
Njurtransplantationer i Finland – sett i ett femtioårigt perspektiv

BJÖRN EKLUND OCH MARKO LEMPINEN

Den första lyckade behandlingen av kronisk njursvikt med transplantation av njure mellan två människor utfördes av kirurgen J Murray i Boston, USA, 1954. Transplantationen gjordes mellan två enäggstvillingar, och därför behövdes ingen immunsuppressiv behandling. Murray belönades med Nobelpriset 1990.

Hemodialysbehandling av patienter med akut njursvikt påbörjades i Finland 1961 på njuravdelningen vid HUCS IV medicinska klinik. Avdelningen var då inhyrd på Maria sjukhus, och behandlingen av den första patienten med kronisk njursvikt inleddes 1964. Därför var det naturligt att IV medicinska kliniken njuravdelning under ledning av Börje Kuhlback också tjänade som bas när man började transplantera njurar i Finland. Banbrytare på detta område var Björn Lindström som förkovrat sig i kärkirurgi på University of Illinois, Chicago. Den första njurtransplantationen i Finland utfördes under Lindströms ledning på Maria sjukhus den 18 december 1964 (Bild 1). Patienten var en ung brandsoldat vars mor erbjudit sig som donator. Bestämning av blodgrupp var den enda form av vävnadstypning som förekom. Patienten fick en svår avstöttningsreaktion efter några dagar och avled sjutton dagar senare. Vid obduktionen fann man en avstött njure och som omedelbar dödsorsak en septisk myokardit utgående från den perkutana Scribnershunten. Samma år hade även transplantationsverksamheten i Sverige och Danmark inletts. I Norge hade man redan gjort den första njurtransplantationen 1956 och ytterligare fyra åren 1960–1962, alla med nedslående resultat.

SKRIBENTERNA

Björn Eklund är docent i kirurgi och specialläkare i kirurgi och urologi. Han har arbetat som avdelningsläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi.

Marko Lempinen är docent i gastroenterologisk kirurgi. Han arbetar som tf avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi och ansvarar för njur- och pankreastransplantationsverksamheten.

Njurtransplantationer i Finland

Den första njurtransplantationen med lyckat resultat i Finland gjordes 1966. Denna gång med fadern som donator och patienten levde 21 år. De fyra första transplantationerna utfördes på Maria sjukhus och verksamheten flyttade med Lindström till Kirurgiska sjukhuset 1967. Transplantation nummer fem gjordes samma år på en 11-årig flicka med modern som donator och patienten levde i 41 år. Den första registrerade transplantationen med njure från en avliden donator utfördes i januari 1968. Den unge mannen levde i 19 år.

Då HUCS IV medicinska klinik flyttade från Maria sjukhus till Unionsgatan 38 i oktober 1966 upprättades en särskild dialysavdelning i anslutning till njuravdelningen. Där gjordes förberedelserna inför transplantationerna, och avdelningen skötte också uppföljningen. Operationerna utfördes på Kirurgiska sjukhuset. Då verksamhetens volym tilltog under senare hälften av 1970-talet med oförändrade personalresurser tjänades vardera kliniken prestationsförmåga. Situationen blev ohållbar då operationerna utfördes av ett flertal kirurger och den enskilde kirurgen inte hade ett tillräckligt antal operationer för att uppnå behövlig färdighet. En ytterligare nackdel var att IV medicinska kliniken och Kirurgiska sjukhuset var belägna långt ifrån varandra. Transporten från Kaserngatan 12 till Unionsgatan 38 längs de kullerstensbelagda gatorna kunde vara en påfrestande upplevelse för de nyopererade patienterna. En liten avdelning med tio bäddar, avdelning 5, på Kirurgen utrustades för behandling av transplantationspatienter 1979. Samma år presenterade den s.k. Vasama-arbetsgruppen ett förslag till organisation av transplantationsverksamheten av njurar i Finland. Gruppens förslag förverkligades och två år senare, 1981, kunde en nyrenoverad avdelning, avdelning 9

