

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Aneurysmorafie s použitím exoprotézy

*Nová chirurgická metoda v léčbě aneurymatického
arterio-venózního dialyzačního zkratu*

MUDr. Slavomír Rokošný

2020

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: Chirurgická klinika FNKV a 3. LF UK

Školitel: doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MPH

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

Úvod: Výskyt aneurysmatu arterio-venózní fistule (AAVF) u hemodialyzovaných pacientů je 7–43 % a k operační léčbě by mělo být indikováno symptomatické AAVF. Doposud není shoda v tom, která z operačních technik je metodou volby a zda má snížení průtoku v AAVF pozitivní vliv na remodelaci srdce u vysoko-průtokového AAVF.

Cíle: (1) zavedení nové chirurgické techniky – aneurysmorafie s exoprotézou (AsE) a ověření její efektivity z hlediska průchodnosti a pooperačních komplikací; (2) analýza vlivu AsE na remodelaci srdce u vysoko-průtokového AAVF; (3) systematický přehled a metaanalýza chirurgických metod v léčbě AAVF s cílem najít neoptimálnější operační techniku.

Metodika: (1) retrospektivní analýza prospektivně získaných operačních a pooperačních parametrů, hodnocení průchodnosti Kaplan-Meierovou metodou, hodnocení včasných a pozdních komplikací; (2) retrospektivní analýza prospektivně získaných echokardiografických parametrů před a po AsE; (3) systematický přehled a metaanalýza (PRISMA doporučení) – registrovaná v systému PROSPERO (CRD42016029692).

Výsledky: (1) primární asistovaná průchodnost AsE je 80 % v 1 roce, infekční komplikace 4.5 % a recidiva AAVF 0%; (2) AsE vede k reverzibilní srdeční remodelaci jen u pacientů se zvýšeným srdečním indexem ($> 3.9 \text{ l/min/m}^2$); (3) 795 studií analyzováno, 13 studií splnilo inkluzní kritéria (597 pacientů), operační metoda ve všech 13 studiích byla aneurysmorafie (s/bez exoprotézy, provedená s/bez stapleru), primární průchodnost 82 % v 1 roce, pooperační komplikace 11 %, recidiva AAVF 3 %.

Závěr: Aneurysmorafie je metodou volby u symptomatického AAVF a předoperační hodnota kardiálního indexu $>3.9 \text{ l/min/m}^2$ predikuje pozitivní remodelaci srdce u pacientů po redukci vysoko-průtokového AAVF.

Klíčová slova: aneurysma, arterio-venózní fistula, aneurysmorafie.

Abstract

Introduction: Haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm (AAVF) prevalence varies between 7–43%. When they are symptomatic, they should be referred for treatment. It is unclear which is the optimal surgical treatment and if fistula flow reduction is beneficial for heart remodeling in patients with high-flow AAVF.

Aims: (1) introduction of a new surgical technique – aneurysmorrhaphy using exoprothesis (AuE) and evaluation of its patency and complication rates. (2) analysis of flow reduction impact on heart remodeling in high-flow AAVF. (3) systematic review and meta-analysis of various surgical techniques to identify the best treatment option of haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm.

Methods: (1) retrospective analysis with prospectively collected surgical and postoperative data, patency evaluation using Kaplan – Meier curve, early and late complication rates analysis (2) retrospective analysis prospectively collected echocardiographic parameters before and after surgery. (3) systematic review and meta-analysis following the PRISMA guidelines - registered in the international prospective register of prospective reviews PROSPERO (registration number: CRD42016029692).

Results: (1) primary assisted patency rate at 12 months was 80%, infection rate was 4.5 % and AAVF recurrence rate was 0%. (2) AuE leads to reversal cardiac remodeling but only in patients with elevated cardiac index (> 3.9 l/min/m²). (3) 795 studies were identified, 13 studies meet inclusion criteria (597 patients), aneurysmorrhaphy was only used method in all 13 studies (with/without exoprothesis, with/without stapler, without exoprothesis and stapler), primary patency rate at 12 months was 82%, complication rate 11 % and aneurysm recurrence rate 3 %.

Conclusion: Aneurysmorrhaphy is the first line choice method for symptomatic AAVF treatment and elevated cardiac index >3.9 l/min/m² predicts positive cardiac remodeling after flow reduction in patients with high-flow fistula.

Key words: aneurysm, arterio-venous fistula, aneurysmorrhaphy.

Obsah

1. Úvod	1
2. Hypotézy a cíle práce	1
2.1 Hypotézy práce	1
2.2 Cíle práce	2
3. Materiál a metodika	2
3.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF	2
3.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu	5
3.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF	5
4. Výsledky	6
4.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF	6
4.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu	7
4.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF	9
5. Diskuse	10
6. Závěry	14
7. Použitá literatura	15
8. Seznam publikací doktoranda	17

1. Úvod

U pacientů s konečným selháním funkce ledvin, kteří byli indikováni k hemodialyzační terapii, je nezbytný dlouhodobě funkční cévní přístup. Metodou volby je vytvoření nativní arterio-venózní fistule (AVF), která může být zatížená celou řadou komplikací. Jednou z nich je vznik aneurysmatu arterio-venózní fistule (AAVF), které potencionálně komplikuje funkčnost cévního přístupu a v případě ruptury ohrožuje pacienta na životě. Další, neméně závažnou komplikací, je vysoký průtok v aneurysmaticky změněném cévním přístupu a jeho konsekvence na kardiovaskulární systém.

I když je AAVF závažným medicínským problémem, jeho řešení je dle dostupných literárních zdrojů věnována relativně malá pozornost. V době zahájení této práce, v roce 2007, bylo publikováno několik terapeutických metod zachovávajících funkci AVF. Tyto práce byly provedené na menších souborech pacientů a se značnou heterogenitou publikovaných výsledků. Do současné doby navíc neexistuje jasné doporučení mezinárodních společností v otázce terapie aneurysma cévního přístupu.

Tato disertační práce obsahuje tři části a předkládá výsledky práce od roku 2007, kdy jsme se s mým školitelem začali problematice aneurysmatu cévního přístupu systematicky věnovat.

První část předkládané práce je věnovaná zavedení nové chirurgické techniky – aneurysmorafie s použitím exoprotézy – do klinické praxe. Nezbytnou součástí zavedení nové metody bylo navržení a výroba nového chirurgického nástroje, který tento výkon ulehčuje. Tato část – věnovaná samotnému výkonu, hodnotí bezpečnost a efektivitu navržené techniky, a to zejména v kontextu dlouhodobé průchodnosti upravené AVF a komplikací spojených s výkonem.

Druhá část je věnovaná problematice vysoko-průtokové aneurysmaticky změněné AVF. Zaměřuje se na hodnocení remodelace srdce po úspěšném snížení průtoku v cévním přístupu a výsledky této části objasňují indikační kritéria terapie pacientů s vysoko-průtokovým zkratem.

Vzhledem k tomu, že doposud neexistují jasná mezinárodní doporučení, jak a kdy AAVF indikovat k terapii, v poslední části předkládané práce byl proveden systematický přehled a metaanalýza dostupných literárních dat. Jejich závěry doplňují mezeru v mezinárodních doporučeních a navrhují adekvátní terapii AAVF.

Předkládaná disertační práce shrnuje jak výsledky našich klinických zkušeností za období 13 let, tak dostupná literární data od roku 1973, a mohla by částečně přispět k objasnění problematiky aneurysmatu nativní arterio-venózní fistule.

2. Hypotézy a cíle práce

2.1 Hypotézy práce

1. Aneurysmorafie s použitím exoprotézy jako nová léčebná modalita v terapii aneurysmatu AVF je efektivní a bezpečná metoda s dobrými krátkodobými i dlouhodobými výsledky, nízkým výskytem infekčních komplikací a minimální rekurencí aneurysmatu.

2. Snížení průtoku v AVF po aneurysmorafii s použitím exoprotézy povede k pozitivní remodelaci srdce u pacientů s vysoko-průtokovým AVF.
3. Aneurysmorafie je podle systematického přehledu a metaanalýzy bezpečnou, efektivní a nejrozšířenější léčebnou metodou v terapii aneurysmatu AVF.

2.2 Cíle práce

1. Zavedení aneurysmorafie s exoprotézou jako nové terapeutické modality v léčbě aneurysmatu AVF do klinické praxe, vývoj nástroje usnadňujícího samotný chirurgický výkon a zhodnocení krátkodobých a dlouhodobých výsledků výkonu.
2. Zhodnocení vlivu aneurysmorafie s použitím exoprotézy na remodelaci myokardu u pacientů s vysoko-průtokovým AVF.
3. Provedení systematického přehledu, metaanalýzy a srovnání výsledků jednotlivých terapeutických metod aneurysmatu AVF.

