

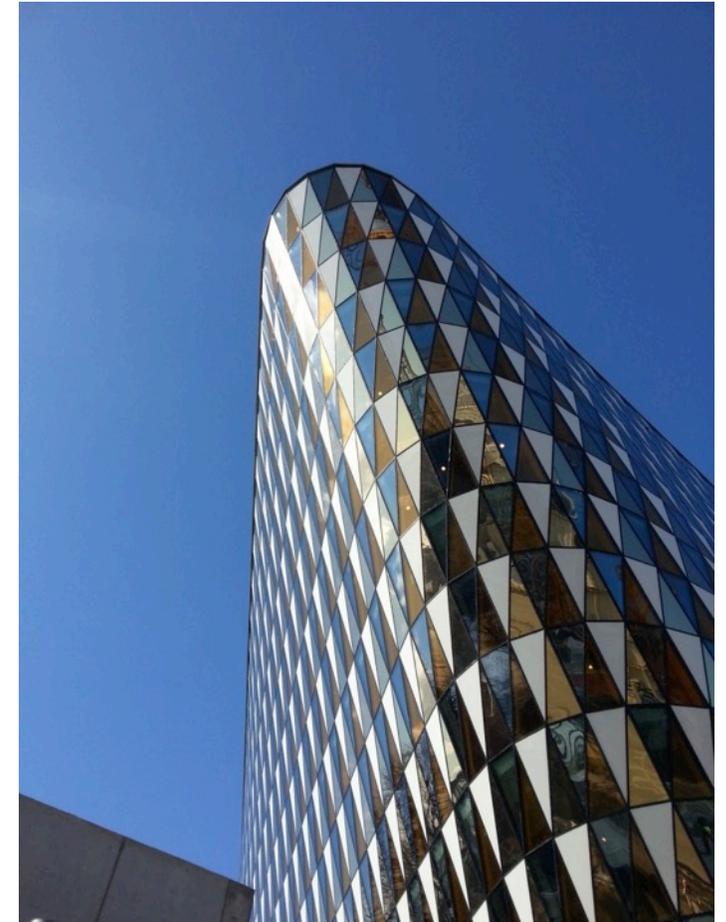
Nefroseminariet Bosön 2016-10-25 och 26, tema transplantation

# Vem kan vara donator? Utredning och uppföljning av donatorer, risker

- Ingela Fehrman Ekholm, MD PhD
- Karolinska Universitetssjukhuset
- Karolinska Institutet
- Stockholm

# Vem får donera?

- Nästan vem som helst
- Måste vara frisk och motiverad
- Utredning finns på [svensk Transplantationsförenings hemsida](#)
- [Svensk LD grupp finns med nytt färskt dokument på 21 sidor.](#)
- Ganska strikta. För strikta??

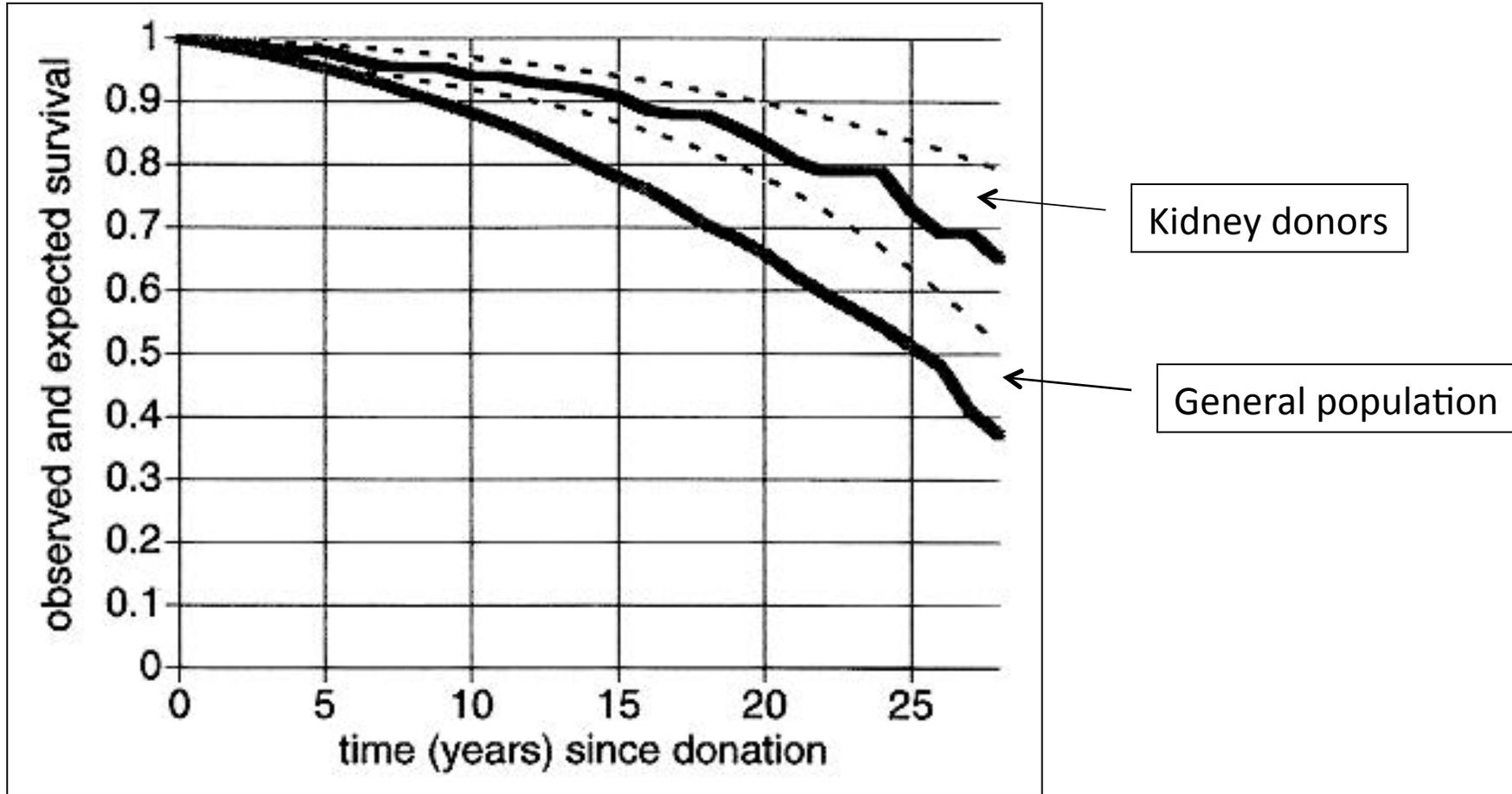


# Är en donation bra för donatorn?

- Donatorer lever längre
- Ökande njurfunktion under lång tid efter donationen
- Bra transplantationsresultat- det är vad donatorn önskar också



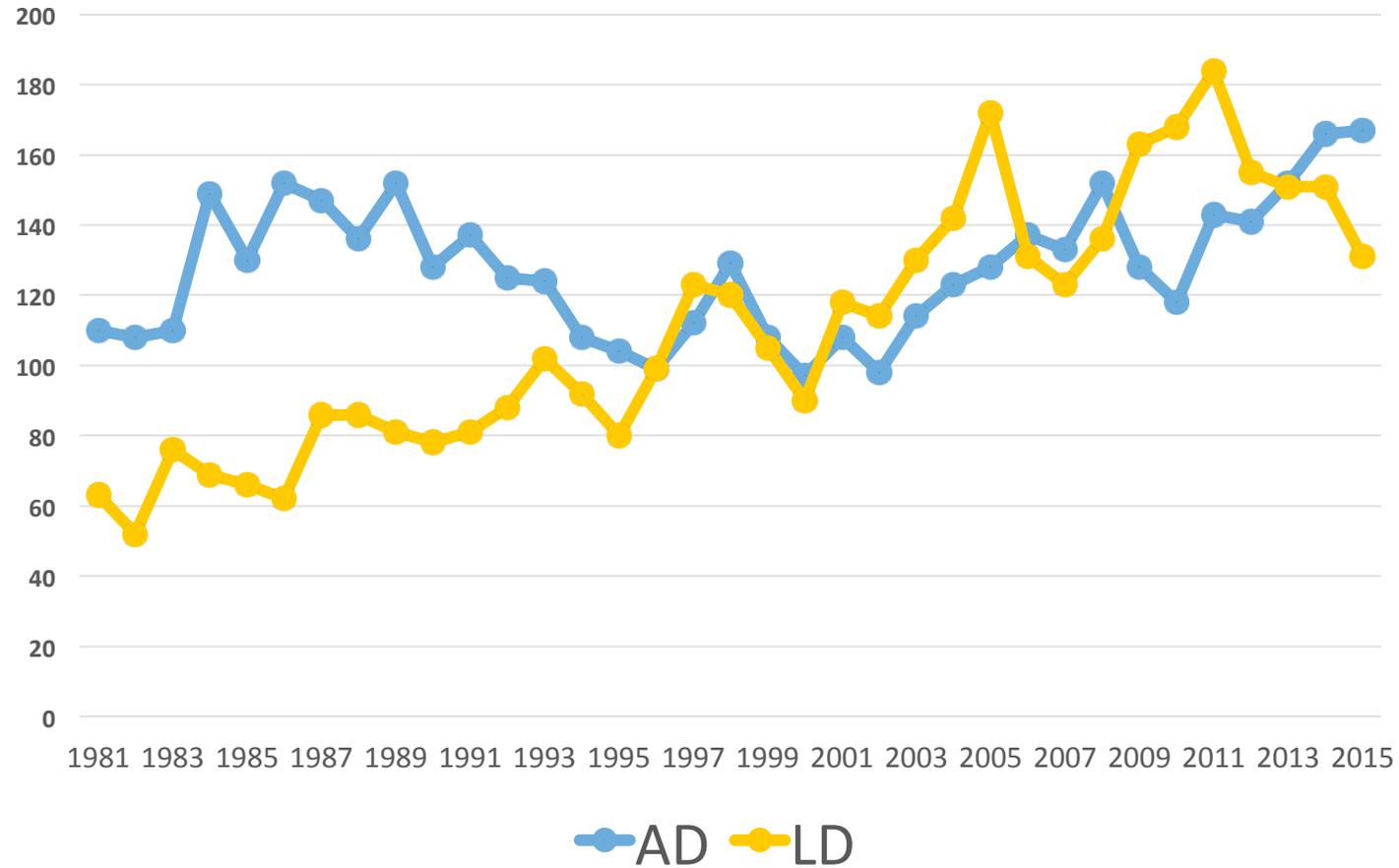
# KIDNEY DONORS LIVE LONGER 1997



“The better survival among donors is probably due to the fact that only healthy persons are accepted for living kidney donation.”

