

RAPPORT

2019

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Organdonasjon med bruk av
normoterm regional perfusjon
hos pasienter som dør av
hjerte- og åndedrettsstans når
livsforlengende behandling
avsluttes

Utgitt av	Folkehelseinstituttet, område for helsetjenester, klynge for vurdering av tiltak
Tittel	Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes
English title	Organ donation with the use of normothermic regional perfusion in patients who die after cardiac and respiratory arrest after withdrawal of life-sustaining treatment
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Liv Giske, <i>prosjektleder, Folkehelseinstituttet</i> Berge Solberg, <i>professor, NTNU</i> Eirik Tranvåg, <i>lege, PhD-stipendiat, UiB</i> Jørgen Dahlberg, <i>lege, jurist, forsker, UiO</i> Marit Halvorsen, <i>professor, UiO</i> Hafstad, Elisabeth, <i>bibliotekar, Folkehelseinstituttet</i> Øyvind Melien, <i>avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i> Helene Arentz-Hansen, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-051-4
Prosjektnummer	ID2017-100
Publikasjonstype	Fullstendig metodevurdering
Antall sider	133 (194 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Organ Transplantation; Tissue and Organ Procurement; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Ethics; Legislation as Topic;
Sitering	Giske L, Solberg B, Tranvåg E, Dahlberg J, Halvorsen M, Hafstad E, Melien Ø, Arentz-Hansen H. Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes. [Organ donation with the use of normothermic regional perfusion in patients who die after heart and respiratory arrest after withdrawal of life-sustaining treatment] Rapport –2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

INNHold	2
FORORD	4
HOVEDBUDSKAP	6
SAMMENDRAG	8
KEY MESSAGES (ENGLISH)	19
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	21
INNLEDNING	32
Oppdraget	32
Mål	33
Kort beskrivelse av prosessen og samarbeidet med ekspertene i arbeidsgruppen	33
Bakgrunn	34
METODE	47
Populasjon og intervensjon	47
Litteratursøking	47
1. EFFEKT, SIKKERHET OG MEDISINSKE SPØRSMÅL	50
Metode - effekt, sikkerhet og medisinske spørsmål	50
Resultater – effekt og sikkerhet	52
Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier	60
Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land	62
2. JUS	69
Metode - jus	69
Nærmere om stadfesting av død	70
3. ETIKK	75
Metode - etikk	75
Etiske spørsmål knyttet til donasjon etter hjerte og åndedrettsstans	75
1. Tilbaketrekning vs donasjon – vanskelig å skille?	77
2. Dødsriteriet – er donoren egentlig død?	89
3. Samtykke, informasjon og tillit - hva endrer seg ved cDCD?	100

DISKUSJON	110
Hovedfunn effekt og sikkerhet	110
Dødskriteriene og dødsdiagnose – medisin, jus og etikk	111
Tema denne metodevurderingen ikke tar opp	113
Innspill fra fagekspertene i arbeidsgruppen på problemstillinger i metodevurderingen	114
Forutsetninger ved en eventuell innføring av cDCD og veien videre	124
KONKLUSJON	125
REFERANSER	127
VEDLEGG	134
Vedlegg 1: Ordliste	134
Vedlegg 2: Søkestrategi	137
Vedlegg 3: Beskrivelse av prosedyrer	144
Vedlegg 4: Metode effekt og sikkerhet	144
Vedlegg 5: Resultater effekt og sikkerhet	145
Vedlegg 6: Retningslinjer i land vi ofte sammenlikner oss med	173
Vedlegg 7: Prosjektplanen	182
Vedlegg 8: Fagfellevurderinger	182
Vedlegg 9: Logg og tidsbruk for metodevurderinger	194

Forord

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum i Nye metoder og fagdirektørene i de regionale helseforetakene (RHF-ene) vurdert tilgjengelig relevant forskningsdokumentasjon om effekt og sikkerhet samt belyst og diskutert juridiske og etiske spørsmål og utfordringer knyttet til organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengede behandling avsluttes. Metoden er en variant av metoden cDCD – controlled Donation after Circulatory Death. Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Prosjektledelse og medarbeidere	
Prosjektleder:	Liv Giske, seniorforsker
Prosjektansvarlig (gruppeleder):	Øyvind Melien, avdelingsdirektør
Interne medarbeidere:	Helene Arentz-Hansen, seniorforsker Elisabet Hafstad, bibliotekar
Fagekspert:	Berge Solberg, professor i medisinsk etikk, NTNU Ingrid Miljeteig, førsteamanuensis medisinsk etikk, Helse Vest Eirik Tranvåg, lege, PhD stipendiat, UiB. Medarbeider fra 18.02.2019, erstatter Ingrid Miljeteig Marit Halvorsen, professor, fagområder helserett og rettshistorie, UiO Jørgen Dahlberg, advokat og lege, helserett og medisinsk etikk, UiO, Ahus Dag Wendelbo Sørensen, overlege, donoransvarlig, OUS, Helse Sør-Øst Stein Foss, transplantasjonskoordinator, OUS, Helse Sør-Øst Torgunn Bø Syversen, intensivsykepleier, OUS, Helse Sør-Øst Oona Dunlop, overlege PhD, Leder Klinisk etikkomite OUS, Helse Sør-Øst Morten Horn, overlege, nevrolog, PhD, OUS, Helse Sør-Øst Geir Bjørsvik, overlege, anestesilog, UNN, Helse Nord

Gunhild Holmaas, overlege, anestesilog og
donoransvarlig, HUS, Helse Vest
Johan-Arnt Hegvik, overlege, donoransvarlig, St.Olavs
hospital, Helse Midt
Lars Skar, pasientrepresentant fra Landsforeningen for
Nyrepasienter og Transplanterte, erstatter for
Ragnar Skjöld

I prosjektet har vi samarbeidet med en arbeidsgruppe med spesialkompetanse innen medisin, etikk og jus knyttet til fagfeltene rundt organdonasjon samt en pasientrepresentant.

Det rettes stor takk til Alice Kjellebold, Reidun Førde, Pål Klepstad og Kristian Heldal for ekstern fagfellevurdering av rapporten.

Det rettes også takk til Atle Fretheim og Kåre Birger Hagen, fagdirektører ved FHI, for intern fagfellevurdering av prosjektplan og rapport, til seniorforskere Torunn Tjelle og Lise Lund Håheim for hjelp i den innledende fasen og til Arna Desser for språkvask og hjelp til formulering av den engelske utgaven av «Hovedbudskap» og «Sammendrag».

Alle forfattere, medlemmer i arbeidsgruppen samt fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvar for innholdet i denne metodevurderingen. Vi understreker imidlertid at innholdet i avsnittet «Innspill fra ekspertene i arbeidsgruppen på problemstillinger i metodevurderingen» (side 115) er fagekspertenenes egne utsagn.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Øyvind Melien
avdelingsdirektør

Liv Giske
prosjektleder

Hovedbudskap

Donasjon av organer fra pasienter med alvorlig hjerneskade som dør etter hjerte- og åndedrettstans når livsforlengende behandling trekkes tilbake, omtalt som «controlled Donation after Circulatory Death (cDCD)», er foreslått utført i Norge. Den foreslåtte metoden - cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon (NRP) - inngår som én av flere metoder under fellesbetegnelsen cDCD. Dagens benyttede metode omtales som «Donation after Brain Death (DBD)», og innebærer at pasientene med irreversibelt opphør av hjernefunksjon erklæres døde mens de ennå ligger på respirator. cDCD vil komme i tillegg til DBD. Vi har gjennomført en metodevurdering om effekt og sikkerhet samt belyst og diskutert medisinske, juridiske og etiske spørsmål som metoden reiser. Basert på gjennomgangen er vurderingene som følger:

Effekt og sikkerhet

Vi fant ingen overbevisende forskjell i organkvalitet og graftoverlevelse etter nyre- og levertransplantasjon ved cDCD sammenliknet med DBD – fordi konfidensintervallene var brede. Vi vurderte tilliten til resultatene som svært liten med bruk av GRADE hovedsakelig fordi det var få og små studier.

Jus

Det er ikke identifisert noen juridiske hindringer for å utføre organdonasjon etter cDCD. Det er det medisinske fagmiljøet som må utarbeide spesifiseringen av dødskriteriene og utforme nærmere beskrivelse av disse. Beskrivelsen vil være helt sentral når det reises spørsmål om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Beskrivelse kan tas inn i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.

Etikk

En gjennomgang av etikkdiskusjonen i internasjonal faglitteratur viser hvordan cDCD har vært gjenstand for debatt i mange år, og i særdeleshet i den tidlige fasen da metoden ble etablert internasjonalt. Tre kriterier må være oppfylt for å gjøre cDCD etisk forsvarlig:

Tittel:

Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes

Publikasjonstype:

Fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mars, 2019.