3. Materiál a metodika

3.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF

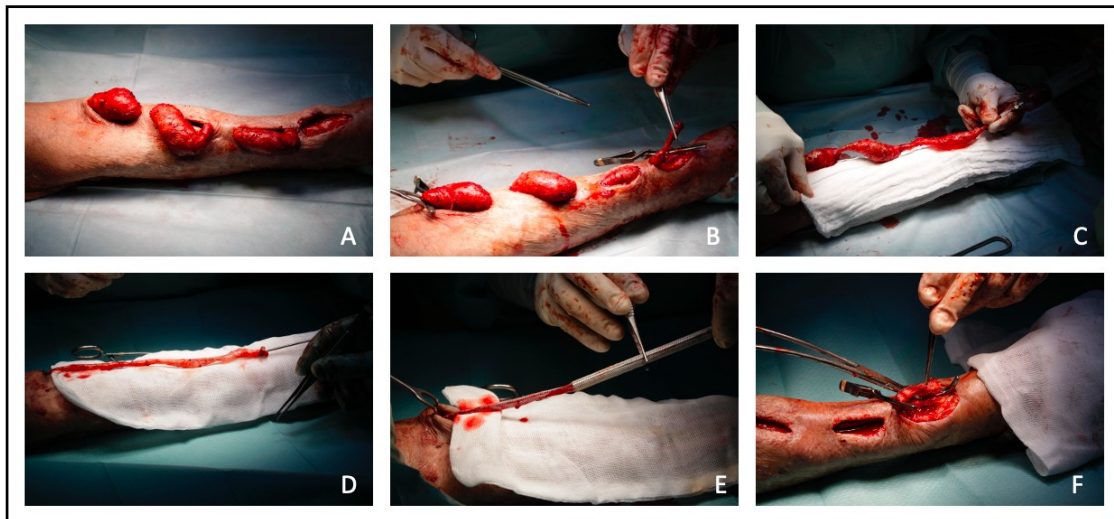
Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii AAVF byla poprvé použita naším týmem v klinické praxi v březnu 2007 (Balaz et al., 2008). Operace byla prováděna pomocí standardních chirurgických nástrojů a byla testována optimální technika výkonu. To vyústilo v roce 2009 k navržení a vývoji speciálního nástroje – aneurysmorafické svorky (BalRok clamp) a další operace byly provedeny s použitím zmiňovaného nástroje.

Předoperační vyšetření. Před indikací k výkonu bylo provedeno duplexní ultrazvukové vyšetření AVF. U pacientů s vysoko-průtokovým zkratem (definováno jako průtok na arteria brachialis > 2500 ml/min) bylo indikováno klinické a echokardiografické vyšetření kardiologem.

Technika výkonu. Výkony byly provedeny v celkové nebo lokoregionální anestezii. Před výkonem (30–60 min.) byla intravenózně aplikována profylaktická dávka antibiotik (cefazolin 1 g). Z malé incize (3–5 cm) byla vypreparována původní anastomóza AVF. Další incize byly provedené nad jednotlivými aneurysmaty v celé délce postiženého žilního ramene AVF. Po podvazu bočních větví žilního ramene AVF bylo celé odvodné rameno AVF vypreparováno ze všech stran od okolních tkání v podkoží (**Obrázek č. 1 A**). Intravenózně byl podán heparin v dávce 5.000–10.000 UI. Po 3 minutách byly naloženy cévní svorky na oblast anastomózy a centrálně nad poslední aneurysma (na nepostiženou část odvodné žíly). Žilní část AVF byla přerušena těsně za anastomózou (**Obrázek č. 1 B**) a celý postižený úsek byl mobilizován z podkoží. Do lumen takto uvolněné odvodné žíly byla zavedena kanyla a provedena hydrodilatace fyziologickým roztokem (**Obrázek č. 1 C**). Rezidua okolních tkání na žilní části AVF byla odstraněna jemnou preparací zejména v částech, kde byla přepokládána resekční linie. Následně byla kanyla odstraněná a skalpelem byla provedená lineární horizontální resekce aneurysmatu (samotná technika resekce je popsána dále), čímž vznikla venotomie různé délky podle rozsahu resekce. Venotomie byla uzavřena pokračujícím atraumatickým 6/0 stehem. Do lumen byla opětovně zavedená kanyla pro hydrodilataci (**Obrázek č. 1 D**). Na takto upravený žilní úsek byla zevně implantována exoprotéza (ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany) (**Obrázek č. 2**). Diametr použité exoprotézy byl zvolený vždy o 1 mm větší než diametr lumen upravené žíly (**Obrázek č. 1 E**).

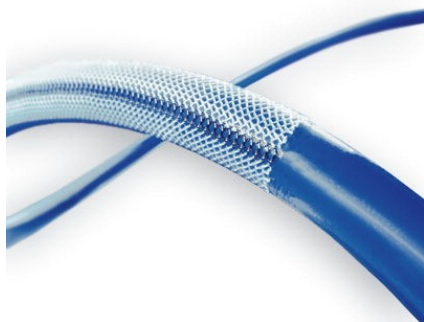
Takto upravený a exoprotézou zesílený úsek žilní části AVF byl re-implantován do podkoží a byla provedena re-anastomóza do původního místa nebo byla vytvořena nová anastomóza (**Obrázek č. 1 F**). Heparin byl neutralizován podáním protamin sulfátu v odpovídající dávce.

Obrázek č. 1 Technika aneurysmorafie s exoprotézou



A – vypreparovaná AVF, B – odštížení AVF v místě anastomózy, C – hydrodilatace žilní části AVF, D – upravená žilní část AVF, E – implantace exoprotézy, F – vytvoření nové anastomózy.

Obrázek č. 2 Exoprotéza ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany (zdroj: <https://www.bbraun.cz>)



Technika samotné resekce a vývoj aneurysmorafické svorky. Cílem resekce aneurysmatu je dosažení jednotného diametru lumen odvodné žíly. V první fázi (2007–2009) byl do lumen žíly zaveden tubulární metalický nástroj šíře 5–7 mm zvolený podle diametru nepostížené žíly nad posledním aneurysmatem. V místě aneurysmatu (nad zavedeným tubulárním metalickým nástrojem) byla umístěna lineární cévní svorka a resekce byla provedena skalpelem pod zmiňovanou cévní svorkou. Zejména u rozsáhlejších nálezů bylo nutné (vzhledem k limitované délce cévních svorek) provést resekci v několika krocích. Výsledný průměr lumen žilního ramene AVF po resekci ale nebyl uniformní a často byla nutná dodatečná resekce širších částí žilního ramene. Vzhledem k technickým potížím při resekci a ke komplikovanému dosažení jednotného kalibru žíly po resekci vznikla potřeba vývoje optimálního chirurgického nástroje. Naším týmem bylo navrženo a specializovanou firmou (Lékařské nástroje Plašil František) bylo vyrobeno několik prototypů nového

chirurgického nástroje – aneurysmorafické svorky (BalRok clamp). Finální verze nástroje byla standardně používána ke všem výkonům od února 2011. Definitivní produkt byl zaregistrován a zapsán v registru komunitárních průmyslových vzorů OHIM pod registračním číslem 002024539-0001.

Aneurysmorafická svorka (BalRok clamp) má 2 části (**Obrázek č. 3**). První část je metalický tubus ve 3 variantách: diametr 5, 6 a 7 mm, který je zaváděn do lumen reparované žíly. Druhá část je upravená cévní svorka, která má v celé délce 1 mm nad spodním okrajem vytvořenou štěrbinu pro zavedení skalpelu. Na konci této části svorky je fixační mechanismus pro stabilizaci svorky v reparované žíle.

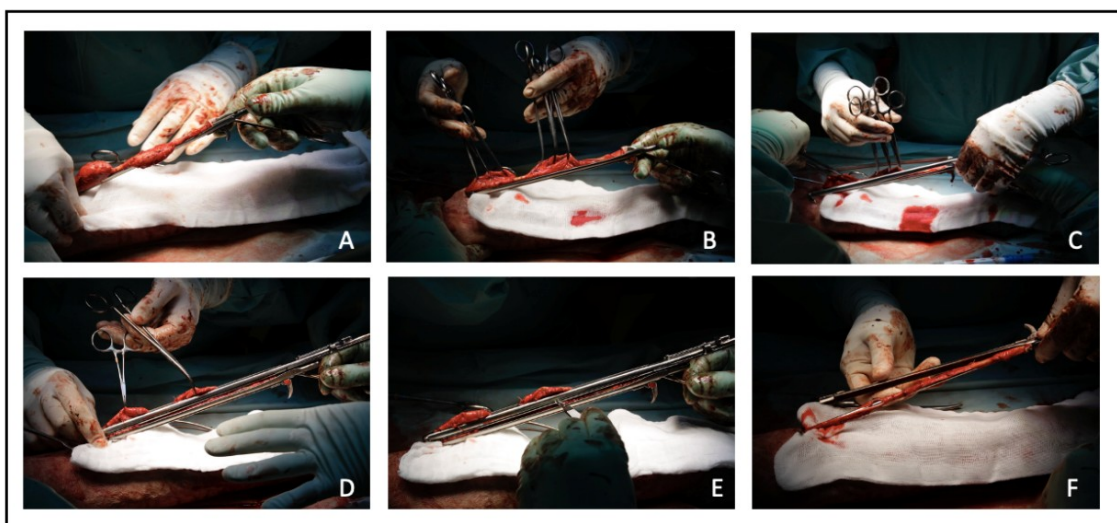
Obrázek č. 3 Aneurysmorafická svorka – BalRok clamp



Po

zavedení 1. části svorky do lumen upravované žíly je kloubovým mechanismem připojená 2. část svorky, která fixuje přebytečnou část žíly (aneurysmatickou formaci). Pomocí skalpelu umístěného do štěrbiny 2. části svorky je prováděná samotná resekce aneurysmatu. Uniformní rozměr 1. části svorky (tři varianty od 5 do 7 mm) v kombinaci s pevně fixovanou 2. částí svorky umožňuje komfortní resekci aneurysmatu. Výsledkem takto provedené resekce aneurysmatu je dosažení uniformního diametru lumen odvodné žíly. Techniku aneurysmorafie s exoprotézou a použitím BalRok clamp znázorňuje **Obrázek č. 4** a je dostupná na <https://www.aneurysmorrhaphy.com>.

