

Transplantation av njure från levande givare – en framgångssaga

Mycket kostnadseffektivt – och givarna lever friska länge

INGELA FEHRMAN-EKHOLM, professor i transplantationsnephrologi, överläkare
ingela.fehrman-ekholm@vregion.se

ANNETTE LENNERLING, leg sjuksköterska, med dr
NICLAS KVARNSTRÖM, specialistläkare, doktorand

MAGNUS RIZELL, med dr, överläkare

MICHAEL OLAUSSON, professor i transplantationskirurgi, överläkare; samtliga Transplantationscentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

I Sverige startar cirka 1100 personer dialys varje år på grund av kronisk terminal njursvikt [1], och ungefär 400 njurtransplanteras. Vilka är organdonatorerna? Det har varit stor uppmärksamhet kring organdonation från avlidna, men i Sverige har vi fler levande donatorer än avlidna. År 2010 var 118 avlidna och 168 levande organgivare av njure i Sverige. Donationsviljan är mycket stor. Levande givartransplantationer har ökat i antal genom åren, och resultaten för mottagaren vid levande givartransplantationer har också förbättrats. Långtidsresultaten för mottagarna är bättre med organ från levande än från avlidna.

Vid de första transplantationerna var föräldrar eller syskon givare [2]. Men kretsen av givare har successivt utökats från nära familjemedlemmar till icke-besläktade. Det är därför relevant att beskriva dels utvecklingen, dels de studier som kanske bidragit till den trygghet som en donator i dag känner och till de goda transplantationsresultaten.

Första svenska njurtransplantationen i april 1964

Den 7 april 1964 genomfördes den första njurtransplantationen i Sverige. Curt Franksson, kirurgchef på Serafimerlasarettet i Stockholm, utförde operationen.

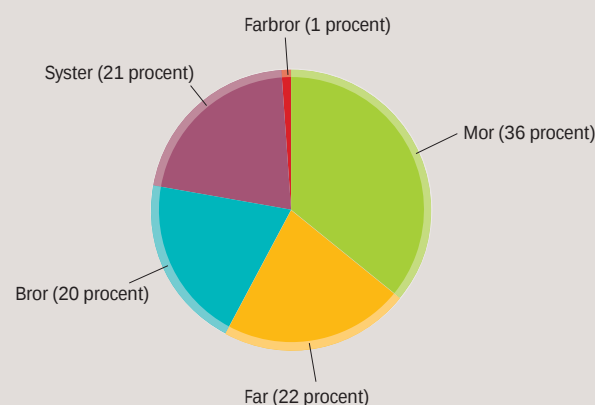
»Båda föräldrarna ville ge en njure till sin 17-åriga son, men vi valde pappan – sonen var mest lik honom«, berättade Curt Franksson [3]. Transplantatet fungerade i 2,5 år, och den immunodämpande medicinen bestod av azatioprin och kortison. Mottagaren dog av infektioner. Givaren avled 24 år senare i hjärtinfarkt.

Samtliga dödsorsaker hos givarna i Stockholm kartlades i en studie på 1990-talet. Hälften avled i just hjärt-kärlsjukdomar och en fjärdedel i cancer [4]. Dödsorsakerna var jämförbara med övriga svenskar, men donatorerna lever längre än de åldersmatchade.

Publikationen »Kidney donors live longer« [4] har blivit mycket citerad. Givarna är en selektion av friska personer och ska så vara.

Den 6 april 1965 gjordes den första njurtransplantationen på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, som sedan blev den största transplantationsenheten i Sverige. Det var en 27-årig man som gav en njure till sin bror. I samband med en stor retrospektiv studie av donatorerna fick vi kontakt med honom. Han kom till Sahlgrenska universitetssjukhuset 42 år efter sin donation på kontroll, och det blev ett intressant möte.

1965–1975, totalt 147 levande givare



Figur 1. Under de första 10 åren sedan njurtransplantation introducerades var huvudsakligen föräldrar och syskon donatorer. Figuren visar fördelning efter relation till mottagaren hos alla som opererats 1965–1975 vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg.

För honom var det självklart att ställa upp som donator till sin bror.

Syskon och föräldrar de första givarna

Under de första åren var det naturligt att finna givare bland föräldrar och syskon. Bland de första givarna i Göteborg under åren 1965–1975, totalt 147, var fördelningen mor, far, bror och syster ganska jämn (Figur 1).

Vävnadstypen, den sk HLA-matchningen, var viktig då. Syskon kan vara helt lika, HLA-identiska, medan föräldrar alltid är till hälften lika sina barn, haploidentiska. De syskon som inte delade någon HLA-typ accepterades inte. Det före-

■ sammanfattat

I Sverige är det i dag lika många (cirka 45 procent) som njurtransplanteras med organ från levande givare som från avlidna.

Från början accepterades endast nära släktingar som levande givare.

Senare års läkemedelsutveckling har öppnat för möjligheten att även obesläktade personer kan donera en njure, och dagens givarklientel uppvisar en påtaglig mångfald.

Njurtransplantation med levande givare ger bättre resultat än med avlidna givare.

Njurfunktionen fortsätter att öka hos donatorn många år efter donationen.

Den sociala tryggheten för givarna har förbättrats med tex regler om ekonomisk kompensation för inkomstbortfall och rätt till skadeersättning via Patientskaderegleringen.

kom dock avstötning, och många förlorade tidigt sina transplantat.

Nya mediciner förbättrar resultaten

Först på 1980-talet skedde en läkemedelsutveckling som ledde till bättre transplantationsresultat. Det var de nya preparaten kalcineurinhämmarna som introducerades, där ciklosporin var det första, senare följt av takrolimus på 1990-talet [5, 6]. Båda preparaten hämmar T-cellsfunktionen, och rejektionsfrekvensen sjönk drastiskt. HLA-matchningen blev av mindre betydelse.

Detta gjorde att all organtransplantationsverksamhet ökade. Inte bara njurar, utan också lever, hjärta, lunga och bukspottskörtel transplanterades med bättre resultat än tidigare.

Under mitten av 1990-talet kom mykofenolsyra, som ersatte azatioprin [7]. Detta läkemedel påverkar framför allt antikroppsproduktion, och det ges därför i kombination med kalcineurinhämmare. Kortison har fortfarande en plats i behandlingen som förebyggande men framför allt som behandling vid etablerad rejektion.

Under 2000-talet visade en stor multicenterstudie, Symphony-studien (ledd av Henrik Ekberg, Malmö) att kombinationen lågdos takrolimus–mykofenolsyra–kortison gav bäst resultat och bäst njurfunktion [8]. Studien har banat väg för nya immunsuppressiva protokoll.

Make/maka blir de nya givarna

Vid Transplantation Society-kongressen 1992 i Paris rapporterades utmärkta resultat med transplantation där make eller maka var givare [9]. I Sverige hade vi redan börjat med detta. Make och maka är de mest motiverade, eftersom deras gemensamma liv påverkas när bundenhet i dialysbehandling förvandlas till frihet som transplanterad.

Vid en genomgång av samtliga svenska centra (Malmö, Uppsala, Göteborg och Stockholm) kartlades donatorerna under 1996–2006. Cirka en tredjedel var föräldrar, en tredjedel syskon och en tredjedel make eller maka. Idén med studien var att klarlägga könsskillnader. Fler kvinnor donerar ($P<0,05$) och signifikant fler maka till make än tvärtom ($P<0,001$). Orsaken kan vara att olika njursjukdomar liksom hypertoni är vanligare hos män. Liknande könsskillnader finns beskrivna i de flesta rapporter [10].

Påtaglig mångfald i dagens givarklientel

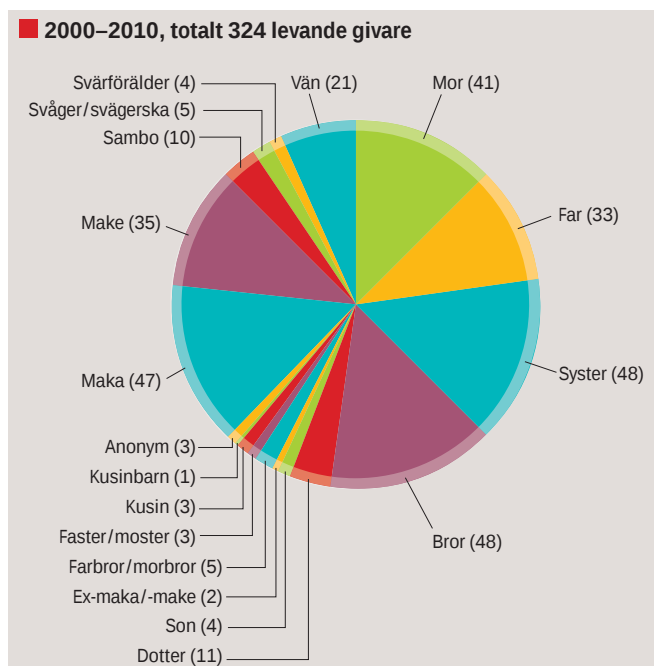
Genomgång av njurdonationer från 2000–2010 vid Sahlgrenska universitetssjukhuset visade en påtaglig mångfald. Dels har givarantalet fördubblats, dels finns nya grupper som givare såsom vuxna barn, vänner, ingifta och mer avlägsna släktingar (Figur 2).

Även anonyma donatorer har accepterats, dvs givare och mottagare är inte kända för varandra och har inte träffats [11]; de kan vårdas på olika sjukhus eller olika avdelningar. Den första njurtransplantation med anonym givare gjordes i Sverige 2004. Alla centra var klara och beredda att tillsammans genomföra detta nya koncept, men det har inte blivit så många anonyma givare.

Ny kirurgisk teknik – laparoskopi – att ta ut en njure

Den gamla flanktekniken att ta bort en njure gav för 5 procent av donatorerna långvariga smärtor på grund av muskelsvaghet i bukväggen. Dessa givare uppgav att de aldrig återhämtat sig efter donationen [12].

Ratner et al från USA gjorde den första donatorsnephrektomi med laparoskopisk teknik [13]. Nu är detta etablerad standardmetod på många transplantationscentra, och flera



Figur 2. Under de senaste 10 åren har utvecklingen gjort att många fler kring den njursjuka kan bli donator. Figuren visar fördelning efter relation till mottagaren hos alla som opererats 2000–2010 vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

varianter av grundtekniken finns. I Uppsala och Stockholm används handassisterad teknik [14]. I Göteborg tar vi bort den vänstra njuren med titthåls teknik och den högra med främre, öppen teknik. I Malmö gör man enbart laparoskopiska nefrektomier [Ragnar Källén, Malmö, pers medd; 2011].

Det är klart visat att donatorerna har mindre smärtproblematik vid titthålskirurgi. Allvarliga komplikationer har varit tunntarmsperforation, kylös peritonit och blödningar till följd av tekniska problem. Givarna kan få smärtor utstrålade mot axlarna efter operationen, och det går över på något dygn. Mortaliteten vid en donatorsnephrektomi är beräknad till 3,1 per 10 000 [15]. En leverdonation, höger- eller vänsterlob, innebär 10 gånger högre mortalitetsrisk.

ABO-inkompatibel njurtransplantation med levande givare

Teoretiskt har 35 procent av givar–mottagarpar icke-kompatibla blodgrupper. Kunde man lösa detta problem, skulle fler kunna bli transplanterade. Glycosorb-ABO är en högteknologisk produkt i form av en specifik affinitetskolonn som binder blodgruppsspecifika antikroppar och som möjliggör transplantation.

Den första lyckade ABO-inkompatibla transplantationen med detta koncept utfördes 2001. Metoden bygger på att man gör upprepade immunadsorptioner tills ABO-titrarna är låga mot donatorn inför den planerade transplantationen. Parallellt ges en dos rituximab (monoklonal B-cellsantikropp) och mykofenolsyra som immundämpande medicinering [16]. Fortsatta studier har visat att B-cellerna försvinner och inte kan påvisas, varken i njuren eller i blodet, under tämligen lång tid efter given dos [17].

Resultaten har varit framgångsrika, varför samma teknik nu används vid hjärt-, lever- och pankreastransplantation. Här är det då frågan om organ från avlidna. Visserligen finns en annan ospecifik, oselektiv teknik att ta bort antikroppar, nämligen plasmaferes, men den tekniken har nackdelar med blödningar och blodproppar till följd av rubbningar i koagula-

tionssystemen. I Sverige har nu omkring 150 ABO-inkompatibla njurtransplantationer utförts. Fortfarande är det flest personer med blodgrupp 0 som väntar på transplantation. Att ta bort blodgruppsantikroppar hos mottagarna möjliggör transplantation med vilken blodgrupp som helst.

Sociala tryggheten hos givarna har ökat

Sedan 1972 finns regler om ekonomisk kompensation till de levande givarna i Sverige. Huvudprincipen är att donatorerna varken ska vinna eller förlora något. De ska ersättas för inkomstbortfall i samband med operation, utredning och konvalescens [18]. Det har blivit praxis att sjukersättningen delas av arbetsgivare, Försäkringskassan och mottagarens landsting eller sjukvårdsregion. År 2002 ändrades lagen så att arbetsgivaren inte behöver stå för någon ersättning. Denna ändring tillkom för småföretagare som hade blivande donatorer anställda [19].

Enligt en annan lag från 1996 ska givaren behandlas som patient med rätt till skadeersättning under sjukhusvistelse, vilket innebär att givarna har möjlighet att få ersättning via Patientskaderegleringen. Detta kan användas vid oförutsedda komplikationer, men varje ärende prövas [20].

Ytterligare en möjlighet, som är tillgänglig sedan 2002, är en frivillig försäkring som njurkliniken eller transplantationsenheten tecknar för varje påbörjad donatorsutredning. Försäkringen inkluderar även en långtidsförsäkring, där en donator som insjuknar med njursvikt inom 15 år efter donationen kan få en skattefri ersättning på 250 000 kr. Försäkringen har inte tecknats av alla transplantationsenheter. En skattning är att två tredjedelar av donationerna täcks av sådan försäkring, och endast en ringa summa har hittills utbetalats till donatorerna.

I vår retrospektiva studie med enkäter till donatorerna framgick att 16 procent av de 692 tillfrågade givarna aldrig fått någon ersättning. Var det har brustit är oklart. Ersättningen till samtliga donatorer måste sökas och alla utlägg verifieras, ett mödosamt arbete som en del inte orkar med efter operationen. Spontana kommentarer från givarna är att de vill att ersättning ska utbetalas snabbare och mer friktionsfritt.

Kanske inte tillräckligt intresse för korsvisa donationer

När givare och mottagare inte passar, det må röra sig om inkompatibel blodgrupp eller positivt korstest, har många centra utvecklat system för att matcha lämpliga levande givare och mottagare. Idén startade i Korea. I dag har Holland lyckats öka verksamheten med levande givare med program där man inkluderar anonyma donatorer, och det sker byten i flera led [21]. Ett dylikt byte är gjort i Sverige, men kanhända är underlaget och intresset inte tillräckligt för fortsatt verksamhet.

Njurfunktion och mikroalbuminuri hos givarna på lång sikt

En studie av donatorer där vi analyserade njurfunktion, blodtryck, mikroalbuminuri och förekomst av njurproblem hos givare 1965–2005 vid Sahlgrenska universitetssjukhuset har nyligen publicerats [22]. Studien gjordes 2007–2009 efter godkänd etikprövning 2006 vid Sahlgrenska akademien. Totalt 573 givare medgav undersökning och provtagning. Medelåldern (SD) vid donation var 47 (11) år, och medeltid sedan donationen var 14 (9) år.

Med ökande ålder minskade såväl genomsnittlig mGFR (measured glomerular filtration rate) (68 [15] ml/min/1,73 m² kroppsyta; P=0,028) baserat på iohexol- eller Cr-EDTA-clearance som medel-eGFR (skattat GFR) (71 [16] ml/min/1,73 m² kroppsyta; P<0,001) baserat på MDRD (modification of diet

in renal disease), men värdena ökade med tid sedan donationen.

Regressionsanalys visade att median-eGFR för en 30-årig donator ökar under de första 17 åren, sedan förblir konstant under cirka 8 år och därefter minskar långsamt (Figur 3). För en 50-årig donator förväntas median-eGFR öka under de första 15 åren, och sedan inträder en ny fas med progressiv minskning. Mikroalbuminuri ökade med tid sedan donationen, men där fanns ingen ålderskorrelation.

Att njurfunktionen kan förbättras hos givare under lång tid finns beskrivet av andra, men det är oklart vad det är för mekanism [23]. Skattningen av njurfunktionen i hela gruppen visade att majoriteten hade eGFR mellan 60 och 90 ml/min. Redan lätt nedsatt njurfunktion är associerad med hjärt-kärlsjukdom. Om detta gäller för donatorer är oklart. Svenska registerjämförelser borde vara möjliga för att besvara denna fråga.

Hypertoni förekommer hos givarna

Det diskuterats om man kan acceptera njurgivare som har behandlad hypertoni. Grundinställningen i Sverige har varit att blodtrycket ska vara normalt (<140/90 mm Hg utan medicinering). Kända centra såsom Mayo-kliniken i USA använder hypertoniker som donatorer och menar att det fungerar bra utan problem [24].

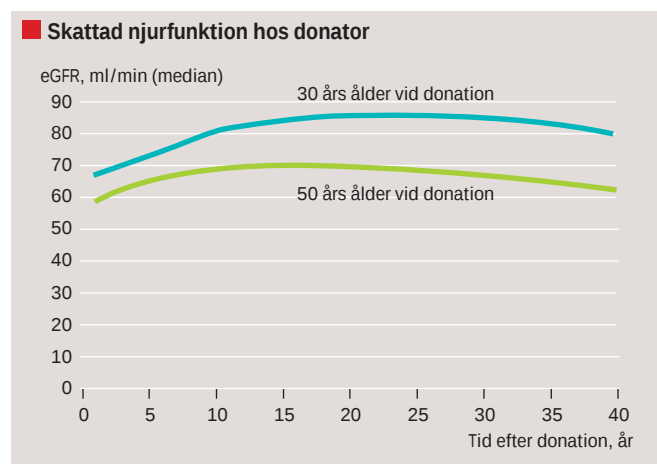
Vår studie från Sahlgrenska universitetssjukhuset [22] visade att 23 procent (126/546) hade utvecklat hypertoni och 22 procent (117/543) hade en okänd hypertoni vid uppföljningen. Antal blodtryckssänkande medel varierade från 1 till 5, vilket anger att vissa individer hade svårbehandlat blodtryck.

Metaanalyser har visat att det sker en lätt ökning av blodtrycket efter en donation [25]. Rutinen i Sverige är minst två blodtrycksmätningar före en donation, och vid osäkerhet görs en 24-timmars blodtrycksmätning. Om blodtrycket visar gränsvärde, bör man upplysa patienten om att det finns risk för hypertoniutveckling efter donationen.

En annan förklaring till den höga hypertonifrekvensen är åldern. Hypertoni ökar med stigande ålder hos både män och kvinnor.

Oklart om givare utvecklar anemi och hyperparatyroidism

Man kan tänka sig att donatorer utvecklar sekundär anemi och hyperparatyroidism som symtom på sänkt njurfunk-



Figur 3. Skattad njurfunktion, eGFR i ml/min, hos njurdonatorn efter donationen. Figuren visar jämförelse mellan en 30-årig och en 50-årig donator.

tion. Vår studie [22] visade korrelation mellan stigande ålder och sjunkande hemoglobin ($P < 0,001$) men ingen korrelation till tid sedan donation. Vad gäller parathormon (PTH) fanns det ingen korrelation, varken till stigande ålder eller till tid sedan donation. Det fanns en svag korrelation mellan eGFR och PTH ($P < 0,05$) men ingen brytpunkt.

Givarna bör få regelbundna kontroller

Frågan om en donator ska kontrolleras efter donationen har diskuterats. Det är viktigt att selektionen av donatorer är strikt baserad på noggrann utredning (se Svensk transplantationsförenings webbplats <http://www3.svls.se/sektioner/tp> eller webbplatsen för Transplantationscentrum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset <http://www.sahlgrenska.se/sv/SU/Omraden/5/Verksamheter/Transplantationscentrum>). Det finns centra internationellt som accepterar donatorer med högt blodtryck (se ovan), övervikt, gikt och till och med diabetes, men är detta verkligen nödvändigt och etiskt korrekt? Det finns en högre mortalitet bland donatorer med hypertoni före donationen [15].

Givarna ska vara friska personer med GFR över ett visst värde beroende på ålder. Nu, när det inte längre behöver finnas ett släktskap mellan givare och mottagare, finns oftast många kring en njursjuk patient som kan tänkas donera.

Representanter från alla transplantationscentra, Njurförbundet, Svensk njurmedicinsk förening och Svensk transplantationsförening har diskuterat och föreslagit införande av sjukvårdsfrikort till donatorerna som tack från sjukvården, men Socialdepartementet har valt att avvakta.

Enligt enkäter efterlyser donatorerna kontroller som de blivit utlovade, och det sköts på olika sätt i olika delar av landet. Omkring 25 procent i Göteborgsenkäten hade aldrig fått några kontroller utöver de postoperativa. Vårt förslag är blodtryckskontroller årligen hos sjuksköterska och kontakt med läkare vid hypertoni eller njurmedicinska problem. S-kreatinin och urinalbumin vid 3–6 månader, 1 år och sedan vart femte år och vid klinisk indikation alternativt donatorns önskemål kan vara rimligt.

Njurtransplantation är en av de mest kostnadseffektiva behandlingarna i dag [26]. Något nationellt register för donatorer finns inte i dag. Däremot har Scandiatransplant, en nordisk organisation, sedan 2002 åtagit sig att registrera donatorerna och långtidsdata, dvs uppgifter från givarna om blodtryck och njurfunktion vart femte år.

Transplantatets funktion – det viktigaste för givaren

Avslutningsvis citeras en ung man, donator till sin bror, som i en enkät från Huddinge sjukhus skrev: »Personalen på sjukhuset var mycket proffsig. Tiden på sjukhuset var den värsta i mitt liv. Samtidigt var det den bästa, eftersom allt gick bra.»

Förutom säkerhetsaspekten är det viktigaste för givaren att mottagaren får behålla sitt njurtransplantat i många, många år – det är detta allting handlar om.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ingela Fehrman-Ekholm är styrelseledamot i Glycorex Transplantation AB och har erhållit föreläsningssarvode från Astellas.*

REFERENSER

1. Svenskt njurregister. <http://www.medscinet.net/snr>
2. Groth CG, Nilsson F. Transplantationer: från försöksverksamhet till etablerad sjukvård. I: Svensk kirurgisk förening 100 år. Östervåla: Svensk kirurgisk förening 2005. p. 214–8.
3. Fehrman-Ekholm I. Morgongåvan med tillägg: erfarenheter, tankar och fakta kring en njurdonation. 3 ed. Älvsjö: Knapplab AB; 2009. ISBN 978-91-6334568-5.
4. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. Transplantation. 1997;64:976–8.
8. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 2007;357:2562–75.
9. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N Engl J Med 1995;333:333–6.
10. Thiel G, Nolte C, Tsinalis D. Gender imbalance in live kidney donation in Switzerland. Transplant Proc. 2005;37(2):592–4.
11. Lennerling A, Fehrman-Ekholm I, Nordin G. Nondirected living kidney donation – experiences in a Swedish transplant centre. Clin Transplant. 2008;22:304–8.
13. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufmann HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation. 1995;60:1047–9.
15. Segev DL, Muzaale A, Caffo B, Mehta S, Singer A, Taranto S, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA. 2010;303:959–66.
16. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Transplantation. 2003;76:730–1.
19. Vissa socialförsäkringsfrågor. Socialförsäkringsutskottets betänkande 2001/02:SfU5.
20. Patientskadelag. SFS 1996:799.
21. Roodnat JJ, Kal-van Gestel JA, Zuidema W, van Noord MA, van de Wetering J, IJzermans JN, et al. Successful expansion of the living donor pool by alternative living donation programs. Am J Transplant. 2009;9:2150–6.
22. Fehrman-Ekholm I, Kvarnström N, Softeland J, Lennerling A, Rizell M, Oden A, et al. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(7):2377–81.
24. Textor S, Taler S. Expanding criteria for living kidney donors: what are the limits? Transplant Rev (Orlando). 2008;22(3):187–91.