Eksterne fagfeller:

Alice Kjellevoid
Professor emerita,
dr. juris
Universitetet i Stavanger
Det samfunnsvitenskapelige fakultet.

Reidun Førde
Professor dr. med
Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

- 1) Beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling og beslutningen om organdonasjon må kunne skilles fra hverandre på en tilfredsstillende måte.
- 2) De premortale tiltakene må kunne anses som svært begrensede.
- 3) «Dead Donor Rule» må være overholdt.

I tillegg kommer et fjerde kriterium i form av en etisk forsvarlig samtykke- og informasjonspraksis.

I den etiske gjennomgangen er argumenter for og imot disse kriteriene drøftet. Konklusjonen er at med noen små modifikasjoner av cDCD-prosedyren vil man kunne gjennomføre cDCD på en etisk forsvarlig måte. I arbeidsgruppen er det enighet om mange av de underliggende premissene for at metoden skal være etisk forsvarlig, men det er også uenighet rundt noen av premissene.

Medisinskfaglige problemstillinger

Det har vært ulike vurderinger i arbeidsgruppen knyttet til dødsriteriene og tolkningen av den juridiske lovteksten.

Dersom cDCD med normoterm regional perfusjon skal innføres, mener arbeidsgruppen at det medisinske fagmiljøet må utforme en mer robust kvalitetssikring av dødsriteriene og oppdatere den nåværende cDCD-prosedyren. Det vil blant annet innebære å inkludere spesifikke nevrologiske tester for å evaluere hjernens funksjon og dokumentasjon av opphørt åndedrett ved stadfesting av død. Enkelte i arbeidsgruppen mener også at ytterligere målemetoder utover invasiv måling av blodtrykk og puls bør benyttes for å kvalitetssikre at hjertestans er stadfestet. Kriteriene som foreslås utarbeidet av det medisinske fagmiljøet kan formidles i et rundskriv eller presiseres i eksisterende forskrift.

Kristian Heldal
dr. med
Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

Pål Klepstad
Professor dr. med
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Sammendrag

Bakgrunn

Bestillerforum RHF har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon (NRP) hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes». Oppdraget og metoden ble presisert i et særskilt møte i Bestillerforum RHF 26. november 2018 og gjelder pasienter med alvorlig hjerneskade og metoden er cDCD med normoterm regional perfusjon. Organdonasjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes omtales som «controlled Donation after Circulatory Death», forkortet cDCD. cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon inngår som én av flere metoder under denne fellesbetegnelsen. Metoden er beskrevet av Magliocca og medarbeidere (1), og adaptert og gjengitt i cDCD-prosedyren ved Oslo universitetssykehus (OUS) (2). Det er denne prosedyren vi har tatt utgangspunkt i for metodevurderingen. Metodevurderingen inneholder en systematisk oversikt om effekt og sikkerhet, samt en vurdering og analyse av medisinske, juridiske og etiske spørsmål og problemstillinger som metoden reiser.

Hovedproblemstillingene som vurderes spesielt er medisinske, juridiske og etiske utfordringer og uklarheter rundt dødsdefinisjonen og dødkriteriene ved hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Organdonasjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade som dør av hjerte- og åndedrettsstans vil, dersom den innføres, introduseres som et tillegg til dagens metode, «organdonasjon ved hjernedød» (Donation after brain death, forkortet DBD).

Avgrensning av oppdraget

I oppdraget inngår ikke helseøkonomiske evalueringer eller vurdering av organisasjonsmessige konsekvenser.

Historikk

Den første organtransplantasjonen i Norge fra avdød giver fant sted i 1964. Tap av global sirkulasjon etter varig hjerte- og åndedrettsstans hos komatøse pasienter var den gang det vanlige dødkriteriet ved donasjon. Etter hvert ble det aktuelt å donere organer fra pasienter som lå på respirator og hvor hjertet fremdeles slo, men som likevel var erklært «hjernedøde». Det ble derfor viktig å utarbeide klare kriterier for død i det norske lovverket. I 1973 kom «Lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse

av lik», i 1977 forskriften om dødsdefinisjonen, og i 2015 ble loven «Donasjon og transplantasjon av organ celler og vev» vedtatt.

Dødkriterier ved organdonasjon – dagens lover og forskrifter

I lov om donasjon og transplantasjon av organ, celler og vev (transplantasjonslova 2015), defineres stadfesting av død som følger:

§ 10. Stadfesting av døden:

-Uttak, jf. § 3 bokstav a, frå ein død donor kan ikkje skje før døden er stadfesta av lege.

-Legar som stadfestar døden, skal ikkje vere involvert i uttaket av organ, celler eller vev eller i transplantasjonsinnngrepet.

-Dersom døden blir stadfesta ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonane, må diagnosen bekreftast av to legar. Den eine av legane skal vere relevant spesialist.

Første og andre ledd gjelder for alle donorer, tredje ledd gjelder bare når døden konstateres etter hjernedødkriteriene. Spesifiserende regler er inntatt i forskrift om dødsdefinisjonen (HOD 2015 og 2016), hvor det er nærmere presisert i § 2:

«En person er død når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernestamme. Varig hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen».

I forskriften står det videre at «når åndedrett og hjertervirksomhet opprettholdes ved kunstige midler, må følgende vilkår være oppfylt for å kunne stille diagnosen død ved total ødeleggelse av hjernen»

- 1) Erkjent intrakraniell sykdomsprosess (dvs sykdom eller skade i skallehulen)
- 2) Total bevisstløshet som ikke er medikamentbetinget eller kan skyldes nedkjøling (kroppstemperatur lavere enn 33 grader)
- 3) Opphør av eget åndedrett
- 4) Opphør av alle hjernenerverefleksjer
- 5) Objektiv påvisning av opphevet blodtilførsel til hjernen

Tap av global sirkulasjon ved hjerte- og åndedrettsstans var før 1973 det vanlige døds-kriteriet ved donasjon, men etter at hjernedød selektivt kunne verifiseres gjennom spesifikk diagnostikk, har dette blitt det eneste anvendte kriteriet ved donasjon.

Dagens metode ved organdonasjon: Donation after brain death (DBD)

Dagens prosedyre ved organdonasjon tar utgangspunkt i at døden blir stadfestet ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonene. Den kliniske dødsdiagnosen bekreftes gjennom radiologisk demonstrasjon av at hjernen har svellet slik at det oppstår hjernetamponade, og hjernen er uten blodtilførsel. I dette tilfelle vil tilførsel av oksygenrikt blod til andre organer opprettholdes så lenge pasienten er koblet til respirator og hjertet slår. Selektivt tap av blodtilførsel til hjernen er ett av fem kriterier for dødsdiagnose.

Praktisk gjennomføring av DBD

Etter alvorlig hjerneskade på grunn av blant annet traume, oksygenmangel eller hjerneblødning startes behandling med tanke på livredning og skadebegrensning. Noen pasienter vil allerede ved ankomst til sykehuset vise tegn på total ødeleggelse av hjernen og få påvist manglende blodgjennomstrømning gjennom hjernen. Dersom kriteriene for hjernedød oppfylles under pågående behandling, informeres de pårørende om at pasienten er død, og de spørres om organdonasjon. Hos andre pasienter har hjernen fremdeles blodtilførsel, men er så skadet at videre behandling er nytteløs. Hos disse pasientene trekkes nevrintensiv behandling av hjernen tilbake, for deretter å se om tilstanden progredierer til bortfall av alle hjernefunksjoner og tap av hjernesirkulasjon (hjernedød). Dersom pårørende ønsker det, kan man starte eller kontinuere intensivbehandling med tanke på organdonasjon i påvente av at pasienten dør av sin hjerneskade. Ved mistenkt hjernedød gjøres kliniske tester av bevissthet, hjernenerver og pustesenteret samt objektiv bildediagnostikk av hjernen for å påvise opphevet hjernesirkulasjon. Dødstidspunktet regnes som når siste del av hjernedødsdiagnostikken er utført, normalt billediagnostikken. Avdøde får intensivbehandling for å opprettholde god organfunksjon. Avdøde blir operert av operatører fra transplantasjonssykehuset på donorsykehuset, og uttaksteamet tar med seg organene til transplantasjonssykehuset der mottakerne opereres.

Metode til vurdering: Donation after circulatory death (DCD) – død etter varig hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes

Til tross for omfattende hjerneskade vil prosessen mot total ødeleggelse av hjerne hos en del pasienter stoppe opp, og organdonasjon i form av DBD vil ikke la seg gjennomføre. Pasienter som i Norge kan være aktuelle for cDCD, og som denne metodevurderingen omhandler, er personer med alvorlig hjerneskade etter traumer, blødninger eller skader etter oksygenmangel der behandlende leger vurderer at livsforlengende behandling vil være nytteløs, og at de sannsynligvis ikke vil oppfylle kriteriene for død ved total ødeleggelse av hjernen når åndedrett og hjerterevirksomhet opprettholdes kunstig.