på Kirurgiska sjukhuset, med 18 bäddar, stå till de transplanterade patienternas förfogande. Året därpå inrättades transplantationsexpeditionen med fyra anställda transplantationskoordinatorer med specialsjukskötartutbildning och en kanslist med uppgift att hantera logistiken kring verksamheten och att handha väntelistan före transplantationen och uppföljningsregistret. Den här organisationsmodellen har visat sig vara välfungerande och är så gott som oförändrad fortfarande trettio år senare. Fysiskt flyttade expeditionen till Mejlansområdet 2011 och året därpå följde njurtransplantationsavdelningen efter från Kirurgiska sjukhuset till provisoriska utrymmen i öronklinikens byggnad i Mejlansområdet.

Orsaker till kronisk njursvikt

Njurtransplantation eller kronisk dialys är de enda tillgängliga behandlingsformerna vid kronisk irreversibel njursvikt, dvs. terminal uremi. Incidensen av terminal uremi har uppskattats till 100 nya fall per 1 miljon invånare. Av dessa kan en transplantation komma i fråga i ca 40 procent av fallen. Patientens bakomliggande sjukdom är av stor betydelse för utredning och bedömning av den operativa risken inför transplantation. Man kan inte ange någon bestämd åldersgräns, men kontraindicerande komorbiditeter, allmän ålderssvaghet, svår kardiovaskulär sjukdom, cancer och obehandlade infektionshärdar ökar med stigande ålder och är kontraindikationer för transplantation.

Under den första tioårsperioden sattes enbart patienter med primär njursjukdom, dvs. glomerulonefrit, tubulointerstiell nefrit och cystinuresjukdom, på väntelistan för transplantation och åldersfördelningen var 9–60 år.

Den första patienten med diabetesnefropati transplanterades 1974 och därefter erbjöds även patienter med andra systemsjukdomar, t.ex. amyloidos, LED och vaskuliter transplantation. Idag är diabetesnefropati den vanligaste orsaken till dialysbehandling och transplantation av njure.

Transplantation av njure på barn under skolåldern påbörjades 1986 på HUCS barnklinik. Införandet av kontinuerlig peritonealdialys (CAPD) möjliggjorde behandling av spädbarn med kongenital nefros av finsk typ, nefrinbristsjukdom, tills de uppnådde en vikt kring tio kilo, som anses vara en förutsättning för transplantation av en vuxen njure till ett litet barn. De vanligaste orsakerna till uremi hos barn är obstruktiv uropati, familjär nefronoftis och olika former av njurdysplasi och



Bild 1. Prof. Börje Kuhlback, prof. Björn Lindström, avd. sköt. Ritva Roiha och anestesiläk. Risto Collan vid patienten som fått den 1000 transplanterade njuren i Finland år 1980. De var alla med om den första njurtransplantationen 16 år tidigare.

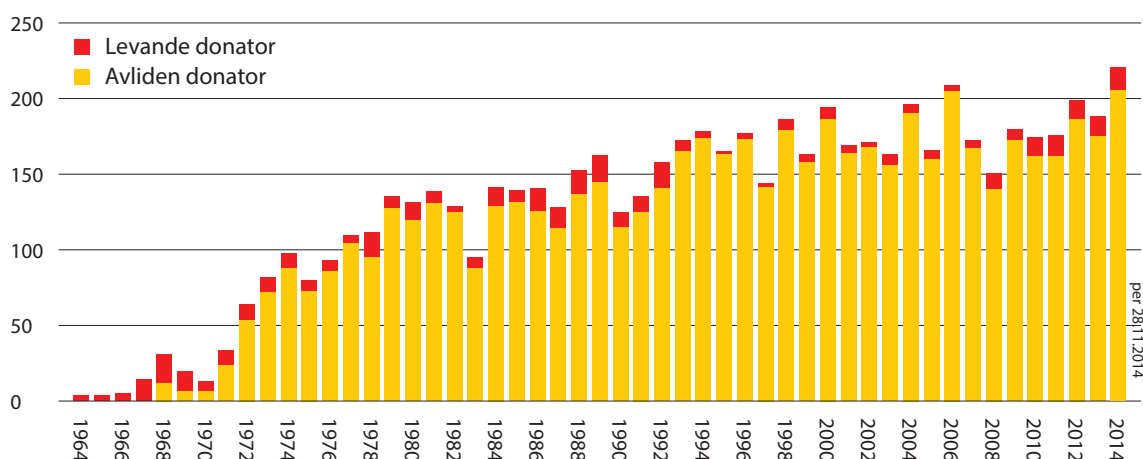
hypoplasi. Behovet av njurtransplantat till barn uppskattas vara 10–15 per år.