Obrázek č. 4 Technika aneurysmorafie s exoprotézou s použitím BalRok clamp



A – zavedení první části BalRok clamp do lumen, B – identifikace aneurysmatického vaku, C – připojování druhé části BalRok clamp, D – naložená BalRok clamp před resekcí, E – resekce aneurysmatického vaku, F – odpojení BalRok clamp.

Pooperační sledování. Klinické a ultrazvukové vyšetření AVF bylo provedeno 1., 6. a 12. měsíc po operaci a potom jednou ročně. Pacienti s vysokým průtokem v AVF byli sledováni každé 3 měsíce – klinická kontrola a ultrazvukové vyšetření. U těchto pacientů bylo provedeno echokardiografické vyšetření 3. a 12. měsíc po výkonu.

Statistická analýza. Efekt operace na průtok v AVF byl hodnocen použitím párového t testu. Průchodnost AVF byla analyzována Kaplan-Meierovou metodou. Coxův regresní model proporcionálních rizik byl použit k hodnocení vlivu různých parametrů na průchodnost AVF. Signifikace (p-hodnota) 0.05 byla považována za statisticky významnou. Kalkulace byly provedené pomocí SPSS version 20 (IBM, Somers, NY, USA).

3.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu

Pacienti s vysoko-průtokovým AAVF (definované jako průtok v AVF nad 1500 ml/min) léčení aneurysmorafií v období od ledna 2011 až do října 2014 byli po výkonu prospektivně sledováni. U pacientů byla provedená standardní aneurysmorafie s exoprotézou (popsáno v první části této práce). K redukci průtoku byla u AVF na paži použita translokace původní anastomózy na jednu z tepen předloktí a u AVF na předloktí byla použita technika redukce původní anastomózy, resp. vytvoření nové anastomózy s adekvátním diametrem. Ultrazvukové vyšetření průtoku v AVF a echokardiografické vyšetření byla provedena předoperačně, 3. a 12. měsíc po výkonu.

Statistická analýza. Pacienti byli dichotomizováni na základě výchozí hodnoty srdečního indexu (cardiac index – CI) ($CI < 3.9 \text{ l/min/m}^2$ – skupina s normálním CI, $CI \geq 3.9 \text{ l/min/m}^2$ – skupina se zvýšeným CI) a mediánu hodnoty průtoku v AVF ($Qa < 3.2 \text{ l/min}$, $Qa \geq 3.2 \text{ l/min}$). Rozdíly mezi skupinami s normální a vysokou hodnotou CI byly porovnány s použitím t-testu, Mann-Whitneyho U-testu, χ^2 nebo Fisherova exaktního testu. Smišený lineární model s náhodným efektem byl použit k analýze časových řad skupin srdečního indexu. Gama regrese byla použita pro data s distribucí zkosenou doprava. Výpočty byly prováděny pomocí SPSS verze 21 (IBM SPSS Statistics; IBM Corporation, Armonk, New York, NY, USA) a JMP10 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0.05$.

3.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF

Metodika vyhledávání. Systematický přehled byl proveden v souladu s mezinárodním doporučením pro publikaci systematických přehledů a metaanalýz – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement (Moher et al., 2009). Studie byla zaregistrována v prospektivním registru systematických přehledů (PROSPERO) s registračním číslem CRD42016029692. Pro potřeby vyhledávání byly použity čtyři následující registry: MEDLINE, SCOPUS, Clinical Trials Register a Cochrane Central Register of Controlled Trials. Pro samotné vyhledávání ve slovníku (MeSH – Thesaurus Medical Subject Headings) byla použita následující slova: cévní přístup pro hemodialýzu (haemodialysis arteriovenous access) a aneurysma (aneurysm). Vyhledávací období ve všech registrech bylo od ledna 1973 do března 2019.

Hodnocení kvality. Kvalita jednotlivých studií zařazených do analýzy byla hodnocena nezávisle dvěma spoluautory za použití kontrolního mechanismu pro hodnocení případových studií (Institute of Health Economics, Alberta, Canada) (Moga et al., 2012).

Statistická analýza. Data pro výpočet primární průchodnosti ve 12 měsících byla extrahována z každé studie jako počet pacientů zařazených do studie ve 12 měsících, to buď z textu anebo z křivek přežití. Absolutní počet případů primární průchodnosti byl vypočítán z počtu pacientů zahrnutých do každé studie ve 12 měsících a z procentuální primární průchodnosti publikované ve 12 měsících. Výskyt komplikací byl stanoven z počtu pacientů zahrnutých na začátku studie. Před provedením metaanalýzy pomocí modelu náhodných efektů metodou Dersimonian-Lairdové byla provedena logaritmická transformace průchodnosti a počtu komplikací. Podskupiny byly vytvořené na základě toho, zda byla provedena aneurysmorafie s exoprotézou, aneurysmorafie pomocí stapleru, nebo prostá aneurysmorafie (bez exoprotézy a stapleru). Heterogenita studií byla hodnocená mírou meziskupinové variability (τ^2) a výpočtem procenta celkové variability mezi studiemi (I^2). Heterogenita byla považovaná za významnou, když byla hodnota $p < 0.1$ nebo I^2 nad 30 %. Protože bylo do metaanalýzy zahrnuto více než 10 studií, byly provedeny testy významnosti pro publikační zkreslení a metaregrese. Potenciální publikační zkreslení bylo hodnoceno inspekci trychtýřového grafu (funnel plot), kdy asymetrický trychtýřový graf indikoval publikační zkreslení. Míru asymetrie a rizika publikačního zkreslení jsme zkoumali Eggerovým regresním testem. Pro metaregresi byl použit model smíšených efektů s omezenou maximální pravděpodobností a jednotlivými modifikátory. Statistická analýza byla provedena programem R verze 3.4.0 (R Foundation for Statistical Computing) s implementací balíčku meta.

4. Výsledky

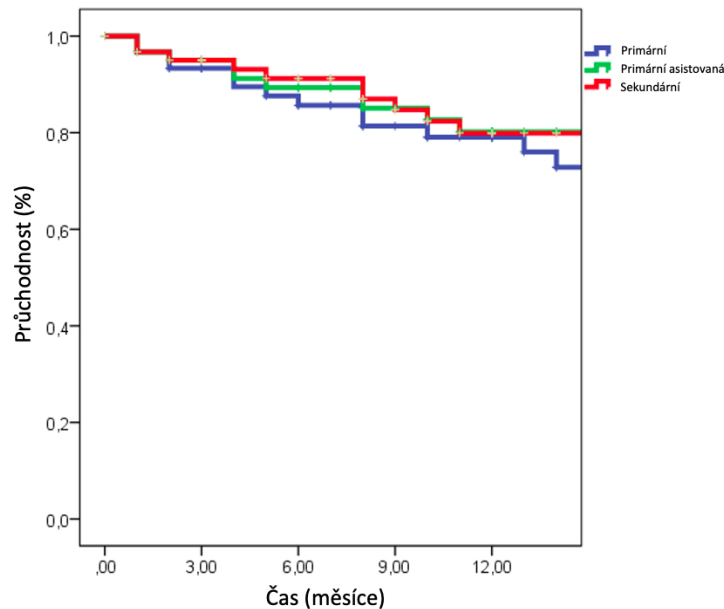
4.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF

V průběhu studie bylo léčeno 62 pacientů, z toho 39 mužů (63 %) s mediánem věku 60 let (rozptyl 28–81). Na předloktí bylo lokalizováno 40 AVF (65 %) a zbylých 22 AVF (35 %) bylo na paži. Většina nálezů obsahovala více aneurysmat, v průměru bylo léčeno 2.33 ± 0.57 aneurysmat. K terapii byly indikovány většinou pokročilé nálezy s průměrem aneurysmatu 34.47 ± 7.33 mm. Nejčastějším indikačním kritériem v této studii byl vysoký průtok v AVF, a to u 24 (39 %) pacientů s průměrným průtokem v AVF 3.968 ± 1.923 ml/min.

Průměrný operační čas byl 138 ± 37 (80–240) minut. Diametr použité exoprotézy byl 6 mm u 9 pacientů (14 %), 7 mm u 45 pacientů (73 %) a 8 mm u 8 pacientů (13 %). Aneurysmorafická svorka byla použita u 37 pacientů (60 %). Technický úspěch byl zaznamenán u všech výkonů a medián doby hospitalizace byl 3 (1–23) dny. Pooperační sledování bylo v průměru 14.6 ± 12.8 (0–67) měsíců.

Primární průchodnost AVF 6 měsíců po výkonu byla 86 % a ve 12 měsících 79 %. Primární asistovaná průchodnost byla v 6 měsících od operace 89 % a ve 12 měsících 80 %. Sekundární průchodnost AVF byla 91 % – 6 měsíců po výkonu a 80 % – 12 měsících po výkonu (**Graf č. 1**).

Graf č. 2 Kaplan-Meierova křivka zobrazující primární, primární asistovanou a sekundární průchodnost po aneurysmorafii s exoprotézou



U 24 pacientů (39 %) byla aneurysmorafie indikovaná pro kombinaci aneurysma a vysokého průtoku v AVF. Průměrný předoperační průtok v AVF 3.968 ± 1.923 ml/min poklesl po výkonu na průměrný průtok 1.771 ± 0.843 ml/min ($p < 0.001$). Průměrná hodnota redukce průtoku byla 2.197 ml/min.

Chirurgická revize pro krvácení včasně po výkonu (do 24 hod.) byla provedena u 3 pacientů (4.5 %). Infekční komplikace byla pozorována u 3 pacientů (4.5 %). V průběhu sledování (14.6 ± 12.8 měsíců) nebyla pozorována rekurence aneurysmatu AVF.

