

Statusartikel

Transplantation af kryopræservede kardiovaskulære homografter

Margrete Stenehjelm¹, Dorte Kinggaard Holm², Lars Riber¹, Christian Nielsen², Sara Schødt Riber¹, Cengiz Akgül¹ & Jes S. Lindholt¹

1) Hjerte-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V07230454. doi: 10.61409/V07230454

HOVEDBUDSKABER

- Kryopræservede kardiovaskulære homografter er blevet anvendt siden 1950'erne, men stærkt selekteret pga. degeneration.
- Forbedret indfrysningsteknik har reduceret problemet markant, og de anvendes nu i stigende grad i udlandet.
- I 2022 åbnede Danmarks første kardiovaskulære homograftbiobank i Odense.

Kar- og hjertekirurger har sammen med kliniske immunologer på Odense Universitetshospital (OUH) i 2019 taget initiativ til at oprette Skandinaviens første kardiovaskulære homograftbiobank (**Figur 1**). I denne artikel redegør vi kort for baggrunden for dette initiativ.

FIGUR 1 Den første homograaft i Odense Kardiovaskulære Homograaft Biobank. En kompleks homograaft af aortaklap, ascendens og aortabue samt bevaret forreste mitralflig.



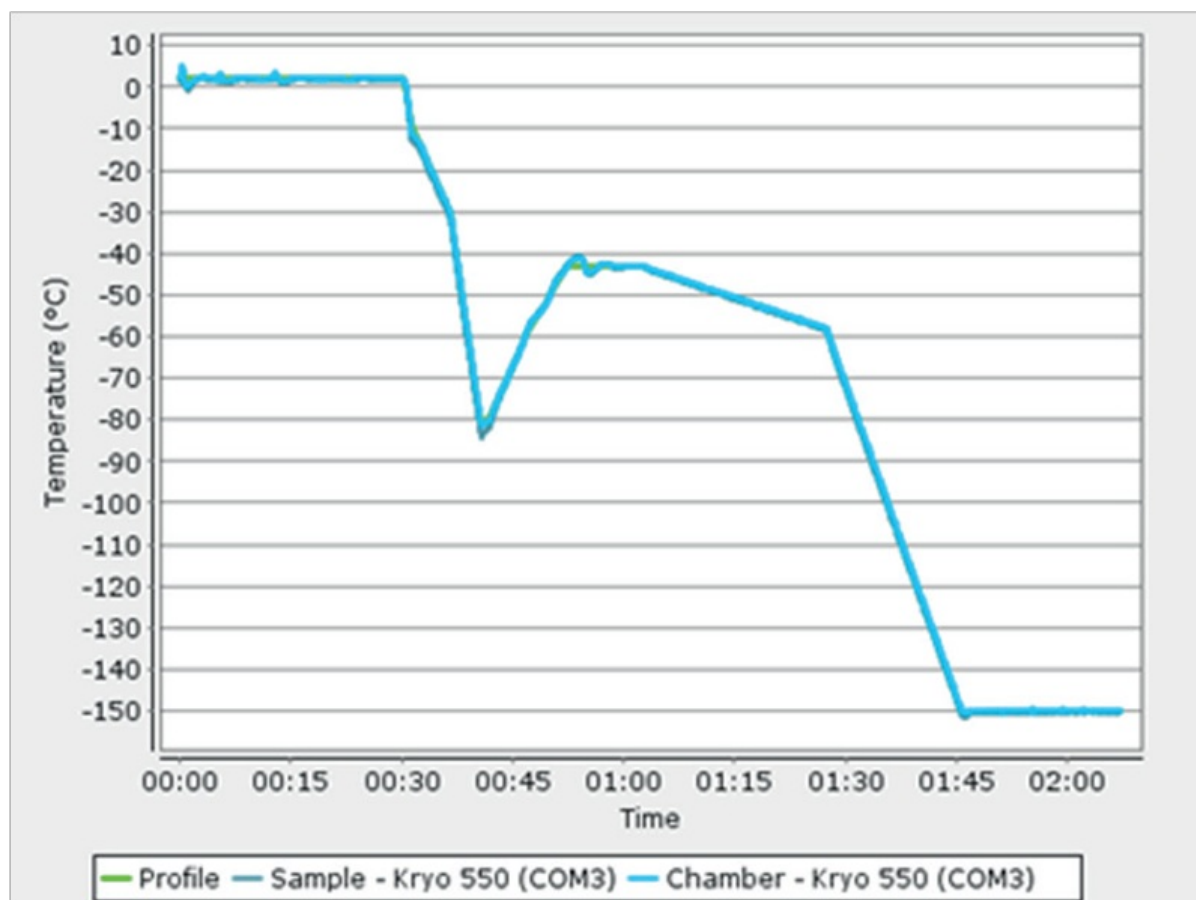
En kardiovaskulær homograaft (allograft) er en transplanteret hjerteklap eller blodåre fra et andet menneske. De første humane anvendelser af homografter er beskrevet helt tilbage i 1906 [1], men kom reelt først til anvendelse, efter at *Fontaine & Leriche* grundlagde den første homograaftbiobank til klinisk brug i 1951. *Dubost* benyttede sig straks af det og erstattede et abdominalt aortaaneurisme (AAA). Nyheden tog verden med storm. Fremtrædende karkirurger som *DeBakey* og *Szilagyi* tilegnede sig hurtigt proceduren, og biobanker med frosne homografter blev etableret. I 1952 blev en patient indlagt i New York med et bristet AAA, og da homograaftbiobanken var tom, syede dr. *Voorhees* hastigt et rørtransplantat af en faldskærm fra 2. verdenskrig og implanterede det succesfuldt. Man tilbød herefter operationen til bl.a. Nobelpristageren *Albert Einstein*, som afslog og døde i 1955 af et bristet AAA [2]. Industrien startede produktion af kunstige blodårer af f.eks. Dacron og

