



E. CAPOCASALE, P. RUBINI, G.C. BOTTA

Università degli Studi di Parma  
Istituto di Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti D'Organo

I risultati dei metodi tradizionali di trattamento di un'infezione aorto-protetica quali l'asportazione della protesi con legatura dell'aorta e rivascularizzazione con bypass extraanatomico evidenziano elevate percentuali di mortalità (dal 14% al 75%) e di amputazione (10%-37%). La deiscenza del moncone aortico, la recidiva dell'infezione e la sepsi rappresentano le più frequenti cause di morte (13, 17, 34, 39) (Tab. I).

Tab. I – TRATTAMENTO CHIRURGICO CONVENZIONALE DELLE INFEZIONI AORTO-PROTESICHE: RISULTATI

Autore	No. Casi	Mortalità	Amputazioni
<i>Asportazione di protesi e rivascularizzazione extra-anatomica</i>			
Fry, Lindenauer, 1967 (13)	12	75%	9%
Goldstone, Moore, 1974 (17)	27	37%	37%
O'Hara, et al., 1986 (34)	84	28%	29%
Reilly et al., 1987 (39)	101	16%	23%
<i>Asportazione di protesi e rivascularizzazione in situ con protesi sintetica</i>			
Vollmar et al., 1987 (53)	7	14.2%	–
Robinson et al., 1991 (40)	11	–	–
Jacobs et al., 1991 (22)	18	27.7%	–

L'asportazione della protesi infetta e la ricostruzione in situ utilizzando materiale protesico presenta valori di mortalità e tassi di amputazione inferiori; tuttavia per l'elevata percentuale di reinfezione, secondo la maggior parte degli Autori, questo tipo di trattamento deve essere riservato ai casi di infezione con germi a bassa patogenicità o in caso di negatività culturale ematica e del liquido periprotetico (22, 40, 53). Meno frequentemente sono stati utilizzati segmenti vascolari autologhi per rivascularizzazioni in situ (vene, arterie native endoarterectomizzate): i risultati in termini di mortalità (10%-

## Riassunto

*Gli autori analizzano i risultati delle esperienze cliniche riguardanti gli homograft arteriosi e venosi. Per il trattamento di aneurismi micotici e protesi infette l'utilizzo di homograft vascolari rappresenta una valida alternativa ai trattamenti chirurgici convenzionali.*

*Gli omoinnesti arteriosi di grosso calibro permettono una sicura ricostruzione in situ, diminuiscono le percentuali di mortalità immediata e a medio termine e di reinfezione; i migliori risultati sono raggiunti in caso di infezione protesica mentre nei casi con fistola vasculo-enterica la prognosi resta deludente. Anche gli homograft arteriosi di piccolo calibro hanno dimostrato risultati soddisfacenti in termini di pervietà anche se sono necessarie ulteriori esperienze e periodi di follow-up più lunghi.*

*Gli homograft venosi rappresentano una alternativa per la rivascularizzazione degli arti inferiori nei casi di assenza di vena autologa: anche se le percentuali di salvataggio sono soddisfacenti, la pervietà a lungo termine è scarsa in confronto a quella delle vene autologhe.*

*Il miglioramento delle tecniche di preservazione, il controllo farmacologico dei fenomeni di rigetto e le tecniche di bioingegneria costituiscono le future prospettive in questo campo. Parole chiave: Homograft vascolari, infezioni protesiche, criopreservazione.*

## Abstract

### VASCULAR HOMOGRAFTS: CLINICAL RESULTS

*The authors review the results of clinical experiences regarding arterial and venous homografts.*

*For the treatment of mycotic aneurysms and infected prostheses, in situ repair with vascular homografts represents a valuable alternative to conventional surgical treatments.*

*In fact the large caliber arterial homografts allow safe in situ reconstruction, decrease early and midterm mortality and reinfection rates; the best results are achieved in case of infected grafts, whereas the prognosis of vasculo-enteric fistula remains very poor. The small caliber arterial homografts also have demonstrated satisfactory results in term of patency, although further experiences with longer follow-up are required.*

*Vein homograft constitutes an alternative by-pass conduit for limb revascularisation in patients who lack adequate autogenous vein: although limb salvage rate is satisfactory, long term patency rate is poor when compared with autogenous veins.*

*Improvement of preservation methodics, pharmacological control of rejection and tissue engineering represent the future perspectives in this field.*

*Key words: Vascular homografts, prosthetic graft infections cryopreservation.*

13%), morbilità e percentuale di reinfezione sono soddisfacenti anche se la scarsa disponibilità del materiale autologo e la difficoltà tecnica della ricostruzione rendono tale procedura difficilmente applicabile in tutti i pazienti e da parte di tutte le équipes chirurgiche (4, 11).

L'utilizzo di innesti vascolari omologhi si è progressivamente affermato negli ultimi decenni sulla scorta dei soddisfacenti risultati ottenuti nel trattamento delle infezioni in campo cardiocirurgico, unitamente alla constatazione della maggiore resistenza dei materiali biologici alla contaminazione batterica (41, 45).

Un'analisi comparativa tra trattamento convenzionale e utilizzo di omoinnesti, effettuata da Vogt e Coll. su 72 pazienti con infezioni protesiche o aneurismi micotici, sottoposti a rivascularizzazione protesica in situ od extra-anatomica (38 casi) o ad innesto di homograft criopreservato (34 casi), ha evidenziato la superiorità del materiale biologico per quanto riguarda la mortalità postoperatoria (5.9% versus 18.4%), l'incidenza di complicanze (24% versus 63%), la risoluzione dell'infezione (91% versus 53%), l'intervallo libero da reinterventi, la durata della terapia antibiotica, ed infine la durata della degenza ospedaliera. A distanza di 4 anni l'intervallo libero da reintervento o morte è stato del 75%  $\pm$  10% per i casi trattati con homograft e del 34%  $\pm$  9% per i casi trattati con i metodi tradizionali (50).

Le esperienze cliniche con omoinnesti riportate in letteratura riguardano prevalentemente il trattamento delle infezioni protesiche o degli aneurismi micotici anche se risultati preliminari promettenti sono stati ottenuti nelle rivascularizzazioni in pazienti immunodepressi, nei traumi vascolari contaminati ed infine negli interventi di salvataggio d'arto. L'analisi dei risultati presenta tuttavia i limiti di casistiche numericamente scarse, popolazioni disomogenee (per età, fattori di rischio, indicazioni chirurgiche e batteriologia dell'infezione) e differenze nel tipo di homograft utilizzato. Occorre pertanto distinguere le varie esperienze in base al graft, arterioso o venoso, al suo calibro (arterie di grosso calibro e arterie di piccolo calibro), alla tecnica di conservazione utilizzata (a fresco, crioconservato), all'indicazione operatoria (emergenza o elezione, grado e sede di infezione, presenza di fistola vasculo-digestiva ecc).

