



U i T

**NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET**

Det helsevitenskapelige fakultet

Nyretransplantasjon med søsken som giver

*- en studie av hvordan og hvorfor praksisen har endret seg i Norge
de siste 20 år*

Terje Gunnestad

Masteroppgave i MED-3950, juni 2019

Veileder: Marit Solbu



Forord

Denne rapporten er skrevet med hensikt å undersøke hvorfor andelen søskengivere i forbindelse med nyretransplantasjon synker i Norge. Økt fokus og forståelse rundt problemstillingen, vil kanskje bidra med forslag til hvordan man eventuelt kan snu trenden. Motivasjonen min bak valg av tema er at jeg selv har en bror med kronisk nyresykdom, en tilstand som i hans tilfelle vil komme til å progrediere til endestadie nyresvikt.

Oppgaveskriving på dette nivået har vært en reise på ukjent farvann for min del. En prosess med mye nytt å sette seg inn i, noe som har ført til både frustrasjon og tidspress, men også mestring. Den mest nyttige lærdommen som jeg føler jeg sitter igjen med etter dette arbeidet, er bevisstheten rundt hvor kunnskap kommer fra. Tidligere tok man for gitt at det som stod i bøker var sikker kunnskap, nå vil man vite hvilke studier forfatteren har hentet påstandene fra og eventuelt hvor mange deltagere disse hadde. Å bli mer kildekritisk er en nyttig lærdom å ta med seg videre, både i legeyrket men også i livet generelt hvor man stadig blir eksponert for ny informasjon.

Takk til min veileder Marit Solbu for hjelpen med valg av problemstilling, avgrensing, anskaffelse av materiale til oppgaven og tilbakemeldinger underveis.

Terje Gunnestad

Terje Gunnestad

Tromsø 01.06.19

Sammendrag

Formål: Ved endestadie nyresvikt er nyretransplantasjon den foretrukne behandling. Best graftfunksjon og graftoverlevelse oppnås ved bruk av levende giver. Søsken-givere har 25% sjanse for fullstendig vevsforlikelighet, noe som gir resipienten et godt utgangspunkt for å minimere risikoen for avstøtningsreaksjon. I oppgaven ønsker jeg å drøfte hvorfor andelen søsken-givere har gått ned i Norge de siste 20 årene. På denne måten kan man kanskje komme fram til forslag som kan være med å snu trenden.

Metode: Det er gjennomført artikkelsøk i PubMed 13.05.19 med fokus på studier fra Norge og Sverige som omhandler levende givere ved nyretransplantasjon. Egne studier som kun omhandlet søsken-givere fra disse to områdene var ikke å finne. Videre er det brukt statistikk fra Norsk Nyreregister 2017, som er tilgjengelig fra www.nephro.no. Tall som spesifikt omhandler søsken-givere både i Norge, og til sammenligning Scandiatransplant, er hentet fra Norsk Nyreregister ved leder professor Anders Åsberg. Min veileder har bistått med databehandling. Estimering av søskenkullenes størrelser er gjort ved hjelp av fødselsrater og fruktbarhetstall hentet fra Statistisk Sentralbyrå.

Resultat: Antall søsken-givere synker i Norge under siste 20 års periode, i sær fra 2015 - 2017. Små tall kan være med å gi utslag på de absolutte tallene. Gjennomsnittsalderen til søsken-giverne holder seg stabil. Fødselsratene tyder ikke på at søskenkullene har blitt mindre. Søsken virker til å stille sterkt når det kommer til de vanligste motivene for å bli levende nyregiver. På den andre side viser en studie at potensielle søsken-givere var signifikant mer bekymret over selve nefrektomien og langtidsrisikoen for sin egen del. Videre ble det i 2013 utført en studie som konkluderer med at langtidsrisikoen for generell mortalitet, kardiovaskulær mortalitet og utvikling av ESRD er høyere hos nyregivere, om man sammenligner med en i utgangspunktet like frisk kontrollgruppe, der man benytter seg av en lengre oppfølgingstid på 15 år.

Konklusjon: En mulig årsak til at antall søsken-givere har gått ned i Norge de siste 20 årene kan være en sammenheng mellom den signifikant høyere bekymringen over nefrektomien og langtidsrisikoen for egen helse som man ser hos denne gruppen, og det faktum at nyere forskning konkluderer med at langtidsrisikoen er høyere enn tidligere antatt.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	6
1.1	Problemstilling og formål	6
1.2	Avgrensing	6
2	Teori.....	6
2.1	Historisk tilbakeblikk.....	6
2.2	Kronisk nyresykdom og nyreerstattende behandling	7
2.3	Nyreerstattende behandling	8
2.4	Transplantasjonsimmunologi	9
2.5	Levende nyregiver - utvalg.....	11
2.6	Levende giver - prognose.....	11
2.7	Resipienten - prognose.....	12
2.8	Etikk.....	13
2.9	Utvikling av nyretransplantasjoner i Norge.....	14
2.10	Scandiatransplant.....	15
3	Materiale og metode	16
3.1	Litteratursøk og utvelgelse av artikler.....	16
3.2	Statistikk.....	16
3.3	Begrepsavklaringer	17
4	Resultater	18
4.1	Utviklingen av nyretransplantasjoner med søsken som giver de siste 20 årene i Norge	18
4.2	Estimat over utviklingen av søskenkullene.....	20
4.3	Motiver for å bli levende nyredonor	20
4.4	Selvrapportert helsetilstand blant nyredonorer på lang sikt	21
4.5	Økt langtidsrisiko hos levende nyredonor.....	22

5	Diskusjon.....	23
5.1	Svakheter i oppgaven	25
5.2	Oppgavens styrker	25
6	Konklusjon	25
7	Referanseliste.....	1

1 Innledning

Nyretransplantasjon er den fortrukne behandlingen av endestadie nyresvikt. Søkengivere er et godt utgangspunkt for resipienter med tanke på vevsforlikelighet og dermed graftoverlevelse. I Norge har andelen søskengivere gått ned i løpet av de siste 20 årene. Av personlige årsaker ønsker jeg å undersøke hva som kan ligge til grunnen for dette. Har ikke funnet denne tematikken dekket i tidligere oppgaver som er skrevet.

1.1 Problemstilling og formål

Problemstillingen som er utgangspunktet for denne oppgaven er:

"Hva kan årsaken være til at det blir færre nyretransplantasjoner med søsken som givere i Norge?"

Søkengivere kan ha meget høy grad av vevstypeforlikelighet med resipienten, hvilket bidrar til økt graftoverlevelse. Ved å drøfte årsaker til hvorfor andelen søskengivere synker her i landet, kan man kanskje komme fram til forslag som kan være med på å snu trenden. Dette er formålet med oppgaven.

1.2 Avgrensing

Jeg har i samsvar med veileder valgt å forholde meg til utviklingen av søskengivere i Norge, og til sammenligning Scandiatransplant-området, over en begrenset tidsperiode på 20 år (1995 - 2017). Oppgaven tar sikte på å belyse problemstillingen gjennom etiske, demografiske og medisinske perspektiver. Å undersøke eventuelle holdningsendringer blant nefrologer og resipienter kunne bidratt til å belyse problemstillingen ytterligere, men er ikke omtalt i denne oppgaven. Dette kan være et interessant tema for videre forskning.

2 Teori

2.1 Historisk tilbakeblikk

Første nyretransplantasjonen i Norge ble utført i 1956. Leif Efskind og medarbeidere ved Rikshospitalet var de som gjennomførte den. Dette var bare 2 år etter verdens første vellykkede nyretransplantasjon ble utført i Boston, USA. En 58 år gammel mann med

nyrebekkenkreft fikk transplantert en nyre av en ubeslektet giver som i tillegg viste seg å være ABO-blodtypeuforlikelig. På grunn av datidens mangel på immunsupprimerende medisiner brukte man helkroppsbestråling og kortison som metode for å hindre avstøtningsreaksjon. Pasienten døde av hjertestans under sårrevisjon, men levde i 30 dager med den transplanterte nyren (1).

I 1963 ble det som ansees for å være den første vellykkede nyretransplantasjon med levende giver utført i Norge. Det var en mor som gav sin 36 år gamle sønn en nyre. Dette graftet levde han med i 22 år. Levende givere utgjorde tidlig en betydelig andel av nyretransplantasjonene her til lands. I perioden 1963-1983 var hele 47 av totalt 142 nyretransplantasjoner (33%) utført på Ullevål sykehus gjort med graft fra levende givere. I denne perioden var kun førstelinje slektninger, det vil si far, mor, søster, bror, sønn, datter og dessuten besteforeldre, aktuelle som levende givere. Oppdagelsen av ciklosporin som immunsupprimerende medisin bedret prognosen for organer både fra familiegivere og avdøde givere. Denne medisinen bidro også til at fjerne slektninger og ubeslektede givere siden 1983 har kunnet donere nyren sin (2).

Meget gode resultater ser man også eksempler på hvor giver og mottaker er søsken. En rapport fra 1999 viste eksempel på en tannlege som fikk donert nyre fra sin søster. På det tidspunktet hadde han levd med den i 33 år, trolig blant en av de lengst levende transplanterte i verden. Dette søskenparet var HLA-identiske (3).

På 1960-tallet begynte man å forske på vevstyping og oppdaget stadig flere varianter av HLA-molekylet. Det ble etablert et vevstypelaboratorium ved Ullevål sykehus med to ansatte, som senere la grunnlaget for dannelsen av Institutt for transplantasjonsimmunologi i 1984. Året før samlet man all nyretransplantasjonsvirksomhet i Norge til Rikshospitalet (1).

I dag er nyretransplantasjon en etablert behandling av kronisk nyresvikt (2).