Teflon – sidstnævnte som produktudvikling af stoffet i Apollo 11-astronautdragterne. Senere blev også kunstige hjerteklapper udviklet og foretrukket. Man introducerede herved også en ny og frygtet komplikation: proteseinfektion.

Konservativ antibiotisk behandling kan ikke fjerne den inficerede omkringliggende biofilm, men højst holde infektionen i ave, så kirurgisk behandling er eneste kurative mulighed. Det sker oftest ved udskiftning med et lignende implantat, som selvsagt er behæftet med forøget infektionsrisiko før eller siden. Homografter begyndte derfor igen at blive brugt, især i USA og Central- og Sydeuropa, dog begrænset til udskiftning af inficerede arterielle proteser, komplekse arterielle segmenter og læsioner eller dialyseadgange [1].

Allerede i 1950'erne stod det klart, at de frosne grafter hurtigt degenererede pga. vævskrystallisering under indfrysning, og først kort før årtusindskiftet blev der opdaget en hastighedsdifferentieret indfrysningss metode i væske med antikrystalliseringsmidler, som bevarer cellernes vitalitet (Figur 2). Sidenhen er brugen steget markant med lovende resultater [3, 4], ja ligefrem så lovende, at de også er blevet anvendt til bypassoperationer på hjerte og ben.

FIGUR 2 Eksempel fra Odense Kardiiovaskulære Homograft Biobank på temperatursprofil for automatiseret nedfrysning af homografter.



HOMOGRAFTTYPER OG INDIKATIONER FOR ANVENDELSE

Aortaklaphomograaft

Der anvendes primært aortaklaphomografter evt. sammen med ascenderende aorta (Figur 2, Tabel 1). I en metaanalyse med 2.232 patienter fra 18 studier sammenlignede man homografter med kunstige hjerteklapper til behandling af aortaklapendokarditis og fandt ens overlevelse og ens hyppighed af reendokarditis og reoperation [6]. Et senere systematisk review og en metaanalyse af kompleks aortaklapendokarditisbehandling med homograaft vs. andre alternativer viste en 30-dagesdødelighed på 17,9% vs. 19,4% (relativ risiko (RR) = 0,91), reinfektion 7,5% vs. 9,6% (RR = 0,89) og reoperation: 6,9% vs. 5,6% (RR = 0,91). Tallene er fortsat små, men viser en mulig risikoforskel på 10%. Society of Thoracic Surgeons anbefaler derfor homograaft til patienter ved ekstensiv aktiv endokarditis med destruktion af aortaringen, og denne mulighed bør overvejes, hvor risiko for reinfektion er forøget [7].