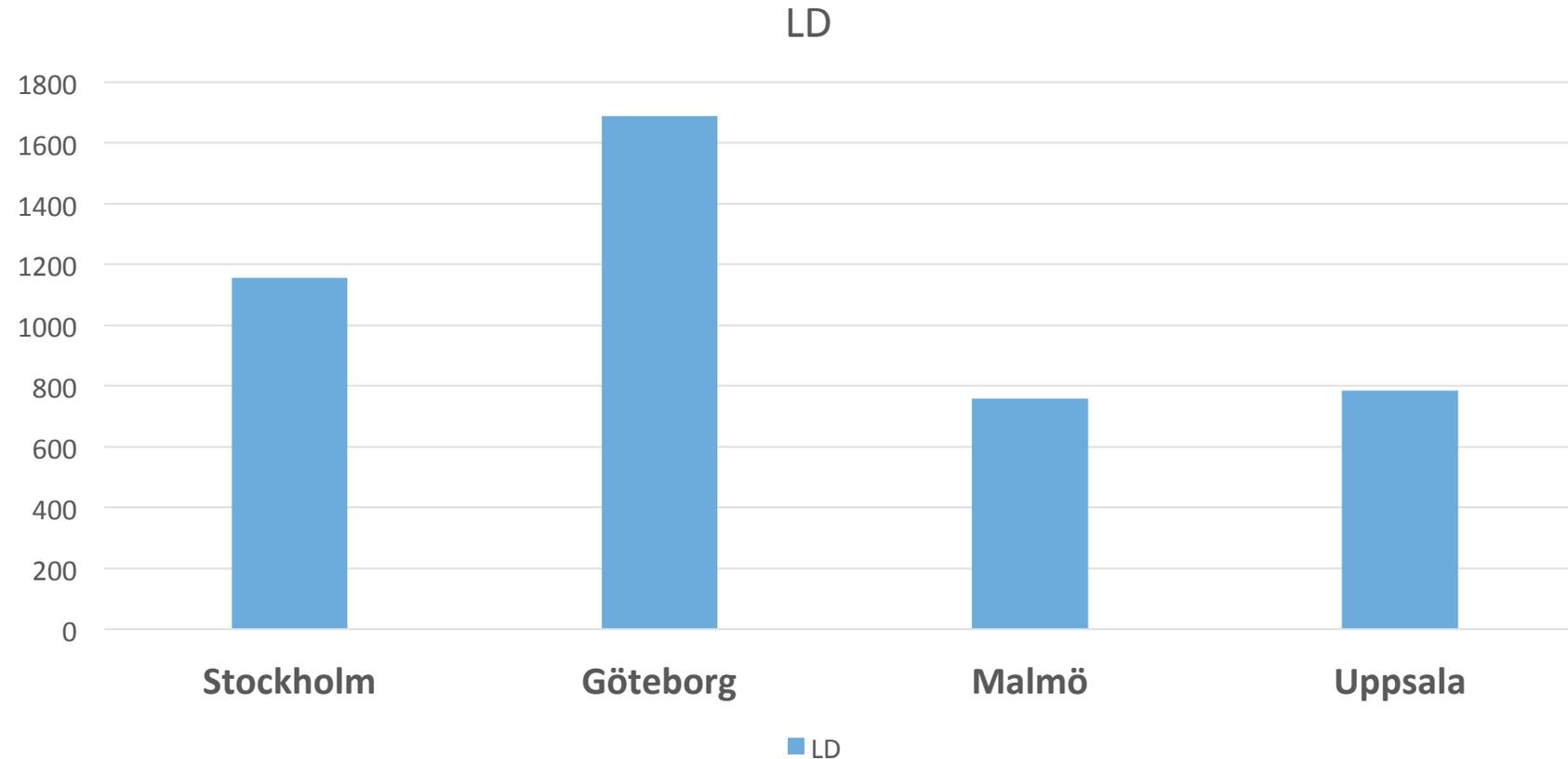
**KIDNEY DONORS LIVE LONGER 1.**  
Fehrman-Ekholm et al 1997;  
64:976-978

## LD och CD i Sverige



Sedan 2011 har LD minskat i Sverige. Fair factor? Familjer splittras?

# Var görs LD i Sverige? Finns det tidiga dödsfall?



Fram till 30/9-2016 har totalt 4387 LD gjorts. Ingen mortalitet i samband med op.  
Enl statistik är mortaliteten 1/3000.

# Postoperative complications in the donor

## 1,5-6% major

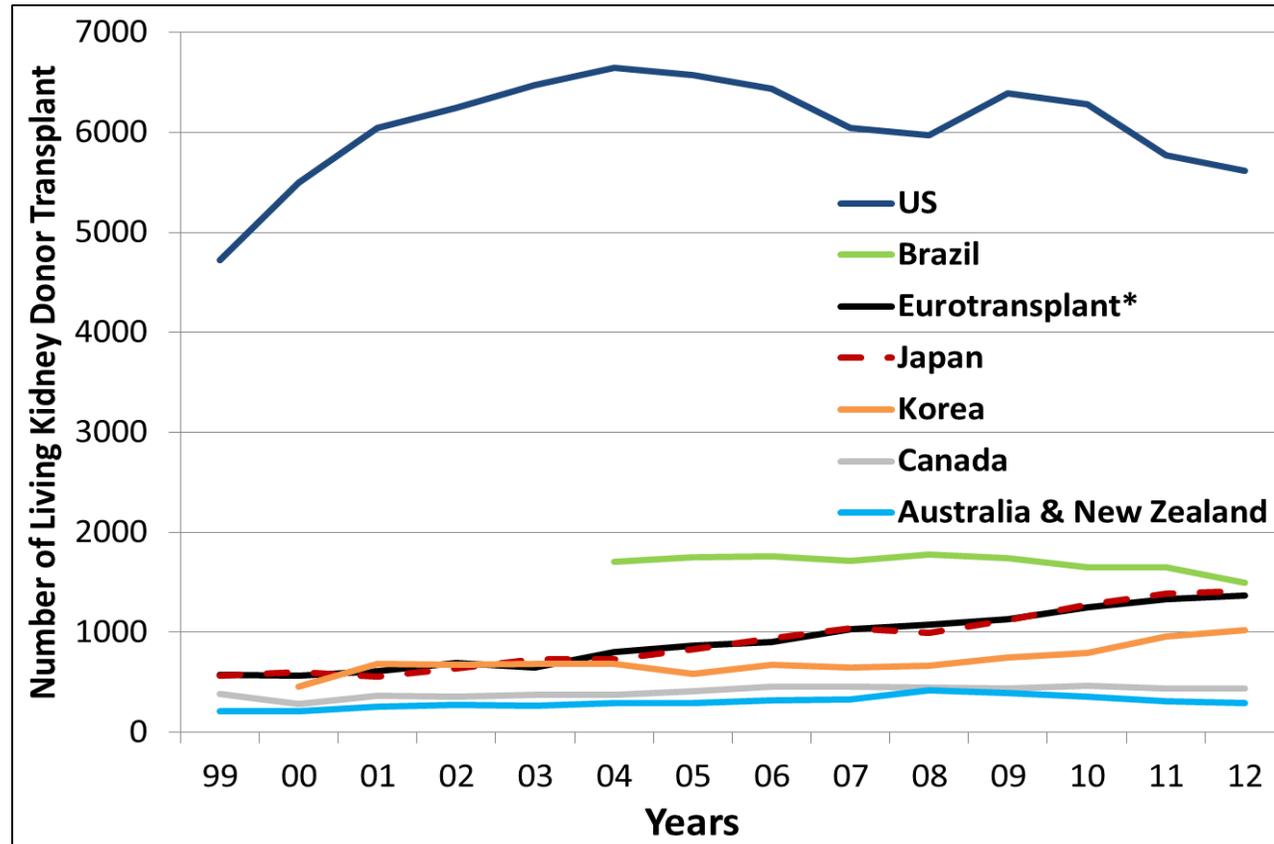
- Bleeding, jejunum or ileum perforation - needing reoperation
- Cardio-pulm like pulm embolism, MI

Clavien – prospective to prefer

## 0-35% minor

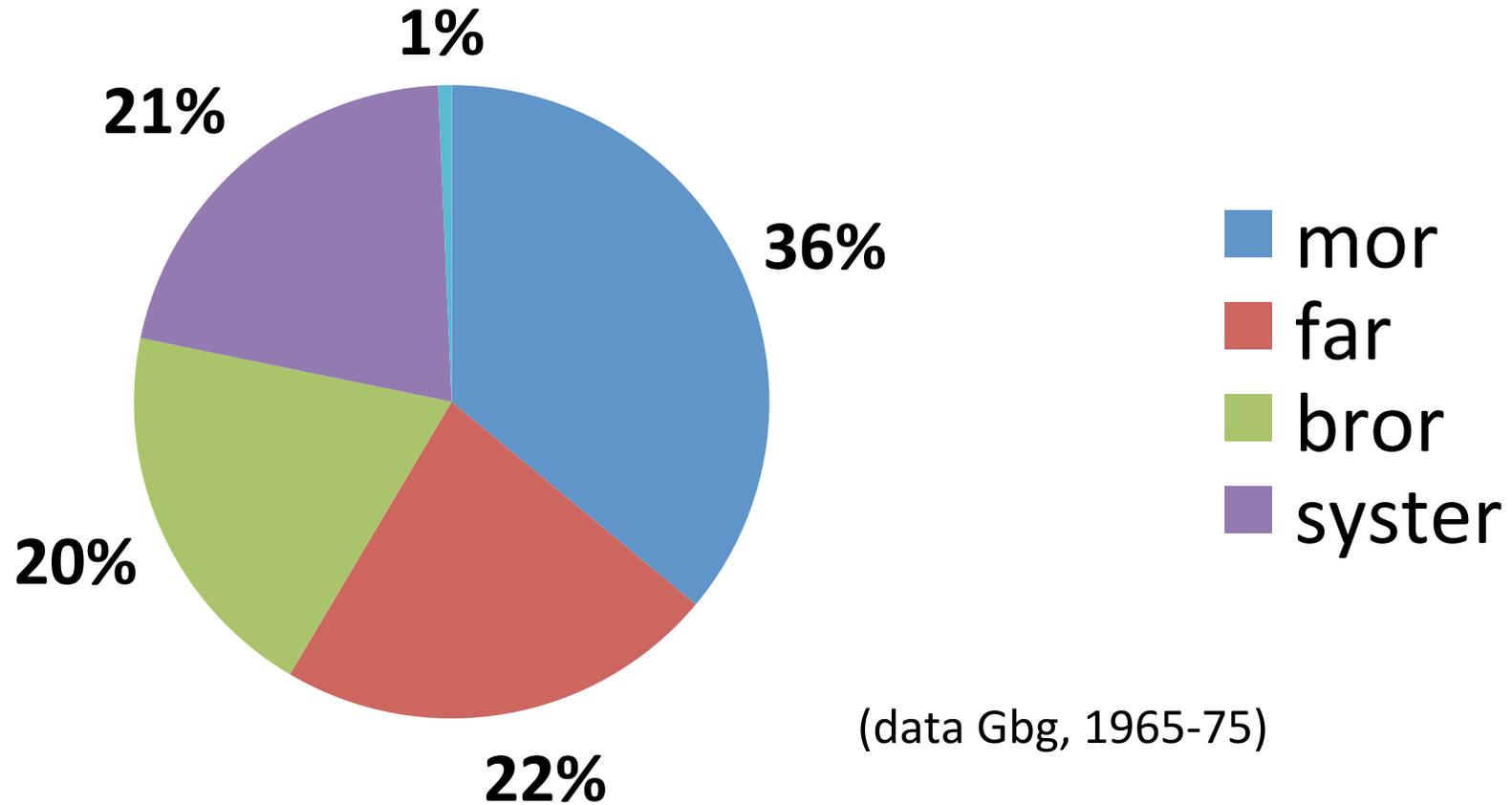
- Urinary tract problems
- DVT
- Depression
- Nerve damage
- Arrytmia
- Pneumonia