2.2 Kronisk nyresykdom og nyreerstattende behandling

Kronisk nyresykdom defineres først og fremst ut fra nyrefunksjonen og omfavner alle tilstander med moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon, dvs. glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 60 ml/min/1.73m², med varighet over 3 måneder og/eller tegn til pågående

nyreskade. Eksempel på slike tegn kan være hematuri, proteinuri, histologiske funn eller funn på røntgenundersøkelser. Videre stadieinndeles kronisk nyresykdom fra 1 - 5 med utgangspunkt i GFR-nivå ml/min/1.73m². Kronisk nyresykdom stadium 5 er kjent som endestadie nyresvikt og en del av pasientene som utvikler denne tilstanden får behov for nyreerstattende behandling. Mye av hensikten med denne definisjonen er å kunne oppdage nyresykdommen på et tidligere stadium med formål om å forebygge og utsette progresjon til kronisk nyresykdom stadium 5. Ved hjelp av GFR-nivå, grad av albuminuri og sannsynlig årsak til nyresykdommen kan man beregne den gjennomsnittlige risiko for at en pasient progredierer til nyresvikt. Intensiv blodtrykksbehandling er i dag det viktigste tiltaket som nyrebevarende behandling hos pasientene med begynnende nyresvikt (4).

Det har vært en endring i årsakene til at man starter nyreerstattende behandling her i landet. I 1980 hadde 34% av pasientene som startet dialyse eller ble nyretransplantert glomerulonefritt som årsak til sin nyresykdom. 27 år senere utgjorde glomerulonefrittene bare 13 %. Størst økning har det vært i vaskulære og hypertensive sykdommer. Disse har gått fra å utgjøre 5% til ca. 30% i samme periode, mens diabetisk nefropati har hatt en økning fra 12-13% til 17%. på disse årene (5). Tallene må vurderes i lys av en betydelig økning i total antall pasienter som tas i kronisk nyreerstattende behandling, fra omkring 200 nye pasienter per år på 1980-tallet til 579 nye pasienter i 2017 (6).

2.3 Nyreerstattende behandling

Når glomerulusfiltrasjonen faller til under 15-20% av det normale, oppstår som regel klassiske tegn på uremi slik som slapphet/tretthet, anoreksi/kvalme/vekttap, og hudkløe. Når pasienten har utviklet slike uremisymptomer er det indikasjon for å starte nyreerstattende behandling. Alternativene er da enten dialyse eller transplantasjon. Ved hemodialyse sendes blodet langs en semipermeabel membran slik at avfallsstoffer diffunderer ut fra blodet og over i dialysevæsken på grunn av konsentrasjonsgradienten. I tillegg kan man legge på en trykkforskjell over membranen slik at man kan fjerne væske og dessuten større molekyler, som best fjernes ved konveksjon. Dette er en tidkrevende prosess som tar omkring 4 timer og som vanligvis gjennomføres 3 ganger ukentlig. Alternativt kan man benytte seg av peritonealdialyse. Da fyller man buken med dialysevæske og bruker bukhinnen som dialysemembran. Man må bytte dialysevæske 4 - 5 ganger, og de

flESTE har væske i buken også om natten (7). Den beste nyreerstattende behandlingen for mange med kronisk nyresvikt er transplantasjon (8). Sammenlignet med dialyse har nyretransplantasjon vist seg å gi bedre livskvalitet, overlevelse og være mest økonomisk gunstig. Derfor tilstrebes det å tilby denne type behandling der det ikke foreligger medisinske kontraindikasjoner slik som forekomst av antistoffer mot fremmed HLA-antigener som kan ha oppstått etter tidligere transplantasjon. Andre årsaker kan være alvorlig hjerte- og karsykdom, annen alvorlig sykdom, høy alder, pågående kreft eller kroniske residiverende infeksjoner. De to sistnevnte vanskeliggjør immunsupprimerende behandling (7). Forekomst av antistoffer mot fremmed HLA-antigener som kan ha oppstått etter tidligere transplantasjon kan begrense utvalget av passende nyrer og dermed vanskeliggjøre ny transplantasjon. Til tross for dette har det vist seg at drøyt 60% av pasientene som starter i dialyse i Norge, vurderes av sin nefrolog som kvalifisert for nyretransplantasjon (8). I tillegg blir 10-15 % av pasientene transplantert uten forutgående dialysebehandling (6).

2.4 Transplantasjonsimmunologi

Avstøtningsreaksjonen skulle vise seg å bli en stor utfordring i de første tiårene etter at transplantasjonsvirksomheten startet. Det ble gjort flere vellykkede nyretransplantasjoner med familiegivere og man oppdaget at vevsforlikelighet spilte en viktig rolle (1).

Enhver celle med cellekjerne hos virveldyret er utstyrt med såkalte vevstypeantigener. Vevstypeantigenene hos mennesket kalles humane leukocyt-antigener (HLA) og har som oppgave å vise fram proteiner, antigener, på cellens overflate. HLA-molekylene er glykoproteiner som består av to hovedklasser, klasse 1 og klasse 2. Hver av klassene har tre forskjellige grupper de kan være sammensatt av. Dette danner strukturen på antigenene og bestemmer hvilke stoffer som kan feste seg til disse. Sammensetningen av gruppene i antigenene styres av flere alleler på hvert locus tilknyttet kromosom 6. Dette gir en stor genetisk variasjon og blant biologiske søsken er det 25% sjans for nedarving av samme type antigen. Klasse 2 HLA-antigen presenteres av færre typer celler enn klasse 1. Eksempler på disse er dendrittiske celler, B-lymfocytter, aktiverte T-celler og makrofager. Ved transplantasjon av nyre viser det seg at forlikelighet mellom klasse 2 HLA-antigener spiller en viktigere rolle enn klasse 1 HLA-antigener når det gjelder graftoverlevelse. I tilfeller hvor

donor og resipient har forskjellig HLA-haplotype, er forlikelighet i gruppen med HLA-DR locus tilhørende klasse 2 HLA-antigenene viktigst for å unngå avstøting av graftet. Det er primært T-cellene som står for avstøtningsreaksjonen. CD4+ T-cellene oppdager det fremmede vevet og rekrutterer effektorcellene makrofager, CD8+ T-celler, NK-celler og B-celler, blant annet ved å produsere og skille ut signalstoffet interleukin-2 (IL-2) Hos HLA-identiske søsken vil denne reaksjonen være mildere og dermed mindre risiko for avstøtningsreaksjon. Derfor kan nyretransplantasjon med søskengiver ansees for å være gunstig (9).

ABO-blodtypeforlikelighet mellom donor og mottaker er også viktig for å unngå avstøtningsreaksjon. Ved mismatch vil man risikere å få en reaksjon med tilstrømming av leukocytter, blodplateaggregasjon, obstruksjon av blodårene og tilslutt iskemi. Det finnes ingen annen behandling av tilstanden enn å operere ut graftet. Blodtype 0 inneholder ingen antigen og ansees som universalgiverblod (9).

Det beste resultatet oppnås ved å transplantere en nyre fra søsken med identisk HLA-molekyl. Det vil si at det kun er små forskjeller i peptidene som sitter i gropen på det presenterende molekylet. Da vil avstøtningsreaksjonene være færre og svakere (10).

I 1971 oppdaget forskere i Sveits at en sopp ved navn *Tolypocladium infatum*, som de hadde fått tak i fra Hardangervidda, produserte et stoff som de kalte ciklosporin. Dette stoffet viste seg å ha immunsuppressive egenskaper og ble et viktig legemiddel i behandlingen av nyretransplanterte pasienter fra det kom på markedet i 1983 (11)

Til tross for at man har en søskengiver med bra samsvar mellom HLA-molekylene og samme blodtype, er man nødt til å dempe immunforsvaret til den som mottar det nye organet. Det mest brukte er en kombinasjon av kalsinevrinhemmer, mykofenolat og prednisolon. Kalsinevrinhemmeren ciklosporin er i økende grad erstattet av takrolimus, som har samme virkningsmekanisme ved at den diffunderer inn i T-cellene og forhindrer transkripsjon av interleukin-2. En såkalt spesifikk T-celle immunsuppresjon. Mykofenolat derimot hemmer proliferasjon av både B-celler og T-celler. Den utskilles via galle, noe ciklosporin påvirker men ikke takrolimus. Prednisolon på sin side har en mer generell betennelsesdempende virkning. Det er vanlig at dosen av disse medikamentene er høyest i startfasen etter transplantasjon når risikoen for avstøting er størst. Deretter trappes den ned slik at pasienten får mindre

bivirkninger slik som økt fare for infeksjoner, malignitet, kardiovaskulær hendelse og diabetes (12).

2.5 Levende nyregiver - utvalg

Norge har god tradisjon for bruk av levende givere når det gjelder nyretransplantasjon. I perioden 1969 - 2011 var hele 37,4% av nyrene donert fra levende givere. Det er klare retningslinjer for hvem som godkjennes som donor. Transplantasjonsloven er med på å regulere dette og krever at donor har gitt skriftlig samtykke samt at inngrepet ikke utgjør en nærliggende fare for givers liv og helse. Det er skjerpede krav hvis giver er under 18 år, noe som ikke har vært tilfelle i Norge til nå (13). I tillegg må man igjennom utredning som innebærer en samtale om blant annet motivasjon, blodtrykksmåling, urinprøver, blodprøver, ABO-undersøkelse og eventuelt vevstyping. Ved flere potensielle givere velges den med best vevsforlikelighet eller sterkest giverønske. Deretter undersøkes man nærmere med CT angiografi av nyrene og nyrearteriene, samt hjerteutredning (7). En rekke sykdommer vil hindre at en person skulle kunne stille som nyredonor. Diabetes mellitus, hypertensjon, nyresykdom, hjertesykdom, kreft og kroniske infeksjonssykdommer er eksempler på slike. Ved alvorlig psykisk sykdom og alvorlig rusproblem fraråder man å bruke personen som giver (13).

