



Jesper Hjortdal



Anne-Grete Hansen



Lone Hauritz

Niels Ehlers og hornhindebanken i Aarhus

Professor dr.med. Niels Ehlers døde 17. juli 2016 efter længere tids sygdom, 78 år gammel. Niels Ehlers afsluttede allerede medicinstudiet som 24-årig, og tre år senere disputerede han med en afhandling om tårefilmen, hvorefter hans livsbane inden for øjenfaget var lagt. I 1968 flyttede Niels Ehlers til Aarhus, og i 1975 blev han professor i oftalmologi og chef for øjenafdelingen.

hornhindetransplantation i Aarhus den 27. august 1968. Det var naturligt, at Viggo Jensen hurtigt overlod til Niels Ehlers at udvikle området. Hornhinde-donorvæv kom dengang fra patienter, der døde på neurokirurgisk afdeling. Niels Ehlers eller læger fra øjenafdelingen udtog øjet på afdøde og sygeplejersker kontaktede mulige recipienter, der ventede på en hornhinde og transplantationen blev foretaget få timer efter udtagning. I de første år foretog Niels Ehlers omkring ti transplantationer per år.

AF KLINISK PROFESSOR, OVERLÆGE JESPER HJORTDAL, MEDICINSK ANSVARLIG FOR DEN DANSKE HORNHINDEBANK
SYGEPLEJERSKE ANNE-GRETE HANSEN, DAGLIG LEDER AF DEN DANSKE HORNHINDEBANK
OVERSYGEPLEJERSKE LONE HAURITZ
ØJENAFDELINGEN, AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL, 8000 AARHUS C, DANMARK

Niels Ehlers ydede mange væsentlige bidrag til oftalmologien, bl.a. ved at påvise hvordan applanatorisk måling af øjentrykket afhænger af hornhindetykkelsen, opbygning af den landscentraliserede behandling af retinoblastom i Aarhus og ikke mindst udviklingen af den danske hornhindebank i Aarhus. I det følgende skal vi

derfor forsøge at give en oversigt over hornhindebankens udvikling gennem de seneste 40 år.

De første hornhindetransplantationer i Aarhus

Øjenafdelingen i Aarhus var i 1968 en lille afdeling, der blev ledet af professor Viggo Jensen, der foretog den første

Organkultivering og kryopræserving af hornhinder

I 1973 publicerede Doughman og Summerlin fra Minnesota, USA de første studier af hornhinder opbevaret i vævskulturmedium i op til fire uger, og i 1976 blev den første artikel⁽¹⁾ om klinisk anvendelse af organkultiverede hornhinder til penetrerende keratoplastik publiceret. Niels Ehlers blev meget inspireret af disse studier, og Steffen Sperling blev ansat til at forsøge at implementere teknikken i Aarhus. Steffen Sperling besøgte laboratoriet i Min-

nesota, lærte teknikken og publicerede i 1978 de første studier af organkultiverede hornhinder opbevaret i Aarhus ⁽²⁾ Fordelen ved at organ-kultivere hornhinder er således, at opbevarings-tiden kunne øges til fire uger, og senere viste Niels Ehlers, at hornhinderne kan opbevares op til syv uger med lige så godt resultat ⁽³⁾ En anden fordel er, at hornhinderne kan testes for mikrobiel kontamination i banken samt at donor-testning for overførbare sygdomme og eventuelt vævstypbestemmelse kan udføres planlagt og med god tid til vurdering og match med recipient. Endelig kan evaluering af vitaliteten af donor-hornhindens endotel gentages i banken 1-2 dage før transplantationen. Selvom organkultur-teknikken blev udviklet i USA, anvender man i USA i dag udelukkende såkaldt "cold-storage" teknik. Denne er enklere, men donor-hornhindens kan kun opbevares 1-2 uger, ligesom detaljeret mikrobiologisk testning samt revurdering af endotelets vitalitet ikke kan foretages.