# LD ökade tidigare och nu minskar det i västvärlden



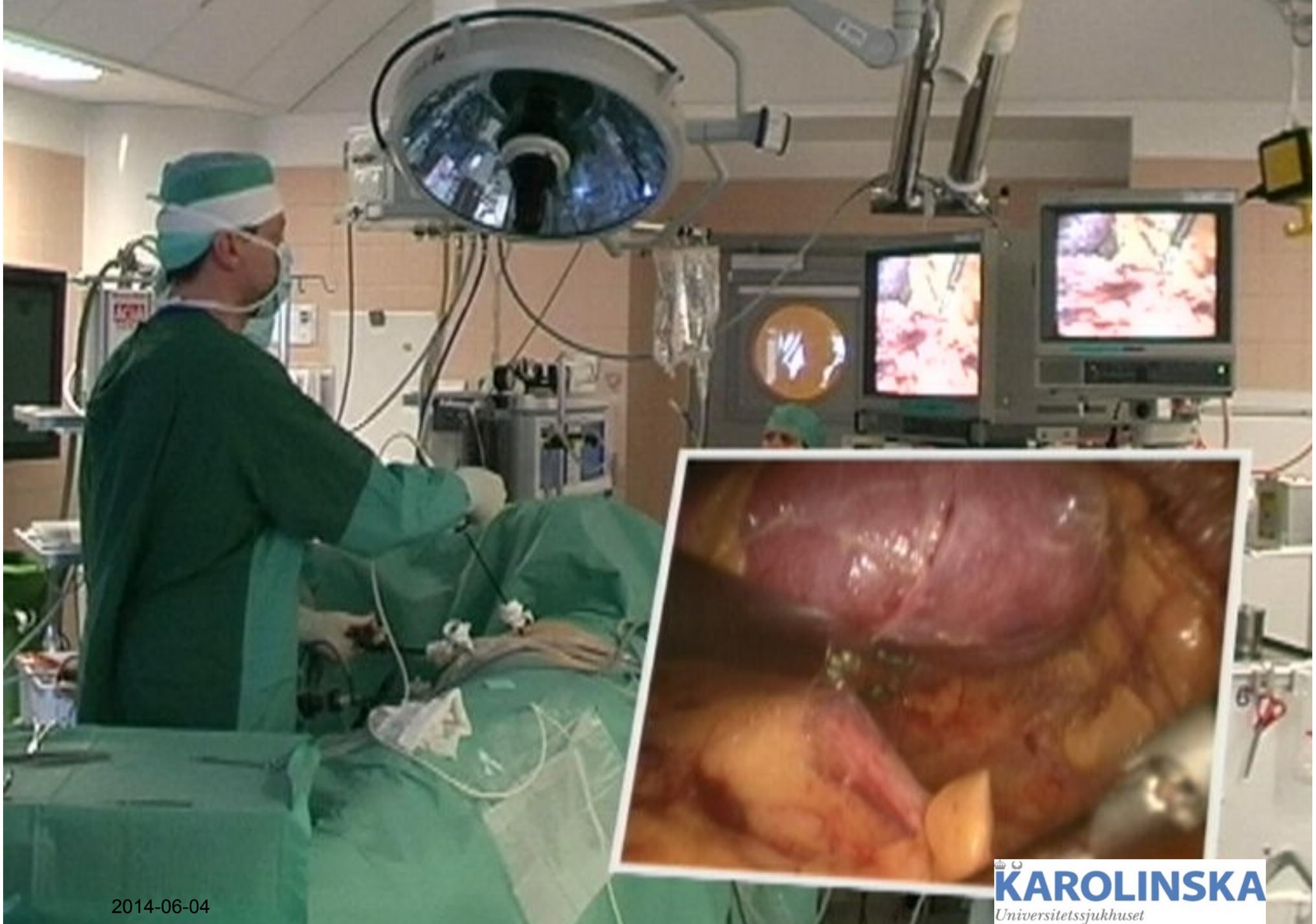
\* Eurotransplant membership has changed over time. To show temporal trends, we restricted the counts to live donor transplants in original member nations of Germany, Austria, Luxembourg, Belgium, and the Netherlands

# Njurdonatorer förr = familjen



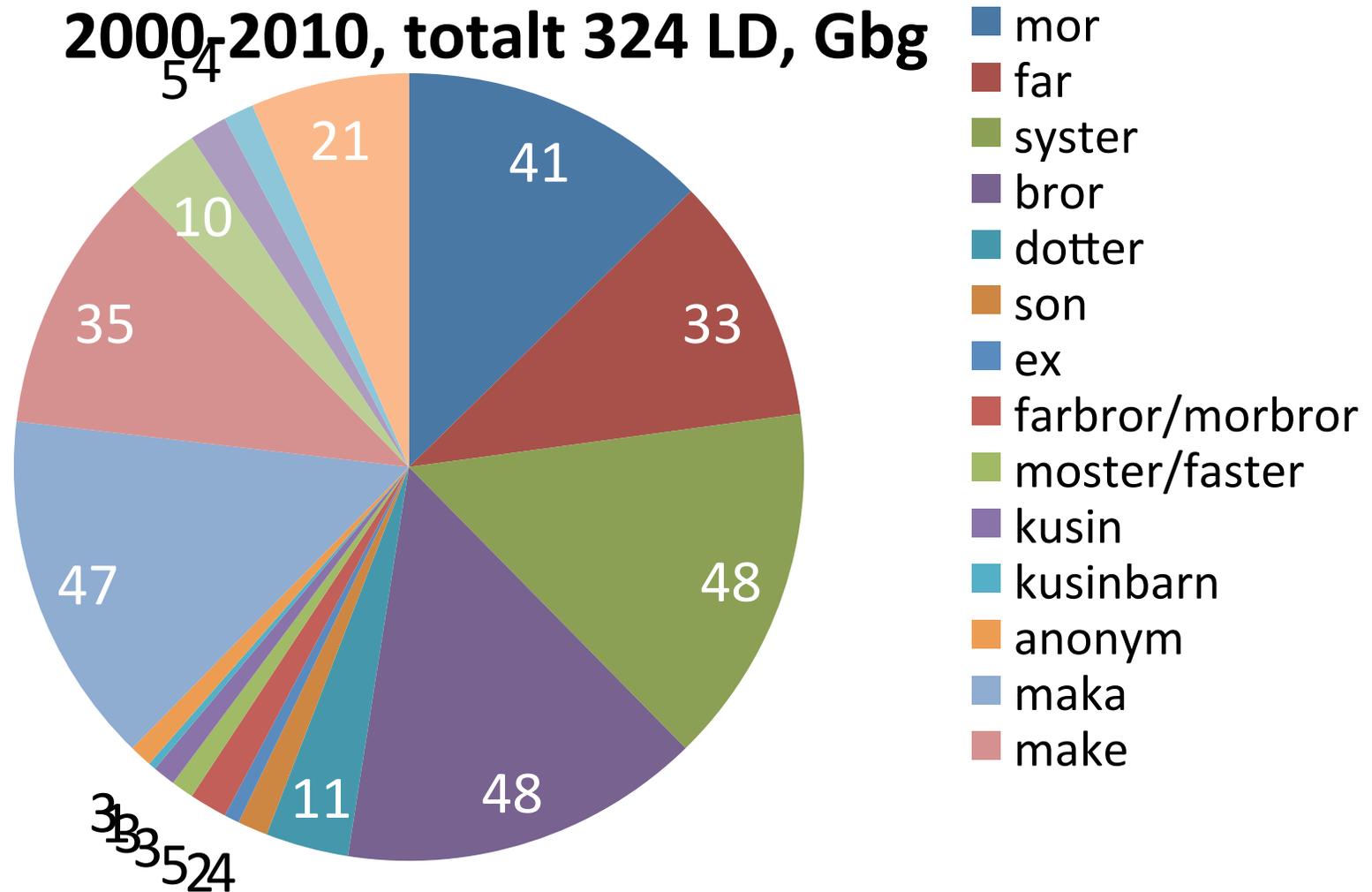
En bror: Det var det värsta jag varit med om men samtidigt det bästa.....eftersom det gick så bra för min bror





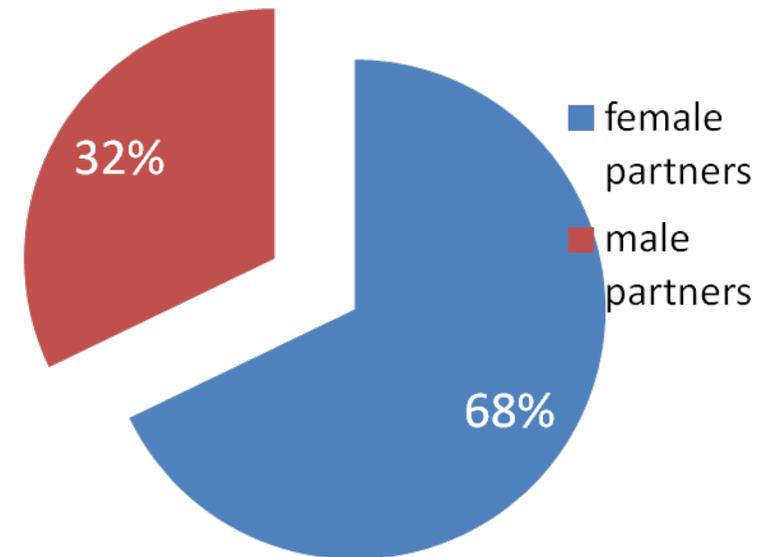
2014-06-04

# Idag en mångfald



# More female donate

- More wives ( $p < 0,0001$ )
- More mothers ( $p < 0,05$ )
- No sibling difference
- No friend difference!!!



