21%) were related to persistent or recurrent aortic infection, whereas no late deaths among those with native aortic infections were attributed to aortic (re-) infection.

Persistent and recurrent infection

There is currently no established definition of when an aortic infection should be considered cured and the differentiation between persistent and recurrent infection may be controversial.¹⁶ As the primary aim of this study was to evaluate the performance of the bovine pericardial graft, persistent and recurrent infection were reported separately. The classification into persistent or recurrent infection was difficult, especially since six of 10 patients were still on antibiotic therapy when re-infection was reported. Therefore, some of the re-infections in this cohort may have been persistent infections. Again, this is difficult to prove as repeated aortic tissue sampling (comparable to repeated blood cultures in bacteraemia) is not feasible in aortic infection. Persistent infection is not a graft failure but may rather reflect the extent of the infection, the virulence of the causative pathogen, and the completeness of intra-operative debridement, independently of the graft material used for reconstruction. However, defined criteria for persistent and recurrent infection after surgical treatment of native aortic and graft infection would improve reporting and should be established in the future.

While previous series reported optimistically low re-infection rates of 0 – 2%,^{5,6,8,12,17,18} this study found a re-infection rate of 6% (excluding persistent infections). This is comparable to the re-infection rates of autologous veins of 4 – 5%^{19,20} and cryopreserved allografts of 4 – 6%^{21,22} in abdominal aortic infections. For a recently developed



polyester graft coated with silver acetate and triclosan, a one year re-infection rate of 2.8% has been reported.²³ Another study examining the performance of a pre-fabricated bovine pericardial graft, the No-React non-valved conduit (Biointegral Surgical Inc., Mississauga, ON, Canada), reported a one year re-infection rate of 9%.²⁴ The extent and virulence of the initial infection (including the presence of a fistula), and the completeness of debridement probably also play a role in the development of re-infection. This again illustrates the difficulties distinguishing between persistent and recurrent infection. Although it is believed the choice of graft material for aortic reconstruction is relevant to prevent re-infection, other factors may be just as important. This includes an experienced multidisciplinary team, aggressive intra-operative debridement (balanced against the condition of the patient), the treatment of fistulas, the separation of the pericardial graft from surrounding organs, and the adequate type and duration of the antimicrobial therapy.

Graft complications

Graft complications are a well known issue for biological grafts, in particular for cryopreserved allografts. In a meta-analysis of cryopreserved allograft reconstruction in aortoiliac infections, anastomotic or allograft disruption was found in 5.9%, aneurysmal degeneration in 5.0%, anastomotic pseudoaneurysm in 3.1%, and thrombotic or stenotic complications in 12.2%.⁴ For autologous veins in abdominal aortic infections, Heinola *et al.* found a graft occlusion rate of 3.6% and a graft rupture rate of 5%.³ In the present study, besides two graft limb occlusions (1.2%), all graft complications were anastomotic aneurysms (4.8%) or stenoses (3%). Knowing this, outcomes may be further improved. This may include consequent reinforcement of the anastomoses with an additional bovine pericardial strip to prevent anastomotic aneurysms. As all anastomotic

stenoses occurred either at the iliac or renovisceral level, narrowing sutures must be avoided when performing these anastomoses. It remains unclear, whether the pericardial graft should be used for small calibre vessels such as the renovisceral arteries. In addition, regular follow up is mandatory in order to detect graft complications. Except for infection associated findings, anastomotic aneurysms or stenoses are easily treatable by endovascular means and fatal events, as it occurred in one patient (anastomotic aneurysm rupture), may be prevented. However, the impact of the radial force of an endovascular graft on the physician constructed pericardial tube graft has not been studied.

Limitations

The inclusion of a heterogeneous patient cohort with regard to anatomical localisation and pathology is a limitation of this study. As outlined, native and graft infections are two different entities with specific outcomes. However, since the aim was to evaluate the performance of the graft material, it is reasonable to include both pathologies as well as all aortic segments. Data for patients having conservative treatment or in whom alternative graft materials were used, were not available for comparison. Although the same surgical concept was used at all centres, treatment of aortic infection remains individual as well as surgeon and centre dependent. This includes antimicrobial regimen and follow up protocols. After some point, imaging studies were no longer routinely performed which seems justifiable in uneventful courses and to limit radiation exposure. Autopsies of deaths during follow up were not systematically performed and in a number of patients, the cause of death remained unknown.

It should be emphasised that the pericardial patch used in this study was the Synovis Supple Peri-Guard and that results cannot be generalised to other commercially available pericardial patches or prefabricated bovine pericardial grafts. Variations in the tissue processing and sterilisation may impact biocompatibility, mechanical strength, and durability of the pericardial patch. Results of a currently available prefabricated graft were recently published with a one year re-infection and occlusion rate of 9% and 6%, respectively.²⁴ However, a similar graft has previously been used in cardiac surgery as an aortic valve conduit with a relatively high rate of re-operations in the midterm.²⁵

Conclusion

Physician made bovine pericardial grafts offer many advantages over other biological grafts like allografts and autologous veins, such as availability, easy handling, customisation to the patient's anatomy, and avoidance of harvesting trauma. Evidence from this multicentre study supports the use of these grafts by demonstrating low re-infection and graft complication rates that compare well with those of other biological grafts. Graft degeneration was not observed. However, longer term surveillance remains necessary and should be the focus of future studies.

CONFLICT OF INTEREST

None.

FUNDING

This study was independently funded by a Bern University Hospital Research Grant and the Wolf & Christine Unterberg Foundation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Alan G. Haynes for the support in the statistical analysis.

REFERENCES

- Chakfe N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of vascular graft and endograft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:339–84.
- Kahlberg A, Grandi A, Loschi D, Vermassen F, Moreels N, Chakfe N, et al. A systematic review of infected descending thoracic aortic grafts and endografts. *J Vasc Surg* 2019;69:1941–51.
- Heinola I, Kantonen I, Jaroma M, Alback A, Vikatmaa P, Aho P, et al. 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;51:232–9.
- Antonopoulos CN, Papakonstantinou NA, Hardy D, Lyden SP. Editor's Choice – Cryopreserved allografts for arterial reconstruction after aorto-iliac infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:120–8.
- Weiss S, Tobler EL, von Tengg-Koblighk H, Makaloski V, Becker D, Carrel TP, et al. Self made xeno-pericardial aortic tubes to treat native and aortic graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:646–52.
- Kreibich M, Siepe M, Berger T, Pingpoh C, Puiu P, Morlock J, et al. Treatment of infectious aortic disease with bovine pericardial tube grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:155–61.
- Almasi-Sperling V, Heger D, Meyer A, Lang W, Rother U. Treatment of aortic and peripheral prosthetic graft infections with bovine pericardium. *J Vasc Surg* 2020;71:592–8.
- Keschenau PR, Gombert A, Barbati ME, Jalaie H, Kalder J, Jacobs MJ, et al. Xenogeneic materials for the surgical treatment of aortic infections. *J Thorac Dis* 2021;13:3021–32.
- Lutz B, Reeps C, Biro G, Knappich C, Zimmermann A, Eckstein HH. Bovine pericardium as new technical option for in situ reconstruction of aortic graft infection. *Ann Vasc Surg* 2017;41:118–26.
- Lyons OT, Baguneid M, Barwick TD, Bell RE, Foster N, Homer-Vanniasinkam S, et al. Diagnosis of aortic graft infection: a case definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:758–63.
- Schmidli J, Wyss TR. Self-made bovine pericardial tube grafts: maybe the best thing since sliced bread. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:162–3.
- Kubota H, Endo H, Noma M, Ishii H, Tsuchiya H, Yoshimoto A, et al. Xenopericardial roll graft replacement for infectious pseudoaneurysms and graft infections of the aorta. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:133.
- Belkorissat RA, Sadoul C, Bouziane Z, Saba C, Salomon C, Malikov S, et al. Tubular reconstruction with bovine pericardium xenografts to treat native aortic infections. *Ann Vasc Surg* 2020;64:27–32.
- Sorelius K, Wyss TR, Academic Research Consortium of Infective Native Aortic A, Adam D, Beck AW, Berard X, et al. Editor's Choice – Infective native aortic aneurysms: a Delphi consensus document on terminology, definition, classification, diagnosis, and reporting standards. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:323–9.
- Khalid W, Puges M, Stenson K, Cazanave C, Ducasse E, Caradu C, et al. Single centre experience with infected abdominal aortic endograft explantation. *J Vasc Surg* 2023;77:971–2.
- Sorelius K, Lyons OT. Present need to improve the diagnosis and outcome measures for aortic vascular graft and endograft infection: a call to action. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66:292–4.
- Czerny M, von Allmen R, Opfermann P, Sodeck G, Dick F, Stellmes A, et al. Self-made pericardial tube graft: a new surgical concept for treatment of graft infections after thoracic and abdominal aortic procedures. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1657–62.
- Anibueze C, Sankaran V, Sadat U, Tan K, Wilson YG, Brightwell RE, et al. Neo-aortic xenoprosthetic grafts for treatment of mycotic aneurysms and infected aortic grafts. *Ann Vasc Surg* 2017;44:419.
- Heinola I, Kantonen I, Mattila I, Alback A, Venermo M. Cryopreserved venous allografts in supra-inguinal reconstructions: a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:912–9.
- Ali AT, Modrall JG, Hocking J, Valentine RJ, Spencer H, Eidt JF, et al. Long-term results of the treatment of aortic graft infection by in situ replacement with femoral popliteal vein grafts. *J Vasc Surg* 2009;50:30–9.
- Weiss S, Bachofen B, Widmer MK, Makaloski V, Schmidli J, Wyss TR. Long-term results of cryopreserved allografts in aortoiliac graft infections. *J Vasc Surg* 2021;74:268–75.
- Ben Ahmed S, Louvancourt A, Daniel G, Combe P, Duprey A, Albertini JN, et al. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of abdominal aortic native or secondary graft infection. *J Vasc Surg* 2018;67:468–77.
- Caradu C, Jolivet B, Puges M, Cazanave C, Ducasse E, Berard X. Reconstruction of primary and secondary aortic infections with an antimicrobial graft. *J Vasc Surg* 2023;77:1226–37.
- Reinders Folmer EI, Verhofstad N, Zeebregts CJ, van Sambeek M, Saleem BR, VASC-REGAIN collaborators. Performance of the BioIntegral bovine pericardial graft in vascular infections: VASCular No-REact Graft Against Infection Study. *Ann Vasc Surg* 2023;95:116–24.
- Reineke DC, Kaya A, Heinisch PP, Oezdemir B, Winkler B, Huber C, et al. Long-term follow-up after implantation of the Shelhigh® No-React® complete biological aortic valved conduit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:98–104.