2.6 Levende giver - prognose

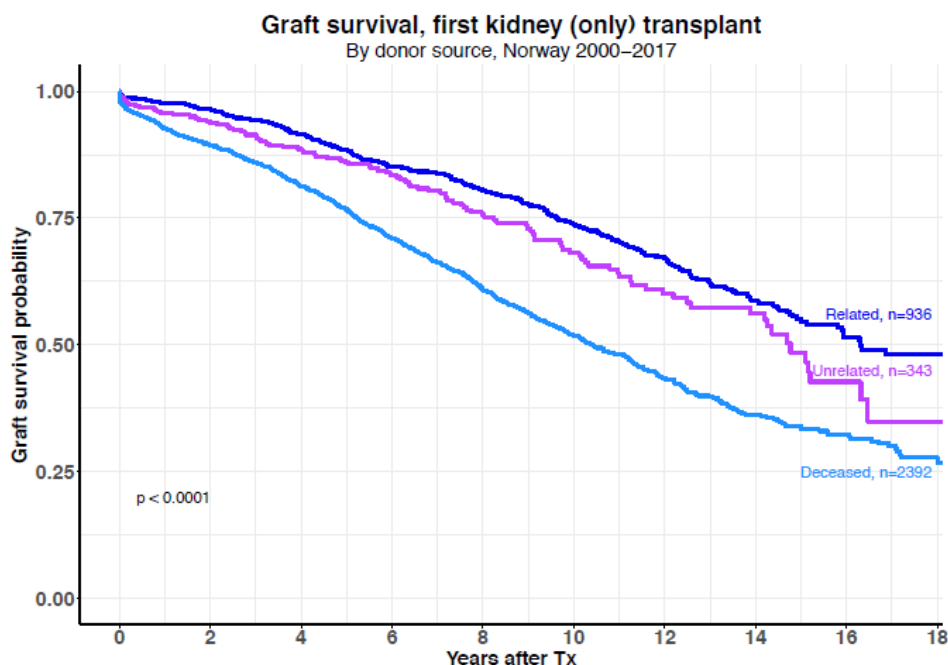
Utsiktene for personer som donerer en nyre ser gode ut. Gjenværende nyre vil i løpet av kort tid øke sin kapasitet slik at giver opprettholder 75 % av sin tidligere nyrefunksjon (14). Studier gjort i 2009 viser at 2,9 % fikk større postoperative komplikasjoner der ca. halvparten måtte re-opereres på grunn av sårinfeksjon. Urinveisinfeksjon og pneumoni stod for mesteparten av de mindre postoperative komplikasjonene (15). Siden 1997 har det vært etablert et donorregister ved Rikshospitalet. Dette tar for seg data samlet inn om levende givere av nyre til transplantasjon, fra oppholdet deres på Rikshospitalet i forbindelse med donasjonen, ettårskontroll hos lokal nefrolog og et spørreskjema tilsendt givern ett år etter donasjonen. Hensikten er å overvåke givernes fysiske og psykiske helse (16).

I brosjyren "Til deg som er spurt om å gi en nyre" som er utarbeidet av Rikshospitalet opplyses det om risikoen for at giver selv utvikler behandlingstrengende nyresvikt, i løpet av

mange år etter donasjonen, er forhøyet med < 0.5%, og mest sannsynlig har en sammenheng med at de fleste givere er i slekt med resipienten og dermed mer utsatt for de samme arvelige sykdommene.

Den perioperative mortaliteten er estimert til å være 0.03% for levende nyregivere (17). Fram til 2007 er det ikke registrert noen dødsfall under eller direkte etter det kirurgiske inngrepet til noen av nyregiverne i Norge (18). Metaanalyse i 2006 viste at gjennomsnittlig giver kan ha en blodtrykksøkning på 5 mm Hg, i tidsperioden 5 til 10 år etter donasjon, over det som ansees som normale aldersforandringer (19). Nyrefunksjonen var noe redusert, som forventet, men fremdeles innenfor normalområdet. I løpet av de 10 første årene etter nefrektomien er det vanlig med en GFR som er 10 ml/min lavere enn hos kontrollgruppen. Utover dette initiale fallet i nyrefunksjon, ser man ikke bevis på et videre akselerert tap av GFR større enn hva man kan forvente som aldersbetinget tap (20). Emosjonelle forhold kan være en utfordring for giver, særlig i de tilfellene organet frastøtes. Til tross for dette viser studier at livskvalitet til giver der resipienten døde er dårligere enn andre givere men like god som for befolkningen forøvrig (21).

2.7 Resipienten - prognose



Figur 1: Viser forskjell i graftoverlevelse ut fra donorkilde. (Kilde: Norsk Nyreregister 2017)

Nyre fra levende giver gir best resultat med tanke på livskvalitet, overlevelse og nyrens funksjonstid. Fordelene er at man ofte har bedre vevsforlikelighet, mulighet for å planlegge transplantasjon slik at man unngår dialyse og at levende graft ikke gjennomgår forandring er som graft fra avdød donor gjør (13). Graftet til avdød donor har gjennomgått økt inflammasjon og vevsskade som følge av stressreaksjonen i forbindelse med at døden inntreffer og iskemien som oppstår under transport av organet. Ved bruk av levende giver minimerer man grad av inflammasjon og iskemi ved at operasjonen foregår på samme tid og sted. Dette fører til at man blir mindre sensitiv for HLA mismatch (10).

Risikoen for pasienten som mottar en nyre er blant annet knyttet til komplikasjoner i forbindelse med det kirurgiske inngrepet, slik som blødning og lekkasje fra anastomose i ureter, arterie eller nyrene. Dette er imidlertid sjeldent. I tillegg kan man få infeksjoner i etterkant der urinveisinfeksjon, sårinfeksjon og pneumoni er de vanligste. Akutt avstøtningsreaksjon kan forekomme og behandles med høydose steroidinjeksjon, noe som resulterer i at mindre enn 10% av nyrene går tapt i løpet av det første året. På grunn av immunsuppresjonen er det svært vanlig med virusinfeksjoner de første månedene etter transplantasjon. Man kan få metabolske forstyrrelser med høyt nivå av glukose, kolesterol og triglyserider. 80-90% utvikler hypertensjon. Lymfocele kan oppstå med ansamling av lymfevæske rundt transplantatet. Langtidskomplikasjoner i form av tubulus degenerasjon og interstitiell fibrose, samt vaskulære forandringer sees hos noen. Man kan utvikle osteoporose som følge av at graftet ikke produserer tilstrekkelig aktivert vitamin D. I tillegg sees en økt hyppighet av maligne sykdommer slik som B-celle lymfom første 3-6 månedene etter transplantasjonen (8).

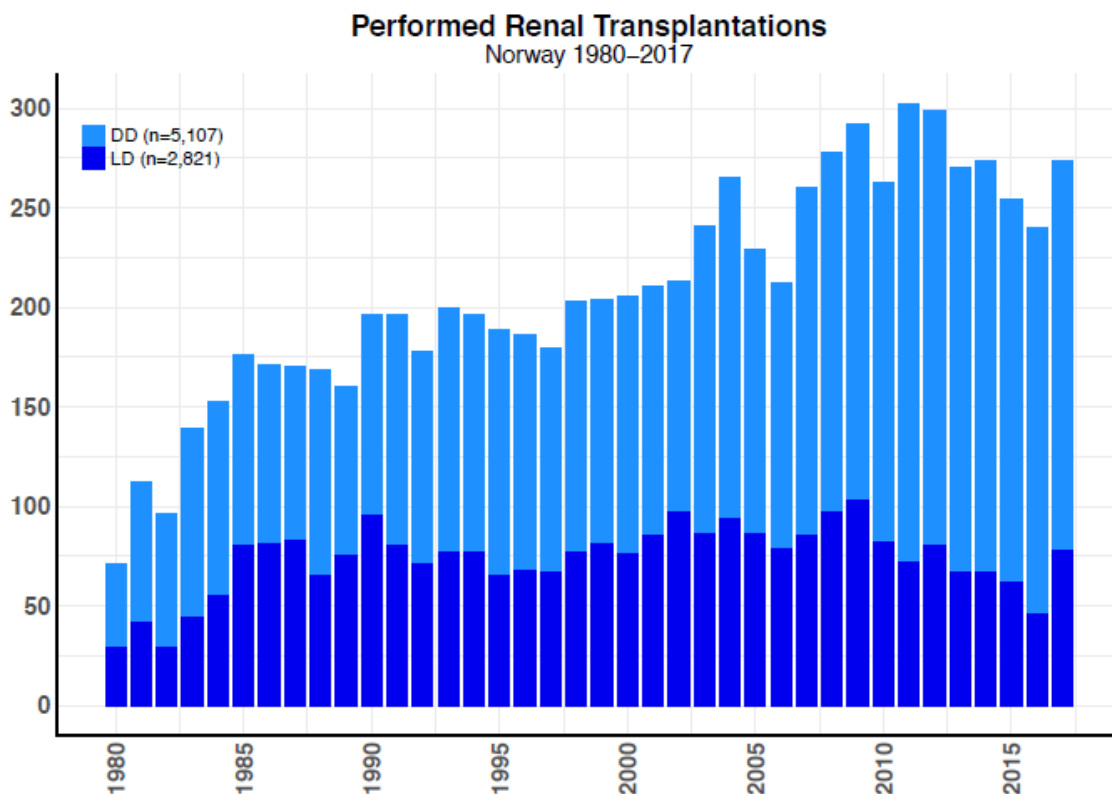
2.8 Etikk

En rekke etiske hensyn må også tas i tilfellene hvor man har levende nyregiver. Til tross for at prognosen er god, utsetter man seg for økt sårbarhet hvis man selv skulle rammes av nyresykdom i framtiden. Det anbefales derfor at givers motivasjon blir vurdert av en fagperson. Eksempel på en slik fagperson er pasientens fastlege, som vil ha god kjennskap til personen. Det er viktig at giver ikke føler et press om å donere nyren sin, men at man respekterer givers autonomi og frivillighet (13). Levende givere som oppfyller kriteriene for donasjon er å ansees som friske personer som gjennomgår et større kirurgisk inngrep uten

noe helsemessig gevinst for sin egen del (18). Det er derfor viktig at man gir et skriftlig samtykke etter tilstrekkelig informasjon om inngrep og risikoer. I tillegg kan man ikke ta betalt for donasjon av organene sine. Det strider mot prinsippene om likeverdighet, rettferdighet og respekt for menneskeverd og forbys blant annet av Istanbul Deklarasjonen, som Norge har undertegnet (22).