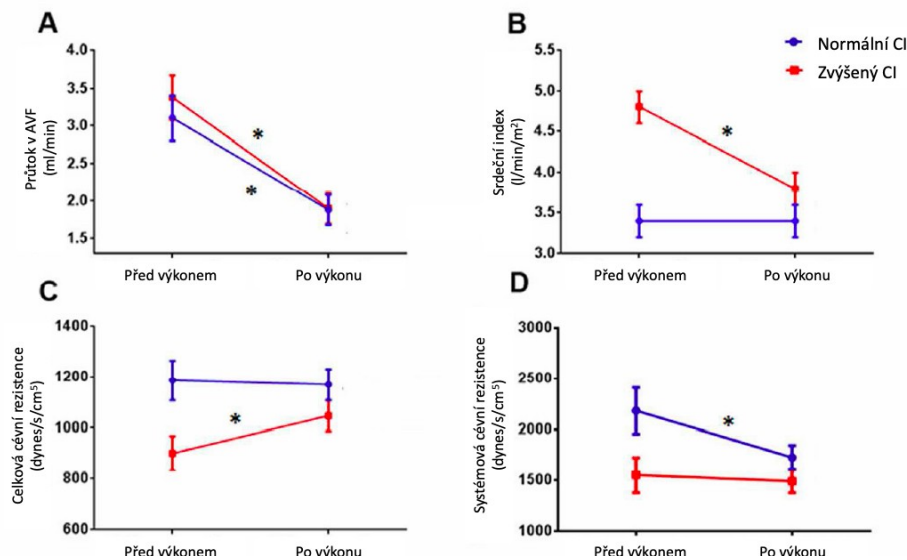
4.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu

Celkově 32 pacientů s vysokým průtokem v AVF bez klinických známek srdečního selhání podstoupilo v období leden 2011 až říjen 2014 aneurysmorafii s exoprotézou. Z toho 2 pacienti byli z analýzy vyřazeni z důvodu operace srdečních chlopní v průběhu sledování. Data od 30 pacientů (průměrný věk 52 ± 12 let, 73 % muži) s vysokým průtokem v AVF (průměrný Qa AVF 3.3 ± 1.1 l/min (rozptyl 1.5–5 l/min)) byla analyzována.

Ve skupině pacientů s normálním CI (nCI) bylo 16 pacientů (54 %) s hodnotou CI < 3.9 l/min/m² (rozptyl 2.5–3.8 l/min/m²). Ve skupině pacientů se zvýšeným CI (hCI) bylo 14 pacientů (46 %) s hodnotou CI > 3.9 l/min/m² (rozptyl 4.0–6.0 l/min/m²). Mezi skupinami nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v základních demografických datech, komorbiditách, typu medikace a typu založené AVF. Zatímco rozdíl v průměrné hodnotě průtoku v AVF mezi skupinami nebyl zaznamenán (Qa 3.1 ± 1.4 vs. Qa 3.4 ± 0.8 l/min, $p = 0.34$ pro nCI vs. hCI skupinu), signifikantní rozdíl byl pozorován v rozdílném kardiálním indexu, kardiálním výdeji, celkové a systémové cévní rezistenci, hladině hemoglobinu a v enddiastolickém rozměru levé komory.

Po výkonu došlo v obou skupinách k signifikantnímu poklesu průtoku v AVF ve srovnání s předoperačními hodnotami, ale rozdíl v poklesu mezi skupinami nebyl významný (-1.22 (-1.81 až -0.64) vs. -1.55 (-2.18 až -0.92) l/min, $p = 0.45$). V kontrastu kardiální index poklesl významně jen ve skupině se zvýšeným CI (hCI) (-1.01 (-1.43 až -0.58) l/min/m², $p < 0.001$), ale bez statistické významnosti ve skupině s normálním kardiálním indexem (nCI) (-0.01 (-0.40 až 0.38) l/min/m², $p = 0.97$). Celková cévní rezistence (TVR) zůstala beze změny ve skupině s normálním CI, ale byl zaznamenán její významný vzestup ve skupině se zvýšeným CI (145 (8 až 282) dyn/sec/cm⁻⁵/m², $p = 0.04$). Na rozdíl od TVR, systémová cévní rezistence (SVR) poklesla ve skupině s normálním CI (-454 (-880 až -27) dyn/sec/cm⁻⁵/m², $p = 0.04$), ale zůstala bez změny ve skupině se zvýšeným CI (**Graf č. 2**).

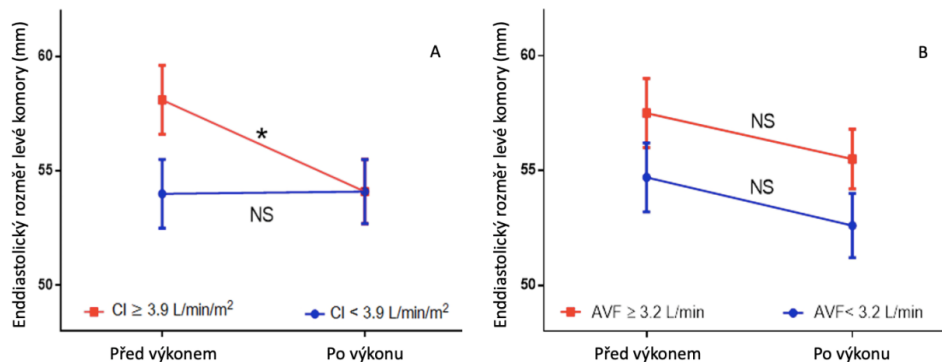
Graf č. 2 Vliv aneurysmorafie s exoprotézou na změnu průtoku v AVF (část A), hodnotu srdečního indexu (část B), celkovou cévní rezistenci (část C) a systémovou cévní rezistenci (část D)



Ve skupině pacientů se zvýšeným CI došlo k signifikantnímu poklesu enddiastolického rozměru levé komory, hmotnosti levé komory, diametrů levé síně a pravé komory a odhadovaného systolického tlaku v plicnici. Paradoxně žádný z uvedených parametrů se nezměnil ve skupině pacientů s normálním CI.

Další analýza byla zaměřená na identifikaci nejvhodnějšího parametru predikce pozitivní remodelace srdce po aneurysmorafii (poklesu enddiastolického rozměru levé komory). Z analýzy změny enddiastolického rozměru levé komory po výkonu ve skupině nCI, resp. hCI vyplývá, že jenom ve skupině pacientů se zvýšeným CI došlo pooperačně k poklesu enddiastolického rozměru levé komory ($p = 0.01$), zatímco ve skupině pacientů s normálním CI před operací nebyla změna enddiastolického rozměru levé komory statisticky významná. Zvýšený srdeční index před výkonem tedy predikoval pacienty, u kterých došlo pooperačně k pozitivní remodelaci srdce (poklesu enddiastolického rozměru levé komory) (**Graf 3a**). Analýza změny enddiastolického rozměru levé komory po operaci ve skupině pacientů s průtokem v AVF nad, resp. pod 3.2 l/min statisticky významnou změnu neprokázala. Lze konstatovat, že zvýšený průtok v AVF před výkonem nepredikoval změnu enddiastolického rozměru levé komory po operaci ($p = 0.07$) (**Graf 3b**).

Graf č. 3 Vliv vstupního kardiálního indexu (CI) (část A) a průtoku v AVF (část B) na změnu enddiastolického rozměru levé komory po aneurysmorafii.



4.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF

Celkově bylo identifikováno 794 prací. Kritéria zařazení do studie splňovalo 72 publikací, jejichž plné texty byly podrobené analýze. Do metaanalýzy bylo zařazeno 13 případových studií. Všechny studie v analýze byly retrospektivní deskriptivní případové studie. Jako studie s vysokou kvalitou metodiky (skóre 13 bodů) byly hodnocené následující studie: Rokosny et al., 2014; Tozzi et al., 2014 a Wang, Wang, 2017. Hodnocení střední kvality metodiky (skóre 11–12 bodů) získaly čtyři studie (Berard et al., 2010; Hossny, 2014; Vo et al., 2015; Wan et al., 2019) a jako práce s nízkou kvalitou metodiky (skóre 10 a méně bodů) šest studií (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Nezakatgoo et al., 2018; Patel et al., 2015; Piccolo et al., 2015; Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Woo et al., 2010). Celkový počet pacientů ve 13 studiích byl 597. Průměrný věk pacientů byl stanoven z 9 studií a byl 55.5 let; převažovali muži s podílem 53 % až 79 %. Většina, 563 (94 %) intervenovaných aneurysmat bylo symptomatických, přičemž nejčastější indikací pro léčbu byla prevence rizika krvácení, a to u 86 % případů. Nejčastější byl výskyt aneurysma na paži horní končetiny (brachiocefalická a brachiobasilická AVF), a to u 289 (59 %) pacientů. Diametr aneurysma indikované k terapii varíroval od 15 mm do 80 mm. Doba vzniku aneurysmatu od založení AVF do operačního řešení byla v rozmezí 12 až 144 měsíců.

