



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

**Blodtrykkskontroll og blodtrykkssenkende behandling hos nyredonorere ved UNN 2016-2021.**

Femsteinevik, Eskil

Masteroppgave i Medisin MED-3950

## Forord

I min masteroppgave har jeg valgt å skrive om et tema innenfor nyremedisin, et felt jeg alltid har funnet spennende. Denne studien fokuserer på risikoen forbundet med donasjon av en nyre, et tema som har blitt grundig undersøkt de siste årene. Tidligere har det blitt ansett som nærmest risikofritt å donere en nyre, men nyere studier har vist at risikoen trolig er større enn først antatt.

Proessen med å skrive denne masteroppgaven har gitt meg et grundig innblikk i hvordan forskning foregår, samt hvilke utfordringer det innebærer. Jeg har fått utvidet min kunnskap om nyremedisin, og fått en dypere forståelse for de ulike aspektene som hører med klinisk forskning.

Jeg ønsker å takke min veileder, Marit Solbu, for hennes støtte og veiledning. Hun har vært tilgjengelig og svært hjelpsom gjennom hele prosessen.

Tromsø 02.06.24



Eskil Femsteinevik

# Innholdsfortegnelse

Sammendrag .....	4
1 Bakgrunn .....	5
1.1 Hvem kan bli nyredonor? .....	5
1.2 Oppfølging av nyredonorer .....	6
1.3 Langtidsrisiko for nyredonorer .....	6
1.3.1 Kronisk nyresykdom i endestadiet .....	6
1.3.2 Kardiovaskulær sykdom .....	7
1.3.3 Svangerskapskomplikasjoner .....	8
1.3.4 Hypertensjon .....	8
1.4 Retningslinjer for behandling av hypertensjon .....	9
2 Formål og problemstilling .....	10
3 Materiale og metode .....	11
3.1 Studiedesign og studiepopulasjon .....	11
3.2 Variabler .....	11
3.3 Etikk .....	12
3.4 Statistiske analyser .....	13
4 Resultater .....	14
4.1 Karakteristikk av studiepopulasjonen .....	14
4.2 Den longitudinelle studien - donorene med kontroll i 2016 og 2021 .....	14
4.2.1 Systolisk og diastolisk blodtrykk .....	14
4.2.2 Blodtrykkskategorier, blodtrykksbehandling og andre helseparametere .....	14
4.2.3 Nyrefunksjon .....	15
4.3 Tversnittstudie 2016 og tversnittstudie 2021 .....	15
5 Diskusjon .....	16
5.1 Blodtrykksendringer og utvikling av hypertensjon hos nyredonorer .....	16
5.2 Blodtrykksbehandling og blodtrykkskontroll .....	19

5.3	Nyrefunksjon.....	20
5.4	Styrker og svakheter ved studien .....	21
5.5	Implikasjoner.....	22
6	Konklusjon .....	23
	Referanseliste .....	24
	Figurer .....	27
	Tabeller.....	29

# Sammendrag

## Bakgrunn

Det er en stadig økende etterspørsel etter nyredonorer, noe som har ført til økende interesse for langtidsrisikoen og de mulige negative helseeffektene for donorene. For å bidra til denne diskusjonen undersøker vår studie primært forskjellene i blodtrykk mellom to nyredonasjonskontroller ved nyremedisinsk poliklinikk Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø, UNN Harstad og UNN Narvik i 2016 og 2021.

## Materiale og metode

Studien er en retrospektiv observasjonsstudie som inkluderer både en longitudinell del og to tversnittundersøkelser fra 2016 ± 1 år og 2021 ± 1 år. Studiepopulasjonen ble identifisert ved bruk av ICD-10-diagnosekoden Z52.4 i DIPS. For hver donor kontrollert ved nyremedisinsk poliklinikk i 2016 ± 1 år og/eller 2021 ± 1 år, ble følgende data samlet inn: alder, kjønn, blodtrykk, blodtrykksmedikamentklasser, diabetesutvikling, kroppsmasseindeks (BMI), kreatinin, estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) og urin albumin-kreatinin-ratio. Parete t-tester, McNemars test og Wilcoxon signed ranked test ble utført ved hjelp av statistikkpakken SPSS for å undersøke om endringer mellom kontrollene var statistisk signifikante.

## Resultater

I vår studie fant vi en signifikant økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk blant donorene mellom våre to undersøkelsestidspunkter. Det var også en økning i antall donorer med et blodtrykk på  $\geq 140/90$  mmHg, samtidig som bruken av blodtrykksmedikamenter var signifikant høyere i 2021 sammenlignet med 2016. Vi fant ingen signifikant assosiasjon mellom endringer i systolisk blodtrykk og nyrefunksjon, justert for alder og initial eGFR.

## Konklusjon

Vår studie viser at blodtrykkskontrollen blant nyredonorer ved nyremedisinsk poliklinikk UNN Tromsø, UNN Harstad og UNN Narvik ikke forbedret seg fra 2016 til 2021, til tross for økt bruk av blodtrykksmedikamenter. Fravær av spesifikke behandlingsretningslinjer for nyredonorer, samt usikkerhet knyttet til metoder for blodtrykksmåling, kan ha bidratt til suboptimal blodtrykkskontroll. Våre resultater indikerer et behov for en mer aggressiv tilnærming til blodtrykksbehandling ved de undersøkte poliklinikkene.

# 1 Bakgrunn

For pasienter som utvikler kronisk nyresykdom i endestadiet (ESKD) med behov for nyreerstattende behandling, er nyretransplantasjon det behandlingsalternativet som gir best utfall i form av overlevelse og livskvalitet (1). Ifølge Norsk nyreregister ble det utført 229 nyretransplantasjoner i Norge i 2022. Av disse pasientene var det bare 19 % som fikk nyre fra en levende donor. Ved utgangen av 2022 var det 326 pasienter som stod på ventelisten for å motta en nyre. Regner man med de som midlertidig var tatt ut av ventelisten grunnet potensielt forbigående sykdom (inkludert covid-19), økes dette tallet til 537 pasienter. For å sammenligne var det ved slutten av 2021 565 pasienter på ventelisten, og ved slutten av 2020 var det 535 pasienter. I løpet av de siste to årene har ventelisten for nyretransplantasjon vært stabil, men over en lengre periode ser man en jevn økning i antall pasienter med behov for nyreerstattende behandling, inkludert nyretransplantasjon (2).

Det økende behovet for organer har ført til økt fokus på rekruttering av levende nyredonorer. For å kunne benytte nyrer fra en levende donor, er det helt nødvendig å følge strenge etiske retningslinjer. Dette er for å ivareta donorens helse både på kort og lang sikt. Særlig ser man tendenser til at langtidskonsekvensene for donorene har fått økt fokus de siste årene, noe som har ført til at nyredonorens helse har blitt et stadig voksende forskningsfelt.

## 1.1 Hvem kan bli nyredonor?

I dag stilles det en rekke krav før man kan donere en nyre. Nyretransplantasjon er en unik operasjon siden den som opereres, altså donoren, ikke selv får noen helsemessig gevinst av inngrepet. Dette fører til at det settes krav til at risikoen ved inngrepet skal være veldig lav, mye lavere enn ved operasjoner der pasienten selv er direkte tjent med inngrepet. Til tross for manglende nyttegevinst for donor, velger likevel mange å gjennomføre inngrepet for å hjelpe et familiemedlem eller enn nær venn som er avhengig av en ny nyre.

I Norge er de helsemessige kravene en person må oppfylle for å kunne donere en nyre strenge. For det første må donoren være motivert, og det kan ikke foreligge noen psykiske kontraindikasjoner før transplantasjonen. Donoren skal ha blitt grundig informert om prosedyren og risikoene som den medfører. Donoren må også være somatisk frisk. Det finnes en rekke tilstander som er kontraindikasjoner mot nyredonasjon, som angitt i protokollen for nyretransplantasjon, utarbeidet av Avdeling for transplantasjonsmedisin på Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet (3). I tillegg til å sikre et godt organ for den nyresyke som

transplanteres, skal den strenge seleksjonen redusere risikoen for direkte postoperative komplikasjoner for donor etter nyredonasjonen. Videre tilstrebes det at personer som velger å donere bort sin nyre, med stor sannsynlighet vil kunne leve godt med kun én nyre. Det vil si at kun personer uten uakseptabelt høy risiko for nyresykdom, kardiovaskulær sykdom eller annen sykdom kan aksepteres som nyredonorer. I protokollen fremgår det også at anatomiske forhold som karanomalier eller størrelsesforskjell mellom nyrene, ikke er forenelig med nyredonasjon. Høy kroppsmasseindeks (BMI), hypertensjon, nedsatt glukosetoleranse og nedsatt nyrefunksjon (vurdert i relasjon til alder) nevnes også som kontraindikasjoner mot nyredonasjon. Tidligere var gjennomgått malign sykdom en absolutt kontraindikasjon. I den nyeste protokollen angis det at pasienter med gjennomgått malign sykdom kan vurderes for donasjon dersom sykdommen er kurativt behandlet og det ikke er fare for residiv. Protokollen har altså til hensikt å kvalitetssikre prosessen, slik at komplikasjoner under og etter transplantasjon forhindres, samtidig som den nyresyke mottar et godt fungerende organ (3).