# Motives to donate

---

<b>To help</b>	<b>518</b>	<b>75%</b>
<b>Worry without transplantation</b>	<b>497</b>	<b>72%</b>
<b>Knowledge: a normal life with one kidney</b>	<b>240</b>	<b>35%</b>

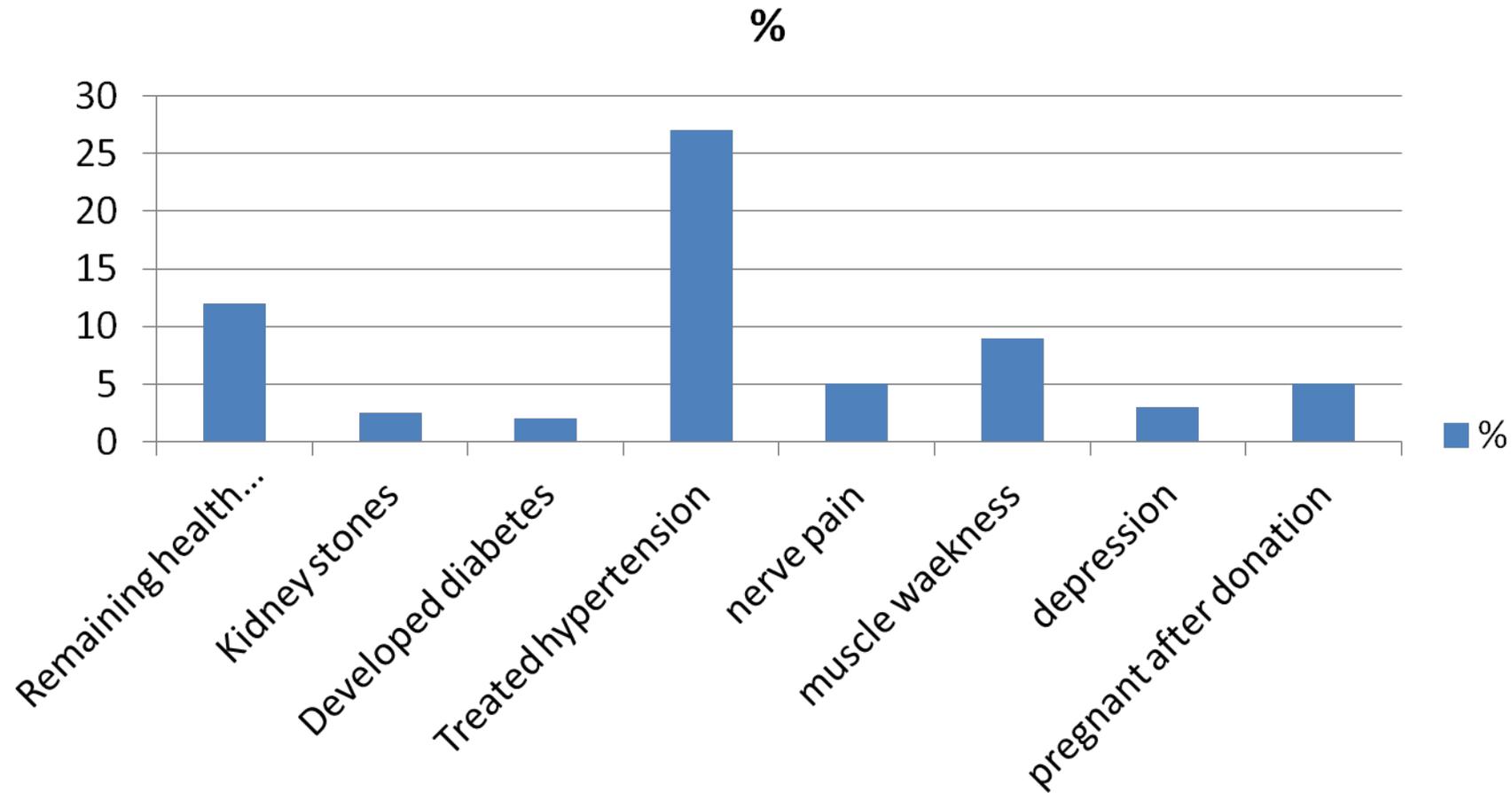
---

# Who are the winners? The spouses

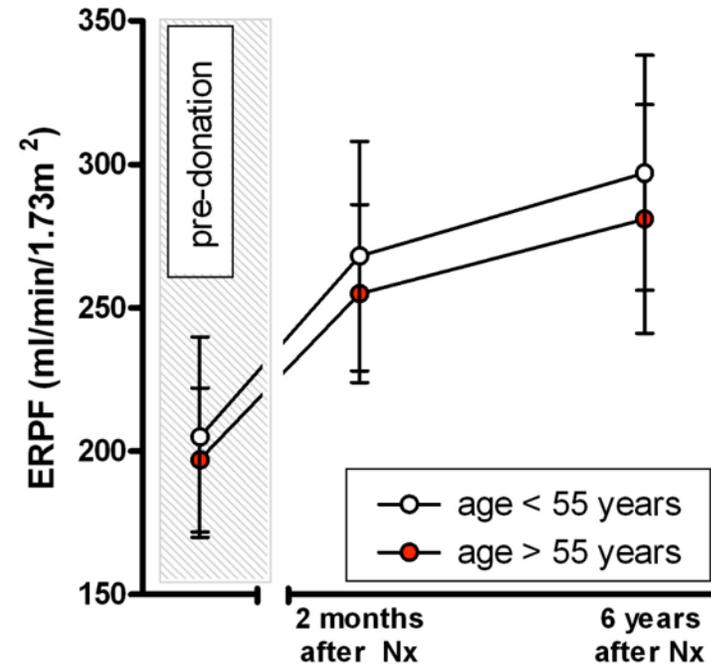
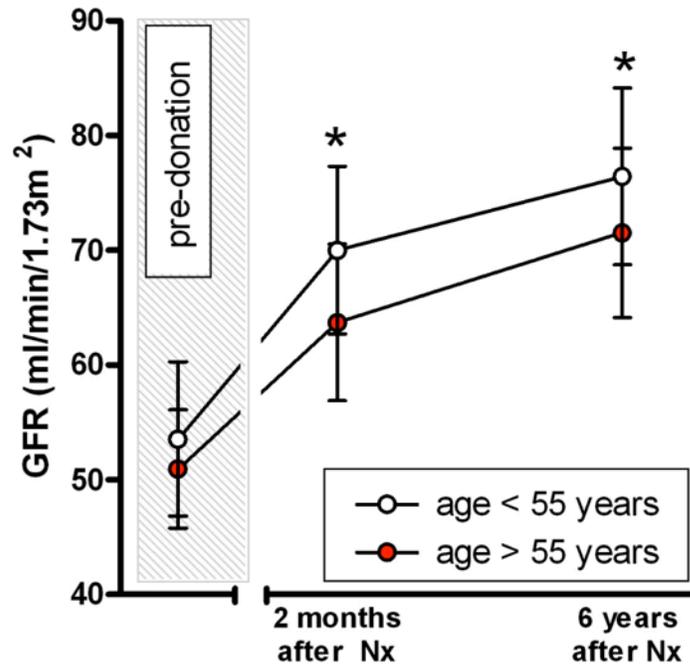
- In comparison between spouse (n= 96) and sibling (n=284) significant difference ( $p<0.0001$ )
- My quality of life will be better
- The quality of life for the whole family will become better

Lennerling, Qureshi, Fehrman- Ekholm  
OJ Nephrology 2012  
Spouses who donate seem to be the winners-  
a questionnaire study of kidney donors long-  
term

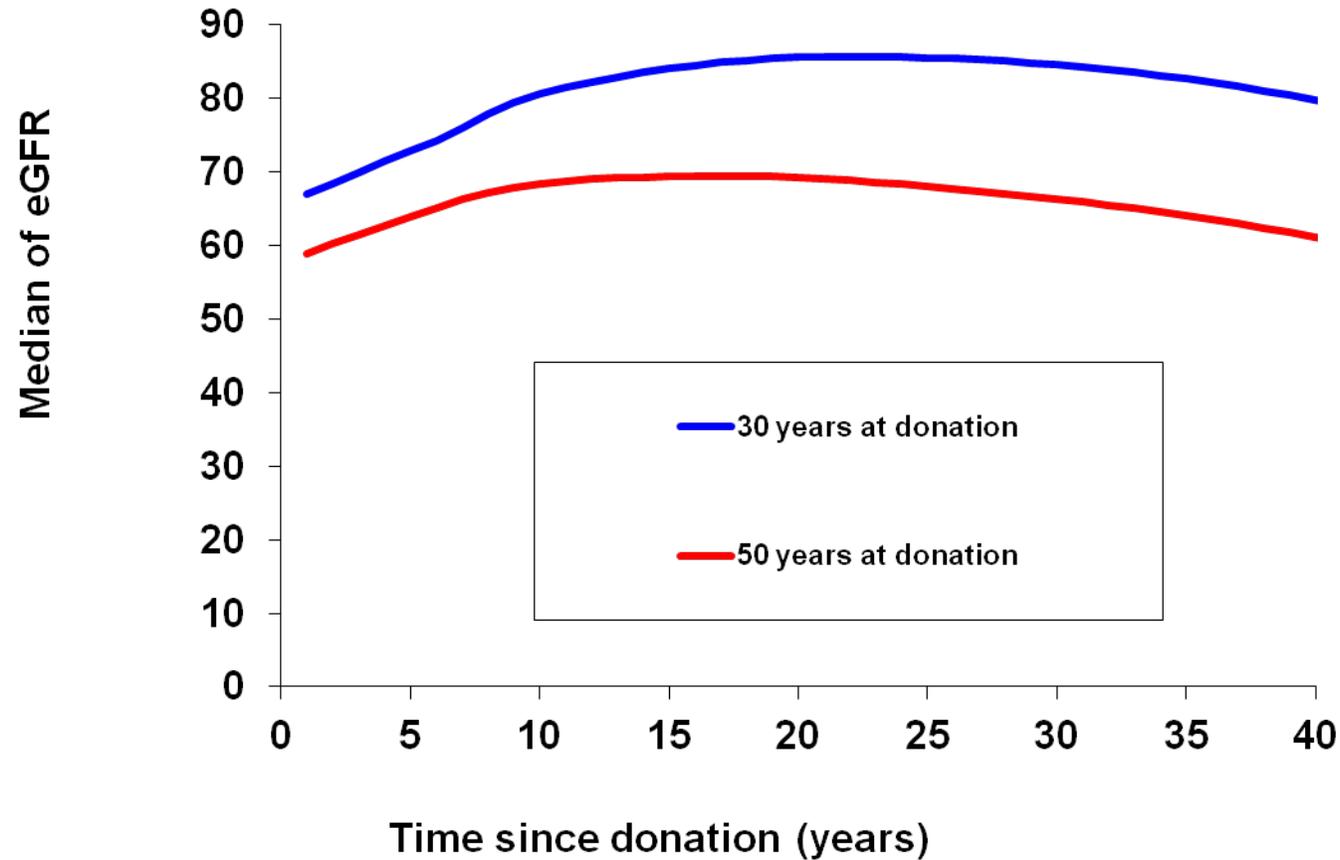
# Experienced health after donation in 692 donors from SU in %