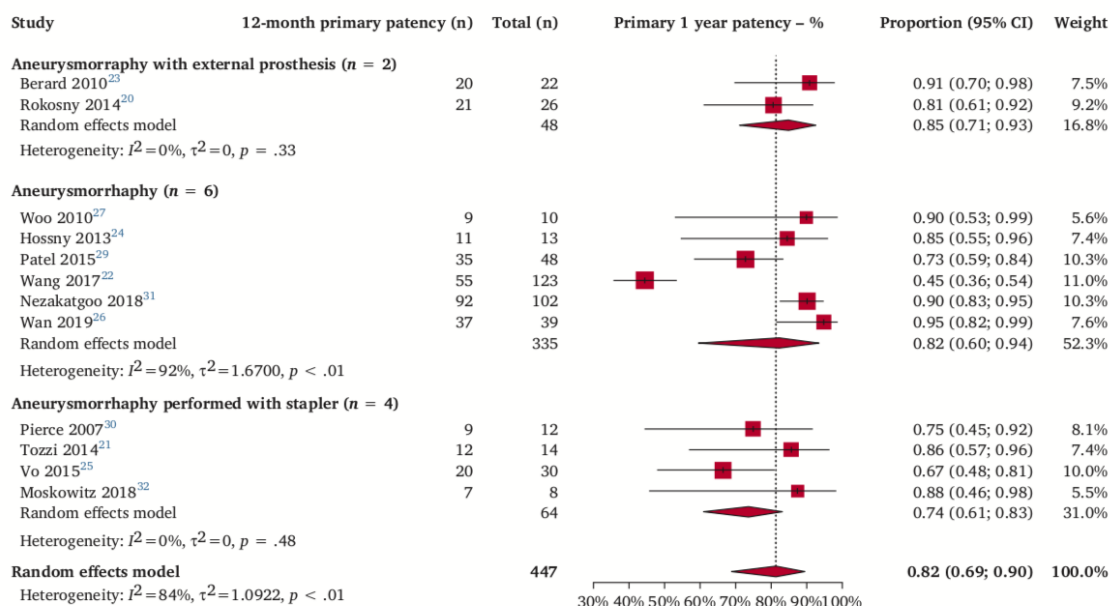
Terapeutickou modalitou ve všech 13 studiích zařazených do analýzy byla aneurysmorafie (rovněž uváděno jako aneurysmektomie nebo aneurysmoplastika). V 5 publikacích byla resekce provedená pomocí stapleru (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Piccolo et al., 2015; Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Tozzi et al., 2014; Vo et al., 2015) a ve 2 studiích byla stěna odvodné žíly po aneurysmorafii zesílená protetikou exoprotézou (ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany) (Berard et al., 2010; Rokosny et al., 2014).

Průměrný operační čas byl publikován v 6 pracích a jeho rozmezí bylo od 130 min. do 188 min., s průměrem 146 min.

Společná primární průchodnost ve 12 měsících byla 82 % (95 % CI 69–90 %, 12 studií, $I^2 = 84$ %, $p < 0.01$), i když při vykazování výsledků byla identifikována značná heterogenita. Při analýze různých technik aneurysmorafie nebyl nalezen rozdíl v primární průchodnosti ve 12 měsících: aneurysmorafie s exoprotézou 85 % (95 % CI 71–93 %, 2 studie, $I^2 = 0$ %, $p = 0.33$), aneurysmorafie s použitím stapleru 74 %

(95% CI 61–83 %, 4 studie, $I^2 = 0 \%$, $p = 0.48$) a aneurysmorafie bez použití stapleru a exoprotézy 82 % (95% CI 71–93 %, 6 studií, $I^2 = 92 \%$, $p < 0.01$) (**Graf č. 4**).

Graf č. 4 Lesní graf pro primární průchodnost po aneurysmorafii ve 12 měsících



Celkově byl výskyt komplikací 11 % (95 % CI 7–18 %, 13 studií, $I^2 = 67 \%$, $p < 0.01$). Výskyt komplikací byl ve všech skupinách rozdělených podle techniky výkonu podobný: aneurysmorafie s exoprotézou 7 % (95 % CI 1–46 %, 2 studie, $I^2 = 67 \%$, $p = 0.08$), aneurysmorafie s použitím stapleru 4 % (95 % CI 1–2 %, 5 studií, $I^2 = 0 \%$, $p = 0.79$) a aneurysmorafie bez exoprotézy a bez použití stapleru 15 % (95 % CI 8–27 %, 6 studií, $I^2 = 81 \%$, $p < 0.01$).

Průměrná délka hospitalizace byla publikována v 7 pracích, celková průměrná doba hospitalizace byla 1,8 dne.

Výskyt aneurysmatu v průběhu sledování byl zaznamenán u 11 pacientů ze 434 (3.0 %); všech těchto 11 pacientů bylo ve 3 studiích, kde byla provedená aneurysmorafie s použitím stapleru (Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Vo et al., 2015) nebo bez použití exoprotézy a stapleru (Nezakatgoo et al., 2018). Ve skupině pacientů léčených aneurysmorafii s exoprotézou nebyla recidiva aneurysma zaznamenána.

5. Diskuse

Předkládaná práce je komponovaná ze tří částí a představuje souhrn práce na poli aneurysmatu AVF za období 13 let. Předcházející kapitoly jsou rozdělené podle jednotlivých částí výzkumu, ale vzhledem ke komplexnosti tématu je diskuse pro všechny části společná.

V současné době je známo 5 intervenčních modalit: aneurysmorafie (taktéž popisovaná jako aneurysmektomie nebo aneurysmoplastika), plikace, resekce se substitucí, ligace a endovaskulární terapie. Doposud ale není k dispozici prospektivní randomizovaná studie, rovněž tak zatím nebyla publikována srovnávací analýza jednotlivých terapeutických technik, a proto chybí jasná doporučení pro invazivní terapii aneurysmat AVF.

V roce 2007 jsme jako první zavedli do klinické praxe novou metodu řešení AAVF – aneurysmorafii s implantací exoprotézy – ProVena Peripheral (BBraun Medical, Melsungen, Německo). První mezinárodní publikace ohledně této nové

techniky, použité u čtyř pacientů, byla reportována naším týmem v roce 2008 (Balaz et al., 2008). Pro ulehčení výkonu a dosažení uniformního rozměru resekované žíly byl naším týmem v roce 2010 navržen a následně vyroben nový chirurgický nástroj – aneurysmorafická svorka (BalRok clamp).

V první části této práce byla provedena analýza dlouhodobé průchodnosti AVF a zhodnocení komplikací po výkonu na kohortě 62 pacientů. Primární asistovaná průchodnost naší techniky (80 % ve 12 měsících) je srovnatelná s výsledkem primární asistované průchodnosti publikované Berardem et al. (2010), kde byla uvedená technika použita na souboru 33 pacientů. Další publikace týkající se aneurysmorafie s použitím exoprotézy doposud publikovány nebyly.

Systematický přehled a metaanalýza, které jsou součástí třetí části předkládané práce, identifikovaly 13 studií v terapii AAVF. Ve všech pracích byla léčebnou metodou aneurysmorafie. Metaanalýza prokázala srovnatelnou primární průchodnost ve 12 měsících u jednotlivých technik: aneurysmorafie s exoprotézou 85 %, aneurysmorafie s použitím stapleru 74 % a aneurysmorafie bez použití stapleru a exoprotézy 82 %, i když při vykazování výsledků byla identifikována značná heterogenita. Na základě uvedeného lze konstatovat, že pozitivní vliv implantované exoprotézy na průchodnost nebyl jasně prokázán.

Často diskutovanou otázkou techniky aneurysmorafie s exoprotézou s ohledem na riziko infekce je použití umělé cévní exoprotézy. Klinické známky infekce se v naší studii vyskytly u 3 pacientů (4.5 %) a jen u 1 pacienta byla infekce potvrzená mikrobiologicky. Ve studii, kde byla použita totožná technika u 33 pacientů, nebyla infekce zaznamenána (Berard et al., 2010). U všech pacientů v našem souboru se infekce projevila do 3 měsíců od operace – tedy v době, kdy nedošlo k plné integraci exoprotézy do zevní části žilního ramene AVF. V delším období již nebyla infekce zaznamenána. Vysvětlujeme si to tím, že po několika měsících dojde k plnému překrytí exoprotézy jizevnatou tkání a exoprotéza je plně integrovaná do žilní stěny. Výhodou exoprotézy je zevní zesílení žilní stěny, přičemž krevní tok zůstává v kontaktu s nativní žilní částí AVF, což je nesporná výhoda ve srovnání s použitím umělé cévní náhrady, která je z hlediska infekce výrazně rizikovější.

Důležitým sledovaným parametrem po rekonstrukci AAVF je recidiva aneurysma. V průběhu sledování pacientů v naší studii (průměr sledování 14.6 měsíců), nedošlo k rekurenci aneurysmat na upravené části AVF. Podobně ve studii Berarda et al. (2010) (průměr sledování 12 měsíců) nebyla recidiva aneurysmat reportována. V naší klinické praxi jsme ale v horizontu několika let po výkonu (mimo sledované období studie) recidivu aneurysmat u několika pacientů pozorovali. Zda můžou mít na tomto pozorování podíl opakované kanylace upravené žíly nebo jiné mechanismy, nelze nyní hodnotit a mělo by to být předmětem další studie. Z výsledků provedené metaanalýzy je zřejmé, že ve skupině pacientů léčených aneurysmorafii s exoprotézou nebyla zaznamenána recidiva aneurysma; všech 11 případů recidivy bylo popsáno u pacientů léčených jinou technikou. Z uvedeného se zdá, že implantovaná exoprotéza může zamezovat recidivě aneurysmatu po výkonu. Jak velký vliv použití exoprotézy má, vzhledem k relativně malému počtu pacientů a limitovanému sledování ve dvou publikovaných studiích, zatím není možné přesně stanovit.