### Risultati clinici degli homograft arteriosi

L'uso clinico degli homograft nell'uomo venne introdotto negli anni 50': i risultati inizialmente incoraggianti divennero deludenti nel follow-up a medio e lungo termine per l'insorgenza di processi degenerativi a carico degli homograft impiantati (10, 35). Nel 1970 Szilagy riportò infatti uno studio sui risultati a distanza di 253 homograft arteriosi, sterilizzati con betapropiolattone e conservati a fresco o liofilizzati, impiantati in sede aorto-iliaca (132 casi) o femoro-poplitea (121 casi). Al V°

anno postoperatorio il 7% dei graft infrainguinali ed il 40% di quelli aorto-iliaci risultavano funzionanti; a distanza di 15 anni soltanto lo 0.8% ed il 13% rispettivamente dei graft infrainguinali ed aortici risultavano pervi. Le più comuni complicanze homograft correlabili documentate in questo studio erano le stenosi, le trombosi e le dilatazioni aneurismatiche: mentre le stenosi risultavano più frequenti e ad insorgenza precoce negli innesti infrainguinali, le degenerazioni aneurismatiche, ad insorgenza più tardiva, presentavano un'incidenza superiore nei graft aorto-iliaci (46). Questa differente evoluzione è stata attribuita ad una più intensa risposta immunitaria evocata dai graft femorali, notoriamente più ricchi di tessuto muscolare liscio rispetto all'aorta che invece presenta abbondante tessuto elastico, scarsamente antigenico. Occorre tuttavia considerare come anche le tecniche di conservazione adottate in queste prime esperienze, quali la sterilizzazione con clorexidina, formaldeide, ossido di etilene e la conservazione mediante liofilizzazione a freddo e stoccaggio a -70°C, possano essere state responsabili delle alterazioni degenerative osservate.

Attualmente queste tecniche sono state abbandonate e le esperienze recenti riguardano omoinnesti conservati a 4°C in soluzione nutritiva antibiotica (fresh wet-storage) o criopreservati (Tab. II, III).

Nell'ambito degli omoinnesti fresh wet-stored la casistica più ampia è quella del gruppo francese di Kieffer che riporta 83 casi di infezione protesica aorto-iliaca di cui 15 con fistola protesico-digestiva trattati con ricostruzione vascolare in situ mediante questi condotti. I risultati in termini di mortalità operatoria e complicanze immediate ed a lungo termine sono stati soddisfacenti, soprattutto in comparazione con i trattamenti convenzionali. Occorre sottolineare come questi pazienti non siano stati selezionati comprendendo pertanto una percentuale non trascurabile di pazienti in condizioni generali preoperatorie scadenti (shock settico: 9 casi; emorragia digestiva: 19 casi) e come non si sia tenuto conto dell'identità di gruppo.

I decessi direttamente correlabili all'homograft sono stati rappresentati da due casi di recidiva di fistola aorto-enterica (uno nel periodo postoperatorio ed uno al follow-up) e da un caso di rottura del graft aortico (a distanza di 10 mesi dall'intervento) conseguente alla persistenza dell'infezione. Un altro decesso è stato causato dalla rottura dell'aorta nativa a livello dell'anastomosi prossimale. Altre cause di morte correlabili al quadro clinico di base più che all'homograft sono state lo shock settico e le complicanze emorragiche da coagulopatia (7 casi). I rimanenti decessi sia nel postoperatorio che al follow-up sono stati riferibili ad altre cause (cardiache, polmonari, neoplastiche ecc).

Le complicanze a lungo termine correlabili all'homograft sono state caratterizzate da 3 casi di pseudoaneurisma o rottura, trattati chirurgicamente con successo e da 19 stenosi a carico prevalentemente degli allograft femoro-

Tab. II – RISULTATI IMMEDIATI DI ESPERIENZE CLINICHE CON OMOINNESTI ARTERIOSI

<i>Autore</i>	<i>No. Casi</i>	<i>Conservazione Homograft</i>	<i>Indicazione Operatoria</i>	<i>Complicanze Homograft correlabili</i>	<i>Mortalità Postoperatoria</i>
Mestres, 1995 (30)	16	criopreservazione	chirurgia vascolare: 10 traumi vascolari: 2 infezioni vascolari: 4	rottura: 1*	12.5% (2 casi)
Bahini, 1996 (1)	22	fresh-wet storage	fistole aorto-enteriche: 22	recidiva fistola: 3*	32% (7 casi)
Vogt, 1996 (51)	19	criopreservazione	infezioni vascolari: 15 fistole aorto-bronchiali: 4	–	5.2% (1 caso)
Koskas, 1997 (25)	83	fresh-wet storage	infezioni vascolari: 68 fistole aorto-enteriche: 15	rottura: 2 trombosi: 1 recidiva fistola: 1*	18.1% (15 casi)
Vogt, 1997 (52)	11	criopreservazione	fistole aorto-bronchiali: 5 fistole aorto-enteriche: 4 fistola aorto-esofagee: 2	–	9% (1 caso)
Goffin, 1998 (16)	90	criopreservazione	infezioni vascolari: 69 fistole aorto-enteriche: 16 altre fistole: 4 infiltrazione neoplastica: 1	rottura: 1 trombosi: 1 reinfezione: 1	21.1% (19 casi)

\*Deceduti

Tab. III – RISULTATI A LUNGO TERMINE DI ESPERIENZE CLINICHE CON OMOINNESTI ARTERIOSI

<i>Autore</i>	<i>No. Casi</i>	<i>Durata Follow-up</i>	<i>Complicanze Homograft correlabili</i>	<i>Mortalità Totale</i>
Mestres, 1995 (30)	14	1-20 mesi	trombosi: 1	7.1% (1 caso)
Bahini, 1996 (1)	15	16-56 mesi	recidiva fistola: 2* trombosi: 4 dilatazioni: 3	26.6% (4 casi)
Vogt, 1996 (51)	18	7-60 mesi	recidiva fistola: 1*	11% (2 casi)
Koskas, 1997 (25)	68	2-60 mesi	recidiva fistola: 1* pseudoaneurismi/rottura: 3 stenosi: 19 dilatazioni: 4	16.1% (11 casi)
Vogt, 1997 (52)	10	6-31 mesi	stenosi: 1	0%
Goffin, 1998 (16)	67	2-41 mesi	recidiva fistola: 3 (2*) trombosi: 3 pseudoaneurismi: 1 dilatazioni: 3	13.4% (9 casi)

\*Deceduti

poplitei, trattate con successo mediante angioplastica o intervento chirurgico.