For helsepersonellet er utfordringen å unngå å forvolde skade på den som avgir organet, noe som best gjøres ved god pasientsikkerhet og behandlingskvalitet. Europakonvensjonens vilkår er at levende giver kun skal benyttes når organ fra avdød giver ikke er tilgjengelig (23). Norsk praksis derimot er å utrede mulighet for organ fra levende giver før man vurderer mulighet for organ fra avdød giver. Etisk forsvarlig virksomhet har man oppnådd når man tar utgangspunkt i donors autonomi, frivillighet, informert samtykke samt grundig utredning av givers helse for å minimere risiko for å volde skade (13).

2.9 Utvikling av nyretransplantasjoner i Norge



Figur 2: Viser forholdet mellom bruk av levende- og død giver, samt antall nyretransplantasjoner utført i Norge 1980 - 2017. (Kilde: Norsk Nyreregister 2017).

Insidensen av pasienter med terminal nyresvikt øker i Norge, samtidig som alderen ved oppstart av nyresviktbehandling øker. Dette innebærer at man får flere og eldre pasienter som har behov for nyretransplantasjon. I Norge har man ikke en øvre aldersgrense for slik behandling og man tilstreber at alle pasienter får det, såfremt de har nytte av det og det ikke foreligger klare kontraindikasjoner. I 2017 ble 289 nye tilfeller av CKD5 diagnostisert med biopsi og til sammen 579 startet RRT. Av pasientene med kronisk nyresvikt stadium 5 som mottok nyreerstattende behandling var 67.1% menn og gjennomsnittlig alder var på 63.5 år. Totalt 5 148 personer mottok nyreerstattende behandling ved utgangen av 2017. I løpet av 2017 ble det gjennomført 274 nyretransplantasjoner. 77 av disse med graft fra levende giver, noe som utgjør 28.1% (6). Ved utgangen av 2001 var det brukt graft fra levende giver i 39% av alle nyretransplantasjonene gjennomført på Rikshospitalet. Til sammenligning utgjorde levende givere 3% i Eurotransplant og 21% i USA i 1990 (2). Aktiv venteliste for graft fra avdød giver har økt og utgjorde på slutten av året 2017 til sammen 337 pasienter (6).

Utviklingen de siste 20 årene over hvilken relasjon det er mellom giver og resipient, viser at antall søskengivere har gått ned, særlig i perioden 2015 - 2017. Søskene utgjør til sammen 30.1% av alle levende givere i løpet av denne 20 års perioden sett under ett. Samtidig ser man en jevn økning i andelen ubeslektede givere (6).

2.10 Scandiatransplant

Scandiatransplant er et nordisk samarbeid mellom transplantasjonssentrene i Norge, Sverige, Danmark, Finland og Island som ble etablert for 50 år siden. I 2017 ble også Estland inkludert. Formålet er å tilby organ fra nylig avdød giver til den best egnede resipienten, om nødvendig på tvers av landegrensene. Dette gjøres ved at man registrerer HLA-vevstypene, ABO-blodtypeforlikelighet samt i nyere tid også akseptabelt HLA-uforlikelige vevstyper. Sistnevnte er for å hjelpe pasienter som har utviklet antistoffer mot visse HLA-vevstyper å øke sjansen for å motta et organ med en HLA-vevstype de ikke reagerer mot. Disse pasientene prioriteres, det samme gjør fullt HLA-forlikelige pasienter. Til sammen 891 nyretransplantasjoner fra nylig avdød giver ble utført av medlemslandene i 2018. Ved utgangen av det samme året stod 1551 pasienter på aktiv venteliste i Scandiatransplant.

Scandiatransplant har også ansvar for registre både av transplanterte pasienter og levende givere (24).

3 Materiale og metode

3.1 Litteratursøk og utvelgelse av artikler

I denne oppgaven har jeg valgt å søke etter artikler som jeg tenker kan være med å belyse problemstillingen min. Søket ble gjennomført i PubMed 13.05.19. Første søkeord som ble brukt var kombinasjonen: "Kidney" "Transplantation" "Norway", noe som gav 851 treff. For å spesifisere søket ytterligere tilføyde jeg "Living" "Donation", slik at søkerordet ble: "Kidney" "Transplantation" "Norway" "Living" "Donation". Dette gav til sammen 33 treff. Ingen av artiklene fra dette resultatet omhandlet spesifikt søsken som giver. Jeg valgte å fokusere på en artikkel om motiver for å bli levende giver, en artikkel om livskvalitet til givere og en om langtidsrisiko for givere. Samtlige artikler omhandler studier gjennomført i Norge og Sverige med relativt stort utvalg av deltagere.

3.2 Statistikk

Statistikken i oppgaven er primært hentet fra Norsk Nyreregister 2017, som er tilgjengelig fra nettsiden: www.nephro.no. I tillegg har Norsk Nyreregister, ved leder professor Anders Åsberg, bistått med data fra nyretransplantasjoner med levende giver for perioden 1995-2017. Vi har mottatt følgende individuelle data: transplantasjonsår, søskengiver ja/nei, giverens alder og kjønn, resipientens alder og kjønn, giverens høyde og vekt samt hvorvidt transplantasjonen var utført i Norge eller i resten av Scandiatransplant-området. Vi har gjort enkel statistikk, som kji-kvadrat-test (ved kategoriske data) og oneway ANOVA (ved kontinuerlige data). Testene ble gjort i IBM SPSS Statistics versjon 25. Statistisk Sentralbyrå har bidratt med tall fra fødselsrater. Ved hjelp av å søke under kategorien: "05532 Enkeltfødsler og flerfødsler 1946-2018" for årene 1949 og 1970, da gjennomsnittlig søskengiver antas å være født i henholdsvis begynnelsen og slutten av 20 års perioden, fikk vi en idé om søskenkullene var blitt mindre. I tillegg har vi sett på tall fra samlet fruktbarhet kvinner, for perioden 1950 - 1970 samt perioden etter 1970.

3.3 Begrepsavklaringer

AB0-blodtypeuforlikelig: Forskjeller i blodtype, som deles inn i gruppene A, B, AB og O.

Strukturene på de røde blodcellenes overflate og antistoffer i blodplasma avgjør inndelingen.

GFR: Glomerulær filtrasjonshastighet, mengde primærurin (målt i millimeter per minutt) som filtreres i nyrenes glomeruli. Brukes ofte som mål på nyrefunksjonen.

Glomerulonefritt: Betennelse i nyrenes karnøster (glomeruli).

Graft: Nyren som blir operert inn i pasienten.

Graftoverlevelse: Hvor mange år den transplanterte nyren fungerer i den nye pasienten.

HLA: Humant leukocyt-antigen, molekyler som presenteres på cellenes overflate og som definerer vevstypen hos mennesker.

Konveksjon: Strømmer som transporterer energi.

Mismatch: Forskjell i blodtype eller vevstype mellom to individer.

Nefrektomi: Kirurgisk fjerning av nyre.