## **1.2 Oppfølging av nyredonorer**

Etter fullført donasjon skal donor innkalles til kontroll hos utredende nefrolog etter 6 uker. Deretter skal det foretas kontroll 3, 6 og 12 måneder etter fullført donasjon. Videre blir donor innkalt til årlig konsultasjon de første 5 årene, og deretter minst én gang hvert 5. år (3). Mange sentre tilbyr årlig kontroll resten av livet til sine nyredonorer.

## **1.3 Langtidsrisiko for nyredonorer**

Det har blitt utført en rekke forskningsstudier på hvilke helseproblemer nyredonasjon kan medføre for donoren. På lang sikt er de mest diskuterte uønskede hendelsene: ESKD, kardiovaskulære sykdommer, svangerskapskomplikasjoner og hypertensjon.

### **1.3.1 Kronisk nyresykdom i endestadiet**

Kronisk nyresykdom defineres som avvikende nyre-struktur eller funksjon, som vedvarer i minst 3 måneder, med konsekvenser for helsen. Denne tilstanden klassifiseres basert på årsak, glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) og albuminuri. Ved  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  og/eller urin-albumin-kreatinin ratio (U-AKR)  $> 3 \text{ mg/mmol}$  er kriteriene for kronisk nyresykdom oppfylt. Selv lett økt albuminuri og/eller moderat redusert GFR gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom og ESKD og er derfor av klinisk betydning (4).

ESKD er definert ved at estimert GFR (eGFR) er  $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , men omfatter i de fleste materialer kun personer i kronisk nyreerstattende behandling (nyretransplantasjon

og/eller dialyse). ESKD gir betydelig økt risiko for død og er et fryktet utfall for nyredonorer. Risikoen for utvikling av ESKD hos donorer er imidlertid et omdiskutert tema i forskningsmiljøer. Det er tidligere gjort flere studier både i USA og internasjonalt, som konkluderer med at donorer ikke synes å ha økt risiko for ESKD (5-7). Problemet med enkelte av studiene er imidlertid at kontrollgruppen har vist seg å ikke oppfylle de samme kriteriene som donorene, som i utgangspunktet er en selektert gruppe med svært friske individer. Dette kan derfor føre til misvisende resultater. I en kohortstudie utført av D. Muzale et al. ble risikoen for utvikling av ESKD blant nyredonorer i USA i perioden 1994-2011 sammenlignet med en matchet kontrollgruppe bestående av ikke-donorer. Kontrollgruppen ble hentet fra en populasjonsstudie (Third National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES III), og deltakere som ikke oppfylte donorkriteriene ble ekskludert. Alle nyredonasjoner utført i USA i denne perioden ble inkludert i studien. Forskerne fant en høyere estimert risiko for ESKD i alle aldersgrupper for nyredonorene sammenlignet med kontrollgruppen. Samtidig viste studien at risikoen for ESKD ikke var økt for nyredonorer sammenlignet med den generelle befolkningen (8).

I en norsk studie fra 2014 ble en gruppe mennesker som hadde donert en nyre ved Oslo universitetssykehus fulgt opp over 15 år og sammenlignet med en ikke-donor kontrollgruppe med samme utvalgskriterier som donorgruppen ved donasjonstidspunktet. I studien fant forskerne blant annet at donorgruppen hadde en relativ risiko på 11,38 for ESKD sammenlignet med kontrollgruppen. De påpekte imidlertid at den absolutte risikoen for utvikling av ESKD blant donorgruppen var lav siden dette i utgangspunktet er en sjelden tilstand. I denne studien nevnes det at den årsaksmessige sammenhengen mellom nyredonasjon og utvikling av ESKD kompliseres av at donoren ofte er i slekt med nyremottakeren, som dermed i mange tilfeller kan være genetisk disponert for å utvikle samme nyresykdom (1).

### **1.3.2 Kardiovaskulær sykdom**

Langtidsrisikoen for kardiovaskulære sykdommer og død er også en viktig problemstilling for nyredonorer. I den generelle befolkningen er det tydelige sammenhenger mellom nyrefunksjon, kardiovaskulære sykdommer og død (9). Det er derfor viktig å undersøke økningen av kardiovaskulære sykdommer hos pasienter som har fjernet halve nyremassen (1). Flere studier har konkludert med at nyredonorer ikke har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer (5, 10). Også her forekommer det en seleksjonsbias som bidrar til å gjøre



resultatene usikre. I en norsk studie utført av Mjøen et al. ble det brukt en kontrollgruppe som oppfylte de samme kriteriene som nyredonorene. Studien fant en signifikant økning i insidens av kardiovaskulære sykdommer og totalmortalitet blant de levende nyredonorene sammenliknet med kontrollgruppen (1).

### **1.3.3 Svangerskapskomplikasjoner**

En betydelig andel av nyredonorene er kvinner i fertil alder. I en metaanalyse utført av Bellos og Pergialiotis ble det undersøkt om det var noen sammenheng mellom nyredonasjon og økt risiko for fremtidige svangerskapskomplikasjoner. Til sammen ble fem studier inkludert i metaanalysen, deriblant en studie basert på norske data. Her ble det funnet en signifikant økning i risiko for både preeklampsi, svangerskapshypertensjon og prematur fødsel blant donorene (11, 12). I en annen systematisk oversikt utført av Pippias et al. ble det undersøkt samme spørsmål angående svangerskapskomplikasjoner hos nyredonorer. Her ble det funnet økt risiko for svangerskapshypertensjon etter donasjon sammenliknet med før donasjon i fire retrospektive studier. Risikoen økte fra å være lavere enn i den generelle befolkningen til å være på samme nivå (13). Både studien utført av Pippias et al. (2022) og Bellos og Pergialiotis, påpeker imidlertid at den absolutte risikoen for svangerskapskomplikasjoner i etterkant av nyredonasjon fortsatt er relativt lav. Dette gjelder spesielt alvorlige komplikasjoner som fosterdød.

### **1.3.4 Hypertensjon**

Blodtrykk spiller en sentral rolle i både utviklingen av ESKD og kardiovaskulære sykdommer. I den generelle befolkningen vil en økning i systolisk og diastolisk blodtrykk være direkte relatert til ischemisk hjertesykdom og slag (14). Samtidig er det også kjent at over 80% av pasientene med kronisk nyresykdom har forhøyet blodtrykk (14, 15). I en retrospektiv enkeltcenterstudie utført i Portugal fant de at 12.8% av nyredonorene som ble undersøkt, utviklet hypertensjon i oppfølgingsperioden, som i gjennomsnitt var ni år. De konkluderte med at dette ikke var en unormalt høy økning sammenliknet med den generelle populasjonen. En viktig begrensning ved denne studien var at den var retrospektiv og kun inkluderte 86 donorer (16). I en norsk kohortstudie utført av Haugen et al. fant de en signifikant økning i risikoen for utvikling av hypertensjon hos donorgruppen sammenliknet med en frisk kontrollgruppe (17). Også i en metastudie utført av Boudville et al. fant de en høyere blodtrykksøkning blant aldrende donorer sammenliknet med den aldrende generelle befolkningen (18).

Til tross for at det ikke finnes randomiserte kontrollerte studier av blodtrykksbehandling etter nyredonasjon, er det grunn til å anta at tidlig identifisering og behandling av hypertensjon hos nyredonorer kan redusere risikoen for kardiovaskulære sykdommer og ESKD betydelig.

Blodtrykk er en enkel parameter å monitorere, og det er derfor sentralt for donorer med nøye og livslang oppfølging av blodtrykket etter donasjon. Rett blodtrykksbehandling til rett tid spiller etter all sannsynlighet en viktig rolle for langtidskonsekvensene for nyredonorer. Samtidig anbefales monitorering av andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom og nyresykdom hos donoren, for å sikre muligheter for tidlig intervensjon ved behov (4). Mange nyredonorer vil i løpet av livet settes på blodtrykkssenkende behandling. En observasjonsstudie fra USA viste at i underkant av 40% var helt uten antihypertensive medikamenter 20 år etter donasjon (19). Det er likevel ikke kartlagt om nyredonorer som står på blodtrykkssenkende medisiner oppnår det blodtrykket som er anbefalt. Selv om det de senere årene har vært økende fokus på blodtrykksbehandling i den generelle befolkningen, vet vi ikke om tilsvarende har vært tilfelle hos nyredonorer i Norge.