Un risultato particolarmente degno di nota in questa esperienza è rappresentato dall'assenza di amputazioni sia precoci che tardive: due pazienti infatti sono stati amputati per complicanze settiche a carico dell'arto e non per cause connesse all'allograft (25).

Uno studio dello stesso gruppo francese riguardante esclusivamente i pazienti con fistole aortoenteriche ha evidenziato risultati meno soddisfacenti ma sempre superiori a quelli dei trattamenti convenzionali: la mortalità

perioperatoria globale è stata del 32%, con valori dell'83% e del 12% rispettivamente per i casi trattati in emergenza ed in elezione. In questa popolazione selezionata si può osservare rispetto alla casistica globale di questi Autori, un maggior numero di decessi per recidiva della fistola aorto-enterica (22.7%, 5 casi, di cui 3 nel periodo postoperatorio e 2 nel follow-up). Tra le complicanze a lungo termine dell'homograft sono state evidenziate 4 dilatazioni non suscettibili di terapia e 4 trombosi di una branca iliaca o femorale, tutte trattate chirurgicamente con successo (1).

Nell'esperienza complessiva francese, dal 1980 al 1992, l'introduzione degli omoinnesti ha fatto riscontrare una diminuzione sensibile delle percentuali di mortalità postoperatoria e di amputazione che sono passati rispettivamente dal 54% al 18% e dal 19% allo 0%.

Tra le esperienze cliniche con homograft arteriosi criopreservati l'European Homograft Bank ha recentemente riportato i risultati riguardanti 90 omoinnesti vascolari impiantati presso vari Centri europei per il trattamento di infezioni protesiche o aneurismi micotici: la mortalità postoperatoria globale è stata del 21% mentre la percentuale di complicanze homograft correlabili è stata del 26.6%. L'emorragia, la sepsi e l'insufficienza multiorgano sono state le più frequenti cause di morte. In 3 casi la complicanza dell'homograft (rottura, trombosi, infezione) è stata trattata chirurgicamente con successo. È interessante osservare che i casi complicati da fistola aorto-enterica hanno presentato mortalità superiore (62%) rispetto ai casi con sola infezione protesica (7.3%) e aneurisma micotico (22%). Un dato singolare riportato in questo studio è l'assenza di correlazione tra microbiologia dell'infezione e prognosi: tuttavia si deve notare che batteri altamente patogeni quali *Pseudomonas Aeruginosa* o *Salmonella* sono stati riscontrati raramente nelle colture riferite in questa esperienza. Per quanto concerne i risultati a lungo termine la mortalità homograft correlabile (2.9%) non è risultata significativamente diversa da quella riferita in altre esperienze (16).

Nevelsteen e Coll. hanno utilizzato homograft arteriosi criopreservati in 30 pazienti con infezione protesica in sede aortica, infrainguinale o extra-anatomica riferendo una mortalità postoperatoria dell'26.6%, di cui il 6.6% (2 casi) per complicanze correlabili all'homograft, una percentuale di salvataggio dell'arto del 100% ed una percentuale di recidiva dell'infezione del 6.6%. Al follow-up di 24.5 mesi sono state riscontrate alterazioni degenerative del graft aortico in 6 pazienti e trombosi dell'homograft in 5 pazienti, 2 dei quali hanno necessitato dell'amputazione (31).

In un'altra esperienza, comprendente 16 pazienti di cui 5 in trattamento emodialitico per insufficienza renale cronica e 3 portatori di trapianto di rene e pancreas, gli homograft sono stati utilizzati, oltre che per le infezioni protesiche, anche per i traumi vascolari, le trombosi protesiche, i reinterventi sull'asse aorto-iliaco, e gli aneurismi aorto-iliaci: la percentuale di pervietà precoce, documentata angiograficamente è stata del 92.9%, mentre la mortalità homograft correlata è stata del 6.25% (30).

Risultati favorevoli con omoinnesti criopreservati sono stati riportati anche nel trattamento di infezioni protesiche o aneurismi micotici dell'aorta toracica o toraco-addominale, nei casi con fistola aorto-esofagea o aorto-bronchiale (23, 36, 51, 52).

Nell'esperienza italiana del gruppo "Homograft vascolari" riguardante 44 pazienti con infezione protesica (31 casi) o fistola aorto-duodenale (13 casi), trattati con

homograft conservati a 4°C (13 pazienti) o criopreservati (31 pazienti) viene riportata una mortalità postoperatoria del 13.6% ed una mortalità tardiva, al follow-up di 1-33 mesi, dell'11.4%. I casi di trombosi del graft sono stati 8 di cui 5 trattati chirurgicamente con successo e 3 amputati. La percentuale di pervietà a 12 mesi dall'intervento è stata del 56%. L'analisi comparativa dei risultati ottenuti con graft conservati a 4°C e criopreservati non ha riscontrato differenze significative per quanto riguarda la mortalità e la morbilità, sia postoperatoria che a lungo termine (6). In un'altra esperienza italiana riguardante 7 pazienti con infezione protesica, di cui 5 con fistola aorto-enterica, trattati con omoinnesti conservati a 4°C, si è evidenziata una mortalità postoperatoria del 28.5% (2 casi), riferibile a recidiva della fistola aorto-enterica. Nei pazienti sopravvissuti non sono state registrate complicanze homograft correlabili. L'aspetto interessante di questa esperienza è rappresentato dal rispetto della compatibilità ABO, dalla negatività del cross-match tra donatore e ricevente e dall'effettuazione di una terapia immunodepressiva postoperatoria a basso dosaggio con Ciclosporina (12).