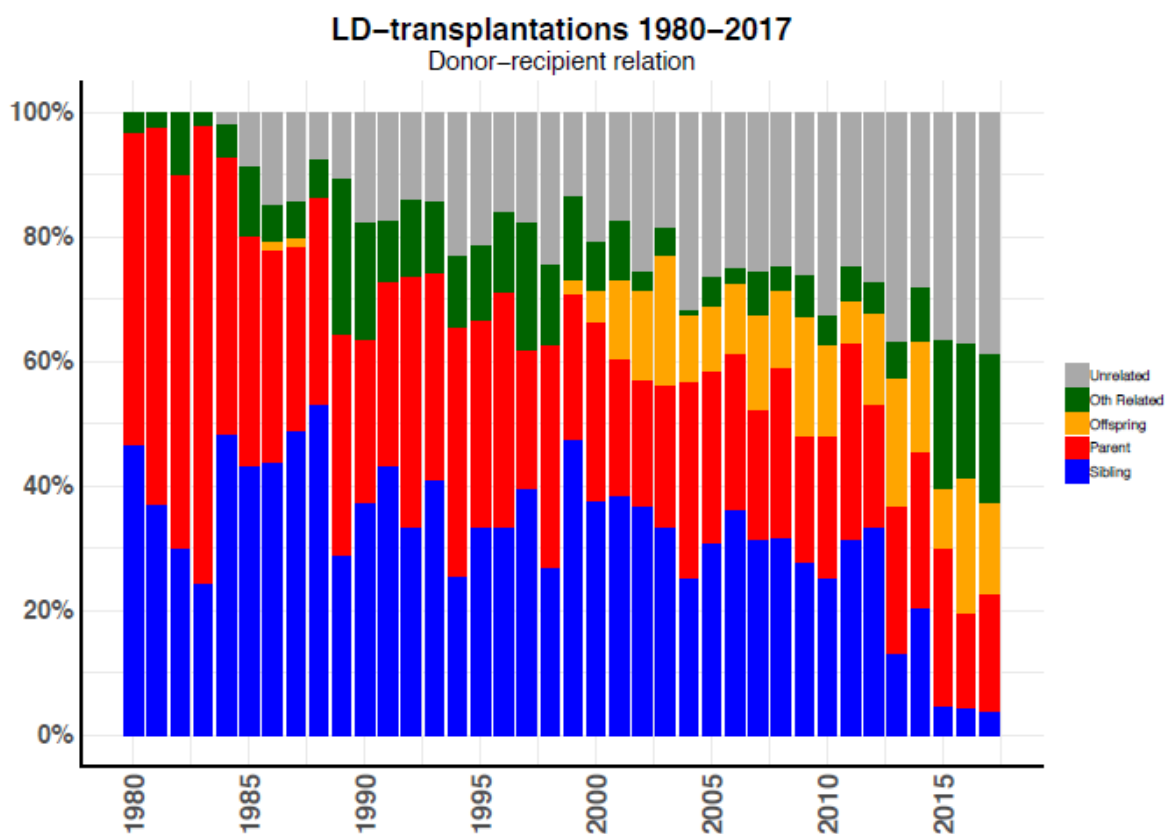
Resipient: Pasienten som mottar en nyre.

Uremi: Nyresvikt, tilstand karakterisert ved økte mengder avfallsstoff som urinstoff og kreatinin i blod.

Vevstypesforlikelighet: Histokompatibilitet, beskriver i hvilken grad giver og mottaker deler mange vevstyper (spesielt HLA-molekylene).

4 Resultater

4.1 Utviklingen av nyretransplantasjoner med søsken som giver de siste 20 årene i Norge



Figur 3: Viser relasjonen mellom donor og resipient i de tilfeller man har brukt levende giver ved nyretransplantasjon i Norge 1980 - 2017. (Kilde: Norsk Nyreregister).

I perioden 1995-2017 utgjorde søskengivere 30.1% av alle levende nyregivere i Norge. Dette er en høyere andel sammenlignet med resten av Scandiatransplant-området der denne gruppen utgjorde 25.3%.

Endring i bruk av søsken som levende nyregiver i Norge og resten av Scandiatransplant i perioden 1995-2017.

	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2017
Norge	129 (35.6)	149 (33.7)	140 (30.9)	96 (25.8)	32 (17.1)
Øvrige Scandiatransplant	215 (31.9)	240 (28.7)	293 (26.2)	307 (21.8)	168 (21.1)

Tabell 1: Viser bruken av søskengivere som levende nyregivere 1995 - 2017. (Kilde: Marit Solbu).

Både i Norge og Scandiatransplant-området har andelen søskengivere gått ned i denne perioden, tallmessig mest i Norge. Men man må være obs på små tall, særlig fra Norge, som kan være med å påvirke de absolutte tallene.

Det har vært en stabil alder blant søskengivere i Norge (gjennomsnitt 46 - 47 år), mens man ser en økning i Scandiatransplant-området. Det er likevel ikke en signifikant forskjell i alder til søskengivere om man sammenligner de to områdene. Den gjennomsnittlige alderen til levende donor som ikke er søsken har økt både i Norge og Scandiatransplant-området. Ikke signifikant økning i Norge (P=0.30), men en signifikant økning i Scandiatransplant (P=0.03).

Aldersutvikling hos søskengivere i Scandiatransplant de siste 20 årene.

	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2017	p for lineær endring over tid
Norge (n=546)	46.0 (11.2)	45.5 (10.4)	46.2 (11.3)	47.1 (10.4)	46.8 (9.8)	0.86
Øvrige Scandiatransplant (n=1223)	41.7 (9.6)	43.9 (9.8)	45.0 (10.4)	47.6 (10.8)	47.2 (10.8)	<0.001

Tabell 2: Viser aldersutvikling hos søskengivere 1995 - 2017. (Kilde: Marit Solbu).

Alderen til resipient som mottar nyre fra søskengiver i Norge var stabil med gjennomsnittlig 46.6 år (SD 11.5) i den første femårsperioden 1995-99 og økte til gjennomsnittlig 47.3 år (SD 11.1) i den siste perioden 2015-17. I resten av Scandiatransplant økte denne alderen fra gjennomsnittlig 43.2 år (SD 10.8) i første periode 1995-99 til gjennomsnittlig 47.5 år (SD 11.5) i siste periode 2015-17. En signifikant økning (P<0.001).

Alderen hos den som mottar nyre fra annen levende giver enn søsken har økt fra gjennomsnittlig 40.2 år (SD 19.0) i første femårsperiode 1995-99 til gjennomsnittlig 45.6 år (SD 19.7) i siste periode 2015-17 i Norge; en endring som er signifikant (P=0.01). Tilsvarende økte resipientens alder grensesignifikant over samme tidsperiode (P=0.06) når man ser alle nyretransplantasjoner med levende giver i Norge under ett. En tilsvarende økning har man hatt i resten av Scandiatransplant fra gjennomsnittlig 32.4 år (SD 16.4) til gjennomsnittlig 40.4 år (SD 17.6). En signifikant endring (P<0.001). Gjennomsnittlig BMI blant søskengivere på donasjonstidspunktet har holdt seg stabil gjennom hele denne perioden. Dette gjelder både i Norge og Scandiatransplant. Årsaken til dette kan være at BMI-kriteriet ikke har endret seg.

Kjønnsfordelingen mellom søskengivere har holdt seg ganske stabil rundt 50% under hele perioden, selv om den har vekslet litt mellom flest kvinner og flest menn. Dette gjelder for begge områdene. Kjønnsfordelingen mellom resipientene har ikke endret seg signifikant over tid, hvor kvinner utgjør 30 - 33% mens resten er menn. Den er omtrent lik i Skandinavia og varierer ikke mellom tilfeller der giver er søsken eller ikke.

Enten det dreier seg om 1., 2. eller 3. transplantat er sjansen lik i Norge for å motta graft fra søsken ($P=0.19$). Sjansen for søskengiver i resten av Scandiatransplant øker fra 24.5% ved første transplantat til 31.3% ved 3.transplantat ($P=0.018$). Det kan tenkes at dette reflekterer en holdning: at det i Norge hele denne 20-årsperioden har vært tradisjon å forespørre søsken mens i resten av Skandinavia kommer søsken i større grad på "banen" når første og deretter andre graft har gått tapt.

4.2 Estimat over utviklingen av søskenkullene

Om man tar utgangspunkt i gjennomsnittsalderen til søskengivere ved starten av 20 års perioden, altså 46 år i 1995, vil det si at denne gruppen gjennomsnittlig er født i 1949. Tilsvarende gjennomsnittsalder ved slutten av 20 års perioden, altså 47 år i 2017, vil si at denne gruppen gjennomsnittlig er født i 1970. Om man sammenligner fødselsratene fra henholdsvis 1949 og 1970, ser man at det ble gjennomført 63 264 fødsler i 1949 mens det ble gjennomført 64 604 fødsler i 1970. Altså har antall fødsler økt med 1 340, om man sammenligner disse to årene hvor søskengiverne gjennomsnittlig er født. Dette tyder på at søskenkullene ikke skulle ha blitt mindre i løpet av 20 års perioden, noe som kunne vært en forklaring på hvorfor antall søskengivere synker.

Samlet fruktbarhetstall (barn per kvinne) stiger også i perioden mellom 1950-1970, men i årene etter 1970 synker det. Fra 2.5 i 1970 til 1.72 i 1980. Dette holder seg relativt stabilt fram til i dag hvor samlet fruktbarhetstallet nå er 1.56. (kilde: statistisk sentralbyrå)

4.3 Motiver for å bli levende nyredonor

I 2004 ble det gjort en studie i Norge og Sverige hvor man undersøkte hvilke motiver som var vanligst blant potensielle givere og hvem som oftest tok initiativet til utredningen. Et spørreskjema ble sendt ut til 207 personer som var til donorutredning ved to av fire

transplantasjonssenter i Sverige, og det ene senteret som befinner seg i Norge, og 74% svarte på undersøkelsen. De inkluderte personene ble bedt om å rangere 9 forskjellige motiver fra 0 - 10 ut fra hvor enige de var i disse. De sterkeste motivene til å bli levende nyredonor var: ønske om å hjelpe (median 9.3), egen glede over at resipienten får bedre helse (median 9.2) og identifikasjon med resipienten (median 9.1). De svakeste motivene var: skyldfølelse fra tidligere forhold (median 0.9), press fra andre (median 0.8), religiøst motiv (median 0.8) og økt selvfølelse (median 0.7). De fleste av deltagerne (64%) hadde tatt initiativ til donortredning selv.

Det ble rapportert om økt forekomst av aktiv rekruttering av levende givere i Norge og at pliktfølelsen til å donere var sterkere her. Tilbudet om skriftlig informasjon angående donasjonen var gitt til 78 % av deltagerne i Sverige, men kun til 23 % av deltagerne i Norge. Søsken-givere utgjorde ca. 30 % av de potensielle donorene både i Sverige og Norge. Det viste seg at frykten for nefrektomi var høyest i denne gruppen ($P=0.01$) og at de var mer bekymret for langtidskonsekvensene donasjon hadde for dem selv ($P=0.0005$) (25).