DCD kan deles i to grupper; ukontrollert (uDCD) eller kontrollert (cDCD). Ukontrollert DCD er etter uventet hjerte- og åndedrettsstans, mens kontrollert DCD er etter hjerte- og åndedrettsstans som følge av kontrollert tilbaketrekning av livsforlengende behandling. Dette oppdraget gjelder bare cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon (NRP), og vi tar utgangspunkt i prosedyren utarbeidet ved OUS.

Begrensning av iskemiskaden på organer etter global sirkulasjonstans kan gjøres ved hjelp av to forskjellige metoder.

1. Rapid recovery (RR): Etter dødserklæringen transporteres avdøde til operasjonstue hvor organer kjøles ned og opereres ut så raskt som mulig.
2. Normoterm regional perfusjon (NRP): Etter dødserklæringen etableres en normoterm regional perfusjon av bukorganer ved hjelp av en ekstern okygenator (ECMO - en hjerte-lungemaskin som ved hjelp av et filter og en pumpe opprettholder blodsirkulasjon i bukorganene). Anleggelse av et aortaokklusjonskateter i øvre del av aorta descendens, i nivå med diafragma

(mellomgulvet), forhindrer reperfusjon (gjenopprettelse av blodgjennomstrømning med oksygenrikt blod) til hjertet og opprettholder sirkulasjonsstans i hjernen.

Praktisk gjennomføring av cDCD med normoterm regional perfusjon i henhold til prosedyren ved OUS

Før tilbaketrekning av behandling legger organdonasjonslege fra OUS inn to tynne katetre i arterie og vene i lysken for å tilrettelegge for å legge inn kanyler (tykkere slanger) etter at døden har inntrådt. Kanylene benyttes ved normoterm regional perfusjon. Deretter trekker behandlende lege intensivbehandlingen tilbake ved å koble fra respirator og eventuelle medikamenter som opprettholder tilstrekkelig blodsirkulasjon. Medikamentell behandling gis ved tegn til ubehag, smerter, åndenød eller stress. Organdonasjonslegen gir 5000 IE heparin intravenøst for å motvirke at det dannes blodpropper i organer og i kretsen for normoterm regional perfusjon. Deretter følger en observasjonsfase i påvente av pulsløshet. Inntreden av pulsløshet påvises ved invasiv blodtryksmonitorering som tap av pulsgivende hjerteaksjon målt i arteria radialis. Pulsløshet må inntre innen 90 minutter etter avslutning av livsforlengende behandling dersom organdonasjon skal gjennomføres. Pulsløshet observeres i fem minutter før døden erklæres av behandlende lege. Når pasienten er erklært død legger kirurg fra uttaksteamet inn kanyler via katetrene som allerede ligger i lyskearterie og vene. Kanylene brukes for å etablere en ekstern sirkulasjon til bukorganer frem til organuttaket. Et aortaokklusjonskateter anlegges via arteriekanylen opp til diafragmanivå. Aortaokklusjonskateteret legges inn for å hindre resirkulering av hjertet og hjernen. Funksjon og plassering verifiseres på røntgen. Etter syning kjøres avdøde til operasjonsavdeling for organuttak. Behandlende lege fyller ut dødsattest.

Metode

Vi har utarbeidet en metodevurdering som inneholder tre domener: 1. Effekt og sikkerhet inkludert medisinske spørsmål, 2. Jus og 3. Etikk.

Inklusjonskriterier:

PICO 1 (P: populasjon, I: intervensjon, C: komparator / sammenlikningsgruppe og O: utfall): *Populasjon:* Personer i alderen 16 til 60 år med individuell vurdering opp til 70 år med alvorlig hjerneskade som ligger på intensivavdeling og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes. *Tiltak:* cDCD med normoterm regional perfusjon. For alle de tre domenene, effekt og sikkerhet, jus og etikk, er populasjonen og intervensjonen i PICO 1 den samme. Temaer og problemstillinger som belyses og diskuteres innen jus og etikk beskrives under de respektive kapitlene.

Effekt, sikkerhet og medisinske spørsmål:

Inklusjonskriterier, fortsettes:

PICO 1: *Utfall:* Antall døde som kan donere organer, antall organer (nyrer, lever, bukspyttkjertel og lunger) og uønskede hendelser. *Temaer som belyses:* a) Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose: premortale intervensjoner, påvisning og vurdering av varig hjerte- og åndedrettsstans og autoresuscitering og b) Retningslinjer for cDCD i andre land.

PICO 2: *Populasjon*: Mottaker av organer fra død donor – resipient. *Tiltak*: cDCD med normoterm regional perfusjon. *Sammenlikning*: DBD eller cDCD med rapid recovery. *Utfall*: Dødsfall, resipientoverlevelse, organfunksjon og graftoverlevelse.

Vi utførte et systematisk søk etter studier med og uten kontrollgrupper den 11.10.2018 og et oppdateringssøk 07.03.2019. Effektestimat ble beregnet som risk ratio (RR) for dikotome utfall. Utfall ble kvalitetsvurdert med GRADE-verktøyet. Tilliten til dokumentasjonen, det vil si om vi har tillit til at et effektestimat ligger nær en sann underliggende effekt, kan vurderes som høy, middels, lav eller svært lav. For «Medisinske problemstillinger» og «Retningslinjer for cDCD i andre land» er temaene presentert deskriptivt. Publikasjonene er hentet fra det systematiske søket, konsensusrapporter, retningslinjer, referanselister i inkluderte studier, prosedyrer og etter innspill fra fagekspertene.

Jus

Den konkrete juridiske problemstillingen i metodevurdering handler i hovedsak om den beskrevne metode for cDCD kan gjennomføres innenfor de eksisterende rammer som loven med tilhørende forskrift gir. De spørsmål som har vært reist i utredningsarbeidet, har dreiet seg om problemstillinger rundt (1) avslutningsprosessen, (2) dødsdefinisjonen, og (3) spørsmål knyttet til informasjon og samtykke (utførlig omtalt i etikkkapitlet).

Avsnittet om juridiske aspekter ved organdonasjon fra avdød giver er skrevet ut fra alminnelig juridiske metode. Det er tatt utgangspunkt i alminnelige rettskilder: relevant lovtekst med forskrift og forarbeider. I tillegg er det trukket veksler på opplysninger i forarbeidene til transplantasjonsloven fra 1973. Arbeidet bød ikke på noen metodiske vanskeligheter eller uenigheter, ettersom rettskildebildet er enkelt og klart.

Etikk

Vi har gått gjennom det meste av den skrevne etikkliteraturen på feltet og identifisert det som fortoner seg som de viktigste etiske spørsmålene ved denne metoden basert på antall artikler og innhold. Disse spørsmålene kan formuleres slik:

- Medfører cDCD økt fare for at beslutninger om å trekke tilbake livsforlengende behandling, påvirkes av utsikter til donasjon?
- Er premortale tiltak ved cDCD etisk forsvarlige?
- Er donoren ved cDCD egentlig død (det vil si - overholdes «Dead Donor Rule»?)?
- Behøver cDCD en helt ny samtykkepraksis?

Vi har behandlet disse spørsmålene ved å gi stemme til ulike syn og ulike posisjoner. Etikkvurderingen er dels en deskriptiv gjengivelse av andres meninger – dels har vi foretatt en forsiktig vektning av ulike syn og posisjoner av etikerne i arbeidsgruppen, basert på deres faglige dømmekraft, samt kritiske innspill fra alle medlemmene i arbeidsgruppen.

Resultat

Effekt og sikkerhet

Vi fant ingen overbevisende forskjell i favør av verken cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon eller DBD i organkvalitet for nyre og graftoverlevelse for nyre og lever fordi usikkerheten var stor (bredt 95 % konfidensintervall). For organkvalitet av lever fant vi heller ingen forskjell mellom cDCD og DBD, men svært få resipienter (n=11) var undersøkt. For transplantasjon av bukspyttkjertel og lunger er datagrunnlaget svært sparsomt. Det antydes i to studier at transplantasjon av lunger kan gjøres samtidig med transplantasjon av abdominalorganer med bruk av normoterm regional perfusjon. For cDCD og normoterm regional perfusjon sammenliknet med cDCD og rapid recovery fant vi færre komplikasjoner for levertransplantasjoner og større graftoverlevelse med bruk av normoterm regional perfusjon sammenliknet med bruk av rapid recovery.

Vi vurderte tilliten til resultatene som svært liten for sammenlikning av organkvalitet og graftoverlevelse ved cDCD med normoterm regional perfusjon versus DBD, og lav for tilsvarende sammenlikning mellom cDCD med normoterm regional perfusjon versus cDCD rapid recovery. For sammenlikningen mellom cDCD med normoterm regional perfusjon og DBD ble resultatene nedgradert hovedsakelig fordi få resipienter og studier var inkludert.

Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier

Premortale tiltak

Kort oppsummert antas de premortale tiltakene å være av for lite omfang til å kunne påføre pasienten unødvendig smerte eller å fremskynde død.

Påvisning og vurdering av varig hjerte- og åndedrettsstans

I følge Bernat og medarbeidere (2010) vil et innlagt arteriekateter som måler arterie-trykk og blodtrykk være sensitivt og spesifikt nok ved bestemmelse av hjertestans. Ytterligere dokumentasjon er ikke funnet. Den eksakte varigheten av opphørt blodsirkulasjon til hjernen før oppnådd irreversibelt opphør av alle hjernefunksjoner er ikke kjent. I flere land har fem minutter blitt betraktet som lenge nok til å stadfeste dødstidspunktet og betrakte dette som «varig», gitt en rekke forutsetninger. I et arbeid i regi av WHO har en arbeidsgruppe definert døden og dødsriteriene slik: *«Death is the permanent loss of capacity for consciousness and all brainstem functions. This may result from permanent cessation of circulation or catastrophic brain injury. In the context of death determination, “permanent” refers to loss of function that cannot resume spontaneously or will not be restored through intervention»* (Shemie 2014). Arbeidsgruppen fra WHO anser dermed at tap av evnen til bevissthet og tap av hjernestamme- og storehjernefunksjon som tilstrekkelig for å erklære personen død. Forutsetningene er at pasienten har permanent opphør av global sirkulasjon, at spontan reetablering av sirkulasjon (autoresuscitering) ikke er mulig, og at hjerte- lungeredning ikke skal foretas (ved en intervensjon).

Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land:

cDCD utføres i elleve land i Europa, inkludert Sverige som nå er i slutfasen av prosjektet for utredning av metoden. Åtte land har fem minutters no touch periode, to land har ti minutter og ett land (Italia) 20 minutter. Åtte land bruker arterietrykksmåling for å påvise pulsløshet (slik forslaget er i Norge), og kun to land bruker opphørt pulsattilt trykk som eneste dødsdiagnostikk. En rekke land har også tilleggskriterier i form av spesifikke nevrologiske tester for å stadfeste død. Disse kriteriene er definert av «Academy of Medical Royal Collages, Storbritannia 2008» som:

- Manglende pupillerefleks på lysstimulering
- Manglende cornearefleks
- Manglende motorisk respons på supraorbitalt trykk

Jus

Av lovens § 10 (se over – «Dødsriterier ...») fremgår at død kan fastslås på flere måter. Formuleringen i § 10, 3. ledd sier at «**Dersom ...**» død stadfestes etter opphør av hjernefunksjoner ... Formuleringen viser således til at det er flere måter å stadfeste død på. I forarbeidene presiseres det at bestemmelsen er ment å fange opp både «*dødsfall som følge av hjernedød, og dødsfall der hjerte- og andedrettsfunksjonene har opphørt, ...*». Utover dette sier ikke lovens bestemmelse noe om hvordan døden kan fastslås.

Nærmere bestemmelser om stadfesting av død er gitt i forskrift av 21. desember 2015 nr 1813. Forskriftens § 2 har en generell bestemmelse om stadfesting av død, mens forskriftens § 3 gir detaljerte vilkår for å stadfeste død ved total ødeleggelse av hjernen mens åndedrett og hjertevirksomhet opprettholdes ved kunstige midler. Død etter varig hjerte- og åndedrettsstans må derfor stadfestes etter § 2. *Stadfesting av døden* (se over). Dersom vilkårene i forskriftens § 2 er oppfylt, er dette tilstrekkelig for stadfesting av død etter transplantasjonsloven.

Når det nærmere innholdet i dødsriteriene skal fastlegges i forhold til cDCD, er det særlig vurderingen (eller tolkningen) av forskriftens formulering om krav til «varig hjerte- og åndedrettsstans» i § 2 som må diskuteres i denne sammenheng, nærmere bestemt hva som skal til for at stans er «varig».

I tråd med det som fremkom i forarbeidene til både den gamle og den nye transplantasjonsloven, er ikke dette et spørsmål som bør løses i loven. Spørsmålet bør løses i fagmiljøet. Problemstillingen må avgrenses til en vurdering av hvor mange minutter som skal til før hjerte- og åndedrettstans kan betegnes som «varig». En faglig standard utelukker for øvrig ikke at det knyttes andre (tilhørende) medisinske vurderinger til begrepet, som for eksempel en vurdering av at sirkulasjon- og åndedrettsstansen også bør vurderes som «irreversibel» eller lignende.

En samlet vurdering av lovteksten, forskriften og de siterte uttalelser fra forarbeidene sammen med den øvrige lovhistorien taler for at det ikke er noe rettslig hinder for donasjon ved cDCD i Norge i dag.

Etikk

1. Tilbaketrekning versus donasjon – vanskelig å skille?

Det har vært reist etiske bekymringer til uavhengigheten av beslutninger om avslutning av livsforlengende behandling når cDCD kan være en mulighet. Behandlende leger er lovpålagt å vurdere om pasienten er aktuell som donor (transplantasjonslova (3)). De to samtidige rollene er med andre ord innebygget i loven, og vanntette skott mellom avslutnings- og donasjonsprosessen er ikke mulig. Det er likevel viktig at beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling ikke påvirkes av muligheten for donasjon. Man kan organisere seg ut av mulige interessekonflikter et stykke på vei, men det som til sist er avgjørende for at donasjonsfokuset ikke påvirker avslutningsbeslutninger, er den behandlingsansvarlige leges profesjonalitet, integritet og dedikasjon til pasienten foran seg. Den mulige interessekonflikten er ikke et argument mot å tillate cDCD som sådan, men det understreker behovet for robuste rammer og et høyt etisk bevissthetsnivå rundt cDCD.

Det har videre vært mye debatt i den internasjonale litteraturen om premortale organbevarende tiltak som ikke har direkte medisinsk nytte for pasienten er etisk akseptable. cDCD-prosedyren fra OUS anvender premortale tiltak, men de er mer begrensede enn i andre land. Tiltakene er ikke av en vesentlig annen karakter enn aksepterte premortale tiltak ved DBD. Vi konkluderer med at de konkrete foreslåtte premortale tiltakene lar seg etisk forsvare.

2. Dødskriteriet – er donoren egentlig død?

Døden er absolutt og endelig, men samtidig er dødsprosessen en gradvis prosess. Som en konsekvens av dette er dødserklæringer noen ganger relative og kontekstavhengige. Det betyr at hvordan vi stadfester at noen er død avhenger av konteksten. cDCD er aktuell for pasienter med alvorlige hjerneskader og hvor man på selvstendig medisinsk grunnlag har bestemt at man skal avslutte livsforlengende behandling. I dag er dødsdefinisjonen for organdonasjon knyttet til spørsmål om hjernedød slik det står beskrevet i forskriften. Vi mener at cDCD-metoden vil styrkes dersom den i enda større grad knyttes til måten vi stadfester hjernedød.

Fem minutter «no touch» synes å være tilstrekkelig både empirisk og fysiologisk for at hjertet ikke lenger kan gjenopprette sirkulasjonen spontant. Gitt pasientenes alvorlige diagnose og intensjonen om ikke å utføre hjerte- og lungeredning, mener vi at hjertestans er et akseptabelt surrogat for total ødeleggelse av hjernen. Imidlertid foreligger det ingen direkte evaluering av hjernens opphørte funksjon i cDCD-prosedyren fra OUS. En slik evaluering ville styrke metoden.

3. Samtykke, informasjon og tillit - hva endrer seg ved cDCD?

Vi har i etikkgjennomgangen vist ulike typer argumenter som taler for at cDCD under gitte forutsetninger, ikke bryter med «Dead Donor Rule». Vi har videre vist at de premortale tiltakene som innleggelse av tynne katetre i vene og arterie og 5000 IE heparin gitt intravenøst for å forhindre blodlevring i organer og kretsen for normoterm regional perfusjon, kan hevdes å være så begrenset at det er urimelig å hevde at det strider mot god pasientbehandling eller at de er vesensforskjellig fra praksisen rundt DBD. Om

man lar seg overbevise av disse argumentene, så følger det at den etablerte samtykkepraksisen heller ikke må endres.

Det har vært uenighet og diskusjon om cDCD innad i fagmiljøene både i Norge og en rekke land. Spesielt har kanskje uenigheten rundt hva som er en god nok dødsdefinisjon vært sentral. Dette er en legitim uenighet, som omfavner både filosofiske og etiske, medisinskfaglige, juridiske og biologiske problemstillinger av utfordrende karakter. Hvordan man informerer befolkningen om en faglig kontrovers, samtidig som man skal unngå unødvendig uro og mistillit, er nærmest en etisk utfordring i seg selv. Åpenhet er et ideal i vårt samfunn, og det er avgjørende for tilliten til organdonasjon at ikke informasjon oppleves som skjult.