TABEL 1 Kumulerede resultater over dødelighed og komplikationer ved brug af kryopræservede, kardiovaskulære homografter ved kompleks endokarditis og aortoiliakal proteseinfektion. Overvejende modificeret efter [5].

	Studier, n	Hyppeghed, gennemsnit (95% KI), %
<i>Efter aortaklapudskiftning ved kompleks endokarditis</i>		
30-dages postoperativ dødelighed	18	0,91 (0,38-2,14)
Reinfektion	18	0,89 (0,45-1,78)
Alle reoperationer	18	0,91 (0,38-2,14)
<i>Efter aortoiliakal homografterimplantation</i>		
Tidlig postoperativ død:		
30-dages postoperativ dødelighed	27	14,91 (11,78-18,31)
Homografterrelaterede komplikationer:		
Perianastomotisk ruptur/allografterruptur	15	5,90 (2,77-9,88)
Aneurismal degeneration/homografterdilatation	15	4,99 (1,60-9,68)
Pseudoaneurisme	10	3,11 (1,60-4,98)
Allograftertrombose/stenotiske komplikationer	24	12,19 (7,90-17,15)
Perianastomotisk infektion	14	3,32 (1,90-5,03)
Patientrelaterede komplikationer:		
Myokardieiskæmi	8	5,58 (3,08-8,62)
Respiratoriske komplikationer	9	12,86 (9,42-16,68)
Akut nyresvigt	10	6,07 (3,76-8,78)
Urinvejslæsioner	3	1,35 (0,00-5,57)
Sepsis/multiorgansvigt	9	6,99 (4,81-9,49)
Sårkomplikationer	9	8,76 (3,59-15,54)
Amputation	13	3,78 (1,93-6,04)
Aortoenterisk fistel	7	3,46 (1,19-6,53)
Langtidsdødelighed:		
Dødelighed under opfølgingsperioden	27	19,24 (11,97-27,58)
Homografterrelateret dødelighed under opfølgning	22	3,58 (1,56-6,15)
Reoperationer:		
Alle reoperationer	22	24,87 (17,89-32,51)
Grafterrelaterede reoperationer	17	23,52 (15,94-31,97)

KI = konfidensinterval.

Aortobiiliakal og aortobifemoral homografter

Aortobiiliakal og aortobifemoral homografter anvendes ved infektion af aorta (aortitis) og iliapulsårene (mykotisk aneurisme) og central karproteseinfektion som erstatning af abdominal aorta og bækkenpulsårer. Der anvendes homografter af torakal-og abdominalaorta, iliaca communis og iliaca externa eller femoralarterier, som sys sammen til en bifurkationsprotese. Alle kombinationer er mulige.

Der er kun sparsom rapportering af nyere resultater efter udskiftning af ascenderende aorta, aortabuene og mykotisk aneurisme.

Erfaringerne med abdominal karproteseinfektion er dog efterhånden ganske betydelige. Af alle implanterede grafter bliver 0,3-5% inficeret [8]. De behandles på tre måder: 1) konservativt med livslang antibiotikabehandling. 2) Fjernelse af graften, blindlukning af aorta lige under afgang af nyrearterierne, og ekstraanatomisk axillo(bi)femoral bypass (EAR). Det efterlader risiko for dødelig lækage af aortastumpen, og hos op mod 90% bliver der foretaget amputation inden for fem år [8]. 3) In situ-udskiftning af graften (ISR) med enten dybe femoralårer, kunststofproteser eller homografter. Udskiftning med en ny kunstig protese er behæftet med stor risiko for reinfektion, hvilket søges mindskes ved rifampicingennemvædning af protesen og/eller sølvbelagte proteser. Alternativt kan dybe femoralvener splejsses sammen til en »vene-bukseprotese«, som er mere infektionsresistent. Det er dog en større operation, som kun tilbydes i selekterede tilfælde, og både faretruende aneurismedannelse eller stenoser ses med tiden.

En metaanalyse med 1.377 patienter, der fik indsat en homograft i form af ISR ved aortagraftinfektion, viste en 30-dagesdødelighed på 15%, graftrelateret kumuleret dødelighed på 3,6%, degeneration i 5% af tilfældene, ruptur i 6%, 25% reoperationer og 3,8% amputerede (Tabel 1) [5].

