

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V04200209

Det nordiske nyreudvekslingsprogram

Karin Skov^{1, 2}, Ilse Duus Weinreich³, Helle Bruunsgaard^{2, 4, 5}, Claus Bistrup⁶, Søren Schwartz Sørensen⁷, Pernille Koefoed-Nielsen⁸, Lars Wennberg^{2, 9}, Per Lindnér^{2, 10} & Tommy Andersson^{11, 12}

1) Nyresygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) ScandiaTransplant Kidney Exchange Program, 3) Scandiatransplant, Aarhus, 4) Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet, 5) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 6) Nefrologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Nefrologisk Afdeling, Rigshospitalet, 8) Transplantationsimmunologisk Afsnit, Blodbank og Immunologi, Aarhus Universitetshospital, 9) Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset, 10) Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 11) Nationaløkonomiske Institutionen, Lunds Universitet, 12) Handelshögskolan i Stockholm

Ugeskr Læger 2020;182:V04200209

HOVEDBUDSKABER

- Et nordisk donornyreudvekslingsprogram er blevet etableret i 2019.
- Der er hidtil gennemført 23 udvekslinger/transplantationer.
- Programmet er under udvikling, og det forventes, at flere nordiske lande vil indgå inden for de næste år.

Nyretransplantation er ofte den bedste behandling ved terminalt nyresvigt og giver bedre patientoverlevelse og bedre livskvalitet end dialyse [1]. I Danmark er nyretransplantation også billigere end dialyse pga. socioøkonomiske besparelser [2]. Ved transplantation kan nyren komme fra en afdød eller en levende donor. Selvom der er en mulig levende nyredonor – f.eks. i form af en pårørende eller nær ven – kan donation og dermed transplantation ikke altid gennemføres pga. forskellige medicinske og immunologiske barrierer. I dag er den mest almindelige immunologiske årsag til, at en pårørende, der ønsker at være donor, ikke kan bruges, forekomsten af antistoffer rettet mod donorens vævstype (= humant leukocytantigen (HLA)) hos recipienten. En konsekvens af dette er, at patienten henvises til nyretransplantationsventelisten fra afdøde donorer. Siden 1960'erne har nyrer fra afdøde donorer været udvekslet i Scandiatransplant (SCTP). Der er ikke tilstrækkelig tilgængelighed af nyrer fra afdøde donorer til at dække behovet, og denne organmangel giver ofte lange ventetider. P.t. er der omkring 350 aktivt ventende nyresyge patienter på venteliste i Danmark.

Der er flere gode grunde til, at nyrer fra levende donorer bør bruges, når det er muligt. Transplantation med nyrer fra levende nyredonorer giver bedre overlevelse for både patienten og den transplanterede nyre end transplantation med nyrer fra afdøde donorer [3]. Desuden medfører nyre-donation fra levende donorer indirekte en kortere venteliste, idet nyrer fra afdøde donorer i højere grad kan gå til patienter, der ikke har en levende donor. Det er også betydningsfuldt, at de personer, der ønsker og som medicinsk kan godkendes til nyredonation, får tilbudt muligheden for at hjælpe deres pårørende ved at donere en nyre. Men selvom der i øjeblikket findes metoder til i nogle tilfælde at fjerne de immunologiske barrierer for transplantation, er disse transplantationer ofte forbundet med høj risiko for afstødning, og ikke alle nyresyge patienter med en mulig levende donor kan transplanteres som planlagt. En løsning på dette problem er at oprette et såkaldt nyreudvekslingsprogram med levende donorer.

Det første nyreudvekslingsprogram, hvor muligheden for nyreudveksling blev identificeret ved hjælp af en algoritme, og som flere transplantationscentre deltog i, startede i New England, USA, i 2004 [4]. Mulige nyreudvekslinger blev identificeret ved hjælp af en algoritme, der bygger på en matchningsteori, som professor i økonomi *Alvin Roth* senere har fået Nobelprisen for at have udviklet [4]. Idéen er siden blevet brugt med succes i bl.a. ti europæiske lande [5]. Det nordiske nyreudvekslingsprogram startede i Sverige som et nationalt pilotprojekt i 2017-2018 [6]. Den 9. april 2019 var nyreudvekslingsprogrammet i SCTP etableret, og det første match-run blev gennemført med deltagelse af alle transplantationscentre i Danmark og Sverige [7].