Diskusjon

I den etiske analysen i denne metodevurderingen er det foreslått å gjøre kriteriene for sirkulatorisk død likere de allerede veletablerte kliniske og forskriftsfestede kriteriene for hjernedød noe som kan ha både en etisk og en praktisk dimensjon. Det er noen ulikheter i hvilke kriterier som benyttes for å stadfeste død når vi sammenlikner cDCD-prosedyren fra OUS med tilsvarende prosedyrer i andre land. En mulighet for en ytterligere kvalitetssikring av dødsdiagnosen er å inkludere de nevrologiske testene som benyttes i Storbritannia og som foreslås i Danmark etter en no touch periode på fem minutter. Det er også tatt opp i arbeidsgruppen et forslag om å benytte ekkokardiografi som et mulig tillegg til invasiv blodtrykksmåling for å kvalitetssikre påvisning av pulsløshet.

Et annet spørsmål som har fremkommet i arbeidsgruppen er om det trengs en tilleggsformulering rundt begrepet «varig» hjerte- og åndedrettsstans slik det er beskrevet i loven. Om dette eventuelt gjøres via rundskriv, veiledere, nasjonale protokoller, retningslinjer eller forskrift ligger utenfor mandatet til denne metodevurderingen.

Forutsetninger ved en eventuell innføring av cDCD

Forslag til kvalitetssikring av dødkriterier og dødsdiagnose:

Punkt 1:

Utfordringer som ligger i innføringen av en slik ny metode kan avhjelpes hvis det utformes noen nærmere retningslinjer om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Dette kan gjøres i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift. Det ligger utenfor arbeidsgruppens mandat å utforme slike forslag, men det som er beskrevet om vurderingen av stadfesting av død i cDCD-prosedyren for den foreslåtte metoden, vil gi et godt utgangspunkt.

Punkt 2:

I tillegg til invasiv måling av puls og blodtrykk kan eventuelt en eller flere alternative målemetoder benyttes for å kvalitetssikre at puls er opphørt:

- Fravær av kontraktilitet i hjertet ved ekkokardiografi
- Eventuelt en annen målemetode som kan kvalitetssikre at pulsløshet foreligger

I tillegg inkludere dokumentasjon av opphørt respirasjon.

Arbeidsgruppen foreslår at det tas utvalgte nevrologiske tester for å stadfeste død / evaluere funksjon av hjernestamme og storehjerne ved cDCD. De nevrologiske testene kan være likelydende med testene beskrevet i de engelske retningslinjene for cDCD:

- Manglende pupillerefleks på lysstimulering
- Manglende cornearefleks
- Manglende motorisk respons på supraorbitalt trykk

Punkt 3

En oppdatering og kvalitetssikring av cDCD-prosedyren.

Konklusjon

Effekt og sikkerhet

Resultatene fra våre inkluderte kliniske studier antyder, riktig nok på svakt grunnlag, at organkvaliteten ved cDCD med normoterm regional perfusjon ikke er vesentlig forskjellig fra DBD.

Jus

Konklusjonen fra den juridiske gjennomgangen er at loven ikke er til hinder for cDCD, men at det er det medisinske fagmiljøet som må utarbeide spesifiseringen av dødskriteriene og utforme nærmere beskrivelse av disse. Beskrivelsen vil være helt sentral når det reises spørsmål om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Beskrivelse kan tas inn i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.

Etikk

Følgende kriterier må være oppfylt for å gjøre cDCD etisk forsvarlig:

- Beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling og beslutningen om organdonasjon må kunne skilles fra hverandre på en tilfredsstillende måte.
- De premortale tiltakene må kunne anses som svært begrensede.
- «Dead Donor Rule» må være overholdt. «Dead Donor Rule» er en universell regel som sier at donor må være død før uttak av organer starter, og at organuttaket ikke må forårsake donors død.
- En etisk forsvarlig samtykke- og informasjonspraksis.

I den etiske gjennomgangen er argumenter for og imot disse kriteriene drøftet. Konklusjonen er at med noen små modifikasjoner av cDCD-prosedyren vil man kunne gjennomføre cDCD på en etisk forsvarlig måte.

I rapporten er det enighet om mange av de underliggende premissene for at metoden skal være etisk forsvarlig. Det er også uenighet innad i arbeidsgruppen rundt noen av premissene.

Medisinsk faglige spørsmål

Det har vært ulike vurderinger i arbeidsgruppen knyttet til dødskriteriene og tolkningen av den juridiske lovteksten. Dersom cDCD med NRP skal innføres, mener

arbeidsgruppen at det medisinske fagmiljøet må utforme en mer robust kvalitetssikring av dødskriteriene og oppdatere den nåværende cDCD-prosedyren.

Konkrete forslag til veien videre er:

- 1) Utforme nærmere beskrivelser av hvordan loven med forskrifter skal forstås. Dette kan gjøres i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.
- 2) Inkludere spesifikke nevrologiske tester for å evaluere hjernens funksjon ved stadfesting av død. De nevrologiske testene kan være likelydende med testene beskrevet i de engelske retningslinjene for cDCD.
- 3) Forslag om å inkludere ytterligere tester av puls og global sirkulasjon for å kvalitetssikre at hjertestans er oppnådd.
- 4) Inkludere dokumentasjon av opphørt åndedrett
- 5) Kvalitetssikre og oppdatere hele cDCD-prosedyren

Key messages (English)

Donation of organs from patients with severe brain injury who die after cardiac and respiratory arrest after withdrawal of life sustaining treatment, referred to as controlled Donation after circulatory death (cDCD), has been proposed for use in Norway. The proposed method - cDCD using normothermic regional perfusion (NRP) - is one of several methods under the common designation cDCD. Today's method is referred to as "Donation after Brain Death" (DBD), and means that patients with irreversible cessation of brain function are declared dead while still on mechanical ventilation. cDCD will come in addition to DBD. We conducted a health technology assessment of cDCD's efficacy and safety, and we considered medical, legal and ethical issues raised by the method. Based on this review, our findings are as follows:

Efficacy and safety

We found no convincing difference in organ quality or graft survival after kidney and liver transplantation when comparing cDCD with DBD, because the confidence intervals were wide. We assessed the certainty of the evidence as very low using the GRADE approach mainly because there were few and small studies.

Law

No legal barriers performing organ donation after cDCD have been identified. The professional medical community will ultimately be responsible for specifying and formulating a detailed description of death criteria. The description will be crucial for how the law and accompanying regulations are to be understood. The description may be included in a brief or by including more precise provisions in existing regulations.

Ethics

A review of the ethical discussion in international academic literature revealed how cDCD has been a subject of debate for many years, particularly in the early phase of establishing the method internationally. Three criteria must be met for cDCD to be ethically sound:

Title:

Organ donation with the use of normothermic regional perfusion in patients who die after cardiac and respiratory arrest after withdrawal of life-sustaining treatment

Type of publication:

Health technology assessment

Publisher:

Norwegian Institute of Public Health

Updated:

Last search for studies:
March 2019.

Peer review:

Alice Kjellevoid
Professor emerita, dr. juris
University of Stavanger
Det samfunnsvitenskapelige fakultet.

Reidun Førde
Professor dr. med
University in Oslo
Faculty of Medicine

Kristian Heldal
dr. med
University in Oslo
The medical faculty

1) The decision to withdraw life-sustaining treatment and the decision to perform organ donation must be separated from each other in a satisfactory way.

2) The premortem interventions must be regarded as very limited.

3) The "Dead Donor Rule" must be adhered to.

A fourth criterion requires an ethically sound process for providing information and obtaining consent.

The ethical review discusses arguments for and against these criteria are discussed. The conclusion is that with some minor modifications to the cDCD procedure, it will be possible to implement cDCD in an ethically sound manner. Our expert panel agreed about many of the underlying premises needed for the method to be considered ethically sound, but there was disagreement about others.

Medical issues

There have been different assessments in the expert panel regarding the death criteria and the interpretation of the wording of law.

If cDCD with normothermic regional perfusion is to be introduced, the expert panel believes that the professional medical community must design a more robust quality assurance concerning the death criteria and update the current cDCD procedure. This will include specific neurological tests to evaluate brain function and documentation of ceased breathing when confirming death. Some in the expert panel also believe that further measurement methods in addition to invasive measurement of blood pressure and heart rate should be used to ensure that cardiac arrest is achieved. The criteria proposed by the professional medical community can be stated in a brief or specified in existing regulations.

Pål Klepstad
Professor dr. med
Norwegian University of Science and
Technology

Executive summary (English)

Background

Bestillerforum RHF, the commissioning forum of the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway, has commissioned the Norwegian Institute of Public Health to conduct a full health technology assessment on "Organ donation using normothermic regional perfusion (NRP) in patients who die of cardiac and respiratory arrest when life-sustaining treatment is withdrawn". The assignment and method were clarified in a special meeting of the Bestillerforum RHF November 26, 2018, where it was confirmed that the assignment applies to patients with severe brain injury and the method is cDCD with normothermic regional perfusion. Organ donation in patients who die of cardiac and respiratory arrest when life-sustaining treatment is withdrawn is referred to as "controlled Donation after Circulatory Death," cDCD. cDCD using normothermic regional perfusion is one of several methods under this common designation. The method is described by Magliocca et al (1), and adapted and reproduced in the cDCD procedure at Oslo University Hospital (OUS) (2). This procedure forms the basis for our health technology assessment.

The health technology assessment includes a systematic review of efficacy and safety. In addition, it includes an assessment and analysis of medical, legal and ethical issues that use of cDCD raises. The primary focus is on the medical, legal and ethical challenges and ambiguities of the definition of death and the death criteria for cardiac and respiratory arrest when life-sustaining treatment is withdrawn.

Organ donation in patients with severe brain injury who die of cardiac and respiratory arrest will come as an addition to today's method, "Donation after Brain Death" (DBD), if introduced.

Delimitation of the assignment

The assignment does not include health economic evaluations or assessment of organizational consequences.

History

The first organ transplantation in Norway from a deceased donor took place in 1964. Loss of global circulation after lasting cardiac and respiratory arrest in comatose patients was then the common criterion of death by donation. Eventually, it became appropriate to donate organs from patients who were on a mechanical ventilator and

where the heart was still beating, but who were still declared "brain dead". It therefore became important to prepare clear criteria for death in Norwegian legislation. These criteria were established by the "Law on transplantation, hospital autopsy and delivery of corpses" (1973), the regulation on the definition of death (1977), and the law "Donation and transplantation of organ cells and tissues" (2015).

Death criteria for organ donation - current laws and regulations

In the law of Donation and Transplantation of Organ, Cells and Tissues (transplantasjonslova 2015) confirmation of death is defined as follows:

Translated into English;

§ 10. Confirmation of death:

-Extraction, cf. § 3 letter a, from a dead donor cannot occur before death is confirmed by a physician.

-Physicians who confirm death should not be involved in the extraction of organs, cells or tissues or in the transplant procedure.

-If death is confirmed by irreversible cessation of brain functions, the diagnosis must be confirmed by two physicians. One of the physicians should be a relevant specialist.

The first and second paragraphs apply to all donors, the third paragraph applies only when death is ascertained according to the brain death criteria. Specific rules that provides the regulations concerning the definition of death (HOD 2015 and 2016), where it is further specified in § 2:

Translated into English as: *"A person is dead when there are clear signs of total brain destruction with complete and irreversible cessation of all functions of the cerebrum, cerebellum and brainstem. Lasting cardiac and respiratory arrest are clear signs of total brain damage. "*

The regulation further states that *"when respiration and cardiac activity are maintained by artificial means, the following conditions must be met in order to be able to diagnose death by total brain destruction"*

- 1) Known intracranial disease process, i.e. disease or skull damage*
- 2) Total unconsciousness that is not drug-related or due to cooling (body temperature lower than 33 degrees)*
- 3) Cessation of respiration*
- 4) Cessation of all brain nerve reflexes*
- 5) Objective detection of ceased blood supply to the brain*

Before 1973, loss of global circulation after cardiac and respiratory arrest was the common criterion of death for donation. However, once brain death could be selectively verified through specific diagnostics, it became the only criterion used for donation.

The current method of organ donation: Donation after brain death (DBD)

Today's procedure for organ donation is based on a confirmation of death by irreversible cessation of brain function. The clinical death diagnosis is confirmed by radiological evidence that the brain has swollen to produce a brain tamponade, and the brain is without blood supply. In this case, supply of oxygen-rich blood to other organs will be maintained as long as the patient is connected to the mechanical ventilator and the heart beats. Selective loss of blood supply to the brain is one of five criteria for death diagnosis.

Practical implementations of DBD

After severe brain damage due to trauma, oxygen deficiency or brain hemorrhage, treatment is started with an intention to save life and limit injury. Some patients will already show signs of total brain damage upon arrival at the hospital and lack of blood flow through the brain. If the criteria for brain death are met during ongoing treatment, the relatives are informed that the patient is dead, and they are asked for organ donation. In other patients, the brain still has blood supply, but is so damaged that further treatment is futile. In these patients, neuro-intensive treatment of the brain is withdrawn, in order to see if the condition progresses to loss of all brain functions and loss of brain circulation (brain death). If the relatives wish, intensive care can be started or continued for organ donation pending the patient's death from brain injury. In case of suspected brain death, clinical tests of consciousness, brain nerves and the breathing center are performed, as well as objective imaging of the brain to detect repealed cerebral circulation. The time of death is recorded as the time when the last part of the brain death diagnosis is performed, normally the imaging diagnosis. The deceased receives intensive care to maintain good organ function. Removal surgery is performed on the deceased by surgeons from the transplant hospital at the donor hospital, and the removal team takes the organs to the transplant hospital where surgery is performed on recipients.

Method for evaluation: Donation after circulatory death (DCD) – death after lasting cardiac and respiratory arrest when life-sustaining treatment is withdrawn

Despite extensive brain damage, the process of total brain destruction will stop in some patients, and organ donation in the form of DBD will not be accomplished. Patients who may be relevant for cDCD in Norway, and who this health technology assessment address, are individuals with severe brain injury following trauma, hemorrhage or oxygen deficiency where treating physicians consider that life-sustaining treatment will be futile, and that patients are not likely to meet the criteria for death by total brain destruction while respiration and cardiac activity are maintained artificially.

DCD can be divided into two groups; uncontrolled (uDCD) or controlled (cDCD). Uncontrolled DCD is after unexpected cardiac and respiratory arrest, whereas controlled DCD is after cardiac and respiratory arrest as a result of controlled withdrawal of life-sustaining treatment. This health technology assessment only applies to cDCD using normothermic regional perfusion (NRP), and is based on the cDCD procedure developed at OUS.

Restriction of ischemic damage to organs following global circulatory arrest can be accomplished by two different methods.

1. Rapid recovery (RR): After the declaration of death, the deceased is transported to the operating room where organs are cooled and removed as quickly as possible.
2. Normothermic regional perfusion (NRP): After the death declaration, a normothermic regional perfusion of abdominal organs is established by means of an external oxygenator (ECMO - a heart-lung machine that uses a filter and a pump that maintains blood circulation in the abdominal organs). Establishment of an aortic occlusion catheter in the upper aortic descendens, at the level of the diaphragm, prevents reperfusion (restoration of oxygen-rich blood flow) to the heart and maintains circulatory arrest in the brain.

Practical implementation of cDCD with normothermic regional perfusion

Prior to withdrawal of treatment, organ donation physicians from OUS insert two thin catheters into the artery and vein of the groin to prepare for insertion of cannulas (thicker tubes) after death has occurred. The cannulas are used for normothermic regional perfusion. Thereafter, the treating physician withdraws treatment by disconnecting the mechanical ventilator and any medications that maintain adequate blood circulation. Medication is given upon signs of discomfort, pain, shortness of breath or stress. The organ donation doctor provides 5000 IU of heparin intravenously to prevent blood from clotting in the organs and in the circuit for normothermic regional perfusion. An observation phase follows awaiting pulselessness as detected by invasive blood pressure monitoring as loss of pulse measured in the arterial radialis. Cardiac arrest must occur within 90 minutes after withdrawal of life-sustaining treatment if organ donation is to be performed. Pulselessness is observed for five minutes before death is declared by the treating physician. When the patient is declared dead, the surgeon from the removal team inserts cannulae via the catheters already located in the artery and vein in the groin. The cannula is used to establish an external circulation to the abdominal organs until the point of organ removal. An aortic occlusion catheter is installed via the arterial cannula up to the diaphragm level. The aortic occlusion catheter is inserted to prevent recirculation of the heart and brain. Function and location are verified by X-ray. After the family has seen the deceased, the deceased is taken to the operating room for organ removal. The treating physician completes the death certificate.

Method

We have prepared a health technology assessment that contains three domains: 1. Efficacy and safety including medical issues, 2. Law and 3. Ethics.

Inclusion criteria:

PICO 1 (P: population, I: intervention, C: comparator and O: outcome): *Population:* Individuals aged 16 to 60 (or up to 70 years based on individual assessments) with severe brain injury who are in intensive care and who die of cardiac and respiratory arrest when life-sustaining treatment is withdrawn. *Intervention:* cDCD with normothermic regional perfusion. For all three domains, effect and safety, law and ethics, the population

and intervention in PICO 1 are the same. Topics and issues that are considered within law and ethics are described under the respective chapters.

Efficacy, safety and medical issues:

Inclusion criteria, continued:

PICO 1: *Outcome*: The number of donors, the number of organs (kidneys, pancreas and lungs), and adverse events. *Themes highlighted*: a) Medical issues related to the diagnosis of death: premortem interventions, detection and assessment of lasting cardiac and respiratory arrest, and autoresuscitation; and b) cDCD guidelines in other countries.

PICO 2: *Population*: recipient of organs from dead donor. *Intervention*: cDCD with normothermic regional perfusion. *Comparison*: DBD or cDCD with rapid recovery. *Outcome*: Deaths, recipient survival, organ function and graft survival.

We conducted a systematic search for studies with and without control groups on 11.10.2018 and an update search 07.03.2019. The effect estimate was calculated as the risk ratio (RR) for dichotomous outcomes. We assessed the certainty of the evidence with the GRADE approach. The certainty in the evidence, that is, the degree of confidence we have that an effect estimate is close to a true underlying effect, can be considered high, medium, low or very low. For "Medical issues" and "Guidelines for cDCD in other countries", the results are presented descriptively. The publications are collected from the systematic search, consensus reports, guidelines, reference lists in included studies, procedures, and after input from the experts.

Legal issues

The specific legal issue considered in this health technology assessment primarily concerns whether the described method for cDCD can be implemented within the existing framework provided by the law and related regulations. Questions that arose during our investigations have revolved around issues related to (1) the life-sustaining withdrawal process, (2) the definition of death, and (3) questions related to information and consent (detailed in the ethics chapter).

The section on legal aspects of organ donation from a deceased donor is written according to the standard legal method. It is based on ordinary legal sources: relevant legal text with regulations and preparatory work. In addition, we have used information from the legislative history for the Transplant law of 1973. The work did not present any methodological difficulties or disagreements, as the legal basis is simple and clear.

Ethics

We have examined most of the written ethics literature in the field and identified what seem to be the most important ethical issues concerning this method based on the number and content of articles. These questions can be formulated roughly as follows:

- Does the cDCD increase the risk that decisions to withdraw life-sustaining treatment are affected by the prospect of donation?
- Are pre-mortem interventions in cDCD ethically justifiable?

- Is the donor in the cDCD really dead (that is - is the Dead Donor Rule adhered to)?
- Does cDCD need a whole new consent practice?

We have addressed these issues by giving voice to different views and different positions. The ethical evaluation is partly a descriptive representation of the opinions of others: partly a careful weighting of different views and positions of the ethical experts in the expert group, based on their professional judgment, as well as critical input from all members of the expert group.

Results

Efficacy and safety

We found no convincing evidence in favor of either cDCD using normothermic regional perfusion or DBD in organ quality for kidney, and graft survival for kidney and liver because of the imprecision (wide 95% confidence interval). For organ quality of liver we also found no convincing evidence in favor of either cDCD and DBD, and very few recipients ($n = 11$) were examined. For transplantation of pancreas and lungs, the data is very sparse. Two studies suggest that lung transplantation can be performed in parallel with transplantation of abdominal organs using normothermic regional perfusion. We found significantly fewer complications for liver transplants and greater graft survival for cDCD with the use of normothermic regional perfusion compared with cDCD with the use of rapid recovery.

We consider the certainty of the evidence as very low for the comparison of organ quality and graft survival using cDCD with normothermic regional perfusion relative to DBD, and low for a similar comparison between cDCD with normothermic regional perfusion and cDCD rapid recovery. For the comparison between cDCD with normothermic regional perfusion and DBD, the results were downgraded mainly because few recipients and studies were included.

Medical issues

Pre-mortem interventions

In summary, the pre-mortem interventions are believed to be of insufficient scope to inflict unnecessary pain on the patient or to hasten death.

Detection and assessment of lasting cardiac and respiratory arrest

According to Bernat et al (2010), an inserted artery catheter that measures arterial blood pressure will be sensitive and specific enough to determine cardiac arrest. No additional documentation was found. The exact duration of ceased blood circulation to the brain prior to achieving irreversible cessation of all brain functions is not known. In several countries, five minutes has been considered long enough to confirm the time of death and to consider this as "lasting," given a number of assumptions. A working group under the auspices of the WHO, has defined death and death criteria as follows: *«Death is the permanent loss of capacity for consciousness and all brainstem functions. This may result from permanent cessation of circulation or catastrophic brain injury. In the context of death determination, "permanent" refers to loss of function that cannot resume spontaneously or will not be restored through intervention»* (Shemie 2014). The

WHO working group thus considers that loss of capacity for consciousness and loss of all brainstem functions are sufficient to declare a person dead. The assumptions are that the patient has a permanent cessation of global circulation, spontaneous re-establishment of circulation (autoresuscitation) is not possible, and cardio pulmonary resuscitation will not be performed (by an intervention).

cDCD guidelines in other countries:

cDCD is performed in eleven countries in Europe, including Sweden in which they are now reaching the final stages in the project of evaluating the method. Eight countries have a five minute no touch period, two countries have ten minutes and one country (Italy) 20 minutes. Eight countries use arterial pressure measurement to detect pulselessness (as the proposal is in Norway), and only two countries use ceased pulsatile pressure as the only confirmation of death diagnosis. A number of countries also have additional criteria in the form of specific neurological tests to confirm death. These criteria are defined by "Academy of Medical Royal Colleges, United Kingdom 2008" as:

- Lack of pupillary reflex on light stimulation
- Lack of corneal reflex
- Lack of motor response to supra-orbital pressure

Law

In § 10 (see above - "Death criteria ...") the law states that death can be determined in several ways. The wording in § 10, subsection 3 states that "If ..." death is confirmed after cessation of brain functions, The wording thus indicates that there are several ways to confirm death. The legislative history states that the provision is intended to capture both "deaths resulting from brain death, and deaths where the cardiac and respiratory functions have ceased, ...". Beyond this, the provision of the law does not say anything about how death can be determined.

Additional details about the confirmation of death are given in the regulations of December 21, 2015 no. 1813. Section 2 provides a general provision for the confirmation of death, while section 3 provides detailed conditions for confirming death by total destruction of the brain while breathing and cardiac activity is maintained by artificial means. Death after lasting cardiac and respiratory arrest must therefore be confirmed in accordance with § 2. *Confirmation of death* (see above). If the conditions in section 2 of the regulation are fulfilled, this is sufficient for confirmation of death according to the Transplantation Act.

When defining the specific content of the death criteria in relation to cDCD, it is, in particular the assessment (or interpretation) of the regulation's wording in section 2 about requirements for "lasting cardiovascular arrest" that must be discussed in this context, more specifically what is needed for the cessation to be "lasting".

Consistent with findings in the legislative history for both the old and new transplantation laws, this question should be resolved by the medical profession, rather than as a matter of law. The problem must be limited to an assessment of how many minutes it takes before cardiac and respiratory arrest can be termed "lasting". Furthermore, a

professional standard does not exclude the attachment of other (related) medical assessments to the term, for example, an assessment that the circulatory and respiratory arrest should also be considered "irreversible".

An overall assessment of the legislative text, the regulations and the cited statements from the legislative history together with the other legal history indicates that there is no legal obstacle to cDCD in Norway today.

Ethics

1. Withdrawal of life-sustaining treatment versus donation – difficult to separate?

Ethical concerns have been raised about the independence of decisions on withdrawal of life-sustaining treatment when cDCD may be a possibility. Treating physicians are required by law to judge whether the patient may become a donor (3). In other words, the two simultaneous roles are an integral part of the law, and a complete separation between the withdrawal and donation process is not possible. However, it is important that the decision to discontinue life-sustaining treatment is not affected by the possibility of donation. While it is possible to find temporary organizational solutions to prevent conflicts of interest in these decisions, ultimately, it is the treating doctor's professional care, integrity and dedication to their patient that is crucial. The possible conflict of interest is not an argument against allowing cDCD as such, but it does emphasize the need for a robust framework and a high level of ethical awareness around cDCD.

Furthermore, there has been much debate in the international literature whether pre-mortem organ-preserving interventions that do not directly benefit the patient is ethically acceptable. The cDCD procedure from OUS uses pre-mortem interventions, but they are more limited than in other countries. The interventions are not of a significantly different nature than the accepted pre-mortem interventions at DBD. We conclude that the proposed specific pre-mortem interventions can be defended as ethically acceptable.

2. The death criteria – is the donor really dead?

Death is absolute and final, but at the same time, the process of death is a gradual process. As a consequence, death declarations are sometimes relative and context-dependent. This means that how we confirm that someone is dead depends on the context. cDCD is relevant for patients with severe brain damage and where there on an independent medical basis has been decided to withdraw life-sustaining treatment. Today, the death definition for organ donation is linked to questions about brain death as described in the regulation. We believe that the cDCD method will be strengthened if it is even more closely linked to the way we confirm brain death.

Five minutes "no touch" seems to be sufficient both empirically and physiologically to prevent the heart from spontaneously restoring circulation. Given the serious diagnosis of the patients and the intention not to perform cardiovascular rescue, we believe that cardiac arrest is an acceptable surrogate for total brain destruction. However, there is no direct evaluation of the cessation of brain function in the OUS cDCD procedure. Such an evaluation would strengthen the method.

3. Consent, information and trust – what is changed with cDCD?

In the ethical evaluation, we have identified various arguments that indicate that cDCD, under certain conditions, does not violate the "Dead Donor Rule". We also indicate that pre-mortem interventions, for example inserting thin catheters, or use of 5000 IU Heparin given intravenously, are limited in nature. It would therefore be unreasonable to claim that such procedures deviate from good patient care or that they are essentially different from the practice of DBD. If one is persuaded by these arguments, then it could be argued that there is no necessity to change established consent.

There has been disagreement and discussion about cDCD within the academic setting in both Norway and other countries. The disagreement over what is a good enough definition of death has been central in these discussions. This is a legitimate disagreement, embracing philosophical, ethical, medical, legal and biological issues of a challenging nature. How to inform the public about a professional controversy, while avoiding unnecessary turmoil and distrust, is almost an ethical challenge in itself. Openness is an ideal in our society, and it is crucial that the public has trust that they have access to relevant information during the organ donation process.

Discussion

In the ethical analysis in this health technology assessment, there is a proposal to make the criteria for circulatory death similar to the already well-established clinical and regulatory criteria for brain death, which can have both an ethical and a practical dimension. There are some differences in the criteria used to confirm death when we compare the cDCD procedure from OUS with similar procedures in other countries. One possibility for further quality assurance of the death diagnosis is to include, after a five minute no-touch period, the neurological tests used in the UK and proposed in Denmark. There is also a suggestion from the expert panel to rely on echocardiography in addition to invasive blood pressure measurement to quality ensure the detection of pulselessness.

Another question that has been highlighted in the expert panel is whether an additional formulation is needed about the concept of "lasting" cardiac and respiratory arrest as described in the law. Whether this can be accomplished via briefs, supervisors, national protocols, guidelines or regulations is outside the mandate of this health technology assessment.

Prerequisites for possible introduction of cDCD

Suggestions for quality assurance of death criteria and death diagnosis:

Point 1:

Challenges inherent in the introduction of such a new method can be remedied if some detailed guidelines on how the law, including regulations, is to be understood. This can be done in a brief or by including precise provisions in existing regulations. Such proposals are outside the mandate of the expert group, but what has been described about the assessment of confirmation of death in the cDCD procedure for the proposed method will provide a good starting point.

Point 2:

In addition to invasive measurement of heart rate and blood pressure, one or more alternative measurement methods could be used to ensure that pulselessness has been achieved:

- Absence of contractility of the heart measured using echocardiography
- Optionally, another measurement method that can ensure that pulselessness is present

In addition, existing procedures for verifying cessation of respiration must be documented in the procedure.

The expert panel proposes that selected neurological tests should be conducted to confirm death / evaluate brain stem and cerebrum function in cDCD. The neurological tests may be similar to the tests described in the English guidelines for cDCD:

- Lack of pupillary reflex on light stimulation
- Lack of corneal reflex
- Lack of motor response to supra-orbital pressure

Point 3

An update and quality assurance of the cDCD procedure

Conclusion

Efficacy and safety

The results of our included clinical studies suggest, admittedly on a weak basis, that the organ quality after cDCD with normothermic regional perfusion is not significantly different from DBD.

Law

Conclusions from the legal review are that the law does not prevent cDCD, but it is the professional medical community who must prepare specifications of the death criteria and formulate the precise description of them. The description will be central when questions are raised about how the law and regulatory framework should be understood. The description can be included in a brief or by including more precise provisions in existing regulations.

Ethics

The following criteria must be met to make cDCD ethically sound:

- The decision on withdrawal of life-sustaining treatment and the decision on organ donation must be satisfactorily separated.
- The pre-mortem measures must be regarded as very limited.
- Dead Donor Rule must be adhered to. The "Dead Donor Rule" is a universal rule that states that the donor must be dead before organ withdrawal begins, and that the organ withdrawal must not cause the donor's death.
- An ethically sound consent and information practice.

In the ethical evaluation, arguments for and against these criteria are discussed. The conclusion is that with some minor modifications to the OUS cDCD procedure one will be able to implement cDCD in an ethically sound manner.

The report agrees on many of the underlying premises for the method to be ethically sound. There is also disagreement within the group about some of the premises.

Medical issues

There have been various evaluations in the medical expert panel relating to the death criteria and interpretation of the legal text. If the cDCD with NRP is to be introduced, the expert panel believes that the professional medical community must design a more robust quality assurance of the death criteria and update the current cDCD procedure.

Specific suggestions for the road ahead are:

- 1) Make more detailed descriptions of how the law with regulations is to be understood. This can be done in a brief or by including precise provisions in existing regulations.
- 2) Include specific neurological tests to evaluate brain function when confirming death. The neurological tests may be similar to those described in the English guidelines for cDCD.
- 3) Proposal to include further tests of heart rate and global circulation to quality assure that cardiac arrest is achieved.
- 4) Include documentation of ceased breathing.
- 5) Quality assure and update the entire cDCD procedure.

Innledning

Oppdraget

Bestillingen fra Bestillerforum RHF i Nye metoder lyder: Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon til bruk hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Dagens benyttede metode omtales som «organdonasjon ved hjernedød» (Donation after brain death [DBD]). Organdonasjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes omtales i litteraturen som «controlled Donation after Circulatory Death (cDCD)», og vil komme i tillegg til DBD dersom metoden innføres.

Bakgrunn for forslaget var at det i 2009 ble startet opp et forskningsprosjekt med pilotstudie i regi av Oslo universitetssykehus om organdonasjon cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon av abdominalorganer basert på metodikken som først ble beskrevet av Magliocca og medarbeidere (1). Forskningsprosjektet ble avsluttet i 2015, og resultatene etter de første åtte donasjonene er publisert (4). Hensikten med pilotstudien var å evaluere de kliniske resultatene av den første cDCD-prosedyren med bruk av normoterm regional perfusjon i Skandinavia, samt å undersøke pårørendes erfaringer etter denne type donasjon (4;5). En mini-metodevurdering av prosedyren ble utført ved Oslo universitetssykehus i 2016 (6), og etter behandling av denne i ledermøte ved OUS ble ytterligere ti cDCD-forløp gjennomført. Det bemerkes at det var dissens blant fagfellene som vurderte mini-metodevurderingen. Helsedirektoratet, Helse- og Omsorgsdepartementet og helseministeren ble i 2016 informert om at OUS ønsket å tilby denne donasjonsformen til alle landets sykehus. Dette møtte kritikk fra to universitetssykehus. Departementet ga deretter Helsedirektoratet i oppdrag, i samråd med fagmiljøet, å gi en anbefaling når det gjaldt bruk av cDCD. Dette ledet frem til et forslag om nasjonal metodevurdering.

FHI mottok oppdraget fra Bestillerforum RHF gjennom Nye metoder i møtet den 18.12.2017 (sak 193-17). Etter spørsmål reist i arbeidsgruppen om oppdraget kunne gjelde andre pasientgrupper eller andre cDCD intervensjoner enn det som var beskrevet i forslaget fra OUS, bekreftet Bestillerforum RHF i møte den 19. november 2018 (sak 187-18) følgende i sin beslutning: *«Bestillerforum RHF la vekt på at den opprinnelige bestillingen skal opprettholdes og oppdraget endres ikke. Pasientene som er relevante*

for cDCD er pasienter med alvorlig hjerneskade som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes.»

Vurdering av juridiske og etiske problemstillinger vil være de viktigste delene av metodevurderingen. Bestillerforum RHF anmodet om at Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet samarbeidet tett i metodevurderingsarbeidet, spesielt i oppstarten, slik at de relevante problemstillingene og aspektene ble belyst. Metodevurderingen vil ikke inneholde en helseøkonomisk evaluering eller vurdering av organisatoriske konsekvenser.

All bruk av metoden opphører inntil metodevurderingen er gjennomført og det er fattet en samlet avgjørelse for den eventuelle videre bruken i landet, slik vanlig praksis er i systemet Nye metoder.

Mål

Hovedmålet er å utarbeide en metodevurdering der vi systematisk oppsummerer og kvalitetsvurderer tilgjengelig relevant forskningsdokumentasjon om effekt og sikkerhet, samt belyser og diskuterer medisinske, juridiske og etiske spørsmål og problemstillinger ved organdonasjon med normoterm regional perfusjon hos pasienter med alvorlig hjerneskade som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes. