

Er dagens praksis ved bruk av levende giver ved nyretransplantasjon akseptabel?

Sammendrag

Nyretransplantasjon med levende giver gir bedre overlevelsesresultater enn ved transplantasjon med nylig avdød giver. I Norge har transplantasjon med levende giver de siste årene utgjort ca. 40 % av alle nyretransplantasjoner. I denne artikkelen gjennomgås nasjonale og internasjonale erfaringer med bruk av levende giver ved nyretransplantasjon.

Komplikasjonsfrekvensen for giver er lav. Det er ingen langtidskomplikasjoner, men det er rapportert om en overhyppighet av proteinuri og hypertensjon. Givernes livskvalitet er meget god. Bruk av ubeslektet donor gir bedre resultater enn transplantasjon med nekronyre. Nyretransplantasjon med levende giver er en akseptert behandlingsform, og givernes påføres ikke uakseptable problemer. De fleste givere ser på donasjonen som en positiv opplevelse.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1046

Lars Westlie

lwestlie@online.no

Torbjørn Leivestad

Immunologisk institutt

Hallvard Holdaas

Nyreseksjonen

Bjørn Lien

Kirurgisk avdeling

Anders Hartmann

Per Fauchald

Nyreseksjonen

Rikshospitalet
0027 Oslo

Den første vellykkede nyretransplantasjonen med levende giver ble utført mellom eneggede tvillinger i Boston 23. desember 1954 (1). I Norge ble den første nyretransplantasjonen utført av Leif Efskind ved kirurgisk avdeling A ved Rikshospitalet i 1956. I perioden frem til 1967 ble nyrer fra fem levende givere transplantert ved Rikshospitalet i tillegg til 19 transplantasjoner med nylig avdød giver. Ved Ullevål sykehus gav en mor nyre til sin 36 år gamle sønn i 1963. Pasienten levde i 22 år, og denne transplantasjonen må ansees å være den første vellykkede med levende giver i Norge (2, 3).

Bruken av levende givere har helt fra starten i 1969 utgjort en viktig del av det norske nyretransplantasjonsprogrammet. I denne artikkelen gis en oversikt over bruken av levende giver ved nyretransplantasjon og om hvordan det går med givernes basert på norske og internasjonale erfaringer. Artikkelen baserer seg på artikkelsøk i Medline og egne kliniske erfaringer og studier.

Nyretransplantasjon i Norge og i utlandet

Det norske transplantasjonsprogrammet ved Rikshospitalet ble etablert i 1969 etter at Audun Flatmark hadde studert transplantasjonskirurgi i USA. I tillegg utførte Ullevål sykehus i perioden 1963–83 i alt 47 transplantasjoner med levende giver og 95 transplantasjoner med nylig avdød giver. Fra 1983 overtok Rikshospitalet all transplantasjonsvirksomhet i Norge, og inntil 31.12. 2001 var det ved Rikshospitalet utført i alt 4 452 nyretransplantasjoner. Ved 1 730 av disse (39 %) ble levende givere benyttet. Til sammenlikning var i 1990 andelen nyretransplantasjoner med levende givere 3 % i Eurotransplant, 5 % i UK-transplant og 21 % i USA, mot 47 % i Norge (4).

Norsk transplantasjonsvirksomhet har

Hovedbudskap

- I Norge benyttes levende givere ved 40 % av nyretransplantasjonene
- Komplikasjonsfrekvensen er lav og på linje med internasjonale resultater
- Givernes livskvalitet er meget god
- Bruk av levende givere vil fortsatt utgjøre en vesentlig del av det norske nyretransplantasjonsprogrammet

vært svært vellykket. En av årsakene kan være at den har vært samlet på ett sted. En annen viktig faktor er det unike samarbeidet mellom transplantasjonskirurger og landets nyremedisinske miljø. Resultatet av slik behandling kan vurderes på ulike måter. En målestokk er antall utførte transplantasjoner per befolkningsenhet. I Norge er man på høyde med USA og mer aktive enn i de fleste land det er naturlig å sammenlikne seg med (5). En annen målestokk er tiden et nyretransplantat fungerer tilfredsstillende. Tallene i Norge er på nivå med de beste resultater fra resten av verden (6, 7).

Et tredje mål på om behandlingstilbudet er vellykket, er utviklingen av ventelisten for transplantasjon. I USA steg antallet på venteliste for nyretransplantasjon fra 21 489 i 1988 til 41 863 i 1995 (8), og er i dag over 50 000 (194,8 per million innbyggere). I Norge har ventelisten bare vist en svakt stigende tendens. Per 31.12. 2001 ventet 160 pasienter på nyretransplantasjon i Norge (35,5 per million innbyggere). En av årsakene til denne forskjellen er den utstrakte bruken av levende givere. Innen Skandinavia varierer andelen fra 0,8 per million innbyggere i Finland til 19,2 per million innbyggere i Norge (5). Årsakene til disse forskjellene er mange. Innstillingen til bruk av levende givere generelt er muligens hovedårsaken.

Nyredonasjon fra levende giver

Givere må være myndige, og øvre aldersgrense praktiseres ikke i Norge. Før 1984 utgjorde kjernefamilien (far, mor, søster, bror, sønn, datter og besteforeldre) de potensielle levende donorene av nyre i Norge. Etter at ciklosporin ble tatt i bruk i 1983, ble resultatene betydelig bedret både for organer fra familiegivere og for nekroorganer. Derfor valgte man å inkludere også fjernere slektninger og ubeslektede givere, som ektefeller,

stabile samboere, svigerfamilie og inngiftede onkler og tanter. Siden 1999 har man også akseptert nære venner, på visse vilkår fastsatt i skriftlige retningslinjer.

Etiske problemstillinger

Diskusjonen om hvorvidt det er etisk forsvarlig å bruke levende givere, har vart like lenge som transplantasjonene har pågått og er fortsatt et aktuelt tema (9). En virksomhet som baserer seg på å påføre et friskt menneske skade for å hjelpe et sykt menneske, krever årvåkenhet og kontinuerlig selvransakelse. Rikshospitalet har utarbeidet veiledning til nefrologer og informasjonsmateriale til potensielle donorer.

Dersom en potensiell giver er vurdert kompetent til å forstå situasjonen og oppfatter konsekvensene av den informasjonen vedkommende mottar, inkludert en grundig gjennomgåelse av de vanligste komplikasjoner postoperativt og på lengre sikt, veier givers vilje og motivasjon tungt i beslutningen. Det endelige ansvar ligger likevel hos transplantasjonsskirurgen og teamet rundt.

Praksis i Norge innebærer at primærfamilien aktivt informeres om muligheten for transplantasjon med levende giver dersom mottaker ikke motsetter at slik informasjon gis. Fjernere familie og venner informeres bare hvis de spontant uttrykker et giverønske.

Utredning av potensiell donor

Utredning av giver er et komplisert tema som er detaljert beskrevet i de amerikanske og britiske retningslinjene for inngrepet (10, 11). Det er og skal være en tidkrevende prosess som gjennomføres på nærmeste nyremedisinske avdeling. Dagens utredningsprosedyre er en kombinasjon av egne og andres erfaringer, og er laget på grunnlag av de årlige samarbeidsmøtene mellom transplantasjonsskirurger og nefrologer. Prosedyren endres dersom nye erfaringer gjør det nødvendig. De obligatoriske undersøkelsene er i samsvar med internasjonal praksis. I løpet av flere samtaler vil donors givervilje bli fortløpende vurdert. Aner man at det foreligger press, familiære konflikter eller andre ikke-medisinske grunner til ikke å godkjenne giver, bør man finne en grunn til ikke å akseptere donasjonen, slik at den øvrige familie ikke utsettes for ytterligere problemer.

Tidlige komplikasjoner

Peroperative og tidlige postoperative komplikasjoner hos levende givere av nyre er lite omtalt i litteraturen. Blohme og medarbeidere fra Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg gjennomgikk i 1992 retrospektivt 490 fortløpende transplantasjoner med levende giver (12), og fant alvorlige komplikasjoner hos 1,4%, mindre alvorlige komplikasjoner hos 13%.

Det største materialet av levende nyregivere kommer fra Minnesota, der Johnson og medarbeidere retrospektivt gjennomgikk

journalene til 871 levende givere (13). Mindre alvorlige komplikasjoner var bare halvparten så hyppig som i Norge (14), noe som kan skyldes at man i prospektive studier, som den norske, i større grad vil få registrert alle komplikasjoner.

Langtidskomplikasjoner

Narkun-Burgess og medarbeidere (15) undersøkte nyrefunksjonen 45 år etter at den ene nyren måtte fjernes på grunn av traume hos 28 krigsveteraner og sammenliknet med data fra 62 veteraner med to nyrer. De fant at nefrektomi av en nyre ikke førte til redusert overlevelse. Gjennomsnittsalderen ved undersøkelsen var 69 år og nyrefunksjonen normal. 19 av de 28 ble oppfattet som hypertenikere (68%), men prevalensen av hypertensjon var den samme hos jevnaldrende menn i befolkningen.

Lett proteinuri og hypertensjon er de hyppigste senkomplikasjoner i flere undersøkelser (16). I mange studier fant man at blodtrykket ikke stiger mer etter uninefrektomi enn den stigning man ser hos befolkningen for øvrig og hos søsken til donorer.

Talseth og medarbeidere (17) beskrev i 1986 utviklingen av nyrefunksjonen og blodtrykket hos 68 norske nyregivere 9–15 år etter donasjon, det vil si 92% av samtlige levende givere i perioden 1969–74. Det systoliske blodtrykket økte fra 132 mm Hg preoperativt til 140 mm Hg ved kontrollen ($p < 0,003$). Det diastoliske blodtrykket økte fra 82 mm Hg preoperativt til 90 mm Hg ($p < 0,001$). Ti av givene ble vurdert som hypertenikere, og sju av disse brukte anti-hypertensiver. Gjennomsnittlig kreatininklearance falt fra 108 ml/min preoperativt til 87 ml/min. Det var ingen forskjell i serumkreatininnivå og kreatininklearance mellom givene og en kjønns- og aldersmatchet kontrollgruppe. Givergruppen hadde imidlertid høyere diastolisk blodtrykk og noe høyere albuminutskilling i urin.

Najarian og medarbeidere gjennomførte en oppfølging av levende givere 20 år etter donasjonen (18). De fant ingen forskjell i nyrefunksjon og blodtrykk mellom givene og kontrollgruppen. De undersøkte også peroperativ mortalitet ved amerikanske transplantasjonssentre og fant en mortalitet på 0,03% – et tall som samsvarer godt med senere studier (19).

I en metaanalyse over langtidseffekten av uninefrektomi konkluderte Kasiske og medarbeidere (16) at nefrektomi ikke fører til økt prevalens av hypertensjon og bare en marginal økning av proteinuri.

Det er rapportert at slektninger til en pasient med nyresvikt har økt risiko for selv å utvikle nyresvikt (20). Holdaas og medarbeidere beskrev norske erfaringer (21) fra perioden 1.1.1969 til 1.1.2001, da 1 696 donasjoner fra levende giver ble gjennomført i Norge. 166 var døde ved oppfølgingsstidspunktet; gjennomsnittlig tid fra donasjon til død var 15 år (1,5–31 år). Sju givere hadde

fått behandlingstrengende nyresvikt. Fire av disse var nyretransplantert; tre hadde vært behandlet med dialyse. Basert på kliniske funn hadde tre av de sju samme nyresykdom som mottaker.