PRINCIP

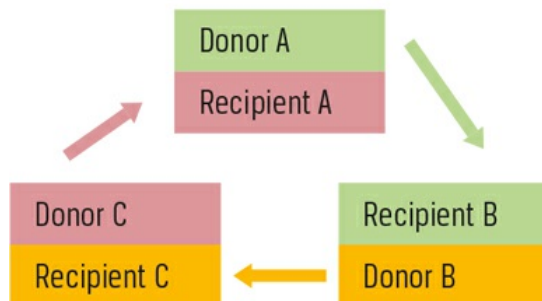
Et nyreudvekslingsprogram består lidt forenklet af en database med donor-recipient-par, der er immunologisk inkompatible, og en specielt designet matematisk algoritme, hvormed man kan identificere mulige udvekslinger og prioritere disse i henhold til gældende retningslinjer. Algoritmens overordnede regelsæt er at: 1) maksimere antallet af transplantationer, 2) prioritere stærkt immuniserede patienter (patienter med høje niveauer af HLA-antistoffer), som har svært ved at finde en passende donor, og 3) minimere antallet af transplantationer på tværs af AB0-blodtyper [8, 9]. Algoritmen udelukker dog ikke AB0-uforligeligt nyrebytte.

Antag f.eks. at recipienten i par A er immunologisk uforenelig med sin egen donor A, men fuldt kompatibel med donoren fra par B. Hvis recipienten i par B viser sig at være immunologisk kompatibel med donoren i par A, kan der udføres en tovejsudveksling (**Figur 1**). Det er også muligt at inkludere større udvekslinger, hvor flere par indgår. **Figur 2** illustrerer en trevejsudveksling, der inkluderer tre par nyredonorer og -recipienter. En given mængde af tilmeldte par kan resultere i flere mulige udvekslinger, og de bedst mulige udvekslinger identificeres ved hjælp af en matematisk algoritme. Et problem, der kan opstå, er, at nogle udvekslinger kan være gensidigt eksklusive. **Figur 3** illustrerer et eksempel på dette, idet recipienten i par A kan modtage en nyre fra donoren i både par B og par C på samme tid, mens recipienterne i par B og C kun kan modtage en nyre fra donoren i par A. Der er således to mulige tovejsudvekslinger, hvor par A kan indgå i begge. Der skal derfor være en prioritering, som bestemmer, hvilken af disse to udvekslinger der skal udføres. Det er også muligt at anvende anonyme, levende nyredonorer til at iværksætte såkaldte nyreudvekslingskæder, hvor et større antal donor-recipient-par kan deltage (**Figur 4**). Dansk Center for Anonym Levende Nyredonation blev oprettet den 1. januar 2019. Endnu har der ikke været foretaget anonym levende donation af nyrer i Danmark, mens der i Sverige årligt er 2-4 nyredonationer fra anonyme, levende donorer [10].

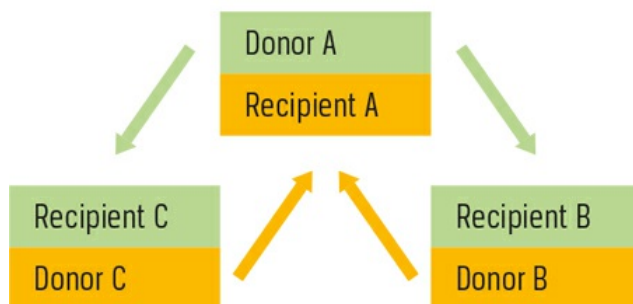
FIGUR 1 / Et tovejsbytte, hvor donor A donerer til recipient B, og donor B donerer til recipient A.



FIGUR 2 / Et trevejsbytte, hvor donor A donerer til recipient B, donor B donerer til recipient C, og donor C donerer til recipient A.



FIGUR 3 / Et donor-recipient-par A indgår i to mulige tovejsbytter.



FIGUR 4 / En anonym donor starter en byttekæde. Donor C kan enten donere til et andet donor-recipient-par eller til en patient på ventelisten.



ETISKE ASPEKTER

Nye metoder skal altid introduceres med forsigtighed og refleksion. Et nyreudvekslingsprogram indebærer de samme medicinske og etiske principper som en almindelig nyredonation og -transplantation. Nogle forskelle kan dog forekomme, især for donoren. Nyredonation skal altid være helt frivillig, og donoren må ikke på nogen måde presses til at donere. Det fremgår af den nuværende lovgivning og de etiske regler [11]. Samtidig er det dog let at forestille sig, at en levende potentiel donor skal leve op til forventningerne fra miljøet, og at det kan være vanskeligt at sige nej til donation. Et nyreudvekslingsprogram øger muligheden for nyredonation, og derfor kan det opleves som et øget pres. En yderligere forskel i det etiske perspektiv er, at donorer i et nyreudvekslingsprogram ikke kun hjælper deres egne pårørende, men også andre patienter og donorer i programmet, og det kan også resultere i et øget pres. Derfor er det vigtigt, at de, der undersøger, vurderer og behandler nyredonorer i et nyreudvekslingsprogram, er opmærksomme på dette problem og agerer på donorens

behov og ønsker. Det er også vigtigt at påpege den åbenlyse og grundlæggende ret, som en donor har til at annullere donationsprocessen når som helst, uden at skulle forklare det eller retfærdiggøre sin handling. Her er der ingen forskel mellem et nyreudvekslingsprogram og sædvanlig målrettet nyredonation, idet der på trods af gode resultater for recipienten kan være negative sociale og helbredsmæssige konsekvenser for donoren. Nyreudvekslingsprogrammet indebærer anonymitet deltagerne imellem. Dette betyder, at donorerne og recipienterne ikke modtager oplysninger om de øvrige deltagere i udvekslingsprogrammet. Der gives heller ingen oplysninger om, hvor mange andre par der er involveret i nyrebyttet, eller på hvilket hospital de skal opereres. Samlet set bør det reducere risikoen for, at donorerne oplever et øget pres for at donere. Samtidig er det vigtigt at bemærke, at en stigning i muligheden for donation af langt de fleste opleves som noget positivt og en ekstra chance for at hjælpe en elsket med en svær nyresygdom. Mange levende nyredonorer er også motiveret af et ægte ønske om at gøre godt, hvorfor muligheden for at hjælpe andre i samme situation kan tænkes at øge følelsen af betydning og egen fortjeneste ved donation.

GENNEMFØRELSE AF NYREUDVEKSLINGER

Undersøgelse af donorer og recipienter finder sted på landets nyremedicinske enheder efter sædvanlig procedure. Godkendelse af donorer og recipienter samt al anden håndtering, koordinering og operation finder sted på landets tre nyretransplantationsenheder i Danmark: Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital og Rigshospitalet. Medicinske data inklusive resultater af radiologiske undersøgelser og HLA-data på donorerne indtastes i en database under SCTP. Recipienternes data er allerede registreret i samme system. Donorer og recipienter identificeres ved hjælp af SCTP-numre. Fire gange årligt gennemføres der en virtuel matchning/forligningstest mellem de par, som er tilmeldt, og mulige udvekslinger meddeles alle de deltagende transplantationscentre. Efterfølgende undersøger lokale kliniske immunologer og nefrologer fra de deltagende transplantationscentre, om de foreslåede udvekslinger er acceptable. Herefter arrangeres der virtuelle møder mellem de involverede centre, hvor det besluttet, om planlægning af udvekslingerne skal fortsætte. Der udveksles blodprøver fra donorerne og recipienterne imellem de involverede centre med henblik på konfirmatoriske vævstyper og cross-match [12]. Hvis der ikke er immunologiske kontraindikationer mod de foreslåede transplantationer/udvekslinger, fastsættes en operationsdato, og transport af organerne planlægges. For at nedsætte risikoen for uforudsete hændelser og komplikationer op til tidspunktet for nyreudvekslingerne kontrolleres donorerne og recipienterne tæt. Både donorer og recipienter opereres lokalt på den transplantationsenhed, som de er tilknyttet, og nyrerne transporteres med fly/bil mellem transplantationsenhederne. Undersøgelser har vist, at dette kan gøres uden negative indvirkninger på nyregraftens funktion, så længe transporttiderne holdes kort [13, 14]. Donorkirurgi, dvs. anæstesi, start på operation og nefrektomi, koordineres og tilpasses til transporttidsplanen. Her udnyttes erfaringerne i SCTP's velfungerende system for transport af organer fra afdøde donorer. Peroperativt er donoroperationsteamene i løbende telefonisk kontakt.

DISKUSSION OG PERSPEKTIV

ScandiaTransplant Kidney Exchange Programme (STEP) startede i 2019 efter udenlandsk forbillede efter flere års forberedelse. I et nyreudvekslingsprogram mellem forskellige enheder og lande kræves der enighed om vigtige medicinske, immunologiske og logistiske principper. Desuden har software skullet udvikles i regi af SCTP. Intet af dette ville have været muligt at opnå uden et stort engagement fra alt personale og et tæt samarbejde mellem kirurgiske, nefrologiske, klinisk immunologiske og anæstesiologiske afdelinger samt transplantationskoordinatorer og det centrale SCTP-kontor. En af de udfordringer, der har været, var at få den økonomiske kompensation for tabt arbejdsfortjeneste, transport m.m. på plads for donorerne, når de skal donere

til en udenlandsk frem for en national patient.

Det er vigtigt, at information om STEP spredtes, så flere uforligelige donor-recipient-par kender til denne nye mulighed og kan inkluderes. I dette informationsarbejde har alle, der på en eller anden måde er involveret i nyretransplantationsaktiviteter, en vigtig rolle. Patientforeninger kan også deltage aktivt med informationskampagner for at øge opmærksomheden på muligheden.

For at opnå det fulde potentiale for programmet mangler der en nordisk ekspansion med indlemning af Norge, Finland, Island og Estland. Programmet vil på længere sigt kunne maksimeres yderligere ved indgåelse af aftaler med andre europæiske lande med henblik på at få de sværest immuniserede patienter transplanteret.

Herudover er der andre centrale spørgsmål, som skal løses for at opnå det fulde potentiale for programmet. I dag kan patienter transplanteres med nyre fra levende donorer på tværs af blodtyper, dvs. selv når der er AB0-inkompatibilitet. Men det kræver en særlig forbehandling af recipienten, hvilket er dyrt og ressourceintensivt for sundhedsvæsenet og medfører tungere immundæmpning af recipienten. Et alternativ ville være systematisk at inkludere alle AB0-inkompatible donor-recipient-par i nyreudvekslingsprogrammet i mindst én kørsel i det håb at finde et AB0-forligeligt nyrebytte. Hvis et nyrebytte ikke bliver fundet inden for en aftalt tidsperiode, kan det AB0-inkompatible donor-recipient-par gennemføre en nyretransplantation med forbehandling.

Der foregår et udviklingsarbejde i STEP-styregruppen, hvor mere avancerede matchningsteknikker indgår, så man kan tilgodesee de svært immuniserede patienter i endnu højere grad, end det gøres i dag.

KORRESPONDANCE: *Karin Skov*. E-mail: karin.skov@rm.dk

ANTAGET: 3. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

The Nordic kidney exchange programme

Karin Skov, Ilse Duus Weinreich, Helle Bruunsgaard, Claus Bistrup, Søren Schwartz Sørensen, Pernille Koefoed-Nielsen, Lars Wennberg, Per Lindnér & Tommy Andersson

Ugeskr Læger 2020;182:V04200209

This review describes the ScandiaTransplant Kidney Exchange Programme and the background of renal exchange programmes gaining popularity worldwide, possibilities and limitations of the programmes, the ethical aspects and perspectives. The first kidney exchanges between Danish and Swedish countries were performed in 2019, and until now 23 exchanges and transplantations have been performed. All surgical procedures have been performed simultaneously and/or coordinated at different hospitals in Scandinavia, and the kidney grafts were transported between the participating units.

LITTERATUR

1. Lønning K, Heldal K, Bernklev T et al. Improved health-related quality of life in older kidney recipients 1 year after transplantation. *Transplant Direct* 2018;4:e351.
2. Jensen CE, Sørensen P, Petersen DD. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J* 2014;61(3):A4796.

3. Nemati E, Einollahi B, Pezeshki ML et al. Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephrourol Mon* 2014;6:e12182.
4. Roth AE, Sönmez T, Ünver MU. Kidney exchange. *Q J Econ* 2004;119:457-88.
5. Biró P, Haase-Kromwijk B, Andersson T et al. Building kidney exchange programmes in Europe – an overview of exchange practice and activities. *Transplantation* 2019;103:1514-22.
6. Wennberg L, Lindnér P, Linders J et al. De första donationerna och transplantationerna utförda i svenskt njurbytesprogram. *Läkartidningen* 2019;116:1-4.
7. Newsletter from Scandiatransplant, april 2019. www.scandiatransplant.org/news/SCTPNewsApril2019.pdf (5. maj 2020).
8. Andersson T, Kratz J. Pairwise kidney exchange over the blood group barrier. Technical report 2015:11. Nationalekonomiska institutionen, Lunds universitet, 2016.
9. Scandiatransplant Kidney Exchange Programme (STEP). www.scandiatransplant.org/organ-allocation/ScandiaKPDProgram1.9.pdf (5. maj 2020).
10. Wadström J, von Zur-Mühlen B, Lennerling A et al. Living anonymous renal donors do not regret: intermediate and long-term follow-up with a focus on motives and psychosocial outcomes. *Ann Transplant* 2019;24:234-41.
11. Bekendtgørelse om kvalitet og sikkerhed ved organdonation, udtagning og testning (humane organer). BEK nr. 578 af 28/02/2013.
12. Mulley W, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: a case-based guide for the general nephrologist. *Nephrology* 2011;16:125-33.
13. Treat E, Chow EK, Peipert JD et al. Shipping living donor kidneys and transplant recipient outcomes. *Am J Transplant* 2018;18:632-41.
14. Gill J, Rose C, Joffres Y et al. Cold ischemia time up to 16 hours has little impact on living donor kidney transplant outcomes in the era of kidney paired donation. *Kidney Int* 2017;92:490-6.