Donatorer

De första njurtransplantationerna gjordes med transplantat från levande nära besläktade donatorer, men efter det att Finland som första land i världen godkände hjärndödsbegreppet 1971, Medicinalstyrelsens cirkulär nr 1508, kunde man utöka antalet användbara organ genom att tillvarata organ från avlidna. I början av 1970-talet konstaterades hjärndöd oftast som en följd av trafikolyckor, men med hastighetsbegränsningar, säkerhetsbälten och hjälmtyvång för motorcyklister minskade trafikolyckorna med dödlig utgång och de som idag lider hjärndöden har som oftast en massiv hjärnblödning som dödsorsak. De senaste fyrtio åren har donatorernas medelålder stigit från 33 (1974) till 52 år (2013). I Finland gäller sedan 2001 en lag om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001). En ändring av den s.k. transplantationslagen trädde i kraft 2010. Där är det föreskrivet att organ fås tas från en avliden människa om det inte finns uppgifter om eller skäl att anta att den avlidne under sin livstid hade motsatt sig ett sådant ingrepp. Härmed ersattes den tidigare principen att ingreppet bör basera sig på ett skriftligt och på information baserat samtycke.

Lagförändringen har underlättat de anhörigas situation i det avseende att de inte behöver ta ställning till en donation i den ytterst svåra situationen när en nära anhörig oväntat avlidit. De anhöriga informeras alltid om tagandet av organ och blir upplysta om hur en donation kan hjälpa andra nödställda.

Den operativa tekniken vid transplantation av njure har inte nämnvärt förändrats sedan



Figur 1. Antalet njurtransplantationer årligen.

det första ingreppet. Njurtransplantatet placeras retroperitonealt i höger eller vänster fossa iliaca. Venanastomosen utförs ända-till-sida mot v. iliaca externa. Artäranastomosen utförs ända-till-sida mot a. iliaca externa då man vid transplantation med njure från en avliden donator har tillgång till en njurartär med ett aortasegment, en s.k. kuff. Hos njure från levande donator saknas detta segment och anastomosen sys oftast ända-till-ända mot a. ilica interna. Uretären förs in snett genom urinblåsans muskelskikt och den i ändan klivna uretären sys intravesikalt. Endast suturmateriellen har ändrats. Silket i kärlanastomoserna har ersatts med monofilament polypropylen (Prolene[®]) och catgut och kromcatgut vid rekonstruktion av urinvägarna med det mindre irriterande suturmaterialet pylydionone (PDS[®]). Därtill har man frångått inläggning av uretärkateter och anläggning av sårdrän. Tiden för den inläggande avlastande blåskatetern (KAD) har minskat från tio till fyra dygn.

Vid en organtransplantation möter mottagarens immunsystem ett otal främmande molekylkomplex och detta kan leda till avstötning. HLA-molekylerna (human leukocyte antigen) intar en central roll i detta sammanhang. När man i början av verksamheten enbart hade tillgång till ABO-blodgruppsbestämning, använder man idag vid val av donatormottagare 11 HLA-A, 28 HLA-B och 13 HLA-DR huvudgrupperade antigener. Det finns transplantationscentra som ifrågasätter värdet av HLA-match/kompatibilitet vid transplantation med transplantat från en avliden donator eftersom HLA-systemets extrema polymorfism resulterar i en ytterst låg sannolikhet att hitta en fullständig förenlighet i vävnadstypen. I praktiken är alla organ från avlidna HLA-oförenliga också om de är kompatibla.