# Both the older and the younger donor increases the GFR

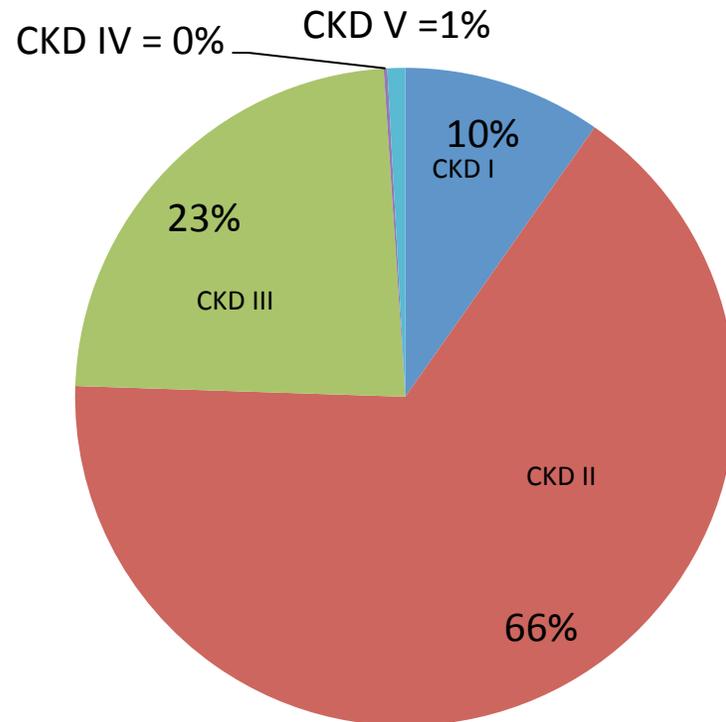


# Model of Estimated Kidney function in a 30 year and a 50 year old donor over time



# Most donors 60-90 ml/min in eGFR average 15 years after donation

■ >90 ml/min ■ 60-90 ■ 30-60 ■ 15-30 ■ <15



Included in the stage V (< 15) is one donor in dialysis and two donors having kidney transplants

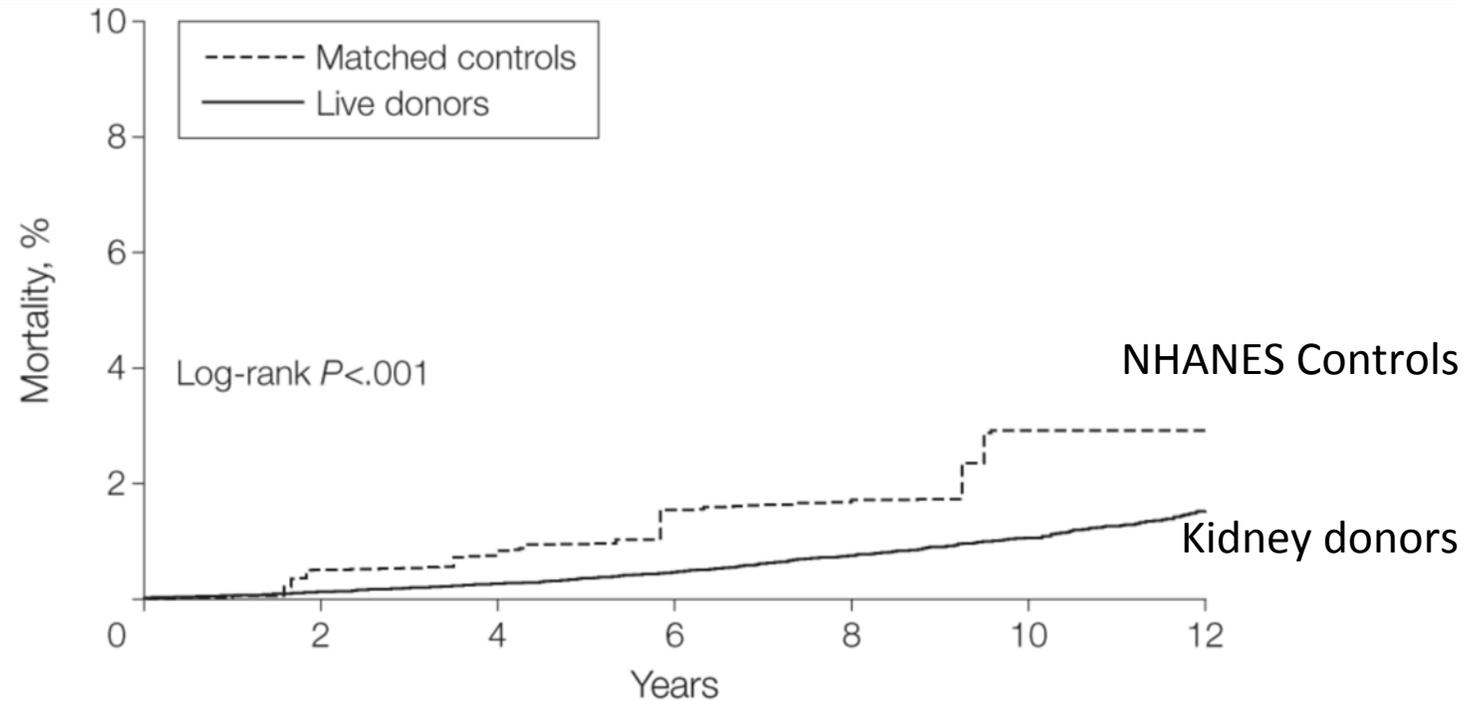
Fehrman-E, et al Transplantations  
Medizin 2010

# Micro-albuminuria in 1/5

- $100/471 = 21\%$  micro (a few macroalbuminuria)
- $12/502 = 2.1\%$  anemia- Hb correlation till eGFR
- $85/423 = 20\%$  high PTH correlation till eGFR



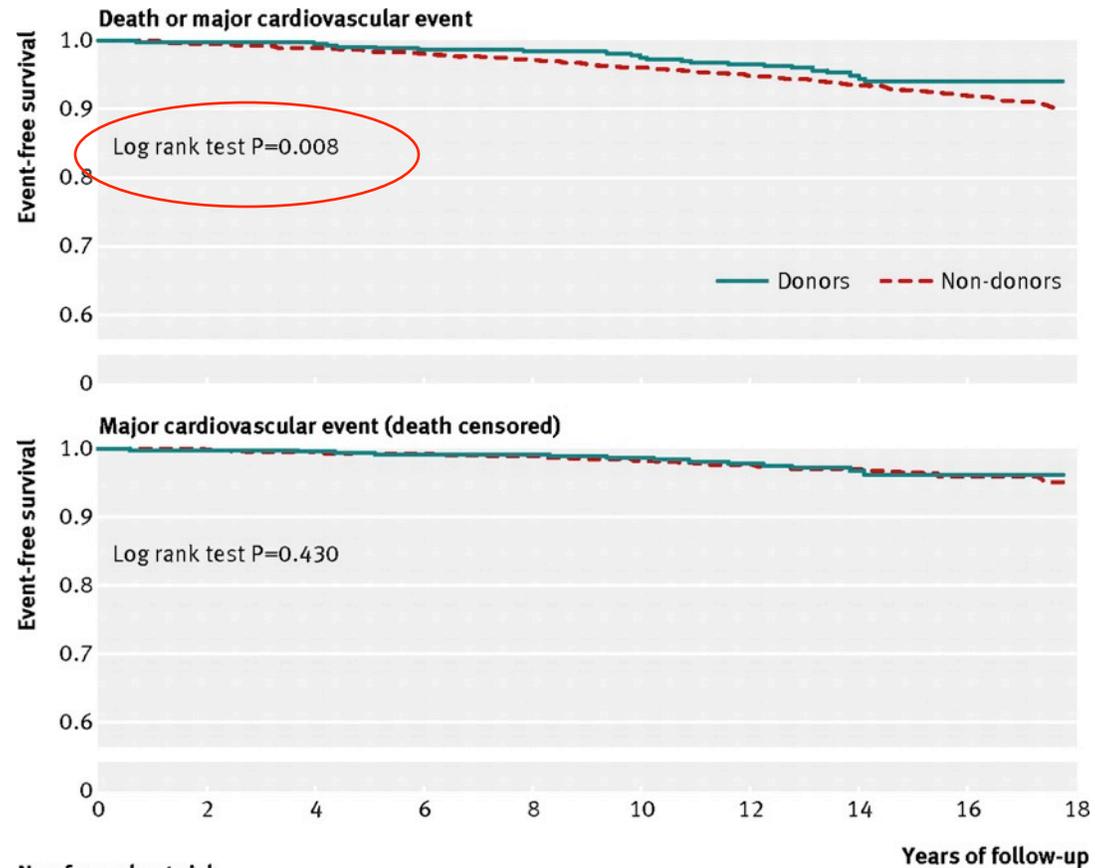
# Perioperative Mortality and Long-term Survival Following Live Kidney Donation



No. at risk		0	2	4	6	8	10	12
Matched controls	80 347	67 966	54 998	41 679	19 259	5 896	1 27	
Live donors	80 347	68 230	55 282	42 154	29 657	18 960	10 436	

Segev et al. JAMA 2010

**Fig 1 Kaplan-Meier estimates of survival probability without death or major cardiovascular event (top) and without major cardiovascular event (censored for death, bottom).**



Donors live longer



No of people at risk		Years of follow-up									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Non-donors		20 280	18 149	14 146	10 825	8181	5744	3636	1948	664	0
Donors		2028	1832	1455	1124	857	609	386	209	72	0

Amit X Garg et al. *BMJ* 2012;344:bmj.e1203



# Finns risk för terminal njursvikt?

- GFR blir c:a 72% av det förväntade för åldern
- Färsk norsk studie och amerikansk studie har klarlagt risker

<http://www.kidney-international.org>

clinical investigation

© 2013 International Society of Nephrology

## Long-term risks for kidney donors

Geir Mjøen<sup>1</sup>, Stein Hallan<sup>2,3</sup>, Anders Hartmann<sup>1</sup>, Aksel Foss<sup>1</sup>, Karsten Midtvedt<sup>1</sup>, Ole Øyen<sup>1</sup>, Anna Reisæter<sup>1</sup>, Per Pfeffer<sup>1</sup>, Trond Jenssen<sup>1</sup>, Torbjørn Leivestad<sup>4</sup>, Pål- Dag Line<sup>1</sup>, Magnus Øvrehus<sup>2</sup>, Dag Olav Dale<sup>1</sup>, Hege Pihlstrøm<sup>1</sup>, Ingar Holme<sup>5</sup>, Friedo W. Dekker<sup>6</sup> and Hallvard Holdaas<sup>1</sup>

# Results Norwegian study

- Hazard ratio (HR) for all-cause death was 1.30 (95% confidence interval [CI] 1.11-1.52,  $p=0.001$ ).
- HR for cardiovascular death (HR 1.40, 95% CI 1.03-1.91,  $p=0.03$ )
- HR for ESRD was greatly increased (11.38, 95% CI 4.37-29.63,  $p<0.001$ )

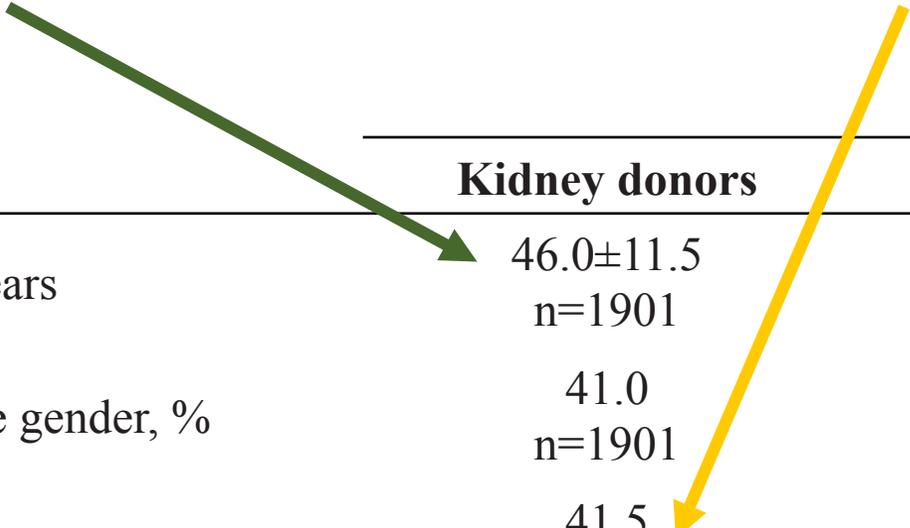
# ESRD in donor compared to a “healthy” population

- Norwegian experience, KI 2013
  - Around 11 times increased risk for ESRD
- “Risk of End-Stage Renal Disease Following Live Kidney Donation”  
Muzaale et al, JAMA 2014
  - Around 8 – 10 times increased risk for ESRD
- Reese et al. et al. “Mortality, Cardiovascular and End-Stage Disease outcomes among Older Live Kidney Donors” JASN 2013; 24: 71A
  - Around 7 – 8 times increased risk for ESRD

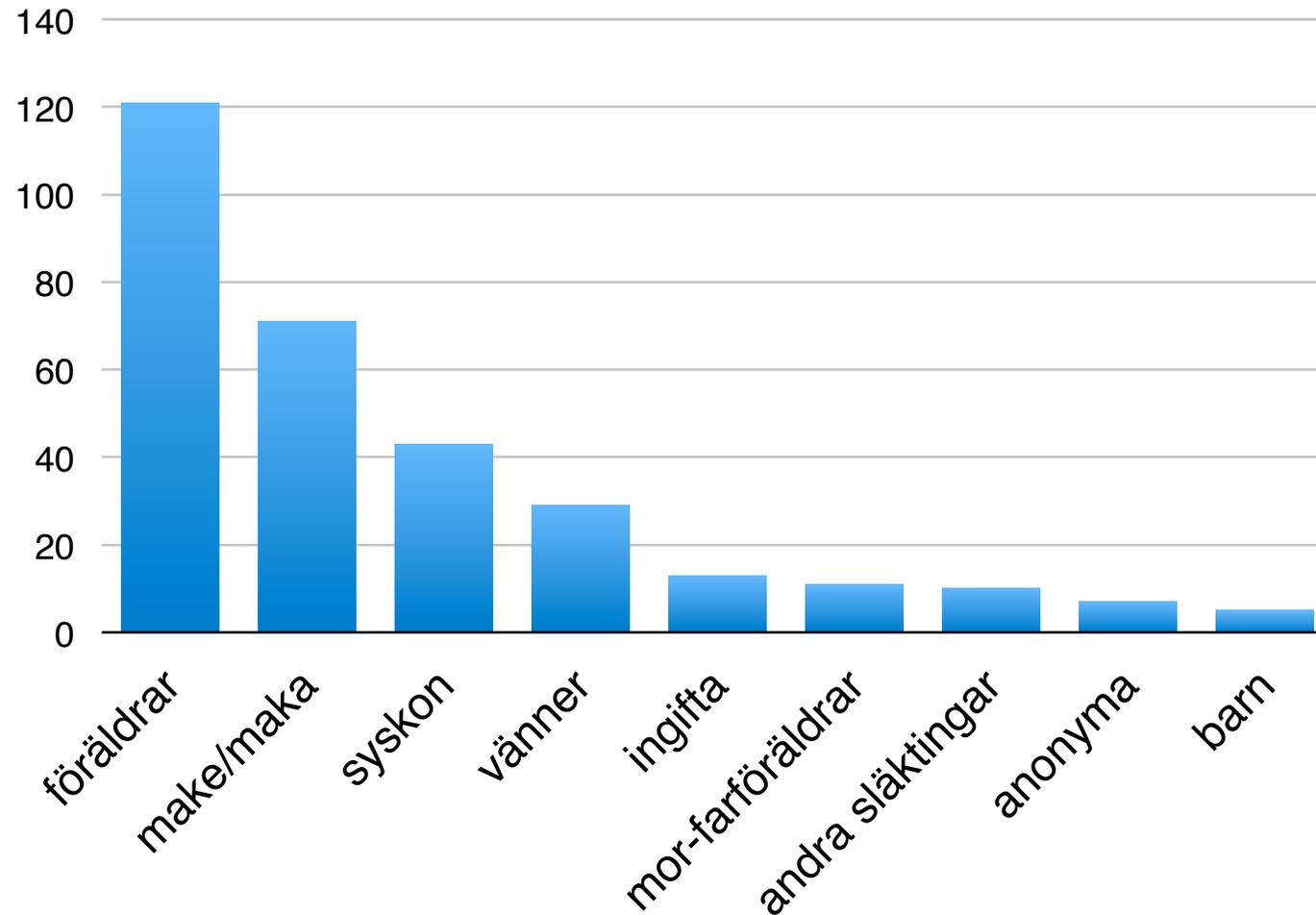
## Olika ålder, i Norge många syskon, genetiska faktorer

	<b>Kidney donors</b>	<b>Controls</b>
Age, years	46.0±11.5 n=1901	37.6±11.7 n=32621
Male gender, %	41.0 n=1901	46.9 n=32621
Current smoking, %	41.5 n=1375	39.5 n=25993
Systolic BP, mmHg	123.3±10.0 n=1768	121.4±10.4 n=31398
Diastolic BP, mmHg	77.4±7.2 n=1768	77.2± 7.9 n=31394
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.2± 2.8 n=1558	23.5± 2.6 n=31421

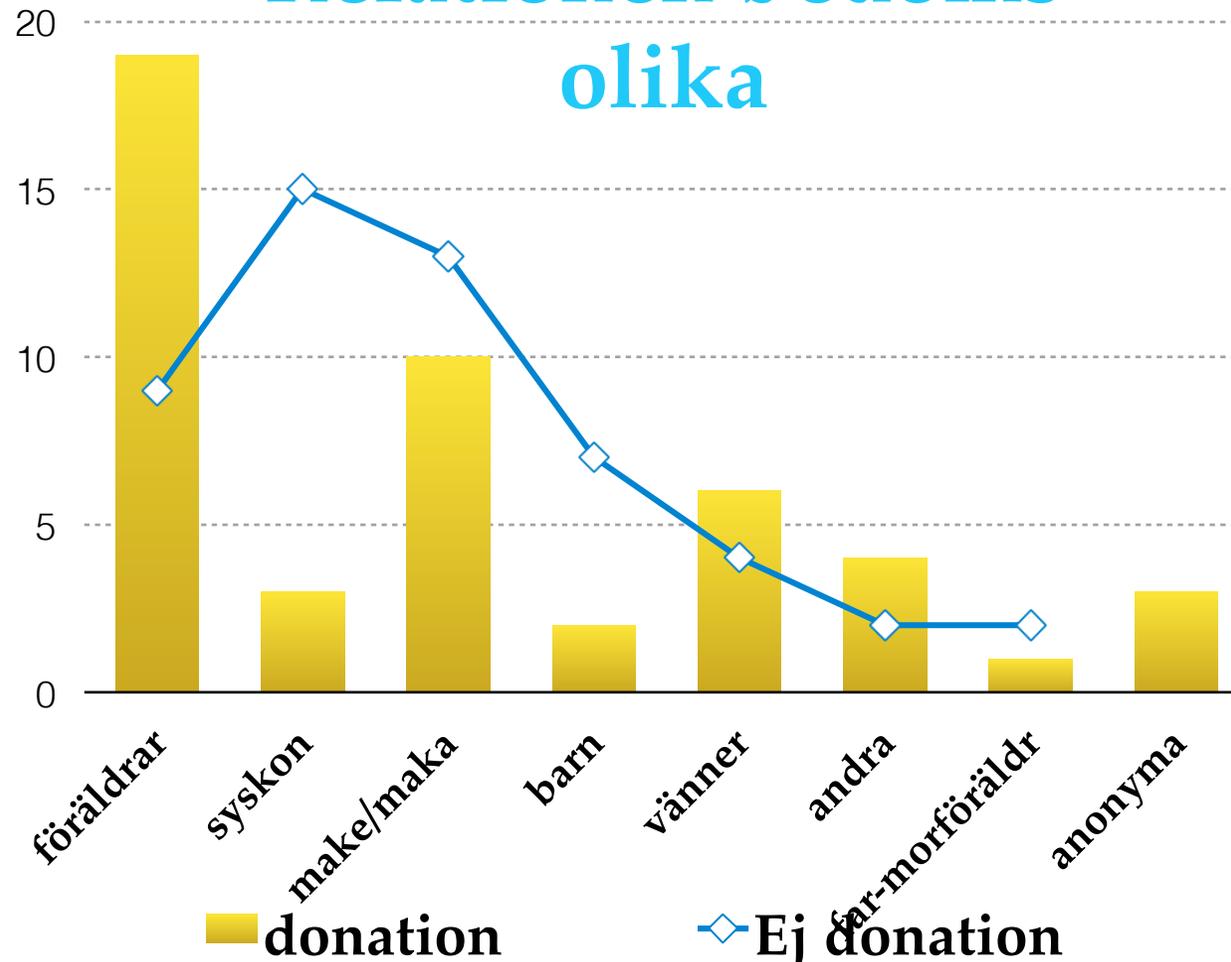
Röker så många???



