

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V12220744

Nyretransplantation i Danmark

Karina Sif Søndergaard Mosholt¹, Malene Rohrsted¹, Karin Skov², Claus Bistrup^{3, 4}, Cengiz Akgül⁵ & Søren Schwartz Sørensen⁶

1) Afdeling for Urinvejskirurgi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Nyresygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Nyremedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 5) Hjerter-, Lunge- og Karkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 6) Nefrologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V12220744

Den første nyretransplantation i Danmark blev foretaget i 1964. Der er i Danmark tre centre for nyretransplantation – Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital og Rigshospitalet.

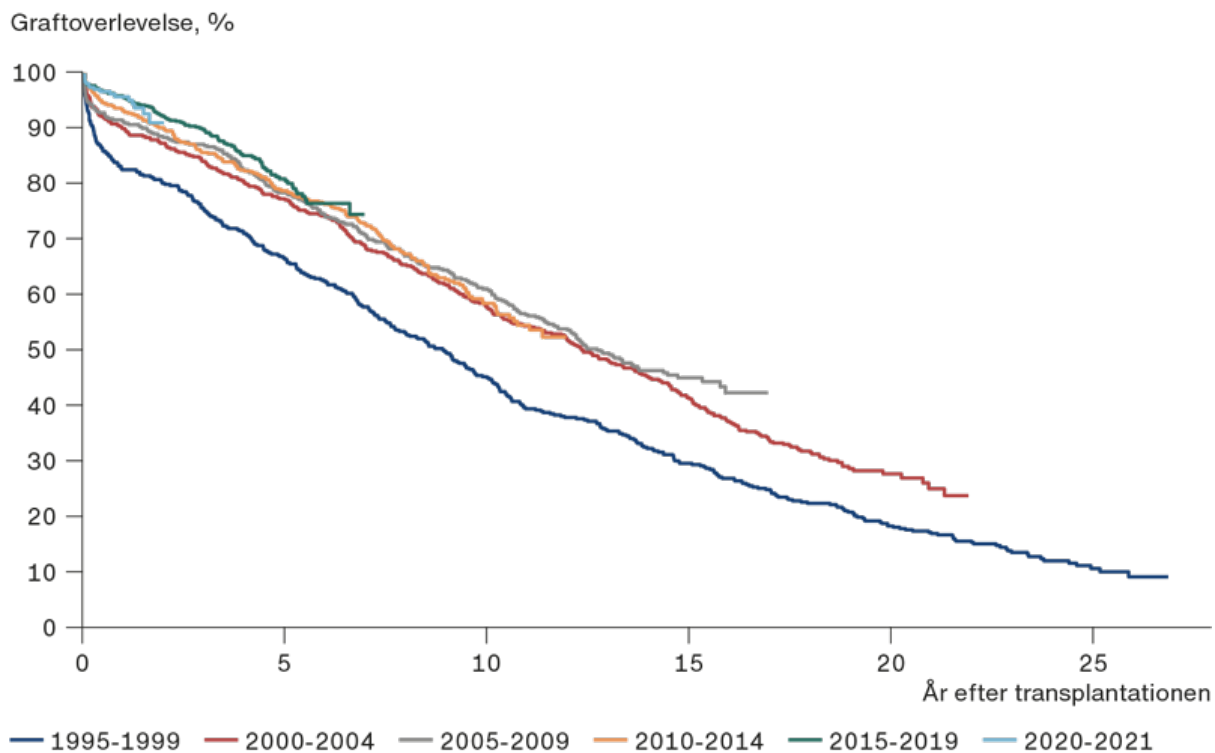
HOVEDBUDSKABER

- Nyretransplantation er den bedste behandling for terminal kronisk nyreinsufficiens.
- For førstegangsnyretransplantationer foretaget på patienter i alderen 20-65 i årene 2002-2021 var et- og femårsgraftoverlevelsen efter transplantation med nyrer fra levende donorer hhv. 96% og 88% og for transplantation med nyrer fra afdøde donorer hhv. 94% og 81%.
- Åben kirurgi er standard ved nyretransplantation, men robotassisteret transplantation blev introduceret i Danmark i 2022.

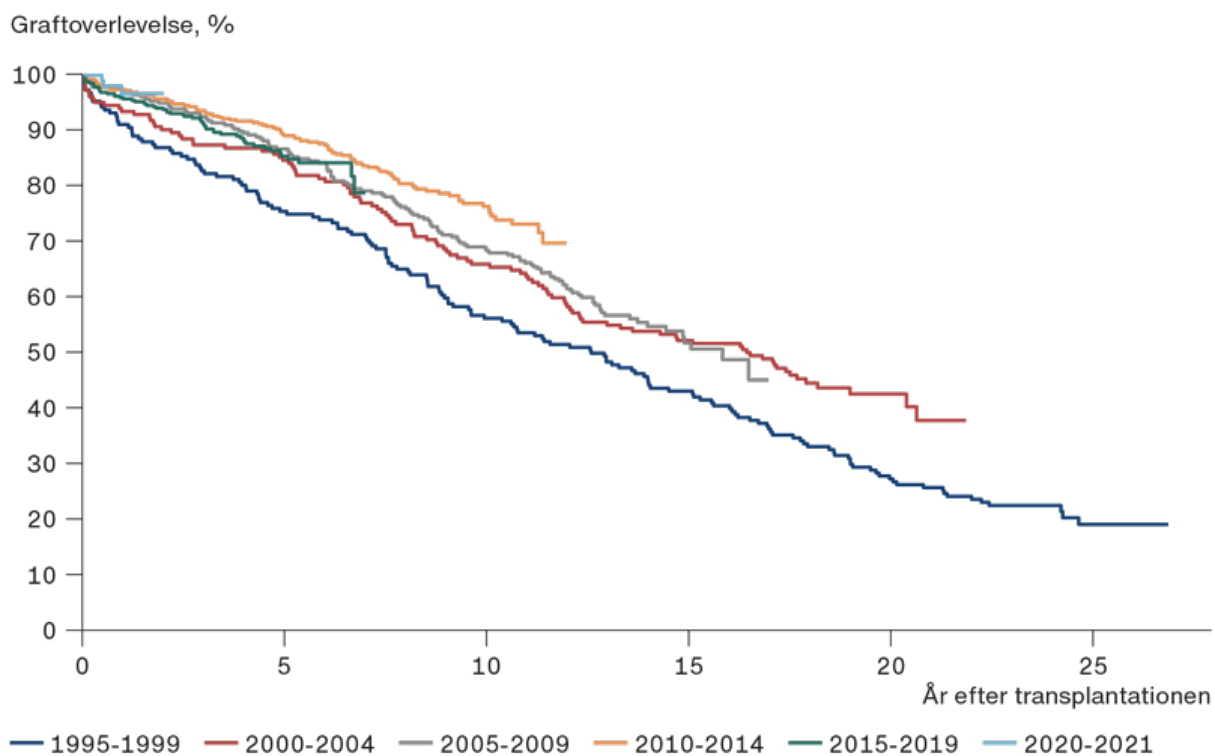
Der er udført tæt på 10.000 nyretransplantationer i Danmark, og siden 2015 har nyretransplantation overhalet dialysebehandling som behandling af kronisk terminal nyreinsufficiens. I 2021 var der 3.237 patienter, der levede uafhængigt af dialyse med et fungerende nyretransplantat, mens 2.529 patienter var i kronisk dialysebehandling [1].

I perioden 1964-1974 var et- og femårsoverlevelse af nyregrafter fra afdøde donorer hhv. 47% og 30%, mens resultaterne efter nyretransplantation med levende donor var noget bedre med et- og femårs graftoverlevelse på hhv. 77% og 61% [2]. Der er med tiden sket markante forbedringer i graftoverlevelsen, mest udtalt efter nyretransplantation med afdød donor (**Figur 1, Figur 2**), hvilket er på højde med resultaterne fra de lande, vi internationalt sammenligner os med.

FIGUR 1 Graftoverlevelse 1995-2021 efter første nyretransplantation fra afdød donor [1].



FIGUR 2 Graftoverlevelse 1995-2021 efter første nyretransplantation fra levende donor [1].



Det er lykkedes at fastholde resultater for graftoverlevelse trods tiltagende alder og komorbiditet hos recipienter

og donorer gennem de seneste ca. 20 år.

Knap 550 patienter står på venteliste til nyretransplantation, hvoraf omkring 390 er aktive på listen. I 2021 og 2022 blev der foretaget hhv. 252 og 242 nyretransplantationer i Danmark.

I det følgende fokuseres på udfordringer i forhold til nyretransplantation og de tiltag, der har til formål at løse problemet med efterspørgslen på donornyre.

NYREDONORER

Organer til nyretransplantation anvendes fra levende eller afdøde donorer.

Levende donorer

Levende donorer kender oftest recipienten. Det er dog muligt at donere en nyre som led i en nyreudveksling eller via det nationale center for anonym levende nyredonation.

Afdøde donorer – donation efter hjernedød og donation efter cirkulatorisk død

Hjernedøds-kriteriet er det eneste anvendte kriterium til konstatering af død i forbindelse med organtransplantation fra afdøde donorer.

For at udvide donorpoolen vedtog Folketinget i 2019, at der i Danmark også skal indføres mulighed for donation efter cirkulatorisk død (DCD). Nationale anbefalinger vedrørende DCD er for nuværende i høring.

Nyretransplantation med organer fra DCD hhv. donation efter hjernedød (DBD) har samme langtidsresultater [3], men risikoen for »delayed graft function« efter transplantation er øget ved DCD.

IMMUNOLOGI OG NYRETRANSPLANTATION

Både erythrocytter og nyre udtrykker blodtypeantigener i AB0-systemet, og der anvendes de samme principper for forlidelighed ved blodtransfusion og nyretransplantation. Personer med én blodtype har antistoffer mod øvrige blodtyper, dvs. man umiddelbart ikke må transplantere en nyre med blodtype A til en recipient med blodtype B, som derfor har antistoffer mod blodtype A.

Hvis en recipient har vævstypeantistoffer (HLA) rettet mod sin donor, kan transplantation kun under visse betingelser lade sig gøre f.eks. ved øget brug af immundæmpende medicin eller ved nyreudveksling igennem ScandiaTransplant Acceptable Mismatch Program eller ScandiaTransplant kidney Exchange Program (STEP, se nedenfor).

Blodtypeuforligelig nyretransplantation

I mange år har man i Asien gennemført blodtypeuforligelig (AB0-inkompatibel, AB0i) nyretransplantation, typisk forudgået af splenektomi og plasmaferese for at fjerne antistofferne.

En mere skånsom forbehandling, hvor det uønskede blodtypeantistof fjernes forud for AB0i-nyretransplantation, består i at coate sephadexkugler med blodtypeantigen og pakke kuglerne i en søjle, hvorigennem der ledes blodplasma. Blodtypeantistofferne i plasma bindes til blodtypeantigenerne på kuglerne og elimineres derved fra recipientens plasma. Fire uger før transplantation forbehandles med rituximab, som bindes til forstadier til antistofproducerende plasmaceller. Transplantationen kan derfor kun gennemføres ved brug af levende donor. I de første måneder efter AB0i-transplantation intensiveres den immundæmpende medicin.

I Danmark blev den første ABOi-nyretransplantation udført i 2006. På nuværende tidspunkt er der udført > 200 blodtypeuforligelige transplantationer. Graftoverlevelsen er sammenlignelig med transplantation ved afdød donor, men lidt lavere end ved transplantation med blodtypeforligelig levende donor [3].

Det nordiske nyreudvekslingsprogram

Immunologiske udfordringer som ABOi og forekomst af HLA kan hindre, at en pårørende er egnet som donor. En mulig løsning kan være, at recipienten indgår i et nyreudvekslingsprogram med sin levende donor og dermed undgår udsigt til intensiv immunologisk behandling eller henvisning til nyretransplantationsventelisten fra afdød donor.

Det nordiske nyreudvekslingsprogram, STEP, startede i Sverige som et nationalt pilotprojekt i 2017-2018. Siden er programmet udvidet til hele Skandinavien og Finland, og 49 nyretransplantationer er blevet gennemført, heraf 17 i Danmark [4].

KIRURGISKE ASPEKTER VED NYRETRANSPLANTATION

Kirurgisk udredning af levende nyredonorer

Omkring 30% af danske nyredonationer kommer fra levende donorer [1]. Et organ fjernes fra en rask person, og donoren udsættes for en operation med potentielle kort- og langsigtede risici, uden der foreligger en lægefaglig gevinst for donor.

Donorudredning skal sikre, at donor ikke udsættes for betydelig risiko for sygdomsudvikling efter nefrektomi. Under udredningen sikres bl.a., at donor ikke er diabetiker eller tidligere har haft kræft. Nyrefunktion og nyrefunktionsfordeling belyses ved clearanceundersøgelse og renografi.

Med CT vurderes bl.a. nyrens og ureters anatomi, arterielle og venøse forhold, dvs. antal, stenoser mv., og eventuel forekomst af nyresten. Typisk foretrækkes donation af venstre nyre, idet nyrevenen er længere.

En individualiseret vurdering af ovenstående forhold kan dog gøre, at man må vælge den højre nyre.

Tidligere foretog man levende donornefektomi ved åben operation, men foretages nu primært laparoskopisk.

Donor informeres om risiko ved operation, herunder blødning, infektion, skade på naboorganer, smerter, sårruptur, neuralgi, hernie og død. Desuden informeres om øget risiko for kardiovaskulær sygdom og nyresvigt. Donor skal være indforstået med, at graftoverlevelse hos recipienten ikke kan garanteres.

Nyredonorer tilbydes livslang opfølgning i nefrologisk regi, oftest med intervaller på 2-3 år.

Kirurgisk udredning af recipienter

Den kirurgiske udredning forudgås af en grundig medicinsk udredning, som justeres i forhold til patientens risikoprofil, herunder alder og øvrig komorbiditet. Afhængigt af transplantationscenter vil teknisk operabilitet vurderes af enten en urolog eller karkirurg. Udredningen indebærer bl.a. vurdering af vandladningsgener med eventuel måling af residualurin, forekomst af urinvejsinfektion, symptomer på perifer arteriel insufficiens (claudicatio) og hos mænd palpation af prostata. Abdomen vurderes mhp. cicatricer eller hernier og ved cystenyre og hos børn vurderes pladsforholdene i bækkenet/abdomen. CT og/eller UL benyttes til vurdering af bækkenkarrenes anatomi, eventuelle stenoser, forkalkninger og flow i karrene. Hos adipøse afhænger operabilitet af graden af overvægt samt abdominal fedtfordeling. Der anbefales rygestop.

Ved nyreinsufficiens på baggrund af medfødte urinvejsanomalier eller neurogen blæredysfunktion afklares blærefunktionen med urodynamisk undersøgelse inden transplantation [5].

Perfusionsmaskine

Den iskæmiske periode for graften inden reperfusion i recipienten tilstræbes at holdes så kort som muligt.

Den mest simple metode til håndtering af organer efter udtagning er kold opbevaring – static cold storage (SCS). Nyreren perfunderes med en kold elektrolytholdig præserveringsvæske, som fjerner blodrester og afkøler nyreren. Væsken nedsætter risiko for intracellulær acidose og celleødem. Enzymatisk og iskæmisk betinget cellenedbrydning reduceres ved, at graften opbevares koldt. Længden af opbevaring i SCS er associeret til risiko for endotelskade og inflammation [6, 7].

Ved dynamisk hypoterm maskineperfusion infunderes væsken kontinuerligt igennem graftens arterie(r). Der kan tilføjes ilt til perfusionen. Maskinperfusion reducerer risiko for forsinket graftfunktion, især ved nyrer fra ældre donorer [6, 7]. Det er derfor standarden til opbevaring af nyrer fra afdøde donorer.

Normoterm maskinperfusion samt medicintilsætning til perfusat undersøges mhp. organvurdering og organforbedring forud for transplantation.

Kirurgisk teknik

Der er sket nogen udvikling i den kirurgiske teknik ved nyretransplantation, f.eks. er cicatricelængden blevet væsentligt mindre, og der er udviklet ureterstents (JJ-kateter), som kan fjernes uden cystoskopi.

Via en skråincision et par centimeter over os pubis åbnes m. obliquus externus-fascien og aponeurosen mellem m. obliquus internus og m. rectus abdominis deles. Når det præperitoneale rum er eksponeret, kan vasa epigastrica inferiores, og det runde ligament hos kvinder, eller vas deferens hos mænd eventuelt deles. Peritoneum refouleres kraniomedialt, således at retroperitoneum med indhold af vasa iliaca og blæren kan ses. Graftens kar anastomoseres til a. og v. iliaca externa og placeres i fossa iliaca. Ved tvivl om optimal perfusion af graften foretages flowmåling i arterien. Graftureter anastomoseres til blæren over et JJ-kateter, med eller uden magnet. Når graften er in situ, tages der nyrebiopsi, en såkaldt nulbiopsi, for at give et sammenligningsgrundlag, hvis der senere i forløbet opstår behov for ny biopsi ved uafklaret nedsat graftfunktion.

Hos pædiatriske patienter kan graftnyren placeres intraabdominalt afhængigt af recipientens og graftens størrelse. Ved intraabdominal placering anastomoseres graftens arterie og vene direkte til hhv. aorta og vena cava [5].

JJ-kateteret fjernes ambulant, enten cystoskopisk vejledt, eller hvis der er anlagt JJ-kateter med magnet, ved brug af kateter med modpol.

Åben operation er fortsat standarden, men i takt med øget brug af robotassisteret kirurgi generelt anvendes denne teknik også i stigende grad internationalt til nyretransplantation. Hos selekterede patienter kan teknikken være fordelagtig, f.eks. hos patienter med højt BMI, hvor proceduretids og dermed iskæmitid og komplikationer ved åben operation er signifikant øget i forhold til patienter med normalt BMI [8, 9]. Den forventede gevinst ved robotassisteret nyretransplantation, herunder færre sårkomplikationer, mindre blødning samt nedsat risiko for lymfoceledannelse skal vurderes i forhold til ulempen ved robotkirurgi, som er forbundet med øget operationstid og er dyrere i forhold til åben operation. Robotassisteret nyretransplantation blev første gang udført i Danmark i 2022.

Der foreligger manglende evidens og divergerende holdninger til brug af intraoperativ antikoagulationsbehandling til forebyggelse af vaskulær trombose ved nyretransplantation. Strategi for behandlingen er afhængig af transplantationscenter.

Kirurgiske komplikationer til nyretransplantation

Der foreligger ikke p.t. danske tal for komplikationer efter nyretransplantation. Internationalt oplyses varierende incidens for kirurgiske komplikationer ved nyretransplantation på 2,9-21% [10].

Der differentieres overordnet mellem urologiske komplikationer, såsom ureterstenose og uroplani, og vaskulære komplikationer, såsom blødning, tromboser og stenoser, samt infektioner, blødning, lymfoledannelse, sårkomplikationer og hernier.

Blødning synes at være den dominerende komplikation umiddelbart efter transplantation, og den hyppigst forekommende langtidskomplikation er ureterstenose.

KONKLUSION

Nyretransplantation er for patienter med acceptabel risiko den foretrukne behandling af terminal nyreinsufficiens, både i forhold til livskvalitet og sundhedsøkonomi. En udfordring er, at der er for få tilgængelige organer. I Danmark har flere tiltag tilsigtet at øge donorpoolen, uden overbevisende effekt igennem de seneste par år. Ønsket er, at fremtiden med mulighed for DCD vil øge donorpoolen yderligere. Derudover er håbet, at en bedre forståelse af komplikationer forbundet med nyretransplantation vil bidrage til fokus på forebyggende tiltag og derved fortsat forbedre resultaterne, herunder længere graftfunktion og sjældnere behov for retransplantation.

Korrespondance Karina Sif Søndergaard Mosholt. E-mail: kmos0022@regionh.dk

Antaget 1. marts 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. april 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V12220744

SUMMARY

Kidney transplant in Denmark

Karina Sif Søndergaard Mosholt, Malene Rohrsted, Karin Skov, Claus Bistrup, Cengiz Akgül & Søren Schwartz Sørensen

Ugeskr Læger 2023;185:V12220744

Since the first kidney transplant was conducted in Denmark in 1964, almost 10,000 transplants have been performed. Graft survival has improved over the past two decades despite the increase in age and comorbidities in both donors and recipients, but organ shortage remains a challenge. The focus of this review is to describe the challenges in kidney transplant and highlight the progress achieved in solving these challenges.

REFERENCER

1. Dansk Nefrologisk Selskab. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister Årsrapport 2021. <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2022/11/Aarsrapport-DNSL-2021.pdf> (28. nov 2022).
2. Dansk Nefrologisk Selskab. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister Årsrapport 2016. <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2021/11/Aarsrapport-2016.pdf> (28 nov 2022).
3. Nordic Kidney Group. Nordic kidney transplant annual report 1995-2021.

<http://www.scandiatransplant.org/members/nkg/registry-survey> (29. nov 2022).

4. Skov K, Weinreich ID, Bruunsgaard H et al. Det nordiske nyreudvekslingsprogram. *Ugeskr Læger*. 2020;182:V04200209.
5. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR et al. Special considerations in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):398-404.
6. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA et al. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011671.
7. Tatsis V, Dounousi E, Mitsis M et al. Hypothermic machine perfusion of kidney transplant: a mini-review. *Transplant Proc*. 2021;53(9):2793-2796.
8. Slagter JS, Outmani L, Tran KTCK et al. Robot-assisted kidney transplantation as a minimally invasive approach for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analyses. *Int J Surg*. 2022; 99:106264.
9. Spiers HVM, Sharm V, Woywodt A et al. Robot-assisted kidney transplantation: an update. *Clin Kidney J*. 2021;15(4):635-643.
10. Reek C, Noster M, Bumeister D et al. Urological complications of renal transplantation: a series of 900 cases. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2106-7.