Redan år 1969 grundades en nordisk expertkommitté med representanter från Danmark,

Finland, Norge och Sverige av ländernas medicinaldirektörer med målsättningen att upprätthålla en gemensam väntelista för nordiska patienter, att upprusta vävnadstypslaboratorierna och att säkra nordiskt samarbete. Föreningen Scandiatransplant bildades 1993 som ett icke tidigare sett exempel på ett välfungerande och ekonomiskt förpliktande samarbete inom sjukvårdsektorn i de nordiska länderna. Föreningens syfte är att utväxla mänskliga organ för transplantation, upprätthålla en väntelista, handha ett databasregister över transplantationsaktivitet och donatortillgång och att övervaka hur de gemensamt fastslagna utbyteskriterierna efterlevs. På årsbasis utbytes ungefär tolv njurar mellan Finland och det övriga Norden, främst till högt immuniserade patienter och barnpatienter. Idag hör alla tolv transplantationscentra i Norden till föreningen Scandiatransplant.

Immunsuppressiv behandling

Efterhand som transplantationsverksamheten vuxit har intresset för kemisk immunsuppression ökat. Urvalet av immundämpande läkemedel var under 1960-talet begränsat till azatioprin och steroider, men under senare delen av samma årtionde tillkom polyklonala antilymfocyt och antitymocytyglobuliner (ALS, ATG) och det monoklonala immunoglobulinet OKT3. Ett verkligt genombrott skedde i slutet av 1970-talet med introduktionen av ciklosporin-A (CyA). När man efter initiala svårigheter lärde sig att dosera ciklosporinet och använda farmakologisk monitorering med dalvärden förbättrades transplantationsresultaten drastiskt. Ciklosporin har alltför stor användning som en potent immundämpare, oftast i kombination med steroider och mykofenolatmofetil (MMF).

MMF togs i kliniskt bruk i början på 1990-talet och molekylerna har visat sig ha god profy-

laktisk förmåga att hindra akut avstötning och obetydlig toxicitet. MMF har i stort sett ersatt azatioprin.

Takrolimus tillkom också på 1990-talet som ett alternativ till ciklosporin A och substansen är något effektivare som immundämpare. Dess toxicitetsprofil är snarlik den hos CyA: omfattande njurtoxicitet, neurotoxicitet, störningar i glukosmetabolismen och hypertension. Däremot har inte hirsutism och gingivahyperplasi beskrivits vid användning av takrolimus.

De biologiska molekylerna ALS, ATG och OKT3 är mycket potenta men de har endast en kortvarig effekt. De används som induktionsterapi vid transplantation av patienter med ökad immunologisk risk, t.ex. vid retransplantation, och/eller med förekomst av panelreaktiva antikroppar. Därtill används de vid behandling av steroidresistenta avstötningar med ett uttalat vasculärt inflammatoriskt inslag.

En nyare möjlighet till initial behandling finns i form av monoklonala antikroppar, basliximab, som riktar sig mot interleukin-2-receptorn. Riskerna med att ge flera läkemedel samtidigt är att en alltför kraftig immunsuppression uppnås och att risken för opportunistiska infektioner ökar. Immunsuppressionen trappas ned med tiden efter transplantationen samtidigt som behovet av hämning av immunsystemet minskar.

Trots att målet är hämning på individuell nivå är detta ännu inte praktiskt möjligt eftersom det inte finns pålitliga metoder i kliniskt bruk, där det individuella djupet av immunsuppression kan mätas. Den individuella doseringen styrs av dalvärden och av de till immunsuppressionen förknippade flertaliga biverkningarna, t.ex. nefrotoxicitet, hypertension, hyperlipidemi, diabetes, osteoporos, anemi, leukopeni och trombocytopeni. Även kramper, depression, psykos, diarré, gingivahyperplasi och hirsutism kan kräva en justering av immunsuppressionen.