Pokud jde o shrnutí použití, resp. nepoužití exoprotézy, nabízí se otázka, zda implantace exoprotézy přináší benefit ve smyslu zlepšení průchodnosti a zamezení vzniku aneurysmatu, nebo naopak jen zvyšuje riziko infekčních komplikací. Výsledky aneurysmorafie se zevní podporou, nebo bez ní, s ohledem na zlepšení průchodnosti, jsou srovnatelné – pozitivní efekt implantované exoprotézy na zlepšení průchodnosti

AVF nebyl prokázán. Z pohledu zamezení recidivy se zdá, že by implantace exoprotézy mohla toto riziko snížit, musíme ale brát v potaz relativně malý počet pacientů a limitované sledování. Lze tedy shrnout, že otázka rizika vs. benefitu exoprotézy prozatím nebyla dostatečně objasněná. Vzhledem k uvedenému byla naším týmem navržena a v lednu 2018 zahájena prospektivní multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie – AVAH trial (Aneurysmorrhaphy of Vascular Access for Haemodialysis, <https://www.clinicaltrials.gov>, identifikační číslo studie: NCT03262467). Cílem této studie je porovnat výsledky aneurysmorafie s použitím a bez použití exoprotézy, a to zejména v kontextu průchodnosti, recidivy aneurysmatu a pooperačních komplikací.

Dalším tématem, kterému se předkládaná práce věnuje, je vysoko-průtokové aneurysma AVF. Jak vysoký průtok v AVF může mít pro pacienta negativní důsledky, je vysoce individuální, a proto také neexistuje jasně stanovená hranice zvýšeného průtoku v AVF. První studie předkládané práce byla fokusovaná na to, zda aneurysmorafie změní průtok v AVF, a druhá studie analyzovala, zda snížení průtoku v AVF ovlivní remodelaci srdečních oddílů.

V naší první studii byl potvrzen pozitivní efekt aneurysmorafie na pokles průtoku v AVF. Ve studii Berarda et al. (2010), kde byla také použita aneurysmorafie s exoprotézou, bylo pro vysoký průtok v AVF léčeno 16 pacientů. U 12 pacientů došlo k poklesu průtoku pod 1.200 ml/min, u zbylých 4 pacientů nedošlo po výkonu k poklesu pod 1.500 ml/min a byli indikováni k reoperaci. Autoři proto aneurysmorafii s exoprotézou nedoporučují pro řešení AAVF s průtokem nad 2.500 ml/min (Berard et al., 2010). V našem souboru pacientů vyžadovali reoperaci 2 pacienti. V obou případech byla primárně provedená aneurysmorafie s implantací exoprotézy, ale bez redukce nebo translokace anastomózy. U obou pacientů byla navíc předoperačně přítomná dilatace arteria brachialis.

Zde je na místě otázka, zda se na snížení průtoku v AVF po výkonu podílí více samotná aneurysmorafie odvodné žíly, nebo redukce, resp. translokace původní anastomózy. Myslíme si, že snížení je kombinací obou zmiňovaných mechanismů a závisí jak na předoperační morfologii AVF (přívodné tepny, anastomózy i odvodné žíly), tak na vstupní hodnotě průtoku v AVF. V tomto ohledu je nutný další výzkum, přičemž přínosné může být matematické modelování průtoku v AVF.

Na základě předběžných výsledků pacientů operovaných pro vysoko-průtokovou AVF v první polovině studie a nutnosti reoperace 2 zmiňovaných pacientů byla naše strategie upravená. U vysoko-průtokových AVF na paži doporučujeme translokaci původní anastomózy na tepny předloktí (arteria radialis nebo arteria ulnaris v místě kubity) a u vysoko-průtokových AVF na předloktí doporučujeme redukci anastomózy nebo vytvoření nové anastomózy s adekvátním диаметром (5–6 mm). Berard et al. (2010) doporučují u pacientů s vysoko-průtokovou AVF na paži transpozici anastomózy na tepny předloktí, což je ve shodě s postupem preferovaným naším týmem. Pokud jde o vysoko-průtokovou AVF na předloktí, Berard et al. (2010) doporučují ligaci arteria radialis a provedení anastomózy koncem ke konci; nezbytnou podmínkou je ale přítomnost intaktního palmárního oblouku. V našem souboru pacientů tato technika nebyla nikdy použita (ligaci patentní aretria radialis považujeme za relativně mutilující výkon), naším týmem je favorizován méně invazivní výše popsaný postup.

Z našich zkušeností se jako významný rizikový faktor selhání redukce průtoku po operaci zdá být předoperační dilatace přívodné tepny (zejména arteria brachialis), tato teorie je předmětem dalšího výzkumu našeho týmu.

Významná část práce byla věnována remodelaci srdečních oddílů po aneurysmorafii s exoprotézou. V minulosti několik publikací (Aitken et al., 2015; Unger et al., 2004; van Duijnhoven et al., 2001) potvrdilo pozitivní vliv ligace AVF na remodelaci srdce. Výsledky naší studie ale ukazují, že efekt redukce průtoku v AVF na remodelaci srdce není přítomen u všech pacientů. Redukce průtoku v AVF měla za důsledek pokles enddiastolického rozměru levé komory, hmotnosti levé komory, rozměru levé i pravé síně a plicního tlaku, ale jen ve skupině pacientů se zvýšeným kardiálním indexem ($CI > 3.9 \text{ l/min/m}^2$). Vysvětlením tohoto pozorování může být rozdílná odpověď systémové cévní rezistence na redukci průtoku v AVF.

Prokázali jsme, že tento pozitivní efekt je závislý na hodnotě kardiálního indexu před výkonem, ale nezávisí na hodnotě průtoku v AVF před operací. Tento závěr je v souladu s nálezem studie provedené u pacientů, kteří podstoupili uzávěr AVF po transplantaci ledviny (van Duijnhoven et al., 2001), kdy velikost redukce hmotnosti levé komory nebyla závislá na průtoku v AVF, ale korelovala se vstupní hodnotou diametru a hmotnosti levé komory. V naší práci byla vstupní hodnota diametru levé komory asociována s kardiálním výdejem, ale bez vztahu k průtoku v AVF. Z uvedeného se domníváme, že dilatace levé komory je důsledkem zvýšeného srdečního výdeje, a ne zvýšeného průtoku v AVF.

Vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním výdejem, resp. indexem je podle některých literárních zdrojů nelineární (Aitken et al., 2015; Basile et al., 2008). Na rozdíl od předchozích prací jsme pozorovali lineární vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním indexem, ale s vysokou variabilitou hodnoty kardiálního indexu při stejné hodnotě průtoku v AVF. Tento nálezn může být vysvětlený různým stupněm systémové vasokonstrikce, resp. vasodilatace jako odpovědi na vytvoření AVF. Důležitost systémové cévní odpovědi pozorována v naší studii je v souladu s prací Ungera et al. (2002), ve které pokles diametru a hmotnosti levé komory po uzávěru AVF byl predikovaný akutním vzestupem celkové cévní rezistence a středního krevního tlaku v průběhu pneumatické komprese AVF. V další studii (Unger et al., 2004) autoři pozorovali, že změna diastolického tlaku (který je spojený se systémovou cévní rezistencí) 24 hodin po uzávěru AVF, je negativně asociovaná s hmotností levé komory. Na základě uvedených zjištění se zdá, že k remodelaci levé komory dochází jen v případě, kdy zvýšení celkové cévní rezistence (po redukci, resp. ligaci AVF) není kompenzováno poklesem systémové cévní rezistence. Neschopnost zvýšit systémovou cévní rezistenci jako odpověď na vysoký průtok v AVF a neschopnost snížit systémovou cévní rezistenci jako odpověď na zvýšenou rezistenci v AVF po redukci průtoku, resp. uzávěru AVF, naznačuje vasomotorickou dysfunkci u pacientů se zvýšeným kardiálním indexem.

Klinickým impaktem předkládané práce je objasnění indikačních kritérií pro terapii aneurysmatu AVF. Důležitou otázkou v klinické praxi je, kdy je nutné pacienta s aneurysmatem AVF indikovat k terapii? Z výsledku metaanalýzy vyplývá, že 563 (94 %) intervencí bylo provedeno pro symptomatické aneurysma, kdy hlavní indikací pro léčbu byla prevence rizika krvácení, a to u 86 % případů. Tento závěr je v souladu s naším klinickým postupem a se současným doporučením mezinárodních odborných společností, kdy je intervence rezervována zejména pro symptomatické aneurysma, kdežto asymptomatické aneurysma má být řešeno konzervativně.

Složitější otázkou v klinické praxi ale je, kdy máme intervenovat pacienta se zvýšeným průtokem v AVF, zejména pokud je pacient subjektivně zcela asymptomatický. Výsledky naší práce ukazují, že pacienti bez známek srdečního selhání, se zvýšeným kardiálním indexem a excentrickou hypertrofií levé komory můžou s velkou pravděpodobností příznivě reagovat na redukci průtoku v AVF. U

další skupiny pacientů – se zvýšeným průtokem v AVF, bez známek srdečního selhání, s normálním kardiálním indexem a bez dilatace levé komory – by redukce průtoku v AVF neměla být indikována a pacienti by měli být pravidelně sledováni. U většiny pacientů tedy intervence není nutná a měla by být zvažována u pacientů, u kterých je přítomná závažná remodelace srdce nebo srdeční selhání. Z uvedeného vyplývá, že rozhodujícím faktorem by měl být zvýšený srdeční index a klinické známky srdečního selhání. Je nutné poznamenat, že každá indikace musí být posuzována přísně individuálně a často ve spolupráci s kardiologem.