## **1.4 Retningslinjer for behandling av hypertensjon**

I Norge følger de fleste leger Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer når de avgjør om det er nødvendig med primærforebyggende legemidler mot hjerte- og karsykdommer (20).

Blodtrykk spiller en sentral rolle i den forebyggende behandlingen, og valget av riktig behandling til riktig tidspunkt er avgjørende for pasientens totale risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer. Helsedirektoratets anbefalinger for blodtrykksbehandling baserer seg på data fra en rekke kliniske studier og metaanalyser samt internasjonale retningslinjer, men har ikke vært oppdatert siden 2018, noe de har blitt kritisert for (21).

Helsedirektoratet anbefaler livsstilstiltak og legemiddelbehandling for alle pasienter under 80 år for å oppnå et blodtrykk på  $<140/90$  mmHg. De anbefaler legemiddelbehandling hos alle med systolisk blodtrykk på  $\geq 140/90$  mmHg i tilfeller der det foreligger påvist organskade (inkludert albuminuri og/eller eGFR)  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) og/eller diabetes, og/eller når man ikke har oppnådd ønsket verdi til tross for livsstilsendring innen 3-12 måneder. For pasienter over 80 år anbefales det et blodtrykk på  $<150$  mmHg. Når det gjelder Helsedirektoratets anbefalinger om valg av blodtrykksmedisiner, understreker de at det viktigste er å senke blodtrykket til  $<140/90$  mmHg uten å påføre pasienten bivirkninger (22).

I 2023 publiserte European Society of Hypertension (ESH) reviderte retningslinjer for hypertensjon (23). Tabell 1 er hentet fra disse retningslinjene.

Definisjonen og klassifiseringen av hypertensjon har vært uendret siden forrige gang ESH la frem nye retningslinjer i 2018 (24). Når det gjelder behandling av høyt blodtrykk, legger retningslinjene vekt på å oppnå optimal blodtrykkkontroll innen tre måneder ved hjelp av livsstilstiltak og/eller antihypertensiv behandling. Retningslinjene foreslår at alle med grad 2 og grad 3 hypertensjon (Tabell 1) bør tilbys medikamentell blodtrykkssenkende behandling samtidig som livsstilstiltak gjennomføres. Hos pasienter med kontorblodtrykk tilsvarende grad 1 eller grad 2 hypertensjon, uten symptomer, organskader eller nyresykdom, må blodtrykket måles to ganger innen fire uker før diagnosen hypertensjon kan stilles. Hos øvrige pasienter bør diagnosen stilles umiddelbart, og livstillstiltak samt medikamentell antihypertensiv behandling iverksettes. Retningslinjene anbefaler å senke blodtrykket til pasientene til under 130/80 mmHg hos de aller fleste. Hvis pasienten tolerer behandlingen, bør blodtrykket senkes til 120-129/70-80 mmHg hos flest mulig opptil 79 år (23).

I 2021 publiserte Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sine kliniske retningslinjer for håndtering av blodtrykk hos pasienter med kronisk nyresykdom.

Retningslinjene ble introdusert til nyreleger året før. Her anbefales det at alle pasienter med høyt blodtrykk og kronisk nyresykdom skal behandles med mål om et systolisk blodtrykk på <120 mmHg, når dette tolereres (25).

Det finnes ikke egne anbefalinger for blodtrykksbehandling hos nyredonorer. I mangel av spesifikke retningslinjer, benyttes anbefalinger for andre pasientgrupper også for personer som har gjennomgått nyredonasjon.

## **2 Formål og problemstilling**

Formålet med denne studien var å kartlegge blodtrykket og bruken av blodtrykksmedikamenter blant nyredonorer som kontrolleres ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). I den forbindelse har vi undersøkt blodtrykket til nyredonorer som følges ved nyrepoliklinikkene ved UNN Tromsø, UNN Narvik og UNN Harstad, og registrert endring i blodtrykk over en femårsperiode. Vi har også kartlagt den blodtrykkssenkende behandlingen nyredonorene har fått i observasjonsperioden.

Med bakgrunn i det sterke fokuset på blodtrykk i det nyremedisinske fagmiljøet i perioden 2016-2021, samt lanseringen av flere nye behandlingsveiledere, var vår hypotese at blodtrykkskontrollen ville være bedre i 2021 enn i 2016. Dette innebærer at vi forventet lavere gjennomsnittsbloodtrykk og færre donorer som oppfylte kriteriene for hypertensjon ved nyredonasjonskontrollen i 2021 sammenliknet med den i 2016.

### **3 Materiale og metode**

#### **3.1 Studiedesign og studiepopulasjon**

Studien er et retrospektivt kvalitetsprosjekt som inkluderer en longitudinell studie av nyredonorer som møtte ved begge undersøkelsestidspunktene. For å inkludere alle donorene som ble identifisert, ble det også utført to tverrsnittsundersøkelser: én for alle donorene som ble identifisert i 2016 ± 1 år og én for alle donorene som ble identifisert i 2021 ± 1 år.

Studiepopulasjonen ble identifisert gjennom diagnosesøk i det elektroniske pasientjournalssystemet DIPS for UNN. Utvalget inkluderte alle donorene som hadde en nyredonasjonskontroll på nyremedisinsk poliklinikk ved UNN Tromsø, UNN Harstad og UNN Narvik, enten i 2016 ± 1 år og/eller i 2021 ± 1 år. For å identifisere nyredonorene ble alle journalene til personer hvor ICD-10-diagnosekoden Z52.4 (Donasjon av nyre) ble brukt ved minst én poliklinisk konsultasjon i 2016 eller 2021 gjennomgått. Hvis en donor hadde flere kontroller innenfor de gitte tidsperiodene, ble undersøkelsen nærmest 1. juli valgt. De nyredonorene som hadde kontroller ved begge undersøkelsestidspunktene ble inkludert i en longitudinell studie for å vurdere endringer over tid.

#### **3.2 Variabler**

Informasjon om nyredonorene ble manuelt hentet ut fra journalene i DIPS. Vi innhentet følgende informasjon:

- Alder og kjønn
- Dato for donasjon
- Dato for eventuell død
- På begge tidspunktene:
  - Systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk (kontorblodtrykk)
  - Bruk av blodtrykkssenkende medikamenter og antall blodtrykksmedikamentklasser
  - Kreatinin og kreatinin-basert eGFR

- Urin albumin/kreatinin ratio (U-AKR)
- Har donoren diabetes? (Ja/nei)
- Høyde og vekt (BMI = vekt (kg)/ høyde<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>))
- HbA1c

Vi valgte å gruppere donorene i fire forskjellige kategorier basert på bruk av blodtryksmedikamenter og deres målte blodtryksverdier på kontrollen:

1. Normalt blodtrykk: Donorer som ikke brukte blodtrykksenkende medikamenter og hadde systolisk blodtrykk <140 mmHg og diastolisk blodtrykk <90 mmHg,
2. Ikke normalt blodtrykk: Donorer som ikke brukte blodtrykksenkende medikamenter og hadde systolisk blodtrykk ≥140 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg
3. Medisinert, normalt blodtrykk: Donorer som brukte blodtrykksenkende medikamenter og hadde systolisk blodtrykk <130 mmHg og diastolisk blodtrykk <80 mmHg
4. Medisinert, ikke normalt blodtrykk: Donorer som brukte blodtrykksenkende medikamenter og hadde systolisk blodtrykk ≥130 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥80 mmHg

Vi definerte diabetes som selvrappoert diabetes og/eller HbA1c ≥48 mmol/mol (6.5%).

For nyredonorer med kontroller på begge tidspunkter ble informasjonen sammenlignet mellom de to undersøkelsesårene.

Ved hver kontroll ble det registrert om det ble gjort endringer eller lagt til blodtrykksenkende medikamenter hos donorene.

### **3.3 Etikk**

Studien oppfyller ikke kriteriet «med vitenskapelig metodikk å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom» i Lov om medisinsk og helsefaglig forskning §4a, og regnes dermed ikke som helseforskning. Den er et kvalitetsprosjekt, og dermed har det ikke vært behov for vurdering ved Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) eller skriftlig samtykke fra deltakerne. Imidlertid har datahåndteringen fulgt strenge retningslinjer gitt av Personvernombudet (PVO) ved UNN. Kun studenten og veilederen har hentet opplysninger fra pasientjournalene. Dataene har vært registrert i dokumenter som oppbevares

på sikker server på UNN, i et område laget for formålet (av PVO). Dataanalyse er utført på aidentifiserte data, som også er oppbevart på et eget område på sikker server.