Infektionsrisk

Infektion hos en immunsupprimerad patient kan vara livshotande, och risken ökar i anslutning till behandling av akuta avstötningsepisoder. Med antibiotikaprofylax, noggrann operationsteknik och låg incidens av hematom, urinläckage och lymfocele kan frekvensen av sårinfektioner i det omedelbara postoperativa förloppet hållas på samma nivå som vid elektiva operationer.

Risken för opportunistiska infektioner är störst en till sex månader efter transplantationen. *Pneumocystis*, *Legionella*, *Nocardia*, *Mycobakterier* samt *Candida* och *Aspergillus*

kan förorsaka inflammation i lungorna. *Listeria*-infektion kan manifesteras sig som meningoencefalit.

Virusinfektioner förorsakar en icke obetydlig morbiditet bland njurtransplanterade. Herpesgruppens virus (CMV, EBV, VSV, HSV och HHV-8) utgör fortfarande väsentliga problem trots tillgången till antiviral medicinering, t.ex. acyclovir och gancyclovir.

Pneumocystis jiroveci kan förorsaka svår pneumoni med hög mortalitet, men efter införandet av systematisk profylax med trimetoprim-sulfa för tre decennier sedan har incidensen varit ytterst låg.

Cytomegalovirusinfektion (CMV) är en av de mest frekventa komplikationerna efter njurtransplantation. Infektionen kan vara primär, när latent infekterade celler överförs med det transplanterade organet från en seropositiv givare till en seronegativ mottagare eller en reaktivering av CMV hos på förhand seropositiva patienter. CMV anses också öka risken för immunaktivering och avstötningsepisoder med negativ inverkan på njurfunktionen. CMV-infektionen kan även omfatta andra organ och manifesteras sig som pneumonit, retinit, hepatit, cystit, gastroenterit, kolit eller encefalit.

Epstein-Barr-virusinfektion ökar risken för induktion av lymfoproliferativa sjukdomar.

HHV-8-infektion kan leda till Kaposi sarkom. Toxoplasmosis och leishmaniasis är protozoiska infektioner som har påträffats hos oss i enstaka fall.

Influensa drabbar njurtransplanterade på samma sätt med regelbundna intervaller som normalbefolkningen men med svårare symtom och ökad morbiditet och mortalitet. Ett exempel på detta är att tre icke-vaccinerade njurtransplanterade patienter avled i en svininfluensandemi på HUCS våren 2014.

Övriga problem

Blödande magsår och ulkusperforation var vanligt förekommande bland de 500 första njurtransplanterade och ledde till hög mortalitet, 50 resp. 100 procent. H₂-blockerare och protonpumpshämmare har resulterat i att dessa komplikationer inte längre utgör något problem.

Efter kardiovaskulär sjukdom är tumörsjukdom den viktigaste komplikationen på sikt efter en njurtransplantation. Hudcancer, skivepitelcancer, basaliom och malignt melanom är den vanligaste maligniteten hos transplanterade. Risken ökar med utsättning för solljus och med tiden efter transplantation. Transplanterade

patienter har även en signifikant förhöjd risk för cancer i anogenitalområdet, vulva och anus. Onkogen virus såsom humant papillomvirus och anogenitala vårtor är tillsammans med immunsuppression bidragande orsaker till den höga incidensen.

Kronisk graftdysfunktion är den övergripande benämningen för en långsamt försämrad funktion i transplantatet. De första åren efter en lyckad njurtransplantation har de flesta patienterna god och stabil funktion i sitt transplantat mätt med kreatinivärdet. Sedan noteras ofta långsamt stigande kreatinivärden samt motsvarande sänkning i glomerulusfiltrationen (GFR). Den vanligaste orsaken är kronisk transplantatnefropati, en diagnos som görs utifrån fyndet i en biopsi från transplantatet. Andra, om än ovanligare orsaker, är avflödes hinder, njurartärstenos och virusinducerad nefrit.