V klinické praxi se mnohdy setkáváme s pacientem po úspěšné transplantaci ledviny a současně s nálezem asymptomatických aneurysmat AVF. Často diskutovaným tématem je tedy zrušení, resp. zachování funkční AVF po úspěšné transplantaci ledviny. V první randomizované kontrolované studii u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny (provedeno 27 ligací AVF, 27 kontrolní skupina) (Rao et al., 2019) prokázali ve skupině pacientů s provedením ligace AVF signifikantní pokles hmotnosti levé komory, endsystolického/enddiastolického rozměru, srdečního výdeje/indexu a natriuretického peptidu B. V našem souboru byla většina pacientů po transplantaci ledviny; u všech zmiňovaných pacientů byla vždy zvažována ligace, resp. resekce AAVF. Před definitivní indikací – k aneurysmorafii nebo resekčnímu výkonu – byly hodnoceny dva aspekty: a) možnost založení nové nativní AVF, b) předpokládaná dlouhodobá funkce transplantované ledviny. Na základě těchto vyšetření byla indikována aneurysmorafie.

U pacientů po úspěšné transplantaci ledviny s asymptomatickým aneurysmatem AVF v naší klinické praxi preferujeme zachování AVF. Zde je ale nezbytně nutné dostatečně informovat pacienta o možnostech a rizicích léčby a je potřebné respektovat rozhodnutí pacienta. Pacienti po úspěšné transplantaci ledviny se symptomatickým aneurysmatem mají být vyšetřeni cévním chirurgem a nefrologem. U pacientů s téměř vyčerpanými možnostmi založení nativního zkratu a současně rizikem selhání funkce štěpu doporučujeme indikovat aneurysmorafii. Pokud je funkce transplantovaného štěpu hodnocena nefrologem jako dobrá a pacient má další možnosti založení nativní AVF, navrhujeme provedení ligace event. resekce AAVF.

6. Závěry

1. V první části předkládané disertační práce jsme navrhli a do klinické praxe zavedli novou chirurgickou techniku léčby AAVF – aneurysmorafie s použitím exoprotézy. I když v minulosti bylo publikováno několik technik aneurysmorafie, exoprotézu jsme použili jako první, a to s cílem zlepšení dlouhodobé průchodnosti a zamezení recidivy aneurysmatu. V roce 2010 jsme pro ulehčení a zjednodušení uvedené techniky navrhli a vyrobili nový chirurgický nástroj – aneurysmorafickou svorku (BalRok clamp). Následně jsme hodnotili efektivitu aneurysmorafie s exoprotézou a použitím BalRok clamp v kontextu průchodnosti a výskytu komplikací. Tuto novou chirurgickou metodu jsme ověřili na souboru 62 pacientů, kdy byla prokázána primární asistovaná průchodnost 80 % ve 12 měsících, nízký výskyt infekčních komplikací (4,5 %) a nebyla zaznamenána recidiva aneurysmatu. Aneurysmorafie s použitím exoprotézy je bezpečná a efektivní metoda terapie AAVF, která má výbornou dlouhodobou průchodnost, minimální infekční komplikace a zamezuje recidivě aneurysmatu. Tato nová metoda je vhodná k řešení vysoko-průtokového AAVF, umožňuje řešit mnohopočetné (konkomitantné) extenzivní aneurysmatické dilatace, vyžaduje krátkou hospitalizaci a nabízí příznivý kosmetický efekt.

2. Negativní vliv vysoko-průtokové AVF na remodelaci myokardu byl v literatuře popsán, ale nebyl zkoumáný vliv redukce průtoku v AVF na remodelaci srdce. Této problematice byla věnována druhá část předkládané práce. Na souboru 30 pacientů jsme prokázali, že redukce průtoku technikou aneurysmorafie s použitím exoprotézy vede k reverzibilní srdeční remodelaci, ale jen u pacientů se zvýšeným srdečním indexem ($> 3.9 \text{ l/min/m}^2$). Zvýšený průtok v AVF před výkonem nepredikoval pozitivní remodelaci srdce po operaci. Zvýšený kardiální index na rozdíl od zvýšeného průtoku v AVF je optimálním parametrem při rozhodování, zda indikovat aneurysmorafii nebo jinou redukční operaci u pacientů s vysokým průtokem v AVF. Na základě tohoto zjištění byla změněna indikační kritéria, kdy rozhodujícím indikačním parametrem je zvýšený kardiální index, a ne pouze samotný zvýšený průtok v AVF.

3. V průběhu posledních let bylo publikováno několik dalších prací na téma terapie AAVF, ale ani recentní mezinárodní doporučení nezaujala jasné stanovisko, která z dostupných technik je metodou volby v terapii AAVF. Třetí část této práce byla věnována systematickému přehledu a metaanalýze výsledků jednotlivých terapeutických modalit. Do analýzy bylo po splnění inkluzních a exkluzních kritérií zahrnuto 13 studií, které zahrnovaly data od 597 pacientů. Ve všech pracích byla jako terapeutická metoda použita aneurysmorafie. Z výsledků vyplývá, že aneurysmorafie (s exoprotézou, nebo bez ní, provedená se staplerem, nebo bez něj) je jedinou relevantní technikou, která vykazuje výbornou průchodnost (celková primární průchodnost 82 % ve 12 měsících), nízký výskyt celkových komplikací (11 %) a minimální recidivu aneurysmatu (3 %). Na základě systematického přehledu a metaanalýzy lze konstatovat, že symptomatické aneurysma AVF by mělo být řešeno aneurysmorafií s využitím, nebo bez využití stapleru. Signifikantní benefit implantace exoprotézy na primární průchodnost rekonstrukce nebyl prokázán a její vliv na recidivu aneurysmatu je předmětem probíhající studie (AVAH Trial). Aneurysmorafie s použitím, nebo bez použití exoprotézy je bezpečnou terapeutickou metodou, která umožňuje zachovat stávající cévní přístup, vykazuje dobrou dlouhodobou průchodnost, má nízký výskyt infekčních komplikací a minimální recidivu aneurysmatu.

7. Použitá literatura

- AITKEN, E. et al., 2015 Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. **16**(6), 459-466. DOI: 10.5301/jva.5000336.
- BALAZ, P. et al., 2008. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *J Vasc Access*. **9**(2), 81-84.
- BASILE, C. et al., 2008. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. **23**(1), 282-287. DOI: 10.1093/ndt/gfm549.
- BERARD, X. et al., 2010. Salvage treatment for venous aneurysm complicating vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **40**(1), 100-106. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.060.
- HOSSNY, A., 2014. Partial aneurysmectomy for salvage of autogenous arteriovenous fistula with complicated venous aneurysms. *J Vasc Surg*. **59**(4), 1073-1077. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.083.

- MOGA, C. et al., 2012. *Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified delphi technique*. Edmonton AB: Institute of Health Economics; 2012.
- MOHER, D. et al., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. **339**, b2535. DOI: 10.1136/bmj.b2535.
- MOSKOWITZ, R., FAKHOURY, E., JAMES, K. V., 2018. Modified Staple Aneurysmorrhaphy for Treating Arteriovenous Fistula-Related Venous Aneurysms. *Ann Vasc Surg*. **46**, 394-400. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.08.015.
- NEZAKATGOO, N. et al., 2018. A technique for the salvage of megafistulas allowing immediate dialysis access. *J Vasc Surg*. **68**(3), 843-848. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.068
- PATEL, M. S. et al., 2015. Evaluating and treating venous outflow stenoses is necessary for the successful open surgical treatment of arteriovenous fistula aneurysms. *J Vasc Surg*. **61**(2), 444-448. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.07.033.
- PICCOLO, C. et al., 2015. Partial Aneurysmectomy of Venous Aneurysms in Arteriovenous Dialysis Fistulas. *Vasc Endovascular Surg*. **49**(5-6), 124-128. DOI: 10.1177/1538574415600532.
- PIERCE, G. E., THOMAS, J. H., FENTON, J. R., 2007. Novel repair of venous aneurysms secondary to arteriovenous dialysis fistulae. *Vasc Endovascular Surg*. **41**(1), 55-60. DOI: 10.1177/1538574406294592.
- RAO, N. N. et al., 2019. Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients. *Circulation*. **139**(25), 2809-2818. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038505.
- ROKOSNY, S. et al., 2014. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **47**(4), 444-450. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.01.010.
- TOZZI, M. et al., 2014. A modified stapling technique for the repair of an aneurysmal autogenous arteriovenous fistula. *J Vasc Surg*. **60**(4), 1019-1023. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.012.
- UNGER, P. et al., 2002. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation*. **74**(1), 73-79. DOI: 10.1097/00007890-200207150-00013.
- UNGER, P. et al., 2004. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant*. **4**(12), 2038-2044. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2004.00608.x.
- VAN DUIJNHOFEN, E. C. et al., 2001. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. **16**(2), 368-372. DOI: 10.1093/ndt/16.2.368.
- VO, T. et al., 2015. Staple aneurysmorrhaphy to salvage autogenous arteriovenous fistulas with aneurysm-related complications. *J Vasc Surg*. **61**(2), 457-462. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.09.008.
- WAN, Z. et al., 2019. Partial aneurysmectomy for treatment of autologous hemodialysis fistula aneurysm is safe and effective. *J Vasc Surg*. **70**(2), 547-553. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.119.
- WANG, S., WANG, M. S., 2017. Successful use of partial aneurysmectomy and repair approach for managing complications of arteriovenous fistulas and grafts. *J Vasc Surg*. **66**(2), 545-553. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.429.
- WOO, K. et al., 2010. Midterm results of a novel technique to salvage autogenous dialysis access in aneurysmal arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*. **51**(4), 921-925, 925.e921. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.10.122.