Risultati meno favorevoli sono riportati da altri: Lehalle e Coll. hanno riscontrato 3 casi di rottura e 2 casi di degenerazione aneurismatica di allograft criopreservati, a distanza rispettivamente di poche ore e di un mese dall'innesto. L'autore ritiene che per i casi di rottura precoce dell'allograft possano essere responsabili le tecniche di criopreservazione, mentre per le alterazioni degenerative a distanza possano essere implicati fenomeni di rigetto o di necrosi settica dell'homograft. Fissurazioni longitudinali o microfratture trasversali sono state infatti evidenziate macroscopicamente e con l'ausilio della microscopia ottica nei suddetti casi di rottura e in circa il 10% di segmenti vascolari animali criopreservati da questo gruppo di Autori; inoltre studi sulle proprietà meccaniche ed elastiche dei vasi criopreservati hanno evidenziato alterazioni sensibili del modulo di elasticità, verosimilmente riconducibili a danni delle componenti extracellulari della parete arteriosa, indotti dal congelamento (26).

Desgranges e Coll. riferiscono un caso di rottura da necrosi settica dell'homograft nel periodo postoperatorio ed un altro caso di rottura nel follow-up; anche Berdat ha documentato una rottura da necrosi settica di allograft toracico in un paziente con infezione da *Streptococcus Pneumoniae* (2, 9).

Nella nostra esperienza condotta presso l'Istituto di Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo dell'Università degli Studi di Parma abbiamo riscontrato la rottura da necrosi settica di homograft criopreservati in 2 casi su 4, a distanza rispettivamente di 6 e 40 giorni dall'impianto. In entrambi i casi, di cui una fistola aorto-enterica ed uno pseudoaneurisma iliaco in paziente immunodepresso, l'infezione era sostenuta da germi gram negativi con positività per lo *Pseudomonas Aeruginosa*.

Questi studi, al di là di possibili danni correlabili al con-

gelamento, sembrano avvalorare le ipotesi di una non assoluta resistenza batterica dell'homograft; per tale motivo vengono raccomandati, in tutti i casi, un'accurata ed efficace toilette del territorio infetto, un'energica terapia antibiotica ed eventualmente l'utilizzo di flap omentali o lembi muscolari di copertura (24, 25, 51, 52).

Per quanto riguarda l'uso di omoinnesti di medio e piccolo calibro le esperienze cliniche sull'uomo sono piuttosto limitate.

Gournier e Coll. riferiscono l'utilizzo di homograft arteriosi criopreservati di piccolo e medio calibro per la rivascolarizzazione di arti ischemici con anastomosi distale in sede sottogenicolata: in 18 pazienti (20 innesti) ha riportato percentuali di pervietà primaria del 68% e del 42% e secondaria dell'89% e del 72%, rispettivamente a 1 e a 2 anni. Tutti gli innesti erano ABO compatibili. Ad un follow-up della durata di 26.8 mesi sono riferiti un caso di dilatazione aneurismatica e 10 casi di trombosi dell'homograft. L'autore conclude che in assenza di materiale autologo la rivascolarizzazione con omoinnesti arteriosi rappresenta una valida alternativa per il salvataggio dell'arto (18).

Analoghe esperienze con segmenti di medio e piccolo calibro sono quelle relative al trattamento di infezioni protesiche: Wagstaff e Grigg riferiscono l'uso di allograft arteriosi criopreservati a -80°C per il salvataggio dell'arto in 7 pazienti con infezioni protesiche inguinali ed infrainguinali. I risultati in termini di pervietà del graft, salvataggio dell'arto e controllo dell'infezione sono stati soddisfacenti anche se durante un follow-up medio di 24.5 mesi sono state necessarie 3 amputazioni per sopravvivenza trombosi dell'omoinnesto (54).

Recentemente infine arterie femorali criopreservate sono state utilizzate per il confezionamento di fistole artero-

venose nei pazienti dializzati con risultati soddisfacenti (47).

Nonostante l'importanza del rigetto per omoinnesti di piccolo calibro le esperienze cliniche con questi condotti in associazione alla terapia immunodepressiva sono ancora piuttosto scarse: Da Gama e Coll. hanno riportato uno studio su 13 pazienti immunodepressi in quanto portatori di omotraspianto renale, sottoposti a rivascolarizzazione con segmenti arteriosi criopreservati, ABO compatibili. Le indicazioni alla rivascolarizzazione comprendevano complicanze vascolari dell'organo trapiantato (3 casi), il salvataggio di arti ischemici (6 casi) e arteriopatie al secondo stadio di Fontaine (4 casi). La ricostruzione omologa è stata effettuata in sede aorto-iliaco-femorale, iliaco-renale, femoro-poplitea, femoro-distale e femoro-femorale. Nel periodo postoperatorio non sono state evidenziate complicanze correlabili all'homograft mentre nel follow-up (durata media: 20 mesi) si sono registrati soltanto 2 casi di trombosi di innesto femoro-popliteo, probabilmente correlabili a problemi emodinamici anziché a fenomeni di rigetto. Da questo studio pertanto emerge come gli omoinnesti vascolari costituiscano, in assenza di materiale autologo, la prima scelta per la rivascolarizzazione dei pazienti portatori di trapianto d'organo, confermando inoltre l'efficacia della terapia immunodepressiva nella modulazione dei fenomeni di rigetto (8).

### Risultati clinici degli homograft venosi

Le vene omologhe sono state utilizzate in varie esperienze per la rivascolarizzazione di arti ischemici, nella chirurgia coronarica e negli accessi vascolari per emodialisi. Le differenti modalità adottate, di prelievo, di conservazio-

Tab. IV – RISULTATI DI ESPERIENZE CLINICHE CON OMOINNISTI VENOSI CRIOPRESERVATI

<i>Autore</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>Indicazione Operatoria</i>	<i>Sede Innesto distale</i>	<i>Pervietà</i>
Fujitani, 1992 (14)	8 (10 grafts)	infezioni vascolari: 8	femorale: 2 poplitea sopraarticolare: 2 poplitea sottoarticolare: 1 arterie tibiali: 5	80% (14 mesi)
Shah, 1993 (44)	38 (43 grafts)	II stadio: 5 III-IV stadio: 38	poplitea sopraarticolare: 6 poplitea sottoarticolare: 19 arterie tibiali: 18	66% (12 mesi)
Walker, 1993 (55)	35 (39 grafts)	II stadio: 4 III-IV stadio: 34 aneurismi: 1	poplitea sottoarticolare: 3 arterie tibiali: 36	37% (18 mesi)
Harris, 1993 (19)	24 (25 grafts)	III-IV stadio: 24 ischemia acuta: 1	poplitea sottoarticolare: 2 arterie tibiali: 23	36% (12 mesi)
Martin, 1994 (28)	82 (115 grafts)	II stadio: 21 III stadio: 56 IV stadio: 36 aneurismi: 2	poplitea sottoarticolare: 14 arterie tibiali: 101	40% (12 mesi)
Leseche, 1997 (27)	25 (25 grafts)	IV stadio: 25	arterie tibiali: 25	52% (12 mesi)

ne (liquidi di preservazione, temperatura di stoccaggio, tipo di crioconservazione, ecc.) e di tecnica chirurgica (vena invertita oppure sottoposta a valvulotomia e quindi "non invertita", sede dell'anastomosi distale) oltre che le diverse popolazioni di pazienti studiate rendono non uniformemente interpretabili i dati della letteratura.