Livslengde

Levende organgivere er en selektert gruppe der man kan forvente at mortalitet ikke skiller seg negativt fra den øvrige befolkning. Fehrman-Ekholm og medarbeidere (22) undersøkte overlevelse og dødsårsaker hos givere som hadde donert for mer enn 20 år siden. Ved å benytte nasjonale registre ble 430 givere oppsporet. 41 var døde 15 måneder til 31 år etter donasjonen. Dødsårsakene var ikke forskjellige fra dem hos den øvrige befolkning i samme alder. Etter 20 år levde 85% av givene, mens forventet overlevelse var 66%. Overlevelsen var 29% bedre i givergruppen enn i befolkningen generelt.

Holdaas og medarbeidere gjennomførte en liknende studie (23) fra perioden 1963–95 med 1 249 givere. Dødsdata ble innhentet fra Statistisk sentralbyrå og sammenliknet med den generelle befolkningen. Dødeligheten i denne gruppen var lavere enn i kontrollgruppen uavhengig av kjønn, alder og tid etter donasjonen.

Disse undersøkelsene tyder på at seleksjonen av givene under utredningen er god.

Livskvalitet

Simmons og medarbeidere fra Minnesota var de første som beskrev hvordan det gikk med givene, de potensielle givene, og familiene som var involvert i donasjonen (24). De fant at livskvaliteten og donorenes selvrespekt økte etter donasjonen.

Westlie og medarbeidere publiserte en tilsvarende undersøkelse i 1993 (25), der 494 donorer besvarte et spørreskjema (87%). Av 19 spørsmål relatert til livskvalitet skåret givene signifikant bedre enn kontrollgruppen på 13 spørsmål. På spørsmål om givene ville donert igjen dersom det hadde vært mulig, svarte 94% at de helt sikkert eller sannsynligvis ville donert på ny.

Fleire undersøkelser viser at livskvaliteten til givere er bedre enn hos befolkningen generelt. I en studie av Johnson og medarbeidere (26) ble det benyttet et skjema (SF-36-skjemaet) som evaluerer de åtte viktigste områdene det er nødvendig å ha kunnskap om for å vurdere livskvalitet. Givene skåret bedre enn den amerikanske gjennomsnittsbefolkningen i sju av de åtte kategoriene. 87% ville donert igjen om det hadde vært mulig.

Fehrman-Ekholm og medarbeidere benyttet samme skjema for å vurdere 370 givere fra Stockholm åtte år etter nyredonasjonen (27), og livskvaliteten hos givene ble funnet å være bedre enn hos den generelle befolkningen. 99% gav uttrykk for at de ikke angret det de hadde gjort.

At livskvaliteten er bedre hos givene, er trolig et uttrykk for at dette er en selektert

gruppe med høy motivasjon og altruisme, samtidig som det å gi et organ for å redde et sykt menneske, oppfattes som en svært positiv opplevelse (14).

Ubeslektede donorer

Inntil 1984 var det vanlig å akseptere bare levende givere som var genetisk beslektet med mottaker. Etter innføringen av ciklosporin som en del av den immunsuppressive behandlingen er ubeslektede givere også blitt inkludert i det norske transplantasjonsprogrammet.

Foss og medarbeidere har beskrevet de norske erfaringene med ubeslektet giver (28). I perioden 1984–96 ble i alt 141 ubeslektede givere benyttet, hvorav 132 var ektefeller eller samboere med et stabilt forhold til mottakeren i minst to år. To var fosterforeldre, fire var gift med mottakers slektning og tre donorer ble akseptert på bakgrunn av nært vennskap. Transplantatoverlevelsen var signifikant bedre hos dem som fikk nyre fra ubeslektet giver enn hos dem som mottok nekronyre, og lik den for familienyre som var uforlikelig for en eller begge HLA-haplotyper.