Deltakerne har ikke gjennomgått noen form for intervensjon. Utover datahåndteringen har det derfor ikke vært etiske betenkeligheter med studien. Derimot gir studieresultatene de ansatte ved Nyrepoliklinikken på UNN et utgangspunkt for kvalitetsforbedring, som i neste instans vil kunne komme både de inkluderte nyredonorene og andre nyredonorer til gode.

Studien har ikke medført belastning på klima og miljø.

### **3.4 Statistiske analyser**

Deskriptive analyser ble utført for å karakterisere donorene, samt klassifisere dem basert på blodtrykksverdi og bruk av blodtrykksenkende behandling. For donorene som var inkludert i den longitudinelle studien undersøkte vi om det var signifikante forskjeller i relevante variabler mellom undersøkelsestidspunktene.

Forskjeller i systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk, BMI og eGFR mellom de to undersøkelsestidspunktene ble analysert med parete t-tester. Kategoriske data som diabetes (ja/nei), bruk av blodtrykksmedisin (ja/nei), bruk av  $\geq 2$  blodtrykksmedikamentklasser (ja/nei), eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ja/nei) og den kategoriske variabelen eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og/eller U-AKR  $> 3$  mg/mmol (ja/nei) ble analysert med McNemars test. Vi brukte også McNemars test for å undersøke endringer i antall og andel donorer klassifisert i de ulike blodtrykkskategoriene mellom besøkene i 2016 til 2021, samt for å vurdere om det var en signifikant forskjell i antall donorer med målt blodtrykk  $>140/90$  mmHg mellom de to undersøkelsestidspunktene. Siden U-AKR var skjevfordelt, brukte vi Wilcoxon signed rank test for å teste forskjellene i U-AKR mellom de to måletidspunktene. Vi utførte også en multippel lineær regresjonsanalyse for å undersøke assosiasjonen mellom endringer i systolisk blodtrykk og endring i eGFR mellom de to måletidspunktene, justert for alder og eGFR ved det første besøket. Endringer i systolisk blodtrykk ble kalkulert som systolisk blodtrykk i 2021 minus systolisk blodtrykk i 2016, og endring i eGFR ble beregnet på tilsvarende måte. Vi valgte å ikke inkludere flere potensielle konfunderende variabler i modellen, ettersom studiepopulasjonen var liten og statistisk styrke dermed begrenset. Statistisk signifikante forskjeller ble definert som p-verdier  $< 0,05$ . Statistikken i studien ble utført med IBM SPSS Statistics (versjon: 29.0.2.0).

## 4 Resultater

### 4.1 Karakteristikk av studiepopulasjonen

I Figur 1 illustreres utvalget av studiepopulasjon. Blant de 76 som ble identifisert ved bruk av diagnosekoden Z52.4 innenfor vår tidsramme, ble 9 personer ekskludert fra vår studie grunnet feilbruk av diagnosekoden. Figuren viser også hvor mange av donorene som hadde en nyredonasjonskontroll både i 2016 ± 1 år og 2021 ± 1 år, samt de som kun deltok på én av nyredonasjonskontrollene.

Tabell 2 viser karakteristika hos de 46 donorene som hadde begge sine nyredonasjonskontroller innenfor vår tidsramme, altså den longitudinelle studien. I Tabell 3 vises karakteristika for alle de 67 donorene som ble identifisert, inkludert de som kun møtte til én av nyredonasjonskontrollene. Totalt var det 56 donorer som hadde en kontroll i 2016 ± 1 år og 57 donorer som hadde en nyredonorkontroll i 2021 ± 1 år. Tre av donorene som hadde kontroll i 2016 ± 1 år, døde før 2021. Disse tre pasientene var 83, 85 og 88 år ved død. Ved donasjonstidspunktet var den yngste donoren i vårt datasett 23 år og den eldste var 70 år.

### 4.2 Den longitudinelle studien - donorene med kontroll i 2016 og 2021

#### 4.2.1 Systolisk og diastolisk blodtrykk

Blant de 46 donorene i den longitudinelle studien fant vi en signifikant stigning i systolisk blodtrykk fra 122 (± 11) mmHg til 133 (± 20) mmHg, (p=0,001). Vi fant også en signifikant stigning av diastolisk blodtrykk fra 79 (± 7) mmHg til 82 (± 10) mmHg, (p =0,007) (Tabell 2). Videre observerte vi en signifikant økning i antall donorer med blodtrykk ≥140/90 mmHg, fra seks donorer (13%) i 2016 til 15 donorer (33%) i 2021, (p=0,022).

#### 4.2.2 Blodtrykkskategorier, blodtrykksbehandling og andre helseparametere

Nyredonorene som deltok ved begge undersøkelsestidspunktene (2016 ±1 år og 2021 ± 1 år) er i Figur 2 presentert i fire kategorier, basert på bruk av blodtrykksenkende behandling og målt blodtrykk. I kategorien «Normalt blodtrykk» fant vi en signifikant reduksjon fra 2016 til 2021, (p-verdi < 0,001). Vi fant ingen signifikante endringer i kategoriene «Ikke normalt blodtrykk» og «Medisinert, ikke normalt blodtrykk». Kategorien «Medisinert, normalt blodtrykk» hadde for lavt antall deltakere til at den kunne undersøkes statistisk.

Bruken av blodtrykksmedisin økte signifikant fra ni donorer behandlet med blodtrykksmedisin i 2016 til 16 donorer i 2021 ( $p=0,016$ ). Det var ingen signifikant forskjell i bruken av  $\geq 2$  blodtrykksmedisiner mellom våre to undersøkelsestidspunkter (Tabell 2).

Det ble ikke rapportert om noen endringer i blodtrykksbehandlingen hos donorene ved kontrollen i 2016. Ingen av donorene ble startet på blodtrykksenkende behandling, og ingen fikk sin blodtrykksbehandling intensivert. Ved kontrollen i 2021 ble det gjort endringer hos fem av donorene. To donorer ble startet på blodtrykksenkende behandling, og to donorer fikk sin blodtrykksbehandling intensivert. Hos én av donorene ble det gjort endringer av blodtrykksmedisineringen av andre årsaker enn utilfredsstillende blodtrykksregulering.

Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom de to undersøkelsestidspunktene i HbA1c og BMI (Tabell 2).

### **4.2.3 Nyrefunksjon**

Det var 11 manglende verdier for U-AKR i 2016 og 6 manglende verdier i 2021; dermed ble kun 31 donorer inkludert i analysen. Blant de inkluderte donorene som hadde målinger ved begge kontrollene, fant vi en signifikant økning i U-AKR, ( $p=0,012$ ) (Tabell 2).

Det var ingen signifikante forskjeller i eGFR eller andelen donorer med eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> mellom våre to undersøkelsestidspunkter, (Tabell 2).

Ved bruk av multippel lineær regresjonsanalyse fant vi ingen signifikant assosiasjon mellom endring i systolisk blodtrykk mellom de to kontrollene og fall i nyrefunksjonen i samme tidsrom, justert for alder og eGFR ved det første besøket ( $p=0,165$ ). I 2016 hadde 18 donorer U-AKR  $> 3$  mg/mmol og/eller eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. I 2021 hadde 20 donorer U-AKR  $> 3$  mg/mmol og/eller eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, ( $p=0,727$  for endring fra 2016 til 2021).

## **4.3 Tversnittstudie 2016 og tversnittstudie 2021**

Ved kontrollen i 2016  $\pm 1$  år ( $n=56$ ) var det 37 donorer i kategorien «normalt blodtrykk», fire donorer i kategorien «medisinert, normalt blodtrykk», fem donorer i kategorien «ikke normalt blodtrykk» og 10 donorer i kategorien «medisinert, ikke normalt blodtrykk». Det var ved kontrollen i 2016 16 donorer med U-AKR  $> 3$  mg/mmol og/eller eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, med 12 manglende verdier for U-AKR.



Ved kontrollen i 2021  $\pm$  1 år (n=57) var det 30 donorer i kategorien «normalt blodtrykk», fire donorer i kategorien «medisinert, normalt blodtrykk», 11 donorer i kategorien «ikke normalt blodtrykk» og 12 donorer i kategorien «medisinert, ikke normalt blodtrykk». Det var ved kontrollen i 2016 21 donorer med U-AKR  $>$  3 mg/mmol og/eller eGFR  $<$ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, med åtte manglende verdier for U-AKR.