Nelle prime esperienze viene riportato l'utilizzo di vene conservate in soluzione salina a -50°C per l'esecuzione di by-pass, come patch ed anche per la rivascularizzazione coronarica, con risultati immediati soddisfacenti (48, 49). Successivamente Oschsner e Coll. utilizzavano vene criopreservate o conservate a fresco per interventi di salvataggio dell'arto evidenziando una pervietà a 12 mesi del 50% (33).

I trials clinici più recenti nella maggior parte dei casi sono stati svolti utilizzando vene omologhe criopreservate mediante congelamento con discesa termica lenta (Tab. IV).

Fujitani e Coll. hanno riportato la loro esperienza con questi condotti per il trattamento di infezioni protesiche infrainguinali (6 pazienti) o per infezioni in portatori di arteriopatia ostruttiva (2 pazienti). I segmenti venosi, prelevati da donatori multiorgano o da donatori a cuore non battente, ABO compatibili, sono stati innestati in posizione invertita. La pervietà secondaria è stata soddisfacente e non sono state evidenziate recidive di infezione né complicanze a carico del graft impiantato (14). In altre esperienze i segmenti venosi omologhi sono stati utilizzati per interventi di rivascularizzazione di arti ischemici.

Selke e Coll. in uno studio condotto su 6 pazienti con arteriopatia al III e IV stadio sottoposti a rivascularizzazione con vena omologa criopreservata, in posizione "non invertita", riferiscono una pervietà secondaria del 50% tra 4 e 20 mesi (42). Analogamente Leseche e Coll. hanno evidenziato una percentuale di pervietà del 52% a 12 mesi ed una percentuale di salvataggio dell'arto del 78% a 2 anni (27). Shah e Coll. riferiscono una soddisfacente pervietà (66%) a 1 anno rilevando inoltre mediante analisi con regressione logistica, una significativa correlazione dei risultati con il tipo di ricostruzione, primaria o secondaria (reintervento) ed il numero di segmenti venosi utilizzati: le ricostruzioni secondarie e l'uso di più di un segmento venoso accrescevano le probabilità di insuccesso mentre la sede dell'anastomosi distale, il numero di arterie della gamba pervie e l'uso di anticoagulanti non erano significativi (44).

In altri studi i risultati di omoinnesti venosi per la chirurgia vascolare periferica sono stati meno incoraggianti: Iliopoulos e Coll. in 11 rivascularizzazioni in vena omologa criopreservata per ischemia arteriosa cronica degli arti inferiori hanno riscontrato infatti una pervietà secondaria del 25.6% a 18 mesi ed una percentuale di amputazione del 27% (21). Walker e Coll. analogamente riferiscono una pervietà del 37% a 18 mesi con un tasso di amputazione del 33% (55).

Percentuali di pervietà piuttosto basse, intorno al 40%,

sono riferite anche da Harris e Coll. e da Martin e Coll., unitamente a complicanze degenerative a lungo termine degli allograft. Le percentuali di salvataggio dell'arto a 12 mesi sono state rispettivamente del 74% e dell'84% (19, 28).

Per una corretta valutazione dei risultati occorre tuttavia porre alcune considerazioni: la percentuale di rivascularizzazioni secondarie, come reintervento dopo il fallimento di procedure chirurgiche precedenti, nelle casistiche di Walker, Harris e Martin raggiungono il 79%, 87% e 94% rispettivamente, mentre nella serie di Shah tale percentuale è del 44%. Inoltre nelle esperienze con i risultati meno soddisfacenti la percentuale di anastomosi distali condotte sulle arterie della gamba è stata variabile tra l'87% ed il 92% (Martin, Harris, Walker) rispetto al 41% di Shah. Infine anche il tipo di orientamento della vena, invertita o non invertita, è presumibilmente correlabile ai risultati.

In uno studio recente sono stati analizzati i risultati di 600 pazienti, sottoposti a rivascularizzazione degli arti inferiori con vene omologhe criopreservate in unico Centro (CryoLife, Inc, Marietta, Georgia), prendendo in considerazione i fattori di rischio, le indicazioni e le tecniche chirurgiche: sono state rilevate differenze statisticamente significative tra le vene posizionate in situ e invertite, tra graft singoli e composti, tra procedure primarie o reinterventi, tra by-pass condotti sulla poplitea e by-pass distali. Graft singoli impiantati in posizione invertita raggiungono una pervietà primaria del 56% a 1 anno con una percentuale di salvataggio dell'arto dell'85% (3, 43).

Per quanto riguarda le complicanze a distanza quali la degenerazione aneurismatica o le stenosi, sulla base degli attuali dati della letteratura non è nota l'esatta incidenza e non appare ancora chiarito il meccanismo fisiopatologico anche se sembrano essere determinanti fenomeni immunitari identificabili come reazioni di rigetto cronico. Per tale motivo nella maggior parte delle esperienze viene consigliato il rispetto dell'identità di gruppo e se possibile anche di quella tissutale.

A tal proposito alcuni autori hanno utilizzato la terapia immunodepressiva dopo interventi di salvataggio dell'arto con omoinnesti venosi: Posner e Coll. confrontando due gruppi di pazienti sottoposti ad innesto venoso in sede infragenicolata, di cui uno trattato con terapia immunodepressiva postoperatoria (prednisone, azatioprina, ciclosporina A) ed uno non trattato, hanno riferito una pervietà primaria del 59.4% a 12 mesi nel gruppo trattato e del 16.7% nel gruppo non sottoposto a tale terapia. La morbilità sistemica correlata all'immunodepressione non è stata significativa mentre la morbilità omograaft-correlata è stata caratterizzata da 3 casi di aneurisma e 4 rotture precoci. La percentuale di amputazione è stata del 67% (38).

