

Nyretransplantationer i Danmark

Mellem vævstypeforlig og immunsuppression

Cand.mag. Søren Bak-Jensen

Københavns Universitet, Medicinsk Museion

Nyretransplantationer er en af de mest kontroversielle behandlingsformer i den nyere medicins historie. Som det er tilfældet med andre typer af organtransplantationer har den offentlige debat om denne behandlingsform skiftevis udpeget de involverede læger som helte og forbrydere. Der blev ryddet forsider på landets aviser for det hold af læger på Århus Kommunehospital, med *Ole Fjeldborg, Steen Olsen, Villy Posborg Petersen* og *Flemming Kismeyer-Nielsen* i spidsen, der i april 1964 indsatte en nyre fra en nylig afdød ung mand i en 33-årig kvinde. Patienten levede kun i 17 dage efter operationen, men der var en stemning af, at et nyt og vigtigt kapitel i dansk lægevidenskabshistorie var indledt. To et halvt år senere stod samme gruppe af læger midt i en voldsom offentlig debat fremkaldt af anklager fra sygeplejersker ved Århus Kommunehospital om, at nyrer blev taget fra patienter, hvis hjerte stadig slog. Lægerne blev beskyldt for at tage mere hensyn til den patient, der havde brug for et nyt organ, end til den, hvis liv endnu ikke var slut og måske stadig stod til at redde. Konflikten var den direkte årsag til, at reglerne for udtagelse af væv til transplantation blev fastlagt ved lov i juni 1967. Denne lov regulerede transplantationsområdet frem til indførelsen af hjernedøds-kriteriet i 1990, men den betød ikke, at der kom ro om behandlingerne. Med jævne mellemrum er debatten om de etiske og legale aspekter dukket op. Nyretransplantationer er fortsat et spørgsmål om liv og død [1].

Ud over dramatikken og konflikterne handler historien om nyretransplantationer også om organisation og administration. I Danmark blev arbejdet med at behandle patienter med kronisk nyresvigt fra slutningen af 1960'erne lagt i faste organisatoriske rammer og underlagt en høj grad af central koordinering. Læger og politikere samarbejdede om at effektivisere dialyse- og transplantationsområdet for at kunne tilbyde den bedst mulige behandling til det størst mulige antal patienter. Helt central for transplantationsområdet blev Scandiatransplant, en organisation der stod for at distribuere donornyrer mellem transplantationscentre i de nordiske lande. Scandiatransplant var udtryk for handlekraft hos nogle få engagerede læger. Men organisationen var også udtryk for en særlig tilgang til løsningen af det centrale kliniske problem i forbindelse med udskiftningen af nyrer, nemlig afstødning.

Fokus på vævstypeforlig

Da den første nyretransplantation blev udført i Århus i 1964, og da man på Rigshospitalet fulgte efter i 1965, havde man i 20 år været klar over, at den største udfordring i forbindelse med organtransplantationer var af immunologisk karakter. De kliniske

forsøg med nyretransplantationer tog for alvor fart i 1950'erne, og læger i USA og Europa forsøgte at dæmpe organmodtagerens immunrespons ved at udsætte transplantatet eller modtageren for subletale røntgenstråler og ved at fjerne antistofproducerende væv som milten og brislen. Denne form for immunsuppressiv behandling var svær at kontrollere og meget farlig for de allerede stærkt svækkede patienter [2]. I Norden var det kun i Norge, man forsøgte nyretransplantationer i denne tidlige periode [3]. I starten af 1960'erne introducerede amerikanske læger kemiske immunsupprimerende stoffer, primært antimetabolitter og steroider [2]. Disse stoffer var lettere at kontrollere, og under indtryk af de forbedrede resultater begyndte man i Sverige, Finland og Danmark også at transplantere nyrer. Behandlingen af afstødningsepisoder var dog stadig vanskelig og havde alvorlige bivirkninger. Mange patienter bukkede under for følgerne af den, og arbejdet med at mindske betydningen af den immunologiske barriere fortsatte derfor.

Lægerne vidste også, at antallet og intensiteten af afstødningsepisoder kunne formindskes, hvis donor og modtager havde samme eller næsten samme vævstype. Den første vellykkede nyretransplantation i verden var blevet udført i Boston i 1954 med to enæggede tvillinger som hhv. donor og recipient. Man vidste på den baggrund og på grundlag af dyreforsøg, at vævstyperne var genetisk bestemt. Men man vidste kun meget lidt om, hvordan man kunne undersøge og bestemme vævstyperne og derigennem sikre et bedre forlig mellem donor og modtager. Ved de første transplantationer i Danmark havde det eneste krav til donor været major AB0-forlig. I slutningen af 1950'erne var franske og hollandske forskere dog begyndt at kunne identificere nogle af variationerne i det system af vævstypegener (humant leukocytantigen (HLA)-systemet), der så ud til at betinge modtagerorganismens svar på nyt væv [4].

I Danmark så især *Flemming Kismeyer-Nielsen* de muligheder, der lå i at kunne bestemme menneskers vævstyper forud for organtransplantation, og han iværksatte en intensiv forskningsindsats på dette område på blodbanken på Århus Kommunehospital. *Kismeyer-Nielsen* så optimistisk på mulighederne for gennem vævstypebestemmelser at kunne forudsige resultatet af en transplantation, og dermed at kunne anvende donornyrer der, hvor man kunne regne med, at de ville have bedst chance for at overleve. Han så imidlertid også de store udfordringer, der lå i at føre dette ud i livet. For det første var det nødvendigt med en stor forskningsindsats for at udvide den mangelfulde viden om HLA-systemet. For det andet var det nødvendigt at opbygge et register over et stort antal patienter med kronisk nyresvigt, således at der var en reel chance for at finde en egnet modtager til de donornyrer, der måtte blive til rådighed.



En nyre ankommer fra Göteborg til brug ved transplantation på Århus Kommune-hospital omkring 1970. Transporten af nyrer foregik ofte med militær- eller taxa-fly arrangeret gennem Scandiatransplantat-samarbejdet. Udgiften blev dækket af det modtagende hospital. (Kissmeyer-Nielsen F, Snorrasson E. Den humane transplantations kunst. København: Mølnlycke, 1972. Med tilladelse).



Der var brug for et kommunikationssystem mellem forskellige hospitaler og for hurtige og pålidelige transportmuligheder. Og det var nødvendigt at standardisere metoderne til vævstypundersøgelser, således at prøver fra forskellige laboratorier kunne sammenlignes direkte. Der var med andre ord brug for en organisation. Og der var brug for penge [5].

Scandiatransplant

Resultatet blev Scandiatransplant, der blev oprettet i 1969 med *Kissmeyer-Nielsen* som den drivende kraft. Scandiatransplant havde sit centrum på Århus Kommunehospital og fungerede som samarbejdsorganisation for nyretransplantationscentre og vævstypelaboratorier i Norden og i en kort periode også Hamborg. Scandiatransplant førte et register over alle patienter, der ventede på en ny nyre, med information om vævstype og andre medicinske forhold af betydning for transplantationsprocessen. Til at begynde med blev registret ført på hulkort, men allerede i 1974 fik organisationen installeret et computernetværk, der gav de involverede vævstypelaboratorier direkte adgang til informationerne. Når en nyre blev ledig, blev donors vævstype sammenlignet med Scandiatransplants register, og afgørelsen om, hvor nyren skulle anvendes, blev truffet i overensstemmelse med udvekslingsregler, som de involverede centre havde forhandlet sig til enighed om. Scandiatransplant blev hurtigt en effektiv samarbejdsorganisation. I 1971 blev mere end 70% af alle nyretransplantationer i Norden udført med en nyre udvekslet gennem Scandiatransplant. Dette var kun endnu mere imponerende i lyset af, at de nordiske lande i 1970'erne havde nogle af verdens højeste nyretransplantationsfrekvenser med Danmark som det førende land i verden med op mod 30 transplantationer pr. 1 mio. indbyggere om året. Generelt var det 40-50% af de transplanterede nyrer, der blev distribueret gennem Scandiatransplant i denne periode, og det gav grundlag for politisk og økonomisk støtte til organisationen fra de nordiske regeringer [6].