## 5 Diskusjon

I vår studie var formålet å kartlegge blodtrykket og blodtrykksbehandlingen blant nyredonorer som ble kontrollert ved UNN Tromsø, UNN Harstad og UNN Narvik 2016  $\pm$  1 år og 2021  $\pm$  1 år. Vi fant en signifikant økning i andel donorer behandlet med blodtrykksenkende medikamenter. Likevel fant vi en signifikant økning i systolisk blodtrykk på ca. 11 mmHg og diastolisk blodtrykk på ca. 3 mmHg over en undersøkelsesperiode på ca. 5 år. Vi kategoriserte donorene basert på bruk av blodtrykksmedisin og målt blodtrykk, og fant en signifikant reduksjon i andelen donorer i kategorien «normalt blodtrykk». Det var også signifikant flere som hadde blodtrykk  $\geq$ 140/90 mmHg i 2021 enn i 2016. Gjennomsnittlig eGFR falt ikke i løpet av studien, og det var heller ingen signifikant assosiasjon mellom endring i systolisk blodtrykk mellom de to kontrollene og fall i nyrefunksjonen i samme periode, justert for alder og eGFR ved den første kontrollen. Vi fant ingen store avvik mellom tverrsnittstudiene og den longitudinelle studien, og resten av diskusjonsdelen vil fokusere på den longitudinelle studien.

### 5.1 Blodtrykksendringer og utvikling av hypertensjon hos nyredonorer

Det er kjent fra tidligere studier at systolisk blodtrykk øker relativt lineært med alderen, mens diastolisk blodtrykk øker til man er ca. 50-60 år før det faller (26). Hvor mye blodtrykket øker, avhenger av mange faktorer, inkludert sosioøkonomiske forhold, komorbiditet, vekt og genetik. I noen studier som har sett på aldersrelatert blodtrykksøkning, har det blitt observert en systolisk blodtrykksøkning på omkring 0,5-1 mmHg hvert år hos den generelle befolkningen fra 30-40-årsalderen (26, 27). Bruker vi disse målene som utgangspunkt, er økningen vi fant relativt stor i forhold til den forventede økningen som forekommer med alderen.

Hvordan blodtrykket til nyredonorene utvikler seg på kort og lang sikt har blitt utforsket i en rekke tidligere studier. De kortsiktige blodtrykksendringene hos donorer etter donasjon ble undersøkt i en nyere studie utført av Price et al. Her ble en gruppe donorer undersøkt med

både ambulatorisk 24-timers blodtrykk og kontorblodtrykk både i forkant av nyredonasjon og 12 måneder etter donasjon. Blodtrykksverdiene ble sammenlignet med en kontrollgruppe som oppfylte kriteriene for donasjon. Studien fant ingen signifikante forskjeller i det ambulatoriske blodtrykket 12 måneder etter donasjon hos nyredonorene sammenlignet med kontrollgruppen (28). I en annen prospektiv kohortstudie utført i Sør-Korea undersøkte de også systolisk og diastolisk blodtrykk før donasjon og i løpet av det første året etter donasjon. Denne studien fant imidlertid en signifikant reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk i løpet av oppfølgingsperioden (29).

Disse studiene antyder at blodtrykket til donorene ikke øker signifikant det første året etter donasjon, men de gir begrenset informasjon om langsiktige blodtrykksendringer hos donorene. Funnene er imidlertid viktige fordi de kan indikere når i post-donasjonsforløpet donorene potensielt kan få en høyere økning i blodtrykksverdier enn det som er forventet. Studien vår inkluderer ingen data om blodtrykket til donorene fra baseline før donasjon eller i løpet av det første året etter donasjon, så vi har ikke grunnlag for å si noe om den kortsiktige (<12 mnd) blodtrykksøkningen i vår studie.

Studier som tar for seg blodtrykksendringene til donorene på lengre sikt viser ulike resultater. I meta-analysen utført av Boudville et al. ble det antydnet at donorene hadde en blodtrykksøkning i løpet av 5-10 år etter donasjon som var 5 mmHg høyere enn blodtrykksøkningen som forekommer ved normal aldring. Disse funnene er basert på fem studier med kontrollgrupper og minst 5 års oppfølgingstid etter donasjon, publisert i perioden 1986-1998 (18). Den norske kohortstudien av Haugen et al. konkluderer også med at donorene hadde en høyere årlig systolisk blodtrykksstigning sammenlignet med en kontrollgruppe med samme helsekriterier som donorgruppen ved baseline. Studien inkluderte 1029 donorer og 16084 kontroller, og blodtrykket ble målt både ved baseline og under oppfølgingen. Median oppfølgingstid var 11 år (17). Resultatene fra vår studie ser ut til å være i overensstemmelse med disse publikasjonene.

En meta-analyse publisert i 2018, som undersøkte helserisikoen hos nyredonorer, viste imidlertid resultater som avviker fra de to tidligere nevnte studiene. Meta-analysen inkluderte 17 studier med informasjon om blodtrykk, med en gjennomsnittlig oppfølgingstid som varierte fra ett til 24 år. Studiene brukt i denne meta-analysen ble publisert fra 2009 til 2016. Primæranalysen, som inkluderte seks studier med kontrollgrupper, viste en signifikant økning

i diastolisk blodtrykk hos donorene sammenlignet med kontrollgruppene. Det ble imidlertid ikke funnet noen signifikante endringer i systolisk blodtrykk (30).

Denne meta-analysen brukte nyere studier enn meta-analysen utført av Boudville et al. En mulig forklaring på at de ikke fant noen signifikant økning i systolisk blodtrykk kan være at blodtrykksbehandlingen har blitt bedre med årene, ettersom det de siste årene har vært økt fokus på tilstrekkelig blodtrykkskontroll hos donorer. Dette var vår teori da vi valgte å undersøke våre donorer både i 2016 og 2021. To nylig utførte prospektive studier fant heller ingen signifikante endringer i blodtrykket til donorene sammenlignet med en kontrollgruppe (31, 32). I disse studiene ble donorene fulgt opp over en periode på henholdsvis 9 år og 7,3 år. Begge studiene inkluderte kontrollgrupper som oppfylte de samme helsekriteriene som donorene ved tidspunktet for donasjon.

Det er utfordrende å sammenligne våre signifikante blodtrykksendringer direkte med de som er rapportert i studiene som er undersøkt i meta-analysene, delvis på grunn av mangelen på en kontrollgruppe i vår studie. Det er også viktig å bemerke at det var gjennomsnittlig 11 år mellom donasjon og den første kontrollen vi registrerte blodtryksverdiene fra. I de fleste av studiene undersøkt i meta-analysene blir donorene fulgt opp fra baseline ved donasjon. I vår studie har vi ingen data fra før donasjonen og de 11 årene i forkant av kontrollen i 2016. Dette betyr at vi ikke har grunnlag for å konkludere om blodtrykksøkningen har vært jevn gjennom årene etter donasjon, eller om den har hatt en brattere økning mellom våre to undersøkelsestidspunkter i 2016 og 2021. Imidlertid var sammenligning med normal blodtrykksutvikling ingen målsetning i vår studie.

Hvorvidt nyredonorer har økt risiko for hypertensjon er også et omdiskutert tema. I den tidligere nevnte studien til Haugen et al. konkluderte de med at nyredonorer hadde 25% økt risiko for å utvikle hypertensjon sammenlignet med en frisk kontroll gruppe. Dette funnet støttes av en studie publisert av Holscher et al. Studien sammenlignet 1295 nyredonorer med 8233 friske kontroller over en periode på 6 år. Utviklingen av hypertensjon ble undersøkt ved bruk av spørreskjema til donorene og kontrollene. Studien konkluderte med at donorgruppen hadde 19% økt risiko for å utvikle hypertensjon (33). En del andre studier utført på helserisikoene til nyredonorer konkluderer imidlertid med at de ikke har økt risiko for hypertensjon (30-32).

I vår studie har vi ikke grunnlag for å si at det er økt insidens av hypertensjon for donorene siden vi mangler en kontrollgruppe. Vi fant imidlertid en signifikant reduksjon i kategorien «normalt blodtrykk» mellom våre to undersøkelsestidspunkter. Det vil si at flere av donorene brukte blodtrykksmedikamenter eller hadde et blodtrykk på  $>140/90$  mmHg på kontrollen i 2021 sammenlignet med kontrollen i 2016; altså var det i vår studie flere av donorene som utviklet hypertensjon i observasjonsperioden.

## **5.2 Blodtrykksbehandling og blodtrykkskontroll**

I vår studie valgte vi å operere med to forskjellige terskelverdier for blodtrykk. Den ene terskelverdien var for donorer under blodtrykksbehandling, og den andre for donorer uten pågående blodtrykksbehandling. Det finnes ingen spesifikke retningslinjer for blodtrykksregulering hos nyredonorer i Norge. Ifølge norske retningslinjer anbefales medikamentell behandling for å senke blodtrykket til  $<140/90$  mmHg hos alle med behandlingstrengende hypertensjon (22). Derimot anbefaler ESH sine retningslinjer at blodtrykket senkes til  $120-129/70-80$  mmHg hos de fleste personer med hypertensjon, dersom behandlingen tolereres (24). Ved bruk av de norske retningslinjene fant vi en signifikant økning i antall donorer med blodtrykk på  $>140/90$  mmHg i vår longitudinelle studie, fra 6 (13%) i 2016 til 15 (33%) donorer i 2021.

