

Nyretransplantation

Bente Jespersen & Søren Schwartz Sørensen

Den første vellykkede behandling af kronisk nyresvigt med nyretransplantation mellem to mennesker blev udført af kirurgen *Joseph Murray* i 1954 i Boston, Massachusetts. Transplantationen blev udført mellem to enæggede tvillinger, hvorfor der ikke var behov for immunosuppressiv terapi. I samme periode øgedes forståelsen for de immunologiske problemer i forbindelse med transplantationsbehandling, og immunmodulerende terapi blev udviklet. Dette gjorde det muligt at foretage transplantation af nyrer mellem genetisk forskellige individer, om end resultaterne i de første år var pauvre set med vore dages øjne. Teknik til organpræservering blev udviklet, hvilket gjorde det muligt at anvende nyrer fra afdøde. Nyretransplantationer har med årene opnået en enorm udbredelse; i 2001 transplanterede man i Europa, Nordamerika og Australien i alt ca. 31.000 personer, heraf 25% med levende donor. Det totale årlige antal nyretransplantationer på verdensplan er ikke kendt, men må formodes at være i alt 40.000-50.000. I Danmark har nyretransplantationer været udført siden 1964 og foretages nu fire steder: Skejby Sygehus, Odense Universitetshospital, Amtssygehuset i Herlev og Rigshospitalet. I 2002 udførtes der i Danmark 171 nyretransplantationer, heraf 39 med levende donor.

En nyretransplantation foregår i to faser: udtagelse af nyren fra den levende eller afdøde donor og herefter indsættelse af nyren i recipienten. Efter udtagelsen af nyren gennemskylles denne med organpræservationsvæske, og den kan herefter ved passende nedkøling præserveres i hvert fald i op til 48 timer. Der tilstræbes dog så kort iskæmitid som muligt. I Danmark opnås der stort set altid iskæmitider på under 24 timer. Ved den efterfølgende operation, hvor nyren indsættes i recipienten, foretages der anastomose af nyrens kar til recipientens iliacaer, og ureter implanteres i blæren. Operationen varer 2-3 timer. Det postoperative forløb er meget varierende, men typisk vil recipienten kunne mobiliseres allerede dagen efter transplantationen og overgå til ambulans opfølgning efter 2-3 ugers indlæggelse. Ambulant følges patienterne initialt 2-3 gange ugentligt, dog hurtigt med aftagende hyppighed, og efter det første år kan man i ukomplicerede tilfælde nøjes med kontrol 4-6 gange årligt.

Nyretransplantation eller kronisk dialyse er behandlingstilbudene ved kronisk irreversibelt nyresvigt. Heraf følger dog ikke, at alle patienter med kronisk nyresvigt er kandidater til transplantationsbehandling, idet almen svækkelse eller andre sygdomme hos en række af disse patienter kan gøre en nyretransplantation for risikabel. Der kan her nævnes sværere kardiovaskulære sygdomme, neoplasmer, usanerede infektioner

osv. Patienter, som skønnes egnede til transplantation, skal derfor gennemgå et udredningsprogram før transplantationsbehandling tilbydes. Man kan ikke angive en bestemt alder, der er for høj til transplantation, men kontraindicerende lidelser vil optræde med tiltagende hyppighed med stigende alder, og i vurderingen indgår, at patienten vil blive udsat for en risiko for koagulation umiddelbart i forbindelse med transplantationen.

Resultaterne efter nyretransplantation er forbedret meget gennem årene (**Fig. 1** og **Fig. 2**). Dette skyldes mange faktorer, herunder ikke mindst udvikling af effektive medicamina til forebyggelse og behandling af afstødninger. På nuværende tidspunkt kan man forvente, at 85-95% af de transplanterede patienter er i live med fungerende nyregraft efter et år. Det er specielt de tidlige grafter, der er lykkedes at reducere i antal. Dette skyldes specielt, at frekvensen af akutte afstødningsepisoder nu er reduceret til 20-25%, og uafvendelig akut afstødning er sjælden. Kirurgisk teknisk årsag til grafter som f.eks. graftertrombose og grafter forårsaget af patientdød er også aftaget signifikant over årene. Efter det første år er der dog til stadighed et vist tab af nyregrafter, således at 50% af nyregrafterne er ophørt med at fungere efter 12-14 år. Der har ikke været det samme store fald i disse sene grafter over årene, som vi har oplevet med de tidlige grafter. Med tiden opstår der ofte en langsomt udviklet fibrose i nyregraften med irreversibelt tab af nyrefunktionen og i sidste ende ophør af grafterfunktionen. Denne tilstand sammenfattes ofte under betegnelsen kronisk allograft nefropati (CAN). Årsagerne er kun delvist kendte, men immunologiske faktorer med kronisk afstødning, bivirkninger ved visse af de anvendte immunosuppressive medicamina (cyclosporin og tacrolimus) og hypertension menes at være medvirkende. Vore muligheder for at påvirke disse processer på nuværende tidspunkt kun begrænsede, men området er i fokus inden for den nefrologisk relaterede transplantationsforskning. Den hyppigste årsag til endeligt ophør af nyregraftfunktionen er patientdød, hvor specielt kardiovaskulære dødsårsager er fremherskende. Vigtige indsatsområder er derfor optimal udredning for kardiovaskulære sygdomme før transplantationen og forebyggelse og behandling af disse før og efter transplantationen. Her tænkes specielt på optimal blodtrykskontrol, behandling af lipidabnormaliteter, optimal glykæmisk kontrol hos patienter med diabetes mv. Det er håbet, at multibehandlingsstrategier i de kommende år vil kunne reducere mortaliteten i denne patientgruppe.

Nyretransplantation er - ved den rette udvælgelse af kandidaterne - den mest effektive behandling, der på nuværende tidspunkt kan gives patienter med kronisk nyresvigt. Indly-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

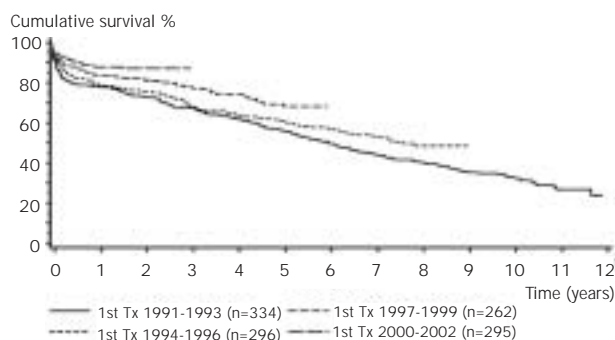


Fig. 1. Graft survival after first kidney transplantation with cadaver kidney. Graft loss includes deceased patients with functioning grafts (reproduced with permission from the 2002 annual report of the Danish Nephrological Association).

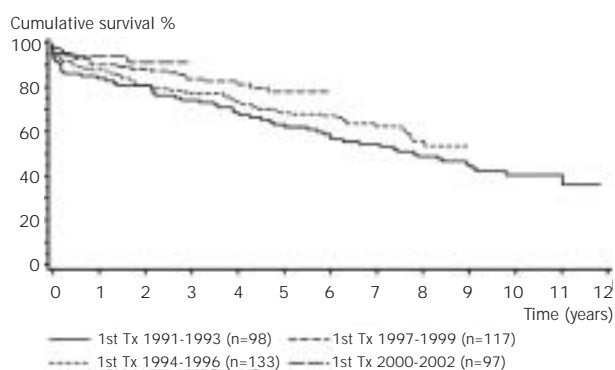


Fig. 2. Graft survival after first kidney transplantation with kidney from a living donor. Graft loss includes deceased patients with functioning grafts (reproduced with permission from the 2002 annual report of the Danish Nephrological Association).

sende vil en vellykket nyretransplantation medføre frihed fra dialyse, og disse patienter kan med få restriktioner leve et stort set normalt liv. Patienter, der er i kronisk dialyse, vil kunne tilføres en glomerulær filtrationsrate på ca. 10 ml/min og vil typisk opnå plasmaværdier for kreatinin og karbamid på hhv. 500-700 $\mu\text{mol/l}$ og 20-25 mmol/l, og de vil mangle den renale regulering af calcium-fosfor-stofskiftet, erythropoiesen og andre processer, nyren deltager i. I modsætning hertil vil en nyretransplanteret patient ofte opnå normale eller næsten normale azotæmiparametre og normal hæmoglobin. Tidligere tiders opgørelser, der tydede på, at overlevelse hos patienter i kronisk dialysebehandling var den samme som hos nyretransplanterede, synes ikke mere at være korrekte. Hos stort set alle undersøgte patientgrupper, herunder patienter med diabetes og patienter op til 70 år, har der vist sig en samlet lavere mortalitet hos transplanterede end hos patienter på venteliste til transplantation. Dog er det klart, at sådanne opgørelser er behæftede med en lang række muligheder for bias. Ud over at have disse menneskelige og behandlingsmæssige fordele har nyretransplantation sammenholdt med den meget omkostningstunge dialyse også en klar økonomisk fordel. Det kan beregnes, at samfundet sparer ca. 1,5 mio. kr. ved hver udført nyretransplantation.

Selv om nyretransplantation giver patienten mulighed for et næsten normalt liv og forlænger levetiden i forhold til dialyse, kan der være problemer. Patienten skal være i behandling med immunosuppressiv medicin, som øger tendensen til infektioner og cancer. Infektioner optræder især i de første måneder efter transplantationen, da den immunosuppressive behandling her er mest intensiv, og i sjældne tilfælde vælger man at fjerne den transplanterede nyre, hvis det drejer sig om livstruende infektioner. Sådanne både bakterielle og virale infektioner, som f.eks. cytomegalovirusinfektioner, kan til dels forebygges ved mikrobiologisk monitorering og profylaktisk medikamentel behandling. For de fleste patienter påvirkes hverdagen ikke væsentligt af disse risici, men der må tages forholdsregler såsom hurtig undersøgelse og indledning af relevant antibiotikabehandling ved feber, hvilket bør udføres af eller i tæt samarbejde med en nefrolog. Patienterne tilrådes yderligere at undgå for kraftig soludsættelse, da hudcancer er meget almindeligt forekommende. Der er gode muligheder for at skifte til andre immunosuppressive stoffer ved mere medikamentspecifikke bivirkninger, og i langtidsbehandlingen vil man typisk behandle med to eller tre medikamenter.

Som det ses i Fig. 1 og Fig. 2, er der en tendens til længere funktionstid for en transplanteret nyre nu end for bare få år siden, hvilket formentlig skyldes bedre muligheder for effektiv immunosuppressiv behandling, infektionsprofylakse og bedre blodtryksbehandling, men stadig mistes funktionen af den transplanterede nyre i de fleste tilfælde gradvist over en årrække. Ved hurtigt aftagende graftfunktion eller stor proteinuri omfatter de diagnostiske undersøgelser typisk ultralyd-skanning med Doppler og biopsi. Akut afstødning forekommer især i de første måneder efter transplantationen og behandles med intensiveret immunosuppression. Der kan også være tale om glomerulonephritis i graften - ofte samme type som i de native nyre - og der kan da være behov for en specifik immunosuppressiv terapi.

Antallet af transplantationer med en nyre fra en netop af-død (nekronyre) ligger nogenlunde konstant på ca. 130 om året i Danmark og hertil kommer ca. 40 nyretransplantationer med levende donor. Som anført er overlevelsestiden for de transplanterede nyre blevet forbedret, men da antallet af dialysepatienter er kraftigt stigende, har der i Danmark som i andre lande været en stigning i ventetid på en nyretransplantation.

Da nyretransplantation ikke var en rutinebehandling, og resultaterne var dårligere, var man tilbageholdende med at transplantere f.eks. diabetikere, men forudsat at disse ved forundersøgelser findes at være uden iskæmisk hjertesygdom, eller hvis der før transplantationen kan gennemføres behandling med koronar bypass eller ballondilatation med stentning, vil man i mange tilfælde indstille også diabetikere til transplantation. For den enkelte diabetiker, der er fundet i tilstrækkelig god stand til at kunne transplanteres, vil der være mulighed for et længere liv med mindre morbiditet, men hvis man

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sammenligner levetiden for patienter og transplanterede nyrer vil begge være kortere ved grundsygdom diabetisk nefropati end ved anden nyresygdom, hvilket begynder at være synligt på overlevelseskurverne fra tre år efter transplantationen.

Børn kan transplanteres med resultater, der er lige så gode som voksne – også når det drejer sig om helt små børn. En voksenalter kan sys på aorta og vena cava. Herved kan transplantationen i de fleste tilfælde planlægges til før dialyse bliver nødvendig, hvis forældre eller bedsteforældre ønsker at donere. I det nordiske samarbejde udveksles nekronyrer til børn, hvis der er god vævstypemulighed. Herved kan børnenes ventetid i dialyse afkortes, og mulighederne for fremtidige nyretransplantationer vil være bedre, hvis der er god forlignelighed ved den første nyretransplantation. Hvis den transplanterede nyre er velfungerende, og der i øvrigt ikke er komplikationer, vil barnet kunne deltage i alle aktiviteter. Sædvanligvis vil drengene senere kunne blive fædre, mens graviditet hos en transplanteret kvinde i nogle tilfælde frarådes pga. risici for kvinden, barnet og nyren.

Hos patienter, hvor en transplanteret nyre uafvendeligt er holdt op med at fungere, må retransplantation overvejes. Risikovurderingen og forundersøgelserne vil være som ved første transplantation. Enkelte patienter har været nyretransplanteret fem gange.

Med den rette udvælgelse af recipienten er nyretransplantation fordelagtig i forhold til dialysebehandling både for pa-

tienten og fra en samfundsøkonomisk synsvinkel. Det er håbet, at antallet af patienter med behov for kronisk dialyse vil kunne bremses eller måske endda nedbringes. Flere tiltag vil være nødvendige, bl.a. følgende: 1) forebyggelse af nyresvigt, f.eks. ved aggressiv hypertensionsbehandling, antidiabetisk behandling, effektiv behandling af recidiverende øvre urinsvejsinfektioner og rygeophør, 2) øgning af antallet af nekrodonationer ved oplysning og effektivisering af organisationen herunder politisk opprioritering, 3) bedre oplysning om mulighederne for levende donation uden at der lægges pres på de pårørende og 4) forbedret immunosuppression og tiltag som anført under 1) efter transplantationen vil kunne forlænge virkningstiden af en transplanteret nyre.

Nyrene immunosuppressive stoffer, der ikke er nefrotoksiske, er måske lige så effektive som ciclosporin og tacrolimus. Desuden forskes der i induktion af tolerance, hvor man ved en behandling givet på transplantationstidspunktet forhindrer, at det transplanterede organ virker fremmed for værten, så afstødning undgås, selv om der anvendes mindre eller slet ingen immunosuppression på langt sigt. I øjeblikket er det vanskeligt at sige, om transplantation med stamcellenyrer eller genmanipulerede grisener vil blive muligt i fremtiden.

Korrespondance til: *Bente Jespersen*, Ellevangen 5, DK-5260 Odense S.

Antaget den 9. oktober 2003.
Odense Universitetshospital, Nefrologisk Afdeling Y, og
H:S Rigshospitalet, Nefrologisk Afdeling P.

Tyndtarmstransplantation

Per Brøbech Mortensen

Tarmsvigt (*intestinal failure*) er en sjælden tilstand, som de fleste klinikere kun vil opleve et fåtal af gange – eller måske slet ikke – i deres karriere. I forhold til andre organer (lever, hjerte, nyrer, lunger) er tarmen et relativt robust organ, som sjældent svigter i en sådan grad, at det bliver livstruende for patienten. Tarmen har primært to vitale funktioner, nemlig at absorbere vand og elektrolytter for at opretholde kroppens væske- og elektrolytbalance og at absorbere fødens kalorier for at opretholde de energikrævende metaboliske funktioner. Patienter med alvorligt tarmsvigt dør således af dehydrering eller underernæring, hvilket var reglen, før (hjemme)parenteral ernæ-

ring blev introduceret af en række entusiastiske læger i starten af 1970'erne med danske *Stig Jarnum* blandt de allerførste pionerer. I Danmark har der nu i over 30 år været tradition for at centralisere behandlingen af de relativt få patienter, der årlig får tarmsvigt.

Den hyppigste årsag til tarmsvigt er korttarmssyndromet (ca. 80%). Andre årsager er intestinal pseudoobstruktion forårsaget af sygdomme, som rammer tarmens motilitet, og en række sjældne former for svær malabsorption (f.eks. refraktær sprue). Patienter med korttarmssyndrom, der har behov for parenteral ernæring, mangler stort set altid størstedelen af