En ny rationalitet

Imidlertid må man sige, at det ikke var indlysende i slutningen af 1960'erne eller i 1970'erne, at nyrer skulle distribueres i overensstemmelse med vævstypeforlig, og at man derfor skulle opbygge en organisation, der kunne sørge for at dette skete effektivt. Som sagt var kendskabet til vævstyper endnu meget lille da Scandiatransplant blev etableret. I løbet af 1970'erne blev man i stand til at identificere stadig flere vævstyper og dermed sikre stadig højere grader af forlig mellem donor og recipient. Men den kliniske effekt af dette arbejde var ikke tydelig. Amerikanske læger pegede flere gange på, at man ikke kunne se nogen korrelation mellem vævstypeforlig og resultatet af nyretransplantationer, når det drejede sig om nekronyrer. Danske læger var kritiske over for disse resultater, men *Kissmeyer-Nielsen* ind-

rømmede, at det var en skuffelse, at resultaterne ikke blev bedre i takt med, at forståelsen af HLA-systemet voksede [7]. Faktisk skete den mest markante udvikling i resultaterne af nyretransplantationerne som følge af forbedringer af den immunsupprimerende behandling. Og samtidig er det klart, at nye immundæmpende stoffer til en vis grad har undermineret rationalet for en organisation som Scandiatransplant. I starten af 1980'erne blev ciclosporin taget i brug som immunsupprimerende behandling ved nyretransplantationer. Stoffet virkede langt mere præcist end tidligere behandlinger på de antistoffer, der forårsagede afstødning af den nye nyre. Det betød, at man nu med held kunne foretage nyretransplantationer, der tidligere var blevet opfattet som for risikable på grund af dårligt vævstypeforlig. Resultatet var en kraftig stigning i antallet af nyretransplantationer. Men også en halvering af den procentdel af donornyrer, der blev udvekslet gennem Scandiatransplant [8].

I dag bliver der udført over 1.000 nyretransplantationer om året i de nordiske lande, og kun i 10% af tilfældene bliver der brugt en nyre, der er udvekslet gennem Scandiatransplant. I historisk perspektiv ser det derfor ud til, at 1970'erne udgjorde en særlig periode i den danske og nordiske historie om nyretransplantationer, en periode, hvor der blev satset på en særlig strategi, og hvor organiseringen af dette behandlingsområde blev tilrettelagt i forhold til en bestemt rationalitet. I dag har nye immunsupprimerende stoffer mindsket behovet for udveksling af nyrer mellem transplantationscentre. Nyretransplantationsområdet har derfor ændret sig fra at være præget af nationalt og internationalt samarbejde til at være mere lokalt orienteret.

Korrespondance: *Søren Bak-Jensen*, Medicinsk Museion, Københavns Universitet, Fredericiagade 18, DK-1310 København K. E-mail: sbj@mm.ku.dk

Litteratur

1. Bundegeard E. Danske nyretransplantationer – om pionerer og idealister. København: Dansk Nefrologisk Selskab, 1999.
2. Tilney NL. Transplant: From myth to reality. New Haven: Yale University Press, 2003.
3. Reisæter AV. Nyretransplantasjon i Norge – eit historisk perspektiv. Tidsskr Nor Laegeforen 1999;119:3163-6.
4. Brent L. A History of transplantation immunology. London: Academic Press, 1997.
5. Kissmeyer-Nielsen F. Transplantation af menneskelige organer. København: Munksgaard, 1968.
6. Madsen M. Scandiatransplant. Nordisk samarbejde om organtransplantation. Tidsskrift for danske sygehuse 1994;70:18-20.
7. Kissmeyer-Nielsen F. Scandiatransplant – evolution and development. Transplant Proc 1982;14:205-8.
8. Flatmark A. Scandiatransplant 20 years. Tissue Antigens 1989;34:30-34.