8. Seznam publikací doktoranda

Publikační činnost (aktualizace 21.4.2020)

- ORCID ID: 0000-0002-4547-0714
- Hirsch index: 7 Web Of Science, 8 Scopus
- Publikace s IF: 14, publikace bez IF: 13, kapitoly v knize: 2
- Citace (podle Research Gate): 149

Publikace, které jsou podkladem disertační práce

a) Publikace s IF

ROKOŠNÝ, S., BALÁŽ, P., WOHLFAHRT, P., PALOUŠ, D., JANOUŠEK, L. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2014, **47**(4), 444-450. ISSN 1078-5884. **IF 2,490**.

WOHLFAHRT, P., ROKOŠNÝ, S., MELENOVSKÝ, V., BORLAUG, B., PEČENKOVÁ, V., BALAZ, P. Cardiac remodeling after reduction of high-flow arteriovenous fistulas in end-stage renal disease. *Hypertension research*. 2016, **39**(9), 654-659. ISSN 0916-9636. e-ISSN 1348-4214. **IF 3,581**.

BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., BAFRNEC, J., WHITLEY, A., O'NEILL, S.. Repair of aneurysmal arteriovenous fistulae: a systematic review and meta-analysis, *European journal of vascular and endovascular surgery*. Dec 23. pii: S1078-5884(19)31388-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.07.033. **IF 3,642 (2018)**.

b) Publikace bez IF

ROKOŠNÝ, S., BALÁŽ, P., O'NEILL S. Contemporary management of arteriovenous haemodialysis fistula aneurysma, *Cor et Vasa*. 2018, **60** (1), 49-55.

BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., KLEIN, D., ADAMEC, M. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *Journal of vascular access*. 2008, **9**(2), 81-84. ISSN 1129-7298.

BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., KLEIN, D., TRUBAČ, R., ADAMEC, M. První zkušenosti s využitím zevní pórovaté PTFE protézy v chirurgii arteriovenózních zkratů. *Rozhledy v chirurgii*. 2007, **86**(9), 475-479. ISSN 0035-9351.

c) Kapitola v monografii:

S.ROKOSNY, P. BALAZ. Arteriovenous Fistula Aneurysm (**chapter 26**), *Innovations in dialysis vascular access surgery*, Authors:, Editor: Archil B. Chkhotua, Nova Science Publishers, Inc. 2017, ISBN 978-1-53612-158-2

Publikace, bez vztahu k tématu disertační práce

a) Publikace s IF

- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S. Aneurysm of a Fresh Venous Allograft After 12 Years. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Dec 31. pii: S1078-5884(19)32640-1. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.12.007. **IF 3,642** (2018).
- BALÁŽ, P., WOHLFAHRT, P., ROKOŠNÝ, S., MALÝ, Š., BJORCK, M. Is It Worthwhile Treating Occluded Cold Stored Venous Allografts by Thrombolysis? *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2016, **52**(3), 370-376. ISSN 1078-5884. **IF 4,061**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S. Infected Aortic Stentgraft Treated with Fresh Cold Stored Arterial Allograft. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2016, **52**(1), 123-123. ISSN 1078-5884. **IF 4,061**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., WOHLFAHRTOVÁ, M., WOHLFAHRT, P., BARTOŇOVÁ, A., POKORNÁ, E., HONSOVÁ, E., VIKLICKÝ, O. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation.* 2013, **96**(7), 633-638. ISSN 0041-1337. **IF 3,535**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., WOHLFAHRT, P., ADAMEC, M., JANOUŠEK, L., BJORCK, M. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2013, **42**(4), 292-300. ISSN 0301-1526. **IF 1,213**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., BAFRNEC, J. Mesenteric ischemia, new trends, diagnostic methods and algorithms to significantly reduce mortality and morbidity. *Bratislavské lekárske listy.* 2013, **114**(3), 158-165. ISSN 0006-9248. **IF 0,446**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., WOHLFAHRT, P., WOHLFAHRTOVÁ, M., ADAMEC, M., JANOUŠEK, L., FRONĚK, J., VIKLICKÝ, O., POKORNÁ, E. Dual kidney transplant: A single-center experience and review of the literature. *Experimental and clinical transplantation.* 2013, **11**(5), 388-395. ISSN 1304-0855. **IF 0,798**.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., BAFRNEC, J., BJORCK, M. The role of hybrid procedures in the management of peripheral vascular disease. *Scandinavian journal of surgery.* 2012, **101**(4), 232-237. ISSN 1457-4969. **IF 1,169**.
- WITTER, K., TONAR, Z., MATĚJKA, VM., MARTINČA, T., JONÁK, M., ROKOŠNÝ, S., PIRK, J. Tissue reaction to three different types of tissue glues in an experimental aorta dissection model - a quantitative approach. *Histochemistry and cell biology.* 2010, **133**(2), 241-259. ISSN 0948-6143. **IF 4,727**.
- MALÝ, J., KAUTZNER, J., KRAUSOVÁ, R., ROKOŠNÝ, S., NETUKA, I., SZÁRSZOI, O., SKALSKÝ, I., PIRK, J. Long-term outcomes of surgical radiofrequency ablation for atrial fibrillation in 3 groups of patients. *Heart surgery forum.* 2008, **11**(2), E110-E116. ISSN 1098-3511. **IF 0,488**.
- TÓTH, Š., POMFY, M., WOHLFAHRT, P., PINGOROVÁ, S., KIŠŠ, J., BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., BEŇAČKA, R., VESELÁ, J. Detection of early stages of apoptosis in experimental intestinal ischemia-reperfusion injury. *Biologia.* 2007, **62**(4), 491-497. ISSN 0006-3088. e-ISSN 1336-9563. **IF 0,207**.

b) Publikace bez IF

- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., KOŽNAR, B., ADAMEC, M. Combined infrainguinal reconstruction and infrapopliteal intraluminal angioplasty for limb salvage in critical limb ischemia. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 2009, **9**(2), 191-194. ISSN 1569-9293. e-ISSN 1569-9285.

- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., ADAMEC, M., VIKLICKÝ, O., POKORNÁ, E., BÜRGELOVÁ, M., VÍTKO, Š. Duální transplantace ledvin. *Rozhledy v chirurgii*. 2008, **87**(1), 50-54. ISSN 0035-9351.
- BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., CHLUPÁČ, J., JANOUŠEK, L., ADAMEC, M. Peroperační intraarteriální trombolýza v terapii akutní končetinové ischemie. *Rozhledy v chirurgii*. 2011, **90**(1), 55-58. ISSN 0035-9351.
- JANOŠEK, L., MARADA, T., CHLUPÁČ, J., LIPÁR, K., BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., MATIA, I., ADAMEC, M. Everzní endarterektomie arterie carotis interna: hodnocení výsledků po změně operační techniky. *Časopis lékařů českých*. 2011, **150**(1), 41-43. ISSN 0008-7335.
- MARTINČA, T., JONÁK, M., TONAR, Z., WITTER, K., MATĚJKA, VM., ROKOŠNÝ, S. Vliv biologických lepidel na cévní stěnu v modelu disekce aorty v experimentu. *Rozhledy v chirurgii*. 2011, **90**(2), 134-140. ISSN 0035-9351.
- ROKOŠNÝ, S., BALÁŽ, P., WOHLFAHRT, P., JANOUŠEK, L., ADAMEC, M. Vliv chirurgických komplikací na funkci transplantované ledviny. *Časopis lékařů českých*. 2011, **150**(1), 75-78. ISSN 0008-7335.
- MATIA, I., ADAMEC, M., JANOUŠEK, L., LIPÁR, K., MARADA, T., KLEIN, D., BALÁŽ, P., VARGA, M., CHLUPÁČ, J., ROKOŠNÝ, S. Klinické zkušenosti s použitím chladem konzervovaných žilních a tepenných alloštěpů: dlouhodobé výsledky. *Rozhledy v chirurgii*. 2010, **89**(1), 45-54. ISSN 0035-9351.
- ROKOŠNÝ, S., KIŠŠ, J., WOHLFAHRT, P., BALÁŽ, P., MATIA, I., ŠTEFAN, T., POMFY, M. Využitie peritoneálneho štepu ako cievnej náhrady v experimente. *Rozhledy v chirurgii*. 2005, **84**(5), 228-232. ISSN 0035-9351.
- BALÁŽ, P., MATIA, I., KIŠŠ, J., JACKANIN, S., ROKOŠNÝ, S., WOHLFAHRT, P., PINGOROVÁ, S., POMFY, M. Histologické zmeny v stene jejuna po jeho autotransplantácii u psa. *Rozhledy v chirurgii*. 2004, **83**(5), 246-250. ISSN 0035-9351.
- ROKOŠNÝ, S., KIŠŠ, J., BALÁŽ, P., MATIA, I., JACKANIN, S., WOHLFAHRT, P., PINGOROVÁ, S., POMFY, M. Technika heterotopickej autotransplantácie tenkého čreva u psa. *Bulletin HPB chirurgie*. 2002, **10**(2-3), 89-92. ISSN 1210-6755.

c) Kapitola v monografii

- ROKOŠNÝ, S., KUNTSCHER, V., BALÁŽ, P. Dárce s nebijícím srdcem. In: P. BALÁŽ, J. JANEK, M. ADAMEC. *Odběry orgánů k transplantaci*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2011, s. 113-127. ISBN 978-80-246-1964-4.