Carpenter e Coll. in un'esperienza analoga, ma condotta in modo prospettico, randomizzato e controllato e con diverso schema terapeutico (azatioprina a basso dosaggio)

non hanno evidenziato significative differenze tra i pazienti immunodepressi ed il gruppo di controllo in termini di percentuale di pervietà primaria, di salvataggio dell'arto, morbidità e mortalità homograft-correlata. Gli studi istologici sui grafts espianati, in entrambi i gruppi di pazienti, hanno evidenziato quadri compatibili con reazioni di rigetto, con attivazione sia della risposta cellulare che umorale (5).

Dall'analisi globale di tutte le esperienze si può concludere che gli omoinnesti venosi per interventi di rivascularizzazione degli arti inferiori presentano risultati a breve termine non significativamente diversi da quella di altri condotti biologici, come la vena ombelicale, e risultati a medio e lungo termine meno favorevoli, soprattutto in confronto con le vene autologhe.

### Conclusioni e prospettive future

Dall'analisi della letteratura risulta estremamente difficile valutare i risultati clinici degli omoinnesti vascolari. Le differenti tecniche di conservazione, le casistiche numericamente limitate e disomogenee, il tipo di indicazione chirurgica ed infine i fattori immunologici costituiscono i punti critici per una univoca interpretazione dei dati.

Per quanto riguarda gli omoinnesti arteriosi le attuali evidenze cliniche e sperimentali hanno concordemente dimostrato la loro efficacia per il trattamento delle infezioni vascolari, primitive o secondarie; l'utilizzo di omoinnesti arteriosi di piccolo e medio calibro per le ricostruzioni vascolari periferiche non appare ancora chiaramente definito anche se i risultati di alcune esperienze preliminari sono stati promettenti, soprattutto nei pazienti sottoposti a terapia immunodepressiva. Risultati favorevoli sono stati ottenuti recentemente anche con l'uso di tali condotti per gli accessi emodialitici, suggerendo un più largo impiego in futuro.

Gli omoinnesti venosi possono essere utilizzati con risultati soddisfacenti per il trattamento delle infezioni vascolari, presentano tuttavia risultati meno favorevoli per gli interventi di rivascularizzazione distale; resta da definire il ruolo di questi condotti per gli accessi emodialitici.

Dal punto di vista della conservazione degli omoinnesti appare ormai uniformemente stabilito che la crioconservazione costituisce la metodica di scelta per la possibilità di garantire la disponibilità di materiale a lungo termine, di rispettare la compatibilità ABO e tissutale tra donatore e ricevente, e per la sicurezza batteriologica e virologica degli omoinnesti (15, 16, 45, 50). Tuttavia alcuni problemi quali il mantenimento della vitalità cellulare, della resistenza batterica e delle proprietà biomeccaniche dopo crioconservazione non sono ancora stati chiaramente definiti, costituendo futuri temi di ricerca. A tal proposito il mantenimento dell'integrità morfologica e della vitalità cellulare da parte di queste tecniche pone anche il problema del concomitante manteni-

mento dell'immunogenicità del graft, correlata alle cellule endoteliali e muscolari lisce della parete vascolare. Pertanto il miglioramento delle tecniche di preservazione mentre da una parte riduce le possibilità di degenerazione del graft garantendone la durata a lungo termine, dall'altra lo espone all'aggressione del sistema immunitario dell'ospite (20, 29, 32, 37). Numerosi studi sono stati compiuti per ridurre l'antigenicità degli allograft. Tra questi l'eliminazione dell'endotelio con sostanze chimiche, irradiazione, o mezzi meccanici ha presentato risultati deludenti per quanto riguarda la pervietà e le caratteristiche fisiche dei condotti; l'eliminazione dell'endotelio infatti oltre che abolire le proprietà antitrombotiche e vasoattive proprie di queste cellule non preverrebbe in modo completo le reazioni immunitarie di cui possono essere responsabili le rimanenti cellule della parete vascolare.

Il ruolo delle tecniche di crioconservazione sull'immunogenicità degli omoinnesti vascolari è ancora non definito anche se secondo molti Autori tali tecniche possono ridurre la carica antigenica dei graft senza tuttavia eliminarla.

Un'altra possibilità per affrontare il problema del rigetto è rappresentata dalla terapia immunodepressiva: la controindicazione a tale terapia in pazienti portatori di infezione, fistole vasculo-enteriche, traumi ecc., oltre che gli effetti collaterali degli attuali farmaci, rendono scarsamente applicabile questa opzione. Attualmente per ovviare almeno in parte al problema del rigetto si raccomanda il rispetto della compatibilità di gruppo ed eventualmente la negatività del cross-match, tuttavia raramente attuabili per la scarsa disponibilità di grafts e per le frequenti situazioni di emergenza.

Gli sviluppi futuri della ricerca dovranno pertanto focalizzarsi sull'aumento della disponibilità di omoinnesti, incrementando ad esempio la donazione da cadavere a cuore non battente, migliorare le soluzioni di preservazione e le tecniche di crioconservazione, al fine di creare condotti integri e vitali per garantirne la durata a lungo termine e nello stesso tempo scarsamente immunogenici per evitare i fenomeni di rigetto. Parallelamente l'avvento di nuovi farmaci immunodepressori consentirà un maggior utilizzo di omoinnesti, compresi quelli di piccolo calibro, i cui risultati sono particolarmente influenzati dalle reazioni immunitarie.

Estremamente attraenti infine appaiono le tecniche di tissue engineering in cui tessuti omologhi decellularizzati con sostanze chimiche o con metodiche enzimatiche potrebbero essere ripopolati con cellule endoteliali e fibroblasti provenienti da colture allestite da cellule del ricevente. L'obiettivo di queste tecniche sarebbe quello di creare un condotto "ideale" scarsamente immunogeno in quanto privato delle cellule omologhe e tuttavia vitale per la presenza di cellule autologhe deputate al rimpiantamento della matrice extracellulare.

Queste metodiche sono già state applicate alle valvole cardiache eterologhe con risultati soddisfacenti, anche se

le tecniche di coltura cellulare dal ricevente ed il seeding necessitano di ulteriori sperimentazioni (7).