I en longitudinell oppfølgingsstudie ved universitetet i Minnesota ble 3700 donorer fulgt opp over en gjennomsnittlig periode på 16,6 år. I løpet av oppfølgingsperioden utviklet 30% av donorene hypertensjon. Her ble hypertensjon definert av om donorene brukte blodtrykksmedikamenter eller ikke. I studien var det ved den siste oppfølgingen 73.4% av de hypertensive donorene som hadde et blodtrykk på  $<140/90$  mmHg (34). I vår longitudinelle studie hadde vi lignende resultater om vi bruker den siste oppfølgingskontrollen til sammenligning. Her er det viktig å påpeke at vår studie identifiserte alle donorene med blodtrykk på  $\geq 140/90$  mmHg, ikke kun de som stod på blodtrykkssenkende behandling.

Til tross for en signifikant økning av donorer med blodtrykk  $>140/90$  mmHg fra 2016 til 2021 og en signifikant økning av systolisk og diastolisk blodtrykk blant donorene, ble det kun gjort endring på blodtrykksmedisineringen hos fem donorer ved kontrollen i 2021. Mangelen på ytterligere intensivering av blodtrykksbehandlingen kan ha flere årsaker.

En av årsakene kan være avtalene mellom lege og donor. I journalene ble det i flere tilfeller registret at nyrelegen anbefalte oppfølging hos fastlegen for blodtrykksmåling noen uker etter

den polikliniske nyredonasjonskontrollen. Vi mangler data som kan bekrefte at disse oppfølgingene hos fastlegen ble gjennomført eller at behandling ble iverksatt ved fortsatt utilfredsstillende blodtrykk. Et kjent begrep som beskriver manglende intensivering eller justering av behandling til tross for at behandlingsmålene ikke er oppnådd, er «therapeutic inertia».

I en nederlandsk studie ble 66409 pasienter med hypertensjon fulgt opp av primærhelsetjenesten. Blant de 10% av denne hypertensive populasjonen som hadde ukontrollert blodtrykk, ble det hos hele 87% unnlatt å iverksette endring i behandlingen; disse pasientene var altså utsatt for «therapeutic inertia». Som årsaker oppga allmennlegene oftest at blodtrykksmålingen ikke var representativ, at man ville vente på neste måling og at man først ville avvente resultatet av livsstilsendringer (35). Det er sannsynlig at tilsvarende vurderinger gjøres for nyredonorer, og at dette også har vært tilfelle i vår studie. Imidlertid kan det argumenteres for at nyreleger bør ha en lavere terskel for å starte behandling og benytte en mer aggressiv tilnærming for å sikre effektiv blodtrykkskontroll hos nyredonorer. Spesielt siden noen studier peker på at donorer kan ha økt risiko for hypertensjon og blodtrykksøkning på sikt, noe som igjen øker risikoen for kardiovaskulære sykdommer og død (14, 36).

Et annet velkjent problem med kontorblodtrykk er såkalt hvit frakk-hypertensjon. Dette fenomenet innebærer at personer med normalt blodtrykk får høyere blodtrykk når det måles på et legekontor som følge av blant annet stress. Det antas at omtrent 30-40 % av pasientene med forhøyet kontorblodtrykk har hvit frakk-hypertensjon (23). Dette kan bidra til å forklare at flere av legene ved nyredonasjonskontrollene ønsker at pasientene skal få kontrollert sitt blodtrykk etter kontrollen, før eventuell oppstart med blodtrykksenkende behandling. Den beste måten å kartlegge hvit frakk-hypertensjon på, er å måle 24-timers ambulatorisk blodtrykk (23, 37).

### **5.3 Nyrefunksjon**

I vår studie fant vi ingen assosiasjon mellom økning i systolisk blodtrykk og økning av eGFR, justert for alder og eGFR ved den første kontrollen. Dette funnet må tolkes med forsiktighet på grunn av liten studiepopulasjon og kort oppfølgingstid, noe som medfører lav statistisk styrke.

I etterkant av en nefrektomi vil donorene naturligvis ha et redusert antall nefroner, noe som igjen vil føre til redusert GFR. I vår longitudinelle studie fant vi at 20 donorer (36%) ved kontroll 1 og 19 donorer (33%) ved kontroll 2 hadde eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, noe som per definisjon regnes som kronisk nyresykdom (38). I tillegg var det 9 donorer ved kontroll 1 og 11 donorer ved kontroll 2, som hadde U-AKR  $>3$  mg/mmol, hvilket også inngår i definisjonen av kronisk nyresykdom.

Selv om norske retningslinjer ikke spesifiserer blodtrykksmål for pasienter med kronisk nyresykdom, kan det argumenteres for at disse pasientene vil ha nytte av lavere blodtrykksmål og en lavere terskel for oppstart av blodtrykksenkende behandling enn den generelle befolkningen. Som nevnt ble KDIGO sine anbefalinger presentert for nefrologer i 2020, noe som var en av grunnene til at vi forventet bedre blodtrykkskontroll i 2021 sammenlignet med 2016, siden en del av donorene går under definisjonen av kronisk nyresykdom (4, 25). En av begrunnelsene for at nyredonorer skal ha livslang oppfølging hos nefrolog er nettopp at man forventer tydelig fokus på kardiovaskulære og renale risikofaktorer, først og fremst blodtrykk.

Til tross for at en del av donorene hadde eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, fant vi ingen signifikante endringer av eGFR mellom våre to undersøkelsestidspunkter. I tidligere studier er det også blitt observert at eGFR holdes stabil hos donorene over tid, og i noen tilfeller har man til og med sett en økning i eGFR (31-33, 39). Imidlertid er det i to nyere studier funnet økt risiko for ESKD blant donorene sammenlignet med en kontrollgruppe med samme helsekriterier som donorene (1, 8). Økt risiko for ESKD er også rapportert i den tidligere nevnte meta-analysen (30). Selv om vår studie og andre studier har vist at eGFR ikke synker hos donorene over noen år, gjør funnet av økt risiko for ESKD i noen studier eGFR til en viktig parameter å overvåke hos donorene. Det er imidlertid viktig å påpeke at selv om den relative risikoen for at donorene utvikler ESKD trolig er forhøyet, er den absolutte risikoen lav.

## **5.4 Styrker og svakheter ved studien**

Det finnes flere begrensninger ved vår studie. En åpenbar begrensning var den lille studiepopulasjonen. Ved å analysere en studiepopulasjon på 67 donorer må man ta høyde for at resultatene kan være forbundet med usikkerhet. Analysene av endringer må derfor tolkes med en viss varsomhet. Den begrensede studiepopulasjonen medførte at vi ikke kunne utføre analyser for å sammenligne nyrefunksjonen mellom de fire blodtrykksgruppene vi lagde for hver kontroll. Det var heller ikke meningsfylt å sammenligne blodtrykkskontrollen hos donorene som oppfylte definisjonen av kronisk nyresykdom med de som ikke gjorde det. At

alle individene er fra ett og samme helseforetak, bidrar også til at resultatene ikke nødvendigvis er generaliserbare til andre nyredonorer utenfor Helse Nord. I tillegg er studien vår retrospektiv og mangler en passende kontrollgruppe for å sammenligne blodtryksutviklingen. Dette gjør det vanskeligere å trekke endelige konklusjoner om at blodtrykksøkningen er spesifikk for nyredonorer. Målsettingen var likevel primært å undersøke blodtrykket og blodtryksbehandlingen i den aktuelle kohorten.

En annen begrensning ved studien som er verdt å nevne, dreier seg om selve blodtrykksmålingen. Kontorblodtrykk kan være en unøyaktig målemetode av det reelle blodtrykket til donoren, da det er flere faktorer som kan påvirke målingen. Det er heller ingen garanti for at blodtrykksmålingene er blitt utført ved bruk av samme metode, da forskjellige leger og sykepleiere har utført målingene. På den annen side er det kontorblodtrykksmålinger som er benyttet i de fleste store blodtrykksstudier, og som derfor er utgangspunktet i norske og europeiske behandlingsanbefalinger.

Styrkene ved studien er at all datainnsamlingen er utført av én person, noe som reduserer risikoen for informasjonsbias. Ved å gjennomgå antall medisiner og bekrefte at de faktisk er i bruk under kontrollene, øker sannsynligheten for at data om blodtryksbehandling er korrekte. Imidlertid er dataene ikke sjekket opp mot reseptregisteret, så vi vet ikke om medikamentene faktisk er forskrevet av legen som anført i journalen og deretter hentet ut av donorene. Vi har heller ingen sikre data på om medikamentene er blitt brukt slik de skal. En annen styrke ved studien er at blodtrykksmålingene ble utført av helsepersonell på poliklinikk, noe som reflekterer den reelle kliniske hverdagen. Hverken donor eller helsepersonell har vært påvirket av en studiesituasjon.

## **5.5 Implikasjoner**

Gjennom vår studie fant vi resultater som antyder at mange av nyredonorene som ble kontrollert ved nyremedisinspoliklinikk UNN Tromsø, UNN Narvik og UNN Harstad, ikke var tilstrekkelig behandlet i henhold til blodtrykksmålene i norske og europeiske retningslinjer, og de hadde økt blodtrykk i 2021 sammenlignet med 2016. Resultatene i vår studie tyder på at legene ved de undersøkte poliklinikkene bør vurdere en mer aggressiv tilnærming til blodtrykkskontroll for å sikre bedre helseoppfølging av donorene. Det kan på sikt også være en fordel at nyredonorer får egne unike retningslinjer for hvordan man skal forholde seg til deres blodtrykk og når man bør starte/intensivere blodtryksbehandlingen. Det er viktig med godt samarbeid mellom primær- og spesialisthelsetjenesten for å kunne

identifisere og behandle hypertensjon hos donorene så tidlig som mulig. Dette kan bidra til å forebygge kardiovaskulære hendelser og død blant donorene. Videre er det viktig med enighet innad i det nyremedisinske fagmiljøet.

En bevisstgjøring av viktigheten av god blodtrykkskontroll ved nyrepoliklinikkene i UNN, etterfulgt av en ny kartlegging av blodtrykkskontrollen blant nyredonorer om noen få år, bør vurderes.

Det er rimelig å anta at «therapeutic inertia» hos behandlende lege har bidratt til suboptimal blodtrykkskontroll i studien. Mangelen på ytterligere intensivering av blodtrykksbehandlingen hos donorene kan også indikere et behov for å benytte andre metoder for blodtrykksmåling med høyere pålitelighet. Et alternativ er å tilby donorene 24-timers blodtrykksmåling i forkant av nyredonasjonskontrollene. Studier har vist at 24-timers blodtrykksmåling er mer pålitelig enn kontorblodtrykk, og dette kan senke terskelen for den behandlende legen til å intensivere eller starte blodtrykksbehandling hos donorene (37).

## **6 Konklusjon**

Basert på funnene i vår studie kan vi konkludere med at det ikke var en forbedring i blodtrykkskontrollen blant nyredonorene ved UNN Tromsø, UNN Harstad og UNN Narvik ved nyredonasjonskontrollen i 2021 sammenlignet med kontrollen i 2016. Selv om bruken av blodtrykksmedikamenter økte, observerte vi samtidig en økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk. Andelen donorer med blodtrykk på  $\geq 140/90$  mmHg økte også fra 2016 til 2021. Til tross for den dårligere blodtrykkskontrollen i 2021, ble blodtrykksbehandlingen kun initiert eller endret hos fem donorer. For å sikre at denne pasientgruppens blodtrykk blir godt nok ivarettatt, kan det være behov for egne behandlingsretningslinjer hos donorene samt mer pålitelige metoder for blodtrykksmåling. Våre resultater indikerer at det er behov for en mer aggressiv tilnærming til blodtrykksbehandling ved de undersøkte poliklinikkene.



## Referanseliste

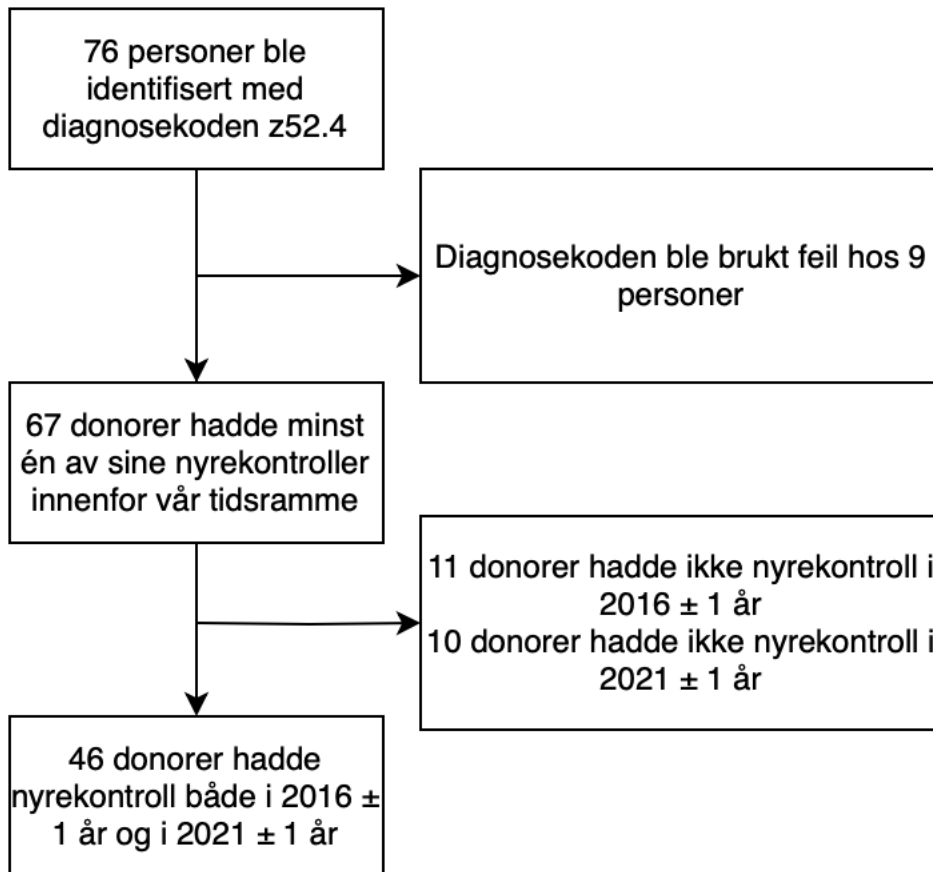
1. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86(1):162-7.
2. ANNUAL REPORT 2022 The Norwegian Renal Registry. Tilgjengelig fra [https://nephro.no/nnr/AARSRAPPORT\\_NNR\\_2022.pdf](https://nephro.no/nnr/AARSRAPPORT_NNR_2022.pdf).
3. PROTOKOLL NYRETRANSPLANTASJON (2023). Norsk nyremedisinsk forening. Tilgjengelig fra [http://www.nephro.no/veileder/protokoll2023/2023\\_Nyretx\\_protokoll\\_med\\_vedlegg.pdf](http://www.nephro.no/veileder/protokoll2023/2023_Nyretx_protokoll_med_vedlegg.pdf).
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
5. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360(5):459-69.
6. Wafa EW, Refaie AF, Abbas TM, Fouda MA, Sheashaa HA, Mostafa A, et al. End-stage renal disease among living-kidney donors: single-center experience. *Exp Clin Transplant.* 2011;9(1):14-9.
7. Cherikh WS, Young CJ, Kramer BF, Taranto SE, Randall HB, Fan PY. Ethnic and gender related differences in the risk of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1650-5.
8. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *Jama.* 2014;311(6):579-86.
9. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
10. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation.* 1997;64(7):976-8.
11. Bellos I, Pergialiotis V. Risk of pregnancy complications in living kidney donors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;270:35-41.
12. Reisaeter AV, Røislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant.* 2009;9(4):820-4.
13. Pippias M, Skinner L, Noordzij M, Reisaeter AV, Abramowicz D, Stel VS, et al. Pregnancy after living kidney donation, a systematic review of the available evidence, and a review of the current guidance. *Am J Transplant.* 2022;22(10):2360-80.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
15. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1803-5.
16. Correia AL, Guedes Marques M, Leal R, Rodrigues L, Santos L, Romãozinho C, et al. Long-Term Complications After Nephrectomy for Living Donor Transplant. *Transplant Proc.* 2022;54(5):1224-7.
17. Haugen AJ, Hallan S, Langberg NE, Dahle DO, Pihlstrøm H, Birkeland KI, et al. Increased long-term risk for hypertension in kidney donors - a retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2020;33(5):536-43.
18. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):185-96.