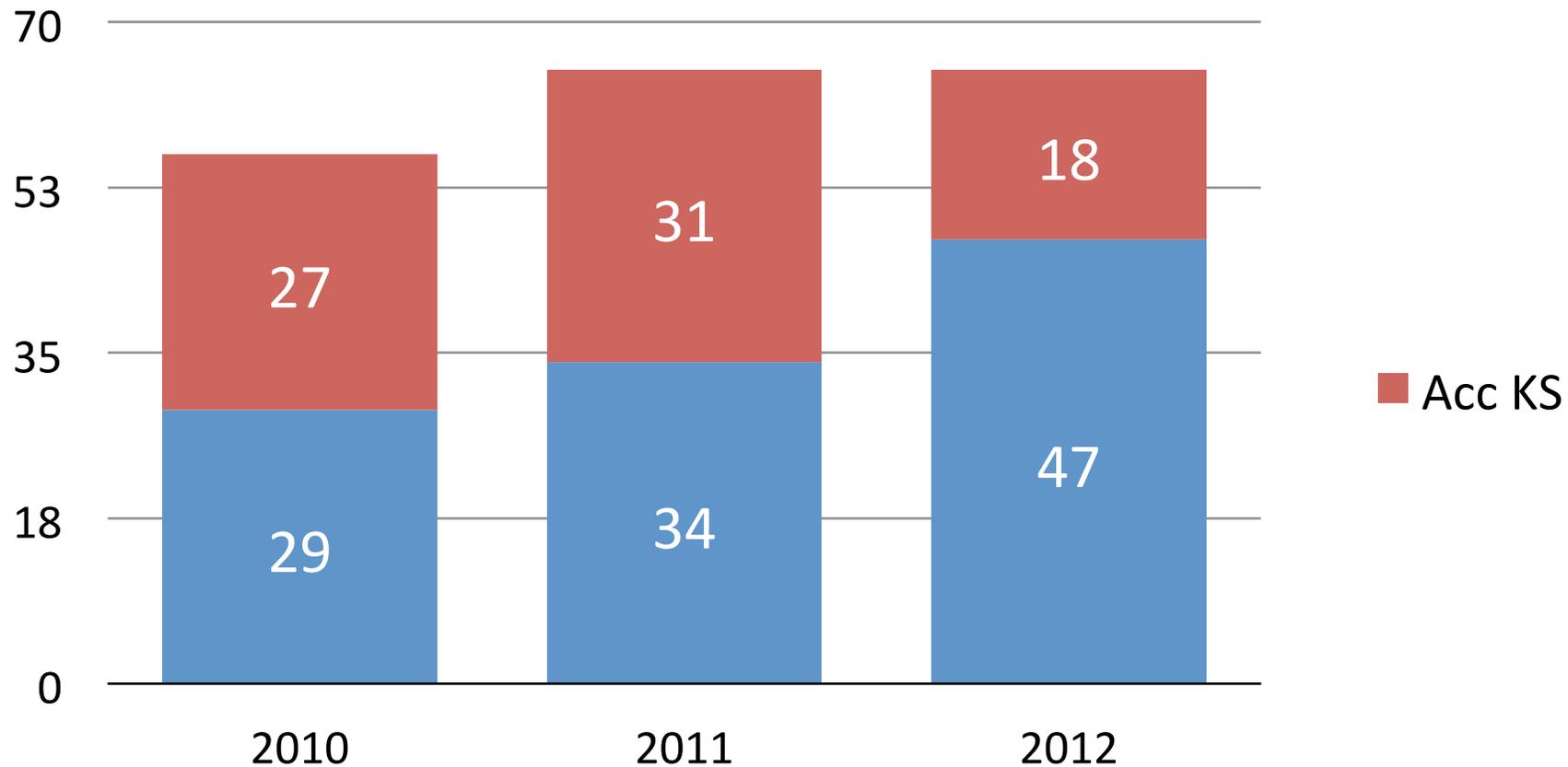
# Levande givare 2005-2014 totalt 334 på Karolinska Huddinge, idag färre syskon



## Relationen bedöms olika



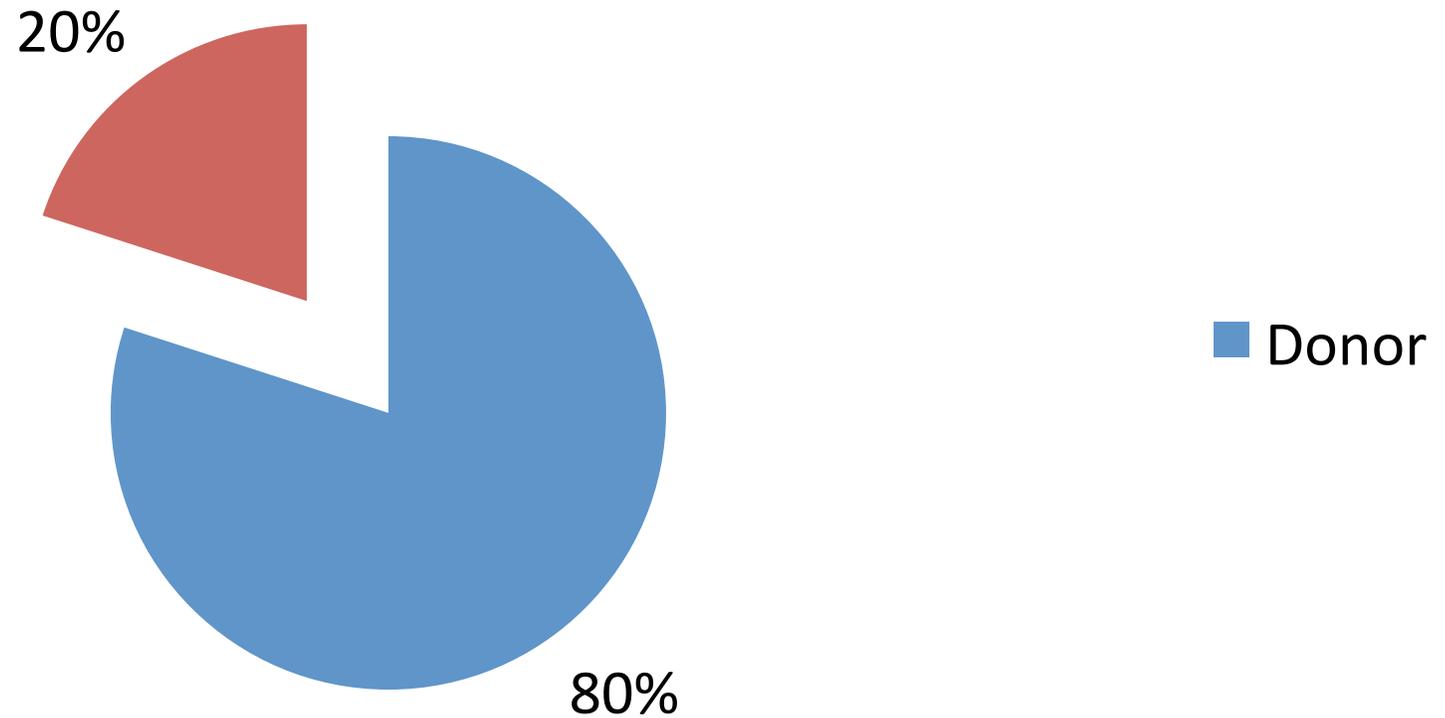
# Är vi för kritiska vid levande givartransplantation? Totalt 110 avböjdes 2010-2012 vid Karolinska medan 76 accepterades