## Bibliografia

- 1) Bahnini A., Plissonier D., Koskas F., Kieffer E.: *Traitement des fistules prostheto-digestives par allogreffe arterielle*. J Mal Vasc, 21:167-70, 1996.
- 2) Berdat P.A., Malinverni R., Kipfer B., Carrel T.P.: *Homograft failure in mycotic aortic aneurysm caused by Streptococcus pneumoniae*. Ann Thorac Surg, 66(5):1818-9, 1998.
- 3) Brockbank K.G., McNally R.T., Walsh K.A.: *Cryopreserved vein transplantation*. J Cardiac Surg, 7(2):170-6, 1992.
- 4) Brown P.M. Jr., Kim V.B., Lalikos J.F., Deaton D.H., Bogey V.M., Powell C.S.: *Autologous superficial femoral vein for aortic reconstruction in infected fields*. Ann Vasc Surg, 13(1):32-6, 1999.
- 5) Carpenter J.P., Tomaszewski J.E.: *Immunosuppression for human saphenous vein allograft bypass surgery: a prospective randomized trial*. J Vasc Surg, 26:32-42, 1997.
- 6) Chiesa R., Astore D., Piccolo G., Melissano G., Jannello A., Frigerio D. et al.: *Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infections: experience of the Italian Collaborative Vascular Homograft Group*. Ann Vasc Surg, 12(5):457-62, 1998.
- 7) Curtil A., Pegg D.E., Wilson A.: *Repopulation of freeze-dried porcine valves with human fibroblasts and endothelial cells*. J Heart Valve Dis, 6:296-306, 1997.
- 8) Da Gama D., Sarmiento C., Vieira T., Do Carmo G.X.: *The use of arterial allografts for vascular reconstruction in patients receiving immunosuppression for organ transplantation*. J Vasc Surg, 20:271-80, 1994.
- 9) Desgranges P., Beaujan F., Brunet S., Cavillon A., Qvarfordt P., Melliere D., Becquemin J.P.: *Cryopreserved arterial allografts used for the treatment of infected vascular grafts*. Ann Vasc Surg, 12(6):583-8, 1998.
- 10) Dubost C., Allary M., Oeconomos N.: *A propos du traitement des aneurismes de l'aorte: ablation de l'aneurisme, retablissement de la continuité par greffe de l'aorte humaine conservée*. Mem Acad Chir (Paris), 77:381-3, 1951.
- 11) Ehrenfeld W.K., Wilbut B.C., Olcoff C.N., Stoney R.J.: *Autogenous tissue reconstruction in the management of infected prosthetic grafts*. Surgery, 85:82-92, 1979.
- 12) Faggioli G.L.: *Omoinnesti arteriosi e venosi. Metodi di conservazione e risultati clinici*. In: Freyrie A., Gargiulo M., Stella A.: *Metodiche di espanto e conservazione di tessuti ed organi per innesto e trapianto*. 77-9, 1997.
- 13) Fry W.J., Lindenauer S.M.: *Infection complicating the use of plastic arterial implants*. Arch Surg, 94:600-9, 1967.
- 14) Fujitani R.M., Bassiouny H.S., Gewertz B.L., Glagov S., Zarins C.K.: *Cryopreserved saphenous vein allogenic homografts: an alternative conduit in lower extremity arterial reconstruction on infected fields*. J Vasc Surg, 15:519-26, 1992.
- 15) Gerota E.M.: *Cryopreserved aortic allograft replacement of infected prosthetic grafts in man: processing and clinical results*. Transpl Int, 11 suppl. 1, S452-4, 1998.
- 16) Goffin Y.A., Grandmougin D., Wozniak G., Keppenne V., Nevelsteen A., Vogt P., Van Damme H., Stankowiak C., Dapper F., De Geest R., Deuvaert Fr., Van Hoeck B.: *Banking and distribution of large cryopreserved arterial homografts in Brussels: assessment of 4 years of activity by the European Homograft Bank (EHB) with reference to implantation results in reconstruction of infected infrarenal arterial prostheses and mycotic aneurysms*. Vasc Surg, 32:19-32, 1998.
- 17) Goldstone J., Moore W.S.: *Infection in vascular prostheses: Clinical manifestation and surgical management*. Am J Surg, 128:225-33, 1974.
- 18) Gournier J.P., Favre J.P., Gay J.L., Barral X.: *Cryopreserved arterial allografts for limb salvage in the absence of suitable saphenous vein: two year results in 20 cases*. Ann Vasc Surg, 9 suppl.: S7-14, 1995.
- 19) Harris R.W., Schneider P.A., Andros G., Oblath R.W., Salles-Cunha S., Dulawa L.: *Allograft vein bypass: is it an acceptable alternative for infrapopliteal revascularisation?* J Vasc Surg, 18:553-60, 1993.
- 20) Hogan P., Duplock L., Green M., Smith S., Gall K.L., Frazer I.H., O'Brien M.F.: *Human aortic valve allografts elicit a donor-specific immune response*. J Thorac Cardiovasc Surg, 112:1260-7, 1996.
- 21) Iliopoulos J.I., Lowe B., Hermereck A.J., Pierce G.E., Thomas J.H.: *Failure of cryopreserved saphenous vein allografts following infrainguinal arterial reconstructions*. J Vasc Surg, 18(3):533, 1993.
- 22) Jacobs M.J.H.M., Reul G.J., Gregoric I., Cooley D.A.: *In situ replacement and extra-anatomic bypass for the treatment of infected abdominal aortic grafts*. Eur J Vasc Surg, 5:83-6, 1991.
- 23) Knosalla C., Weng Y., Yankah A.C., Hofmeister J., Hetzer R.: *Using aortic allograft material to treat mycotic aneurysms of the thoracic aorta*. Ann Thorac Surg, 61(4):1146-52, 1996.
- 24) Knosalla C., Goeau-Brissoniere O., Leflon V., Bruneval P., Eugene M., Pechere J.C., Koskas F., Nicolas M.H., Leschi J.P., Gerota J., Kieffer E.: *Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with cryopreserved aortic allografts: an experimental study*. J Vasc Surg, 27:689-98, 1998.
- 25) Koskas F., Plissonier D., Bahnini A., Ruotolo C., Kieffer E.: *Application to the treatment of aorto-iliac prosthetic infections with in situ revascularisation*. Chirurgie, 122(1):13-7, 1997.
- 26) Lehalle B., Geschier C., Fieve G., Stoltz J.F.: *Early rupture and degeneration of cryopreserved arterial allografts*. J Vasc Surg, 25:751-2, 1997.
- 27) Leseche G., Penna C., Bouttier S., Joubert S., Andreassian B.: *Femorodistal bypass using cryopreserved venous allografts for limb salvage*. Ann Vasc Surg, 11(3):230-6, 1997.
- 28) Martin R.S., Edwards W.H., Mulherin J.L., Edwards W.H. Jr., Jenkins J.M., Hoff S.: *Cryopreserved saphenous vein allografts for below-knee lower extremity revascularisation*. Ann Surg, 219(6):664-72, 1994.
- 29) McGiffin D.C., O'Brien M.F., Stafford E.G., Gardner M.A., Pohlner P.G.: *Long term results of the viable cryopreserved allograft aortic valve: continuing evidence for superior valve durability*. J Cardiac Surg, 3 (suppl): 289-96, 1988.

- 30) Mestres C.A., Mulet J., Pomar J.L.: *Large-caliber cryopreserved arterial allografts in vascular reconstructive operations: early experience*. Ann Thorac Surg, 60:S105-7, 1995.
- 31) Nevelsteen A., Feryn T., Lacroix H., Suy R., Goffin Y.: *Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections*. Cardiovasc Surg, 6(4):378-83, 1998.
- 32) Neves J.P., Gulbenkian S, Ramos T, Martins A.P., Caldas M.C., Mascarenhas R., Guerreiro M., Matoso-Ferreira A., Santos R., Monteiro C., Melo J.K.: *Mechanisms underlying degeneration of cryopreserved vascular homografts*. J Thorac Cardiovasc Surg, 113:1014-21, 1997.
- 33) Ochsner J.L., Lawson J.D., Eskin S.J., Mills N.L., Decamp P.T.: *Homologous veins as an arterial substitute: long term results*. J Vasc Surg, 1:306-13, 1984.
- 34) O'Hara P.J., Hertzner N.R., Beven E.G., Krajewski L.P.: *Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25 years experience*. J Vasc Surg, 3:725-31, 1986.
- 35) Oudot J., Beaconsfield P.: *La greffe vasculaire dans les thromboses du carrefour aortique*. Presse Med, 59:234-6, 1951.
- 36) Pagano D., Guest P., Bonser R.S.: *Homograft replacement of thoraco-abdominal aorta for a leaking mycotic aneurysm*. Eur J Cardiothorac Surg, 10:383-5, 1996.
- 37) Plissonier D., Nochy D., Poncet P., Mandet C., Hinglais N., Bariety J.: *Sequential immunological targeting of chronic experimental arterial allograft*. Transplantation, 60:414-24, 1995.
- 38) Posner M.P., Makhoul R.G., Altman M., Kimball P., Cohen N., Sobel M., Dattilo J., Lee H.M.: *Early results of infrageniculate arterial reconstruction using cryopreserved homograft saphenous conduit (cadvein) and combination low-dose systemic immunosuppression*. J Am Coll Surg, 183:208-16, 1996.
- 39) Reilly L.M., Stoney R.J., Goldstone J., Ehrenfeld W.K.: *Improved management of aortic graft infection: The influence of operation sequence and staging*. J Vasc Surg, 5:421-31, 1987.
- 40) Robinson J.A., Johansen K.: *Aortic sepsis: Is there a role for in situ graft reconstruction?* J Vasc Surg, 13:677-84, 1991.
- 41) Ross D.N.: *Homograft replacement of the aortic valve*. Lancet, 2:487, 1962.
- 42) Selke F.W., Meng R.L., Rossi N.P.: *Cryopreserved saphenous vein homografts for femoral-distal vascular reconstruction*. J Cardiovasc Surg, 30:838-42, 1989.
- 43) Senkowsky J.: *Cryopreserved vein an alternative to native vein in difficult lower extremity bypass*. XXI World Congress of the International Society for Cardiovascular Surgery, 1993.
- 44) Shah R.M., Faggioli G.L., Mangione S., Harris L.M., Kane J., Taheri S.A., Ricotta J.J.: *Early results with cryopreserved saphenous vein allografts for infrainguinal bypass*. J Vasc Surg, 18:965-71, 1993.
- 45) Striffeler H., Kipfer B., Althaus U., Carrel T.: *Homograft in the therapy of cardiovascular diseases*. Schweiz Rundsch Med Prax, 86(12):476-81, 1997.
- 46) Szilagyi D.E. Smith R.F., Elliot J.P., Vrandecic M.P.: *Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts*. Ann Surg, 176:321-33, 1972.
- 47) Takamoto S., Nakajima S., Okita Y., Motomura N., Yuasa M., Sada M., Imakita M., Tsuji T.: *Cryopreserved femoral arterial allografts for vascular access in hemodialysis*. Transpl Proc, 30:3917-9, 1998.
- 48) Tice D.A., Santoni E.: *Use of saphenous vein homografts for arterial reconstruction: a preliminary report*. Surgery, 67:493-8, 1970.
- 49) Tice D.A., Zerbino V.R., Isom O.W., Cunningham J.N., Engelman R.M.: *Coronary artery bypass with freeze-preserved saphenous vein allografts*. J Thorac Cardiovasc Surg, 71(3):378-82, 1976.
- 50) Vogt P.R., Brunner La Rocca H.P., Carrel T., Von Segesser L.K., Ruef C., Debatin J., Seifert B., Kiowski W., Turina M.I.: *Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques*. J Thorac Cardiovasc Surg, 116, 6:965-72, 1998.
- 51) Vogt P.R., Von Segesser L.K., Goffin Y., Niederhauser U., Genoni M., Kunzli A., Lachat M., Turina M.I.: *Eradication of aortic infections with the use of cryopreserved arterial homografts*. Ann Thorac Surg, 62(3):640-5, 1996.
- 52) Vogt P.R., Pfammatter T., Schlumpf R., Genoni M., Kunzli A., Candinas D., Zund G., Turina M.: *In situ repair of aorto-bronchial, aortoesophageal and aortoenteric fistulae with cryopreserved aortic homografts*. J Vasc Surg, 26:11-7, 1997.
- 53) Vollmar J.F., Kogel H.: *Aortoenteric fistulas as postoperative complications*. J Cardiovasc Surg, 29:479-84, 1987.
- 54) Wagstaff S.A., Grigg M.J.: *Arterial homografts: a possible solution to an infective dilemma*. Cardiovasc Surg, 4(6):796-800, 1996.
- 55) Walker P.J., Mitchell R.S., McFadden M., James D.R., Mehigan J.T.: *Early experience with cryopreserved saphenous vein allografts as a conduit for complex limb-salvage procedures*. J Vasc Surg, 18:561-9, 1993.