19. Lentine KL, Holscher CM, Naik AS, Lam NN, Segev DL, Garg AX, et al. Postdonation eGFR and New-Onset Antihypertensive Medication Use After Living Kidney Donation. *Transplantation Direct*. 2019;5(8).
20. Helsedirektoratet (2017). Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 05. mars 2018). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>.
21. Langeland EA, Pisani SER, Kalager M, Bretthauer M, Helsing LM. Følger Helsedirektoratets retningslinjer internasjonale standarder for troverdighet? *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2023.
22. Helsedirektoratet (2019). Legemiddelbehandling av høyt blodtrykk. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 05. mars 2018). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/legemidler-ved-primaerforebygging-av-hjerte-og-karsykdom/legemiddelbehandling-av-hoyt-blodtrykk>.
23. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
25. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3s):S1-s87.
26. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *The Framingham Heart Study*. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
27. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama*. 2003;289(18):2363-9.
28. Price AM, Greenhall GHB, Moody WE, Steeds RP, Mark PB, Edwards NC, et al. Changes in Blood Pressure and Arterial Hemodynamics following Living Kidney Donation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(9):1330.
29. Park JS, Yoon MG, Na JC, Lee HH, Yoon YE, Huh KH, et al. Investigation of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure in Living Kidney Donors After Donor Nephrectomy. *Transplant Proc*. 2019;51(8):2533-8.
30. O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):276-84.
31. Kasiske BL, Anderson-Haag TL, Duprez DA, Kalil RS, Kimmel PL, Pesavento TE, et al. A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years. *Kidney Int*. 2020;98(1):168-75.
32. Garg AX, Arnold JB, Cuerden MS, Dipchand C, Feldman LS, Gill JS, et al. Hypertension and Kidney Function After Living Kidney Donation. *Jama*. 2024.
33. Holscher CM, Haugen CE, Jackson KR, Garonzik Wang JM, Waldram MM, Bae S, et al. Self-Reported Incident Hypertension and Long-Term Kidney Function in Living Kidney Donors Compared with Healthy Nondonors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(10):1493-9.

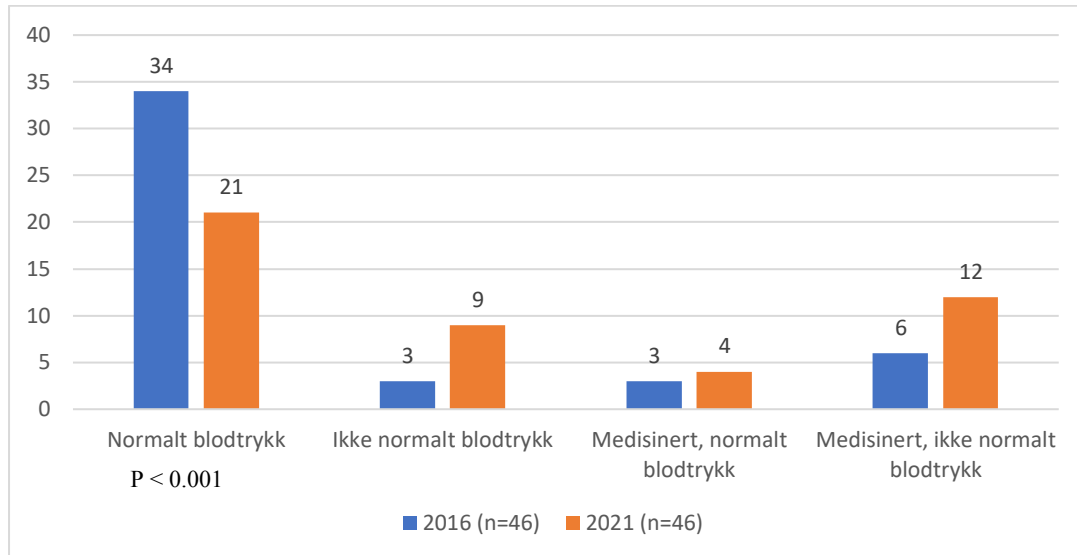
34. Sanchez OA, Ferrara LK, Rein S, Berglund D, Matas AJ, Ibrahim HN. Hypertension after kidney donation: Incidence, predictors, and correlates. *Am J Transplant*. 2018;18(10):2534-43.
35. Ali DH, Kiliç B, Hart HE, Bots ML, Biermans MCJ, Spiering W, et al. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2021;39(6):1238-45.
36. McCarron P, Smith GD, Okasha M, McEwen J. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet*. 2000;355(9213):1430-1.
37. Huang QF, Yang WY, Asayama K, Zhang ZY, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):254-64.
38. Hartmann A, Holdaas H, Os I, Hunderi OH, Hallan S, Widerøe TE, et al. Stadielinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2006;126(9).
39. Lam NN, Lloyd A, Lentine KL, Quinn RR, Ravani P, Hemmelgarn BR, et al. Changes in kidney function follow living donor nephrectomy. *Kidney Int*. 2020;98(1):176-86.
40. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49.

## Figurer

Figur 1: Utvalg av studiegruppen



**Figur 2: Blodtrykkskategorier blant nyredonorene i den longitudinelle delen av studien (2016 ± 1 år og 2021 ± 1 år)**



Donorene er kategorisert etter følgende kriterier:

1. Normalt blodtrykk: Donorer som ikke bruker blodtrykksenkende legemidler og har systolisk blodtrykk  $<140$  mmHg og diastolisk blodtrykk  $<90$  mmHg,
2. Ikke normalt blodtrykk: Donorer som ikke bruker blodtrykksenkende legemidler og har systolisk blodtrykk  $\geq 140$  mmHg og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 90$  mmHg
3. Medisinert, normalt blodtrykk: Donorer som bruker blodtrykksenkende legemidler og har systolisk blodtrykk  $<130$  mmHg og diastolisk blodtrykk  $<80$  mmHg
4. Medisinert, ikke normalt blodtrykk: Donorer som bruker blodtrykksenkende legemidler og har systolisk blodtrykk  $\geq 130$  mmHg og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 80$  mmHg

## Tabeller

Tabell 1: ESH sine retningslinjer for definisjonen av hypertensjon

Kategorier	Systolisk (mmHg)		Diastolisk (mmHg)
Optimal	<120	og	<80
Normal	120-129	og	80-84
Høy-normal	130-139	og/eller	85-89
Grad 1 hypertensjon	140-159	og/eller	90-99
Grad 2 hypertensjon	160-179	og/eller	100-109
Grad 3 hypertensjon	≥180	og/eller	≥110
Isolert systolisk hypertensjon	≥140	og	<90
Isolert diastolisk hypertensjon	<140	og	≥90

Tabell hentet fra: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (3).

**Tabell 2: Karakteristikk for nyredonorene som møtte ved begge undersøkelsestidspunktene (2016 ± 1 år og 2021 ± 1 år)**

Karakteristikk	n=46	n=46	P - verdi
	2016 ± 1 år	2021 ± 1 år	
Alder ved donasjon, år	45 ± 12		
Alder ved kontroll, år	56 ± 13	61 ± 13	
Systolisk blodtrykk, mmHg	122 ± 11	133 ± 20	0,001
Diastolisk blodtrykk, mmHg	79 ± 7	82 ± 10	0,007
HbA1c, mmol/mol	38 ± 4	38 ± 6	0,802
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 4	27 ± 6	0,876
Diabetes, n (%)	2 (4%)	3 (7%)	N/A
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	66 ± 14	67 ± 15	0,408
eGFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	15 (33%)	13 (28%)	0,687
Albumin/kreatinin ratio, mg/mmol*	1 (1,1)	1 (1,4)	0,012
Bruker blodtrykksmedisin, n (%)	9 (20%)	16 (35%)	0,016
Bruker ≥2 blodtrykksmedikamentklasser, n (%)	5 (11%)	7 (15%)	0,500

Verdiene er angitt som gjennomsnitt (standardavvik, SD), median (interkvartilbredde) eller antall (%).

Beregning av eGFR er utført ved hjelp av den kreatinin-baserte CKD-epi-likningen fra 2009 (40).

N/A: statistisk test ikke gjennomførbar grunnet lavt antall.

\*Albumin-kreatinin ratio manglet hos 11 donorer i 2016 og 6 donorer i 2021. Statistisk test inkluderer de 31 individene med albumin-kreatinin ratio ved begge besøkene.

**Tabell 3: Karakteristikk for nyredonorene ved tversnittundersøkelsene i 2016 og 2021**

<b>Karakteristikk</b>	Tversnittstudie 2016 (n=56)	Tversnittstudie 2021 (n=57)
Alder ved kontroll, år	56 ± 15	59 ± 13
Alder ved donasjon, år	45 ± 12	45 ± 12
Systolisk blodtrykk, mmHg	123 ± 13	132 ± 19
Diastolisk blodtrykk, mmHg	79 ± 8	82 ± 9
Kjønn, m/k (%)	23/33 (41/59)	21/36 (37/63)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 4	27 ± 6
Diabetes, n (%)	4 (7)	3(5)
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	65 ± 14	66 ± 15
eGFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	20 (36%)	19 (33%)
Albumin/kreatinin ratio, mg/mmol	1 (1,1)	1 (1,1)
Bruker blodtrykksmedisin, n (%)	14 (25%)	18 (32%)
Bruker ≥2 blodtrykksmedikamentklasser, n (%)	5 (9%)	9 (16%)