4.4 Selvrapportert helsetilstand blant nyredonorer på lang sikt

I 2016 ble det gjennomført en studie i Norge der man undersøkte livskvalitet, fatigue og psykososiale problemer hos personer som hadde donert en nyre for 8 - 10 år siden. Alle som donerte en nyre i tidsrommet 2001 - 2004 mottok en e-post med invitasjon til å delta. Av de 351 inviterte var det 262 som aksepterte å ta imot spørreskjema. 217 av disse gjennomførte undersøkelsen og returnerte ferdig utfylt skjema. En slik nasjonal kohortstudie med en oppfølgingsperiode på 8 - 12 år var ikke blitt gjort tidligere.

Livskvalitet ble målt ut fra kategoriene fysisk funksjon, fysisk rolle, vitalitet, mental helse, emosjonell rolle, sosial funksjon, generell helse og kroppssmerter. Fatigue ble målt ut fra generell fatigue, fysisk fatigue, mental fatigue, redusert motivasjon og redusert aktivitet. I tillegg ble det spurt om grad av anger etter donasjon, utkommet for resipienten, økonomiske problemer, regelmessig oppfølging, anerkjennelse fra familie, venner og helsepersonell samt hvor fornøyd dem var med livet før og etter donasjon.

Den mest vanlige relasjonen til resipienten var søsken, som utgjorde 33.2%. Resultatene viste at kvinner skåret signifikant lavere på kategoriene fysisk rolle og emosjonell rolle når det gjelder livskvalitet. Under kategorien fatigue skårer kvinner signifikant høyere på alle skalaer. 94 % av deltagerne oppgir at de ville ha donert nyren sin igjen. Angrende donorer skåret høyere på alle skalaer av fatigue. Levende givere mottok mer anerkjennelse av familie og venner enn av helsepersonell. 71.5 % rapporterte at resipientens helse var lik eller bedre enn forventet. Man så ingen sammenheng mellom donorenes selvrapporterte fatigue og relasjon til resipient. Jevnt over viser studien at livskvaliteten til givere er god og at det foreligger lav grad av fatigue 10 år etter donasjon. Takknemmelighet og anerkjennelse av det sosiale miljøet rundt donor samt resipientens forbedret helse kan gi økt selvfølelse og personlig vekst, noe som på sin side kan assosieres med økt livskvalitet og livsglede (26).

4.5 Økt langtidsrisiko hos levende nyredonor

I 2013 ble det gjennomført en studie i Norge som tok for seg langtidsrisiko hos levende nyredonorer. Tidligere studier på dette området hadde sammenlignet helsen til donorene med den generelle befolkningen hvor forekomsten av kroniske sykdommer var høyere. Dermed vil langtidsrisikoen hos donorene framstilles som mindre enn den egentlig var. I tillegg var oppfølgingstidene kort, på om lag 6 år i de fleste eldre studiene. I denne studien har man sammenlignet risikoen for kardiovaskulær mortalitet, generell mortalitet og utvikling av terminal nyresvikt med en kontrollgruppe individer som selv hadde oppfylt kriteriene for donasjon. Altså har man sammenlignet donorgruppen med en i utgangspunktet like frisk kontrollgruppe. Median oppfølgingstid var 15.1 år i denne studien.

Til sammen 1901 donorer som fikk utført transplantasjon i tidsrommet 1963 - 2007 ble inkludert, hvorav 1519 var førstegradsslektninger. Ingen donorer døde under eller rett etter operasjonen i denne tidsperioden. Det ble registrert en signifikant 30 % økning i dødelighet av alle årsaker blant donorene (hazard ratio 1.30). Kardiovaskulær død hadde en signifikant økning med hazard ratio 1.40. Den relative risikoøkningen for utviklingen av terminal nyresvikt var betydelig, med hazard ratio 11.38. Av de 9 donorene som utviklet terminal nyresvikt var samtlige familiemedlemmer og hovedårsaken var immunologiske sykdommer. Flere tidligere studier har rapportert om økning i blodtrykk, albuminuri og redusert nyrefunksjon hos donorer utover det man kan forvente å tilskrives normal aldring. Dette kan

være en mulig forklaring til økningen i risiko for generell mortalitet og kardiovaskulær mortalitet hos denne gruppen. Etter at studien ble publisert har det vært fokus på å informere potensielle givere om den økte risikoen (18).

5 Diskusjon

Det er flere årsaker som kan være med å forklare hvorfor andelen nyretransplantasjoner med søskengivere har gått ned de siste 20 årene. I Norge har man hatt god tradisjon for bruk av levende giver, søskengivere inkludert, på grunn av det gode resultatet dette har hatt for resipienten med tanke på graftfunksjon og graftoverlevelse. I tillegg har det vist seg å være relativt gode utsikter for givene. Det virker ikke som denne tradisjonen er endret og man undersøker fremdeles mulighet for levende giver først i prosessen hvor nyretransplantasjon er aktuelt for pasienten (18). Eksempelvis må man gjøre rede for om det eksisterer levende giver ved utfylling av resipientskjema for nyretransplantasjon.

Når det gjelder potensielle givers motiver for å donere nyre skulle det ikke være noen åpenbar grunn til at søsken ikke skulle dele disse minst like sterkt som andre. Dette gjelder for samtlige av de vanligste motivene som: ønske om å hjelpe, egen glede over at resipienten får bedre helse og identifisere seg med resipienten (25). Det faktum at 94% av givene rapporterer at de ville ha donert nyren sin på nytt, at de opplever takknemlighet og anerkjennelsen i det sosiale miljøet rundt seg, samt vanligvis erfarer at resipienten får forbedret helse, taler for at nyredonasjon også skulle kunne gi søskengivere økt selvfølelse og personlig vekst (26).

Det har ikke vært en signifikant økning i alderen til søskengivere i denne perioden, noe man kunne ha tenkt seg siden resipientens gjennomsnittsalder stiger i perioden 1995-2017. Imidlertid kan det tenkes at potensielle søskengivere på grunn av økende alder er blitt mer utsatt for komorbiditet hvilket har ført til at de ikke har oppfylt kriteriene for donasjon. Man vet at livsstilssykdommer med arvelige komponenter har tatt over som hovedårsak for nyreerstattende behandling, og dermed kan det tenkes at søsken i større grad av andre er affisert av disse tilstandene, som også utelukker organdonasjon. Disse faktorene kan tenkes å forklare noe av nedgangen i søskendonasjon de siste 20 årene.

Det er også viktig å være klar over at antall søskengivere i hver tidsepoke er relativt lite, hvilket reduserer den statistiske styrken man har til å avdekke signifikante endringer over tid. BMI-kriteriene for å bli godkjent som donor har ikke endret seg i løpet av denne perioden. Det kan tenkes at BMI hos den aktuelle aldersgruppen av potensielle givere har økt, men dette forklarer ikke hvorfor nedgangen i donasjon mellom søsken har vært større enn nedgangen i antall og andel levende givere generelt.

Tallene fra SSB tyder ikke på at søskenkullene har blitt mindre, noe som kunne vært en naturlig forklaring på nedgangen av søskengivere. Det må likevel påpekes at estimatet for dette tar utgangspunkt i fødselsratene fra da den gjennomsnittlige giver ble født i kullet som gjenspeiler begynnelsen og slutten av 20 års perioden. Den sier noe om at det ble født flere personer som tilhører gjennomsnittlig givers alder på slutten av perioden, men sier ikke noe konkret om størrelsene på søskenkullene med biologiske søsken. Dette må undersøkes nærmere for å kunne si med sikkerhet om det er forskjell på søskenkullene eller ikke.

Hvorvidt holdninger til nefrologer og resipienter har endret seg, hadde vi ikke mulighet til å undersøke i denne oppgaven. Det kan tenkes at yngre nefrologer har utviklet et litt annet syn på bruken av levende givere enn pionerene. Kanskje har resipientene blitt mer skeptisk til å motta graft fra søsken. Dette er interessante temaer for videre forskning.

Frykten for nefrektomi og langtidsrisikoen for seg selv etter donasjon viste seg derimot å være høyere i gruppen med potensielle søskengivere (25). Tidligere anså man jo risikoen for tap av helse ved nyredonasjon å være relativt lav. Men i 2013 kom det ny kunnskap, basert på lengre oppfølgingsperiode og en like frisk kontrollgruppe som donorene selv, som konkluderte med at levende givere får 30 % økt risiko for generell mortalitet, 40 % økt risiko for kardiovaskulær mortalitet og hele 11 ganger økt relativ risiko for terminal nyresvikt (18). Ettersom man har tradisjon for bruk av levende givere følger et etisk ansvar om å informere potensielle givere om eventuell risiko, noe som er gjort ved å blant annet oppdatere kunnskapen om den økte risikoen i brosjyren til potensielle givere som er utarbeidet av Rikshospitalet. Dette kan være med å forklare hvorfor andelen søskengivere synker drastisk i årene 2015 - 2017.

5.1 Svakheter i oppgaven

Det foreligger foreløpig ingen studier på utviklingen av nyretransplantasjon med søskengivere i Norge de siste 20 årene, ei heller hvorfor andelen har gått ned spesielt i årene 2015 - 17. Jeg har valgt å ta utgangspunkt i ganske få studier, samtlige gjennomført i Norge og Sverige. Tallene fra søskengivere i Norge i hver femårsperiode er ganske små, noe som svekker den statistiske styrken til å avdekke signifikante endringer over tid. Det må tas forbehold om at utviklingen kan skyldes tilfeldigheter som ikke lar seg forklare. Vi har heller ingen skandinaviske studier som belyser endringer i legepersonells holdninger til levende donasjon generelt og søskendonasjon spesielt.