Sygdomsoverførsel med en donor-hornhinde er uhyre sjælden. Der er beskrevet enkelte tilfælde med overførsel af hepatitis B i USA i 1970'erne, før man startede på at teste donor for hepatitis B. Til gengæld kan HIV formentlig ikke overføres via en donor-hornhinde, i hvert fald blev ingen recipienter smittet selvom mange i begyndelsen af 1980'erne fik transplanteret en hornhinde fra amerikanske donorer med HIV. Der er beskrevet enkelte tilfælde af Creutzfeldt-Jakob sygdom hos modtagere af en donor-hornhinde, og tilstanden har siden 1980'erne været en kontraindikation for donation.

Selvom udvikling af organkultur-



Figur 1
To hornhinder i lukkede glasflasker pakket og klar til afsendelse til kirurgen

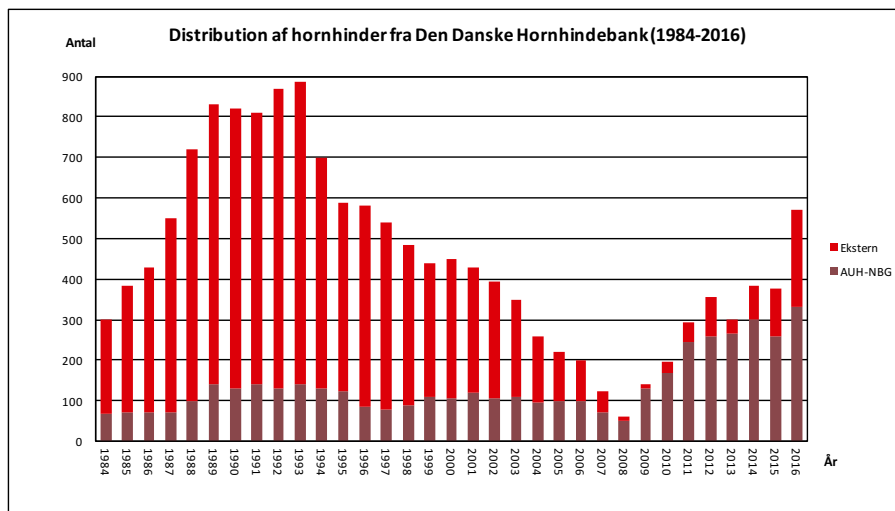
teknikken muliggjorde, at donor-hornhindens ventede på patienten snarere end omvendt, ville det være perspektivrigt, hvis donor-hornhinder kunne nedfryses og opbevares i mange måneder, måske i mange år. Steffen Sperling og Niels Ehlers udforskede derfor kryo-præserving af hornhinder, og kryo-præservede hornhinder blev anvendt til patientbehandling, efter at vitaliteten af hornhinderne blev bekræftet efter optøning. I 2009 publiceredes en klinisk opfølgning af patienter transplanteret i 1978-79 med en kryo-præservede hornhinde, der viste, at 25% fortsat havde en klar og fungerende hornhinde ⁽⁴⁾ Teknikken blev dog opgivet i 1980, da en stor del af de nedfrosne hornhinder blev beskadiget under optøningen og derfor måtte kasseres.

Starten på den danske hornhindebank

I 1978 blev en egentlig hornhindebank baseret på opbevaring af donor-hornhinder i organkultur ved 31 gr varme etableret. Man ansatte en laborant, Birthe Olesen, som virkede i banken indtil pensioneringen i 2007. Fra at udtage donor-væv på neurokirurgisk afdeling

overgik dette til personalet på hospitalets Patologiske Institut. Patologen Ulrik Baandrup var særdeles positiv over for samarbejdet, og årligt blev der gennem 1980'erne udtaget donorvæv fra de mange hundrede afdøde patienter, der blev obdiceret. På dette tidspunkt var lovgivningen således, at der måtte udtages væv til patientbehandling fra alle afdøde, der blev obdiceret og Niels Ehlers fik en speciel tilladelse til denne aktivitet fra Sundhedsstyrelsen.

De indsamlede donor-hornhinder blev anvendt til transplantation på øjenafdelingen i Aarhus, men også sendt til de mange andre danske øjenafdelinger, hvor man foretog transplantationer. De organkultiverede hornhinder blev opbevaret i lukkede glas-flasker, og ved at emballere flaskerne og pakke dem i robuste pap-æsker (Figur 1) kunne hornhinderne sendes rundt i Danmark med almindelig fragt. I løbet af 1980'erne indsamlede hornhindebanken flere hornhinder, end der kunne anvendes i Danmark, og da hornhindebanker endnu ikke var etableret fuldt i de andre nordiske lande, kunne banken i Aarhus sikre, at også finske, norske, svenske og



Figur 2
Antal leverede donor-hornhinder fra Den danske hornhindebank i de seneste mere end 30 år. "Ekstern" er antal hornhinder leveret til andre sygehuse, mens AUH-NBG er antal hornhinder leveret til Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital. Det danske behov er i dag ca. 550 donorvæv per år

islandske patienter kunne blive hornhindetransplanteret (Figur 2).

European Eye Bank Association

I løbet af 1980'erne havde hornhindebanken jævnligt besøg af kolleger fra en lang række europæiske lande, hvor man også ønskede at implementere organ kultivering af donor-hornhinder. Den fælles interesse for hornhindebankvirksomhed medførte, at Niels Ehlers i januar 1989 inviterede 10-15 kolleger til et møde i Aarhus. Mødet blev starten på European Eye Bank Association (EEBA), der siden da har afholdt årsmøder, hvor faglige aspekter af hornhindedonation præsenteres og diskuteres (www.eeba.eu). Allerede ved det andet møde i EEBA blev Niels Ehlers udnævnt til "Præsident", og i 2004 blev han udnævnt til æresmedlem af foreningen.

Den danske hornhindebank efter vævsloven

I løbet af 1990'erne skete en betydelig reduktion i antallet af obduktioner på danske hospitaler. Lovgivningen blev også præciseret, således at enten donor eller nærmeste pårørende skulle give tilladelse til hornhindedonation. Det afspejlede sig i en støt nedgang i antallet af donor-hornhinder indtil 2007, til trods for at der blev indgået samarbejdsaftaler med patologiske afdelinger på andre nærliggende sygehuse (Figur 2). Hornhindebanken kunne ikke længere levere overskydende donor-hornhinder til patienter på andre sygehuse.

Europa-Parlamentets og Rådets di-

rektiv 2004/23/EF af 31. marts 2004 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler blev implementeret i dansk lovgivning i 2006 med virkning fra april 2007. Det overordnede formål med direktivet er at sikre europæiske borgere tilstrækkelig adgang til sikker vævs- og celletransplantation af høj kvalitet og med minimal risiko for overførsel af sygdom fra donor til recipient. Direktivet og dansk lovgivning beskriver således, at man skal foretage en omfattende evaluering af donors sygehistorie, udtage blodprøver fra afdøde med henblik på test for HIV, hepatitis B & C samt syfilis, og al aktivitet i vævsbankerne skal være underlagt grundig kvalitetskontrol.

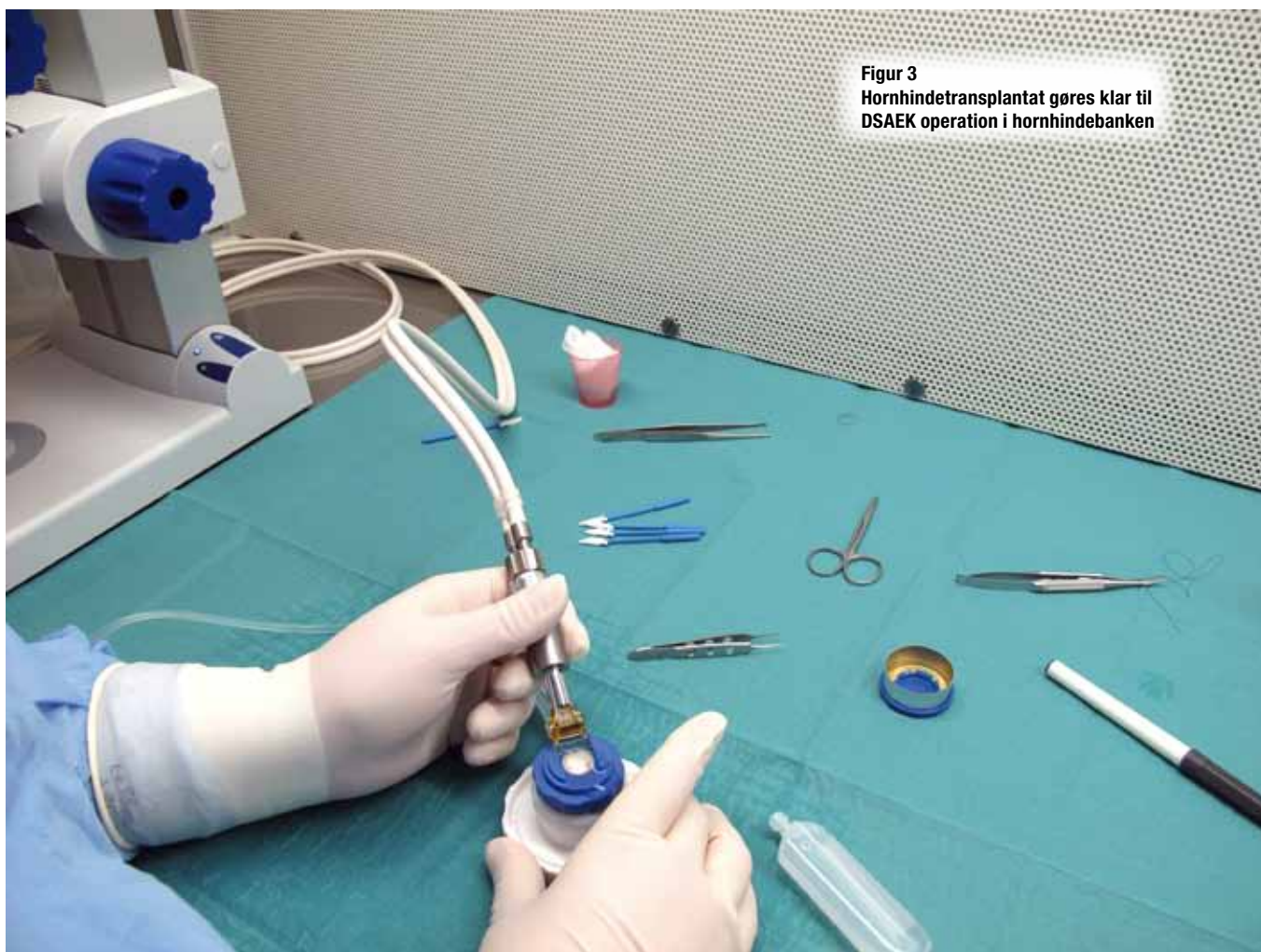
Niels Ehlers indså hurtigt, at der var behov for at "genopfinde" den danske hornhindebank: Lokalerne skulle være større og flere og leve op til laboratoriestandarder, der skulle udarbejdes en lang række "standard operating procedures", der skulle laves kontrakter med udtagningssteder og testlaboratorier med videre. Cand.scient. Kim Nielsen, Ph.D. blev ansat som "Teknisk chef" for hornhindebanken. Han formåede i løbet af kort tid at foretage den omfattende formelle modernisering, således at hornhindebanken i Aarhus kunne godkendes som Vævsbank sidst på året i 2007. Herefter var det "blot" et spørgsmål om at øge antallet af hornhindedonationer. I løbet af de følgende år blev

der indgået en lang række samarbejdsaftaler med patologiske institutter og kapeller på sygehuse i Vestdanmark og donationshyppigheden steg langsomt. I 2008 blev Niels Ehlers pensioneret efter 40 års virke på øjenafdelingen i Aarhus, og klinisk professor Jesper Hjortdal blev nu medicinsk ansvarlig for hornhindebanken.

I 2009 ændrede en større specialeplanlægning, hvor i Danmark hornhinde-transplantationer kunne finde sted. Transplantationer blev rubriceret som "højt-specialiserede" og kunne herefter kun foretages på øjenafdelingerne i Aarhus og Glostrup. Med stigende behov for donor-væv i kraft af implementering af DSAEK-teknikken til posterior lamellær transplantation for Fuchs endotel dystrofi eller sekundær endotel dysfunktion kunne det danske behov stadig ikke opfyldes (Figur 2).

Eftersom import af donor-væv skulle foregå via en vævsbank, oprettede man i 2011 en satellitfunktion af hornhindebanken på øjenafdelingen i Glostrup. Efter godkendelse af denne funktion ved Lægemiddelstyrelsen kunne behovet for donor-hornhinder dækkes ved at importere væv opbevaret under "cold-storage" fra hornhindebanken i San Diego, USA.

I 2010 blev sygeplejerske Anne-Grete Hansen ansat som vævs koordinator for at udbrede kendskabet til behovet for hornhindedonorer på Aarhus Universitetshospital og andre sygehuse i regionen. Der er siden holdt foredrag ved talrige "staff-meetings" og personalemøder, ligesom sundhedsmedarbejdere



Figur 3
Hornhindetransplantat gøres klar til DSAEK operation i hornhindebanken

og borgere kan finde information på bankens egen hjemmeside: www.hornhindebanken.dk. Anne-Grete Hansen overtog i 2015 hvervet som daglig leder af hornhindebanken. Oversygeplejerske på øjenafdelingen Lone Hauritz har siden 2012 taget aktiv del i bankens virke, herunder gennem ledelsessystemer foranlediget møder med hospitalsledelser i hele Vestdanmark. Alle har bakket op om hornhindebankens aktiviteter. I 2016 lancerede hornhindebanken et e-learning program for sygeplejersker og læger på afdelinger med potentielle afdøde, der kunne være hornhindedonorer. Programmet er tilgængeligt for alle danske læger på plan2learn platformen.

I 2014 blev et større initiativ iværksat for at inddrage alle sygehuse i Østdanmark, det vil sige region Hovedstaden og Sjælland. Der blev ansat personale på øjenafdelingen i Glostrup til at varetage den daglige kontakt med patologiske institutter og sygehuskapeller og kolleger på afdelingen i Glostrup gjorde

et ihærdigt og stort arbejde for at få de nødvendige samarbejdsaftaler på plads. Personale på patologiske institutter og kapeller kom på kursus i Aarhus for at lære udtagnings teknik og de formelle krav til hornhindedonation. Initiativet har været en stor succes. Siden efteråret 2015 har vi i Danmark kunnet indsamle et tilstrækkeligt antal donor-hornhinder til at dække det danske behov på knap 600 transplantationer årligt.

Donationsfrekvensen på de enkelte sygehuse er stærkt afhængigt af lokalt engagement. Aktuelt har en stor indsats fra sygehuskapellet og lægerne på Sygehus Thy-Mors medført, at donationshyppigheden for hornhinder er mere end 50% af alle afdøde. Denne høje frekvens skyldes, at lægepersonalet ved næsten alle dødsfald spørger pårørende om tilsgået donation.

De sidste år har hornhindebanken udarbejdet årsrapporter og nyhedsbreve, som udsendes til sygehusledelser og samarbejdspartnere i Danmark. I disse

skrivelser fremgår udviklingen i antallet af donationer på de enkelte sygehuse (Tabel 1).

DSAEK

Posterior lamellær transplantation blev udviklet i starten af dette årtusinde, og de første transplantationer med DSAEK teknikken blev foretaget i Danmark i 2006. Proceduren medfører hurtigere rekonvalescens for patienten, der induceres ikke astigmatisme, og øjet er langt mere robust sammenlignet med forholdene efter en penetrerende transplantation⁽⁵⁾ Hornhinden præpareres med en mikrokeratom, hvor de forreste ca. 80% af stromaet skæres væk. Herefter anvendes kun den bageste del af hornhinde med endotel, Descemet's membran og 50-150 mikrom stroma. Dette væv transplanteres til bagsiden af patientens hornhinde gennem en perifer tunnelincision.