Diskusjon

Nyretransplantasjon med levende giver er en etablert og akseptert behandling av nyresvikt. Metoden gir bedre resultater enn transplantasjon med nekronyre. Ved et planlagt inngrep blir iskemitiden vesentlig kortere og immun-suppressiv behandling kan startes preoperativt. Transplantasjon med nyre fra levende giver gjør at inngrepet oftere kan utføres før dialyse blir nødvendig. Ventetiden til transplantasjon blir kortere, og antall som venter på nekronyre blir færre. Donorutredningen kan gi helsegevinst ved at sykdom kan påvises på et tidlig stadium. Ved Rikshospitalet er det påvist cancer i nyren peroperativt hos tre givere (upubliserte data).

De undersøkelser som har påvist forhøyet risiko for nyresvikt hos giver, baserer seg på små tall og må tolkes med stor forsiktighet. Det dreier seg om nyresykdommer med debut flere år etter donasjonen. Med én nyre vil utvikling til terminal nyresvikt sannsynligvis gå noe raskere, men sluttresultatet blir det samme som med to nyrer.

Givers livskvalitet er god og komplikasjonene er få. Mortaliteten etter donornefrektomi er internasjonalt anslått til 0,03 %. I Norge har man hittil ikke hatt noen operativ mortalitet i det hele tatt. Samfunnsøkonomisk finnes det ingen billigere måte å behandle nyresvikt på (29).

De etiske spørsmål ved bruk av levende giver ved nyretransplantasjon er vanskelige. Leger er oppdratt til ikke å skade, og etikere i hele verden er opptatt av dette spørsmålet. Argumentet om ikke å skade for å hjelpe andre er ikke helt konsekvent. Keisersnitt er et eksempel på hvordan man for å redde liv må skade en annen. Mange etikere mener at bruk av altruistisk motiverte levende givere

er akseptabelt, og at dette bør fortsette inntil resultatene ved nekronyretransplantasjon blir like gode, og inntil nok nekronyrer kan fremskaffes. Imidlertid øker gapet mellom behovet for nyretransplantasjon og tilgjengelige nyrer fra avdøde i alle land.

Prospektiv oppfølging og registrering av givene gir viktig informasjon til det nyremedisinske miljøet, som blir bedre rustet til å gi potensielle donorer korrekt informasjon. Norske og internasjonale undersøkelser viser at bruk av levende giver ved nyretransplantasjon er en akseptert behandlingsform. Det er ikke påvist langtidskomplikasjoner hos giver, livskvaliteten er god, og de fleste givene erfarer at det å få anledning til donere en nyre, er en positiv opplevelse.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Enger E, Halvorsen S. Den nyremedisinske utviklingen ved Ullevål sykehus. I: Westlie L, red. Norsk nyremedisin – et moderne eventyr. Fredrikstad: Eget forlag, 1999: 31–42.
- Reisæter AV. Nyretransplantasjon i Norge – eit historisk perspektiv. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3163–6.
- Leivestad T, Reisæter AV, Brekke IB, Vartdal F, Thorsby E. The role of HLA matching in renal transplantation: experience from one center. Rev Immunogenetics 1999; 1: 342–50.
- Kasike BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2288–313.
- Blohme I, Fehrman I, Norden G. Living donor nephrectomy. Complication rates in 490 consecutive cases. Scand J Urol Nephrol 1992; 26: 149–53.
- Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. Transplantation 1997; 64: 1124–8.
- Kasike BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. Kidney Int 1995; 48: 814–9.
- Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djøsøland O, Berg KJ, Stenstrøm J et al. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. Kidney Int 1986; 29: 1072–6.
- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. Lancet 1992; 340: 807–10.
- Westlie L, Fauchald P, Talseth T, Jakobsen A, Flatmark A. Quality of life in Norwegian kidney donors. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1146–50.