5.2 Oppgavens styrker

Studiene det er tatt utgangspunkt i inneholder store deltagergrupper. De er også forskjellige slik at de belyser problemstillingen fra flere vinkler. Tall fra Norsk Nyreregister og Scandiatransplant har latt oss sammenligne utviklingen med nabolandene våre.

6 Konklusjon

Det synes å være flere mulige årsaker som sammen kan bidra til å forklare nedgangen vi har sett i andel nyretransplantasjoner utført med søsken som giver i perioden 1995 - 2017. Endringer i demografi, med raskt fall i fødselsrate per kvinne - og dermed i størrelsen på søskenflokker - etter 1980, kan være delårsak til at reduksjonen i søskendonasjon først og fremst har funnet sted de siste 6 - 7 årene. Vi ser at gjennomsnittsalderen hos de nyresyke resipientene ved transplantasjonstidspunktet har økt siden 1995; søsken vil da også gjennomsnittlig være eldre og oftere ha sykdommer som gjør at nyredonasjon er kontraindisert. Livsstilssykdommer som hypertensjon, karsykdom og diabetes har overtatt som hovedårsak til nyresvikt hos pasientene som skal transplanteres, og disse tilstandene har en viss familiær opphopning.

En annen mulig årsak til at andelen søskengivere ved nyretransplantasjon har gått ned i Norge i løpet av siste 20-årsperiode, er at denne gruppen potensielle levende givere i utgangspunktet er mer bekymret for nefrektomien og langtidsrisikoen inngrepet kan ha for sin egen helse. Det faktum at nyre forskning i 2013 konkluderte med at langtidsrisikoen for

nyregivere er høyere enn tidligere antatt, kan være med å forklare hvorfor andelen søskengivere gikk relativt mye ned i de påfølgende årene 2015- 17.

Det er lite man kan gjøre for å endre den demografiske utviklingen. Gjennom forebyggende folkehelsestrategier kan man tenke seg at færre søsken av nyresyke pasienter utvikler livsstilssykdommer som er til hinder for nyredonasjon. Helsepersonell som jobber med nyretransplantasjon har et ansvar for å informere potensielle søskengivere om risikoen tilknyttet nyredonasjon. Det vil også være viktig å påpeke fordelene ved den potensielt gode vevstypetilknytningen søskengivere kan ha og nytten dette kan gi for resipienten. Balansert informasjon vil gi potensielle søskengivere best mulig grunnlag for å kunne ta valget selv.

7 Referanseliste


1. Thorsby E. Norsk transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2006;126(24):3305-10.
2. Westlie L, Leivestad T, Holdaas H, Hartmann A, Fauchald P. Er dagens praksis ved bruk av levende giver ved nyretransplantasjon akseptabel? Tidsskrift for Den norske legeforening. 2003;123(8):1063-5.
3. Westlie L, Norsk nyremedisinsk f. Norsk nyremedisin : et moderne eventyr. Oslo: Norsk nyremedisinsk forening; 1999. Kapittel 2.
4. Hallan S. Kronisk nyresykdom, risiko og henvisningspraksis. Indremedisineren : fagtidsskrift for Norsk indremedisinsk forening. 2014;01, 2014:9. [Hentet 2019-04-24]. Tilgjengelig fra: <https://indremedisineren.no/2014/04/kronisk-nyresykdom-risiko-og-henvisningspraksis/>
5. Westlie L, Reisaeter A, Os I. Nyresykdommer. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2006;01, 2006; 126:108 - 9.
6. The Norwegian Renal Registry, Annual report 2017. Tilgjengelig fra: www.nephro.no
7. Hartmann A. Nyremedisin : en praktisk veileder. 2. utg. ed. Jenssen T, Julsrud J, editors. Oslo: Gyldendal akademisk; 2008. s.169-186
8. Skauby MHH, Harald; Beiske, Casper; Aandahl, Einar Martin. Nyretransplantasjon - kirurgiske aspekter. Kirurgen. 2017. [Hentet 2019-04-16]. Tilgjengelig fra: <https://kirurgen.no/fagstoff/nyretransplantasjon-kirurgiske-aspekter/>
9. Chapel H. Essentials of clinical immunology. 5th ed. ed. Malden, Mass: Blackwell; 2006. s.143-150
10. Parham P. The immune system. 3rd ed. ed. Janeway CA, editor. London: Garland Science; 2009. s.466
11. Falck P. Individuell dosering av ciklosporin hos nyretransplanterte pasienter ; doktoravhandling. Norsk farmaceutisk tidsskrift. 2009;117(9):18-9.
12. Vethe NTB, Stein. Immunsuppresjon ved organtransplantasjon. Indremedisineren. 2016;3. [Hentet 2019-05-03]. Tilgjengelig fra: <https://indremedisineren.no/2016/11/immunsuppresjon-ved-organtransplantasjon/>
13. Ånstad U. Nyredonasjon fra levende giver : utvelgelse og oppfølging av giver. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
14. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djoseland O, Berg KJ, Stenstrom J, et al. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. Kidney international. 1986;29(5):1072-6.
15. Mjoen G, Oyen O, Holdaas H, Midtvedt K, Line PD. Morbidity and mortality in 1022 consecutive living donor nephrectomies: benefits of a living donor registry. Transplantation. 2009;88(11):1273-9.
16. Westlie L, Leivestad T, Holdaas H, Lien B, Meyer K, Fauchald P. Hvordan går det med dem som donerer en nyre til transplantasjon? Living kidney donors before and after donation. 2003;123(8):1060-2.

17. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *Jama*. 2010;303(10):959-66.
18. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney international*. 2014;86(1):162-7.
19. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Annals of internal medicine*. 2006;145(3):185-96.
20. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney international*. 2006;70(10):1801-10.
21. Westlie L, Fauchald P, Talseth T, Jakobsen A, Flatmark A. Quality of life in Norwegian kidney donors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1993;8(10):1146-50.
22. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(5):1227-31.
23. Council of Europe. *Convention on Human Rights and Biomedicine*. (Oviedo), (1997).
24. Jakobsen A, Leivestad T, Pfeffer P, Thorsby E. *Scandiatransplant 50 år – et vellykket nordisk samarbeid om organtransplantasjon* (Book review). 2019.
25. Lennerling A, Forsberg A, Meyer K, Nyberg G. Motives for becoming a living kidney donor. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(6):1600-5.
26. Meyer K, Wahl AK, Bjork IT, Wisloff T, Hartmann A, Andersen MH. Long-term, self-reported health outcomes in kidney donors. *BMC nephrology*. 2016;17:8.

Referanse: Long-term, self-reported health outcomes in kidney donors Käthe Meyer, Astrid Klopstad Wahl, Ida Torunn Bjørk, Torbjørn Wisløff, Anders Hartmann and Marit Helen Andersen @BMC Nephrology (2016) 17:8			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke langtidslivskvaliteten hos nyregivere, med fokus på livskvalitet, fatigue og psykososiale problemer.</p> <p>Konklusjon</p> <p>8-12 år etter donasjon er livskvaliteten blant nyregiverne generelt høy og forbedret ved anerkjennelse fra familie og venner. Graden av fatigue er uavhengig av givers alder, samtidig som den er mer utbredt blant kvinner og de som angir på donasjonen.</p> <p>Norge</p> <p>År data innsamling</p> <p>2016</p>	<p>Populasjon: Personer som donerte nyren sin i tidsrommet 2001-2004 (N=351) fikk invitasjon via mail til å delta i studien. 262 givere aksepterte tilbudet og fikk tilsendt spørreskjemaet. 217 av disse returnerte et ferdig utfylt skjema.</p> <p>Kohorter: Nyregivere 8-12 år etter donasjon</p> <p>Livskvaliteten ble kartlagt ut fra 10 komponenter som ble skåret fra 0-100 ved hjelp av Short Form-36 Health Survey.</p> <p>Fatigue ble målt ut fra 5 komponenter rangert fra 4-20 ved hjelp av The Multidimensional Fatigue Inventory.</p> <p>Psykososiale og kliniske faktorer ble kartlagt med donorspesifikke spørsmål om angst, resipient utfall, økonomi, oppfølging, anerkjennelse, livsglede før og etter donasjon.</p> <p>Demografiske variabler var alder, kjønn, ekteskap, utdanning og relasjon til resipienten.</p> <p>Hoved utfall:</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Statistiske metoder Wilcoxon Mann-Whitney U-test ble brukt til å undersøke forskjeller på livskvalitet og fatigue mellom kjønnene og unge/eldre (under/over 60 år på donasjonstidspunktet). Poisson Family ble brukt til undersøke demografiske variabler.</p>	<p>Responstratioen var 63% med en median oppfølgingsstid på 10 år. Gjennomsnittsalder til deltagerne var nå 59.5 år. 63.6% var kvinner. Søskengivere utgjorde 33.2% og var med det den mest vanlige relasjonen til resipienten.</p> <p>Hovedfunn</p> <p>Livskvalitet: Kvinner skåret signifikant lavere på komponentene "fysisk rolle" (P=0.01) og "emosjonell rolle" (P=0.03). Ingen aldersforskjell.</p> <p>Fatigue: Kvinner skåret signifikant høyere på de fleste komponentene. "Generell" (P=0.01), "fysisk" (P=0.01), "reduert motivasjon" (P=0.04) og "mental" (P=0.03). Ingen aldersforskjell.</p> <p>Psykososialt: 94% oppgav at de ville ha donert igjen. 71.5% oppgav at resipientens helse var bedre eller like bra som forventet. 54.4% hadde ikke behov for oppfølging av nefrolog lengre. Giverne opplevde større grad av anerkjennelse hos familie og venner enn helsepersonell (P<0.001).</p> <p>Resipientens død var assosiert med signifikant høyere grad av fatigue hos giver i 4 av 5 komponenter.</p> <p>Livskvaliteten var høyere hos givere som opplevde anerkjennelse hos helsepersonell (P<0.01) og lavere hos yngre givere (P<0.001).</p> <p>Takknemmelighet og anerkjennelse fra det sosiale miljøet rundt seg, i tillegg til bedring i resipientens helse, kan virke å øke livskvaliteten til giveren.</p> <p>Between exposes/unexposed: Rate/proportion/ratio/rate difference How strong is the association (RR)? What is the absolute risk reduction (ARR)? CI (wide/narrow) Dose-response?</p> <p>Bifunn Fatigue hos givere som angret donasjonen. Dette er ikke beskrevet tidligere og trenger videre studier. Det blir viktig å kartlegge potensielle givere som har risiko for å kunne angre på donasjon for å følge dem bedre opp.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias)** Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet?*** Var studien prospektiv? Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Tror du på resultatene? -Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Hva betyr resultatene for endring av praksis? <p>Tidligere studier antyder at donasjon med levende giver er assosiert med redusert livskvalitet og økt grad av fatigue. Det rapporteres om at menn og eldre givere skårer høyere på livskvalitet. Svakheten med disse studiene er oppfølgingsstid under 10 år, variert tidsspenn og små deltagergrupper.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: Stor andel deltagere, lang oppfølgingsperiode og representanter fra hele landet. Demografisk samsvar mellom de som svarte og de som ikke svarte på undersøkelsen. Svakhet: Studien sier ingenting om motivasjonen hos givere. Det er ikke brukt data som er registrert om resipientene. Ingen kontrollgruppe eller baseline data er brukt.