Præparering af vævet foregik i de første år af kirurgen på operationsstuen,

Tabel 1
Antal hornhindedonationer fordelt på danske hospitaler 2012-2016

Hospital	2012	2013	2014	2015	2016
Frederikshavn	4	3	1		
Hjørring	25	14	14	16	8
Thy/Mors				4	50
Ålborg	19	15	23	6	16
Herning	7	3	11	6	2
Randers	8	13	25	14	23
Viborg			3	2	8
Holstebro	7	1	9	4	4
AUH	97	83	135	93	109
Horsens					5
Esbjerg	6	4	4	3	5
Odense	18	29	26	11	39
Svendborg	2	1			
Hvidovre			10	20	37
Herlev	9	27	30	8	21
Glostrup			1	2	3
Gentofte		6	12	5	11
Bispebjerg/Frederiksberg			2	35	42
Rigshospitalet			5	10	25
Næstved			3	2	1
Roskilde			3	3	3
Holbæk					3
Køge					2
Andre				5	8
I alt	199	199	317	249	425

men for at fremme effektiviteten og nedsætte risikoen for at måtte aflyse operationen på grund af vævsbeskadigelse startede hornhindebanken i Aarhus i 2012 på at præparere vævet i banken (Figur 3). Denne procedure forsimpler omstændighederne omkring det operative indgreb betydeligt ⁽⁶⁾

Senest er DMEK teknikken, hvor kun endotel og Descemets membran transplanteres, implementeret på mange afdelinger globalt, og i løbet af den kommende tid håber hornhindebanken i Aarhus at kunne præparere donorhornhinder til denne teknik.

Monitorering af kvalitet

Svenske kolleger startede allerede i 1996 på systematisk at registrere hornhindetransplantationer i det Svenske cornearegister (www.cornea.nu). Forhold omkring patienten, alder, diagnose samt operationen, type og donor-væv blev registreret og efter to år registreres, om hornhindevævet fungerer, synsstyrke og eventuelle komplikationer. Disse informationer er yderst væsentlige for at monitorere kvaliteten af donor-væv og operationer, specielt når nye teknikker implementeres. I 2009 tiltrådte øjenafdelingerne i Glostrup og Aarhus indberetning til registret, og hvert år afholdes fællesmøde med svenske kolleger, hvor data fra registret diskuteres.

Konklusion

Hornhindebanken i Aarhus har gennemgået en kolossal udvikling gennem de seneste knap 40 år. Fra at Niels Ehlers visionært startede aktiviteten i 1970'erne under ret enkle laboriemæssige forhold, til at man i dag har seks ansatte til at præparere, teste og distribuere hornhinder i overensstemmelse med omfattende danske regulativer har været en stor udfordring. I dag ser det ud til, at banken atter kan indsamle de nødvendige antal væv i samarbejde med kolleger i Glostrup samt læger og personale på 23 udtagingssteder over hele Danmark.

Niels Ehlers vision er atter realiseret: I dag venter donorhornhinderne på patienten og ikke omvendt!

Referencer: www.oftalmolog.com ■

Referencer

1. Doughman DJ, Harris JE, Schmitt MK. Penetrating keratoplasty using 370 C organ cultured cornea. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976 Sep-Oct;81(5):778-93.
2. Sperling S. Early morphological changes in organ cultured human corneal endothelium. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1978 Oct;56(5):785-92.
3. Ehlers H, Ehlers N, Hjortdal JO. Corneal transplantation with donor tissue kept in organ culture for 7 weeks. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999 Jun;77(3):277-8.
4. Corydon C, Hjortdal J, Ehlers N. Re-examination of organ-cultured, cryopreserved human corneal grafts after 27 years. *Acta Ophthalmol.* 2009 Mar;87(2):173-5.
5. Hjortdal J, Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Ivarsen A. Graft rejection and graft failure after penetrating keratoplasty or posterior lamellar keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Cornea.* 2013 May;32(5):e60-3.
6. Ragunathan S, Ivarsen A, Nielsen K, Hjortdal J. Comparison of organ cultured pre-cut corneas versus surgeon-cut corneas for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Cell Tissue Bank.* 2014 Dec;15(4):573-8.