Recidiv av den bakomliggande sjukdomen kan vara en orsak till kronisk försämring av transplantatfunktionen. Den histologiska bilden i biopsin från transplantatet är då oftast specifik. Diabetesnefropati, vissa former av glomerulonefrit såsom fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS), membranproliferativ glomerulonefrit och IgA nefrit är de bakomliggande sjukdomar som oftast ger upphov till recidiv.

Bland systemsjukdomarna har Henoch-Schönleins purpura, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och amyloidos en tendens att återkomma i transplantatet.

Resultat

Resultaten av njurtransplantationsverksamheten kan mätas med olika parametrar, främst livskvalitet, transplantatöverlevnad (GS) och patientöverlevnad (PS). I bästa fall leder en lyckad njurtransplantation till en nära nog fullständig fysisk, psykisk och socioekonomisk rehabilitering. Den historiska utvecklingen visar att resultaten under varje tioårsperiod förbättrats. Exempelvis var GS vid 1 år 40 procent och PS 50 procent 1973, när siffran var 94 resp. 97 procent 2012. Tjugo år efter transplantationen fungerar 50 procent av transplantaten. En

bidragande orsak till de stora förbättringarna i resultaten bör tillskrivas framstegen i avbildningsteknikerna inom radiologin, t.ex. ultraljud, doppler, CT, NMR, digitalangiografi och miniinvasiva ingrepp vid diagnos och behandling av eventuella komplikationer. Därtill kommer förbättrad dialys och modern anestesi.

På femtio år (per 30.9.2014) har man gjort 6 557 registrerade njurtransplantationer (Figur 1), 585 patienter (9 %) har transplanterats två gånger, 105 patienter (2 %) tre gånger, 21 patienter fyra gånger och 4 patienter har fått en njure fem gånger.

Sammanfattning

Njurtransplantation är den bästa och mest kostnadseffektiva formen av aktiv uremibehandling, men den kan inte erbjudas alla som önskar det. Den viktigaste orsaken till att efterfrågan inte kan tillgodoses är bristen på organ. Därtill kan risken bedömas vara alltför stor för den enskilda patienten. I slutet av september 2014 var 285 patienter uppsatta på väntelistan för njurtransplantation. Om antalet donatorer på årsbasis kunde utökas från nuvarande 17 per miljon invånare till 25 per miljon invånare (kalkylerat maximum är 30 per miljon invånare) kunde bättre balans i tillgång och efterfrågan uppnås. Ett skraddarsytt behandlingsupplägg för utsatta grupper och minimering av komplikationer fortfar att vara en utmaning för framtiden.

bjorn.eklund@iki.fi

marko.lempinen@hus.fi

*Björn Eklund: Inga bindningar
Marko Lempinen: Utländska kongresser
(Novartis och Astellas)*

Referenser

Varberg Reiseter A. Nyretransplantasjon i Noreg- eit historisk perspektiv. *Tidskr Nor Laegeforening* 1999;119:3163-6.
Lindström, Kuhlback B och Collan R. Ensimmäinen siirto (intervju) *Helsingfors Läkartidning* 1989; 36:6-10.
Morris PJ (ed). *Kidney transplantation, principles and practice*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2013.

Summary

50 years of kidney transplantation in Finland

Since its start in 1964, all kidney transplantation in Finland has been performed at Helsinki University Hospital. The total number of transplants was 6 557, with 585 patients having had two transplants, 105 having three, 21 having four, and four patients receiving a kidney transplant five times. During each decade, patient and graft survival has improved. Twenty years after transplantation, 50 per cent of the transplants are still functioning. Kidney transplantation is the best and most cost-effective mode in active treatment of uremia. Tailor-made individual immunosuppressive regimen for risk groups and minimizing complications remains a challenge.