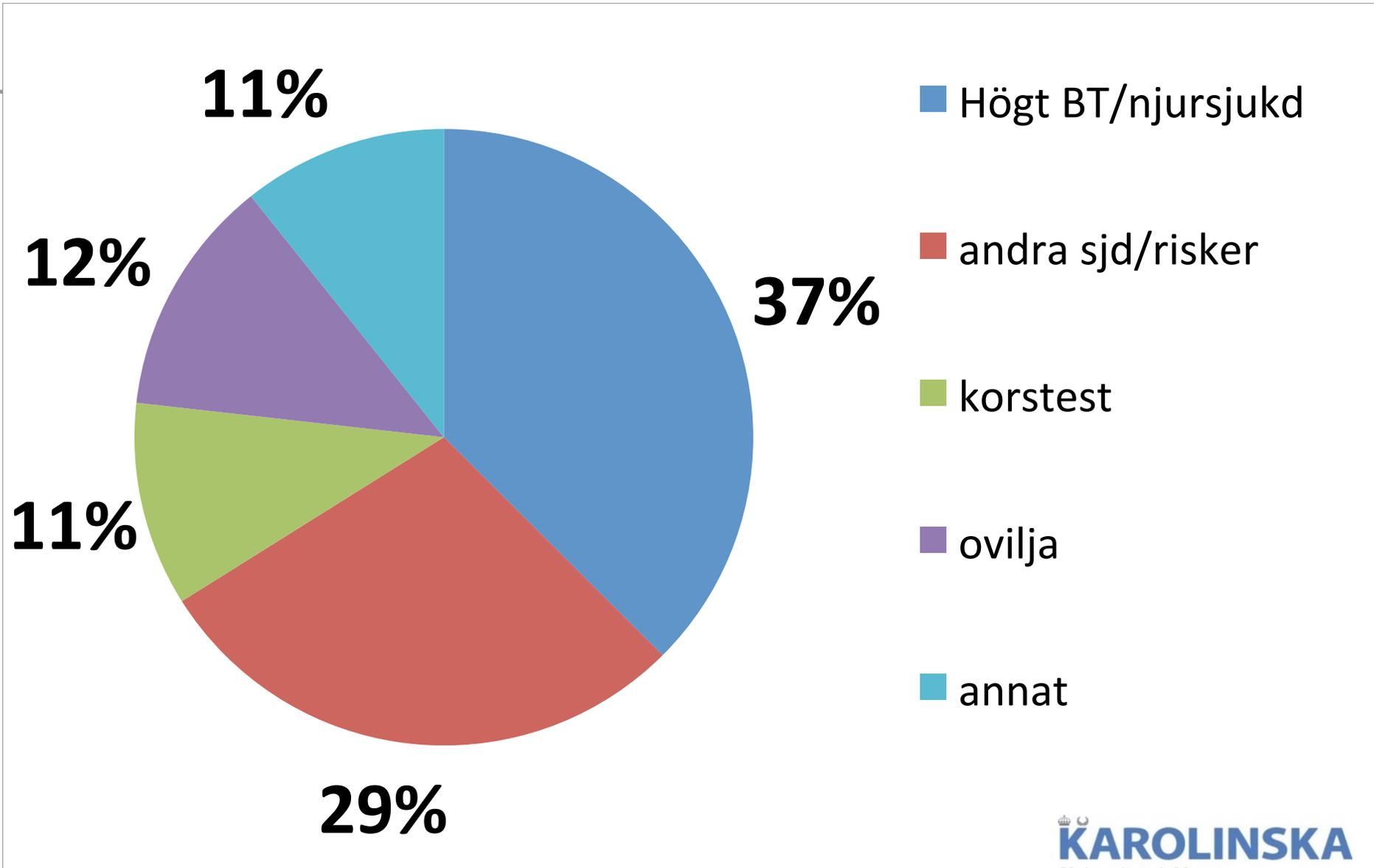
Allen MB, Abt PL, Reese P, What are the harms of refusing to allow living kidney donation, AJT 14:531-7, 2014

- Donor outcomes research has focused on short- and long-term risk to donors
- But turning a donor candidate down may also have negative consequences (only 1 paper in the literature describing this)
- Need to consider:
  - a) effects of refusing to allow donation
  - b) impinging on autonomy (especially there are limitations about knowledge of outcomes)

# Orsaker: donor eller recipient?



# Olika skäl varför donation avböjdes

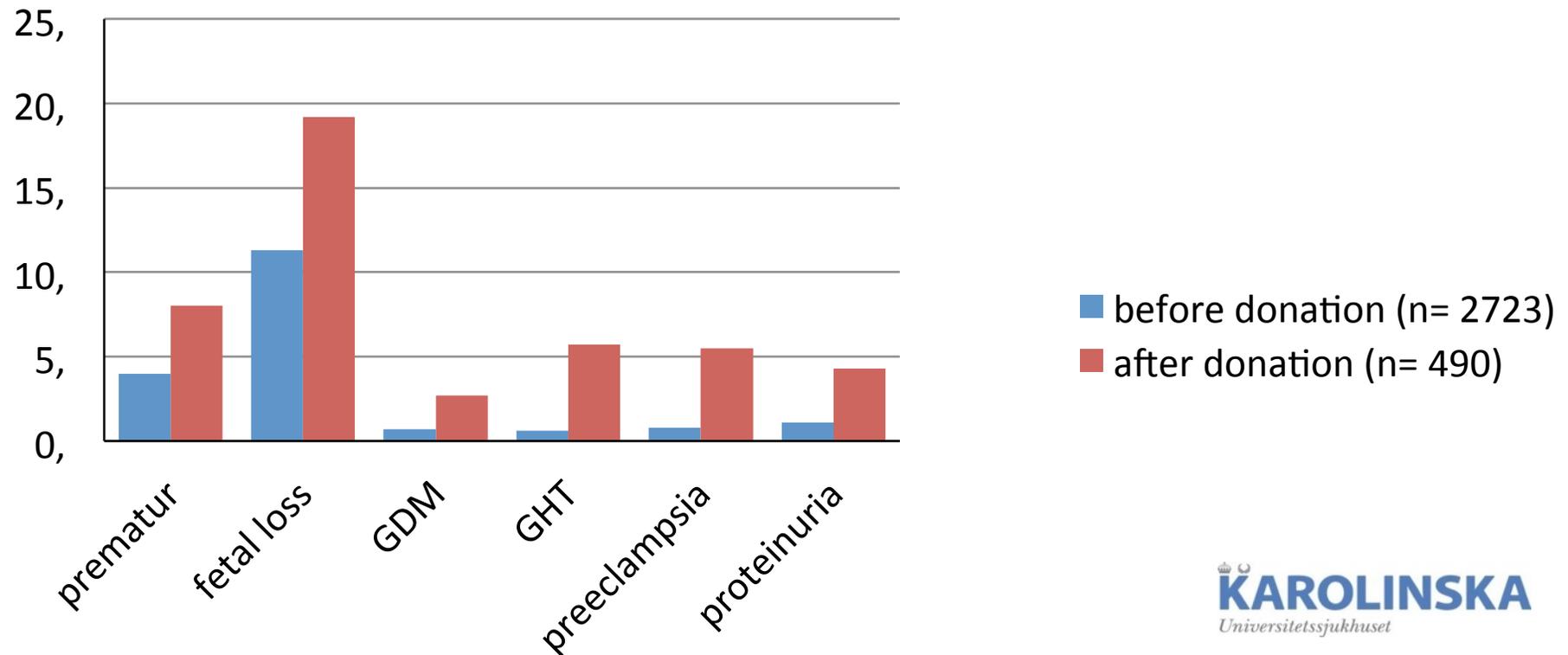




## En av orsakerna till nej kan vara planerad graviditet

- 3 större studier på donatorer, 2 publ 2009 (Reisäter från Norge, Ibrahim från USA)
- 1 studie av Amit Garg, Canada, publ 2015

**Man finner graviditets hypertoni , GDM, pre-eclampsi signifikant mer ( $p < 0.0001$ ) efter donationen**  
**Prematur, fetal loss ( $p = 0,0004$ ), proteinuri ( $< 0,001$ )**



## Studien från Canada om gravida donatorer med kontrollgrupp

- Retrospektiv matchad kohort studie, > 20 v graviditet
- Donatorer från 5 centra, njurdonation 1992-2010
- Icke- donatorer, frisk (varit på läkarkontroll 1 g/år senaste 2 åren), åldersmatchad, viss inkomst, visst boendeområde, 6 icke-donatorer för varje donator
- Kontrollpopulationen från Ontario (hela populationen 731 823 kvinnor)

Amit Garg et al (Donor network) NEJM 372;2, 2015

Observationer	Graviditeter hos donatorer (n= 131)	Graviditeter hos kontrollgruppen (n= 788)	p-värde
medianålder (IQR)- år	32 (29-35)	33 (30-36)	0.94
antal 1994-2003	34	212	
antal 2004-2012	97 = 74%	576 = 73%	
graviditeter i studien	1 = 65% 2 = 27% 3 el fler = 8%	1 = 65 % 2 = 29% 3 el fler = 6%	0.77
median antal läkarbesök före förlossningen/ ultraljud	10/3	10/3	

# Resultat

	Donatorer	Kontroller	p-värde
Graviditetshyperton i eller preeklampsi	15 = 11%	38 = 5%	0.01
Graviditetshypertoni	7 = 5%	17 = 2%	0.06
preeklampsi	8 = 6%	21 = 3%	0.05
Kejsarsnitt	41 = 31%	224 = 28%	0.44
För tidigt född < 37 v	10 = 8%	52 = 7%	0.7
Låg födelsevikt < 2500 g	8 = 6%	31 = 4%	0.21

# I Sverige få graviditeter efter donation pga genomsnittlig hög donatorsålder

- Medianåldern vid donation är 48 år
- Antalet syskondonationer minskar
- Material från Sahlgrenska med 447 kvinnor som donerat en njure (material 1965-2005)
- 27 graviditeter, 23 fött barn



Lennerling Fehrman 2012

# Risk factors for ESRD - overweight

- A cohort study of 300,000 adults
  - A health screen
  - GFR estimated with MDRD
- BMI of  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  at age 20 was significantly associated with development of chronic kidney disease  
 Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Ann Intern Med 2006; 144:21-28

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risk ratio for ESRD
18.5–24.9 Normal weight	Referent
25–29.9 Overweight	1.7
30–34.9 Class I obesity	3.0
35–39.9 Class II obesity	4.7
$\geq 40$ Class III obesity	5.0

# Slutsatser 1. Ska vi vara skraja? Nej

Norska studie och amerikansk studie som visat 10 ggr ökad risk för ESRD hos donatorer jämfört med "kontroller"

Risken mkt låg 0,7% resp 0,9%

4 ggr lägre än hos befolkningen



- Välj den äldre donatorn först
- Helst Normalt BT
- BMI<30
- Absolut GFR > 80 ml/min,
- Hos yngre GFR> 90 ml/min

# Slutsatser 2

- Remittera fler donatorer, farmor, mormor etc
- Noggrann utredning sker av donatorn och mottagaren och numera kostnadsfria kontroller efter donationen
- Behandla dem som kungar, drottningar och prinsar
- Optimera transplantationsresultaten- kolla t.ex DSA (donorspecifika antikroppar), adherence



# What about DSA? 22 years has passed and the immunosuppression is minimized

- We are totally non-related but share:

HLA A 28 B 8 DR 3 (17) and DQB1\* 02:01

- The DSA testing showed:

Class I antibodies against B7, 27, 61

Class II antibodies against DR 7, 9 10, 53 and the anti 53 is directed against the first donor. No DQ antibodies.

- No DSA at least in the blood against me!!