I to metaanalyser har man sammenlignet de kirurgiske behandlingsmetoder af hhv. 1.417 og 1.464 patienter [9, 10]. ISR var signifikant associeret med færre komplikationer, reinfektioner og dødelighed end EAR.

Der var ingen signifikant forskel i reinfektionshyppigheden mellem de forskellige ISR-transplantater (vener 2%; homografter 9%; rifampicinbundne eller sølvbelagte proteser 11%), men de viste alle signifikant bedre resultater end standardproteser. Signifikant færre blev amputeret ved brug af homografter (3%), rifampicinvædede grafter (3%) og sølvbelagte transplantater (4%) end ved brug af vener (9%). Ved standardproteser var der langt dårligere resultater i form af graftokklusion og amputation. Den 9% høje reinfektionsrate står i kontrast til 3% i ovennævnte metaanalyse [6] og skyldes formodentlig selektionsbias, ved at man i de inkluderede centre kun har brugt homografter i svære tilfælde og brugt mere tilgængelig og billigt kunststof ved knap så svære infektioner, hvorimod den ekstensive opgørelse inkluderer centre, der udelukkende har brugt homografter.

I et nyere multicenterstudie med 220 implanterede aortobiiliakale/femorale homografter fandt man en primær holdbarhed dvs. fungerende uden behov for assisterende indgreb på 97% efter fem år, hvilket faktisk svarer til primær implantering af kunstige grafter [11].

I de europæiske guidelines [8] anbefales dog fortsat primært rekonstruktion med egne dybe femoralvener, men man erkender, at indgrebet er meget omfattende og langvarigt, hvilket udelukker de ofte skrøbelige patienter, hos hvem der pragmatisk anbefales kryokonserverede homografter, sølvcoatede grafts eller rifampicinvædede polyestertransplantater, da de færreste råder over homograftmuligheden.

Dialysehomograft

En autolog arteriovenøs (AV) fistel er indiskutabelt at foretrække ved hæmodialyse, da eneste reelle alternativ er brug af en kunstig karprotese, fordi permanente i.v. dialysekatetre er forbundet med høj hyppighed af central veneokklusion, sepsis og overdødelighed. Den primære holdbarhed er dog blot omkring et års tid pga. proteseinfektion, operationskrævende blødning og trombose [12].

CryoLife, et amerikansk firma, påviste, at et- og toårsholdbarheden af 148 femorale venehomografer var hhv. 80% og 72% [13], mens den i tre uafhængige studier med i alt 125 patienter var 68-75% efter et år, hvilket er markant bedre end ved brug af kunstige proteser [14-16] og tæt på holdbarheden af en autolog AV fistel [12]. Infektionsraten i løbet af to år var 0-3%, mens den var ca. 25% ved brug af kunststofproteser [13-16]. Holdbarheden ved brug af homograft af lårets pulsåre er stort set ubeskrevet, ligesom brug af v. saphena magna (VSM) som homograft til dialyse.

Koronar og perifer arteriebypass

Der kan anvendes femorale arterier og dybe vener, samt VSM til koronar og perifer arteriebypass. Sidstnævnte er der størst erfaring med, hvor der rapporteres om et års primær holdbarhed på ca. 82% og 64% efter fem år ved perifer bypass. Det ikke meget dårligere end in situ-bypass med egen vene [17-21].

Erfaringerne med VSM til koronar bypass er mere beskedne. To studier har vist en etårsholdbarhed af 27 bypasser på 50% [22].

Fordelene og derved indikationerne for brug af homografter er således et bedre alternativ til kunststofproteser; enten ved brug i inficerede felter eller ved mangel på egne alternative blodårer.

ODENSE HOMOGRAFT BIOBANK

En styregruppe bestående af læger og andet akademisk personale fra Hjerte-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling T samt Klinisk Immunologisk Afdeling (KIA) på Odense Universitetshospital (OUH) implementerede i perioden 2019-2021 Skandinaviens første kardiovaskulære homograftbiobank. Etableringen var baseret på ekskursioner til andre europæiske vævsbanker foruden kommunikation og workshops med eksperter på området [23]. Et kvalitetsstyringssystem med versionsstyrede beskrivelser af alle standardprocedurer og et laboratorieinformationssystem (LIS) til registrering af de vaskulære homografter, donorer og recipienter blev udviklet ved at bruge allerede eksisterende systemer ved Syddansk Transfusionsvæsen og Vævscenter på KIA OUH. Begge opfylder kravene i EU-direktiverne om væv og celler. Til mærkning og identificering af alle homografter anvendes den internationale godkendte standard ISBT128.

Sygeplejersker og kirurger blev trænet i at udvælge donorer og i udtagningsprocedurerne for de kardiovaskulære homografter. Personale fra KIA blev uddannet i behandling, sterilisering, nedfrysning og kvalitetskontrol af vaskulære homografter. Der blev udført en validering af kvaliteten af graft før og efter kryopræserving herunder graftens sterilitet, vitalitet og tensometriske styrke og desuden validering af hele workflowet inklusive sporbarhed i LIS for både donor, graft og recipient. I marts 2021 blev homograftbanken på OUH af Styrelsen for Patientsikkerhed autoriseret til at udføre alle ovennævnte procedurer inklusive udlevering af homografterne til patientbrug.

DONATION OG FORARBEJDNING AF KARRENE

Donorer udvælges iht. kriterierne i vævsloven af karkirurger på OUH. Samtykke indhentes af specialuddannede intensivsygeplejersker. Udtagning af blodkar foretages af transplantationskarkirurger i umiddelbar forlængelse af udtagning af organer til transplantation, og udtagningen af aorta ascendens, aortaklap og pulmonalklap varetages af en subspecialiseret hjertekirurg. Udtagne homografter placeres i individuelt mærkede sterile bølter, som anbringes i en nedkølet (4 °C) transporttaske, der bringes til KIA.

I et renrumslaboratorie på KIA gennemgås de udtagne homografter efterfølgende med ekstra opmåling og kvalitetssikring af det udtagne væv, hvis dette ikke er foretaget i forbindelse med udtagningen. Vævsprøver fra alle kar homogeniseres og sendes til dyrkning for bakterier. Herefter placeres homografterne i en kommerciel bredspektret antibiotikavæske i tråd med behandlingen på andre europæiske centre.

Homografterne opbevares natten over (maks. 24 t.) i antibiotikavæsken, hvorefter de skylles, og en ny vævsprøve homogeniseres og sendes til dyrkning for bakterier. Homograften placeres i et frysemedie bestående af dyrkningsmediet RPMI-1640 og 10% dimethylsulfoxid i en mærket nedfrysningspose og nedfryses til -150 °C ved automatiseret temperaturstyret nedfrysning (Figur 1) i nitrogenindfrysningsapparat og anbringes efterfølgende i gasfasen i en nitrogenbeholder.

RECIPIENTER

Præoperativt: Efter indikation om modtagelse af en homograft er stillet og samtykket, indhentes informeret samtykke om tilladelse til brug af indhentning af journaldata. Præoperative blodprøver bestilles inkl. vævstypering.

Peroperativt: Under proceduren udtages prøver til dyrkning og resistens, og modtagerkar tilpasses for at kunne modtage homograften. Afskåret væv sendes til mikroskopi mhp. beskrivelse af vitalitet.

Postoperativt: Patienterne følger de retningslinjer, der er for hver enkelt procedure.

De hjertekirurgiske patienter følges med ekkokardiografi samt CT alt efter behov via Kardiologisk Afdeling på OUH. De karkirurgiske patienter kontrolleres med CT efter tre og 12 mdr., herefter årligt.

Korrespondance *Margrete Stenehjelm*. E-mail: margrete.stenehjelm@rsyd.dk

Antaget 16. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. april 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V07230454.

doi 10.61409/V07230454

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Transplantation of cryopreserved cardiovascular homografts

Due to degeneration, homografts were since the 1950s only used strictly for replacement of complex arterial segments and lesions incl. the aortic valve, replacement of infected arterial prostheses, and vascular access for patients on haemodialysis. During the 1990s, rate-differentiated freezing methods and anti-crystallization agents proved to prevent crystallisation, and more widespread use with expanded indications incl. coronary and lower limb bypasses began justified by promising midterm results. In 2021, the first Scandinavian homograft biobank was founded in Odense in Denmark. This review summarises the history and the experiences from this biobank.

REFERENCER

1. Guevara-Noriega KA, Toiran AM, Alvarez-Concejo B, Pomar JS. Historical overview of vascular allografts transplantation. *Vasc Endovasc Rev.* 2019;2(1):19-22. doi: <https://doi.org/10.15420/ver.2018.15.1>
2. Friedman SG. A history of vascular surgery, 2nd ed. Blackwell Publishing, 2005:74-88. Doi: <https://doi.org/10.1002/9780470750773>
3. Chiesa R, Astore D, Piccolo G, 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* 1998;12:457-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s100169900184>
4. Bidas T, Bredt M, Pichlmaier M et al. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in-situ reconstruction of abdominal aortic infections. *J Vasc Surg.* 2010;52(2):323-330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.02.277>
5. Antonopoulos CN, Papakonstantinou NA, Hardy D, Lyden SP. Editor's choice - cryopreserved allografts for arterial reconstruction after aorto-iliac infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1):120-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.003>
6. Yanagawa B, Mazine A, Tam DY et al. Homograft versus conventional prosthesis for surgical management of aortic valve infective

endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Innovations (Phila)*. 2018;13(3):163-170. doi:

<https://doi.org/10.1097/imi.0000000000000510>

7. Williams ML, Brookes JDL, Jaya JS, Tan E. Homograft versus valves and valved conduits for extensive aortic valve endocarditis with aortic root involvement/destruction: a systematic review and meta-analysis. *Aorta (Stamford)*. 2022;10(2):43-51. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743110>
8. Chakfé N, Diener H, Lejay A, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections [published correction appears in *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Dec;60(6):958]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(3):339-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.10.016>
9. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg*. 2006;44(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.02.053>
10. Batt M, Feugier P, Camou F et al. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology*. 2018;69(5):370-379. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319717710114>
11. Niaz OS, Rao A, Carey D, et al. Systematic review and meta-analysis of aortic graft infections following abdominal aortic aneurysm repair. *Int J Vasc Med*. 2020;2020:9574734. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9574734>
12. Almasri J, Alsawas M, Mainou M, et al. Outcomes of vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2016;64(1):236-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.01.053>
13. https://www.cryolife.com/wp-content/uploads/stories/assets/docs/AV_Access_Brochure.pdf (14. feb 2024).
14. Lin PH, Brinkman WT, Terramani TT, Lumsden AB. Management of infected hemodialysis access grafts using cryopreserved human vein allografts. *Am J Surg*. 2002;184(1):31-36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(02\)00894-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00894-2)
15. Matsuura JH, Johansen KH, Rosenthal D et al. Cryopreserved femoral vein grafts for difficult hemodialysis access. *Ann Vasc Surg*. 2000;14(1):50-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s100169910009>
16. Matsuura JH, Rosenthal D, Wellons ED et al. Hemodialysis graft infections treated with cryopreserved femoral vein. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(6):561-565. doi: [https://doi.org/10.1016/S0967-2109\(02\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(02)00071-6)
17. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, et al. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *J Vasc Surg*. 2010;51(4):869-877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.11.062>
18. Martin RS 3rd, Edwards WH, Mulherin JL Jr et al. Cryopreserved saphenous vein allografts for below-knee lower extremity revascularization. *Ann Surg*. 1994;219(6):664-672; discussion 670-2. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199406000-00009>
19. Farber A, Major K, Wagner WH et al. Cryopreserved saphenous vein allografts in infrainguinal revascularization: analysis of 240 grafts. *J Vasc Surg*. 2003;38(1):15-21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00330-6)
20. Buckley CJ, Abernathy S, Lee SD et al. Suggested treatment protocol for improving patency of femoral-infrapopliteal cryopreserved saphenous vein allografts. *J Vasc Surg*. 2000;32(4):731-738. doi: <https://doi.org/10.1067/mva.2000.110049>
21. O'Banion LA, Wu B, Eichler CM et al. Cryopreserved saphenous vein as a last-ditch conduit for limb salvage. *J Vasc Surg*. 2017;66(3):844-849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.03.415>
22. Laub GW, Muralidharan S, Clancy R et al. Cryopreserved allograft veins as alternative coronary artery bypass conduits: early phase results. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(5):826-31. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90632-E](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90632-E)
23. Jashari R, Bouzet V, Alcaraz Blanco MJ et al. Vascular allografts for clinical application in Europe: assessment of 30 years of experience with vascular tissue banking in Brussels. *Cell Tissue Bank*. 2023;24(3):613-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s10561-022-10063-z>