Referanse: Motives for becoming a living kidney donor Annette Lennerling, Anna Forsberg, Käthe Meyer and Gudrun Nyberg @ Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 1600-1605			Design: Kvalitativ studie Dokumentasjonsnivå GRADE ☺☺☺
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere motiver og faktorer som skaper bekymringer hos potensielle nyregivere kvantifisert gjennom en større gruppe deltagere.	<p>Spørreskjema ble sendt ut til 207 potensielle nyregivere som var til utredning i Norge og Sverige. De ble bedt om å rangere 9 motiver og 5 bekymringsfaktorer med hjelp av skalaen 0-10. I tillegg fikk dem spørsmål om hvem som tok initiativ til utredningen.</p> <p>To av fire transplantasjonssenter i Sverige samt det ene vi har i Norge ble inkludert.</p> <p>Foreldre til mindreårige resipienter ble ekskludert.</p>	<p>Responsraten var 74%. Fordelingen var jevn mellom Norge og Sverige (49% vs 51%). 59% var kvinner og den mediane alderen var 47 år.</p> <p>I Sverige var relasjonene livspartner og venner høyere mens i Norge var voksne barn høyere.</p> <p>De sterkeste motivene for å donere en nyre var: ønske om å hjelpe (median 9.3), glede over resipientens bedring i helse (median 9.2) og identifisering med resipienten (median 9.1).</p> <p>De svakeste motivene var: skyldfølelse (median 0.9), press (median 0.8), religiøst motiv (median 0.8) og økt selvfølelse (median 0.7).</p> <p>64% av de potensielle giverne</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Er formålet klart formulert? Er referansetesten egnet? Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? Fikk alle deltakerne begge testene? Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? Ble testene utført ihht protokoll for utførelse? Er «gullstandard» validert (krit postest.)? Resultater – Sens/Spes/PPV/NPV; konfidensintervall Kan resultatene overføres til praksis? Jmf. Populasjon/protokoll/kostnader/ekspertise tolkning res. Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: Deltagernes motiver ble undersøkt før erfaringene fra donasjon. I tillegg ble deltagere som av ulike årsaker ikke donerer nyren sin tatt med.</p>

Konklusjon	Invitasjon til deltagelse i studiet ble sendt til 108 i Norge og 99 i Sverige.	hadde tatt initiativ til utredning selv. Hos 22% var det resipientens lege som hadde tatt initiativ.	Svakhet: 26% av potensielle nyregivere til utredning svarte ikke på undersøkelsen. Bare to av fire sentre ble inkludert i Sverige.
Det er viktig at helsepersoner utforsker og forstår potensielle nyregiveres personlige motiver. På denne måten kan man fastsette og individualisere intervensjoner, samt støtte personer som ikke kan/ønsker å donere	Spørsmålene baserte seg på tidligere studier. Motivene religion og skyldfølelse ble lagt til.	En litt sterkere moralsk plikt til å donere ble sett i Norge enn i Sverige (P=0.02). Potensielle søskengivere uttrykket en høyere grad av bekymring ovenfor selve nefrektomien (P=0.01). De var i tillegg mer bekymret for egen langtidsrisiko etter donasjonen (P=0.0005). Ellers var potensielle givere mer bekymret for resipientens helse enn sin egen.	Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Tidligere studier viste til økt selvfølelse som motiv, noe som ble rapportert som veldig svakt i Skandinavia. Det samme gjelder for økt ytre press. På den andre siden er ikke økt identifisering med resipienten tidligere registrert som motiv.
Land			
Norge og Sverige		Svenskene tok oftere initiativ selv 77% vs 51% (P=0.0009), de ble også oftere tilbudt skriftlig informasjon 78% vs 23% (P<0.0001).	
År data innsamling			
2004			

Referanse: Long-term risks for kidney donors Geir Mjøen, Stein Hallan, Anders Hartmann, Aksel Foss, Karsten Midtvedt, Ole Øyen, Anna Reisæter, Per Pfeffer, Trond Jenssen, Torbjørn Leivestad, Pål- Dag Line, Magnus Øvrehus, Dag Olav Dale, Hege Pihlstrøm, Ingar Holme, Friedo W. Dekker and Hallvard Holdaas @ 2013 International Society of Nephrology			Studiedesign: Kasus-kontroll
			Grade - kvalitet 
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om risikoen for generell mortalitet, kardiovaskulær død og endestadienyrsvikt er større hos personer som har donert en nyre enn hos en i utgangspunktet like frisk kontrollgruppe.	Populasjon -kasus : 1901 personer som donerte nyren sin i tidsrommet 1963-2007, som alle oppfylte kriteriene for donasjon (definisjon/validert?) -kontroller: 32 621 personer fra Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) som ansås å oppfylle kriteriene for donasjon («fri for sykdom») Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Marginale donore, personer som ikke oppfylte alle kriteriene men allikevel fikk donere en nyre, fra det samme tidsrommet ble ekskludert fra studien. Personer som ikke ville fylt kriteriene for donasjon blant kontrollgruppen, ble ekskludert. Hovedeksponering: Donasjon av en nyre. Viktige konfunderende faktorer Kontrollgruppen består av personer fra samme fylke, mens nyredonorene er spredt utover hele landet. Alle donorene som utviklet ESRD var i slekt med resipient og kan være arvelig disponert. Donorgruppen har generelt høyere utdanning. Statistiske metoder Mortalitet og dødsårsak ble hentet fra Statistics Norway. Pasienter som fikk behandling for ESRD ble hentet fra Norsk Nyreregister. Cox regresjon ble brukt for å beregne HR. Det ble justert for alder, kjønn, donasjonstidspunkt, systolisk BT, røyking og BMI.	Hovedfunn Hvor stor er effekten? Multiple imputation ble brukt for å kompensere for data man ikke hadde tilgang til. Forskjellen i risiko mellom de to gruppene ble beregnet ut fra Hazard Ratio. Generell mortalitet gav HR 1.30. Kardiovaskulær mortalitet gav HR 1.40. ESRD gav HR 11.38. (adjusted odds ratio) CI Generell mortalitet (1.11-1.52) P=0.001 Kardiovaskulær mortalitet (1.03-1.91) P=0.03 ESRD (4.37-29.63) P<0.001 Bifunn Alle donore som selv utviklet ESRD var i slekt med resipient og skyltes i all hovedsak immunologiske årsaker. Noe som tyder på at de kan ha vært arvelig disponerte. Donorene har høyere grad av utdanning.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? • Er kasus-kontroll design egnet for formålet? • Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av syk.) (seleksjonsbias)* • Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kasus?) • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? • Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) • Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* • Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* • Er main exposure validert? (Classific. Bias?) • Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteksjonsbias?) • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) • Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) • Tror du på resultatene? • Kan resultatene overføres til praksis? • Støtter litteratruen resultatene? Det er gjort tre tidligere studier der man sammenligner langtidsrisiko til levende givere med en kontrollgruppe som selv ville oppfylt kriteriene for donasjon. Ingen av disse konkluderer med økt risiko for generell mortalitet, kardiovaskulær mortalitet og utvikling av ESRD. Men ingen hadde oppfølgingstid som strekke seg lengre enn 6 år. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Studien inkluderer et stort antall personer. Oppfølgingstiden er lengre enn hva man finner i tidligere studier. Man bruker en kontrollgruppe der personene selv ville oppfylt kriteriene for donasjon. • Svakhet: Kontrollgruppen er hentet fra samme fylke, mens donorene kommer fra hele landet. Det er lengre oppfølgingstid av kontrollgruppen. Det er ikke justert for utdanning, ukjent komorbiditet eller helserelatert adferd. Har resultatene plausible biologiske forklaringer?
Konklusjon			
Risikoen for personer som har donert en nyre etter en median oppfølgingstid på 15.1 år er økt med HR 1.30 for generell mortalitet, HR 1.40 for kardiovaskulær mortalitet og HR 11.38 for ESRD.			
Land			
Norge			
År data innsamling			
2013			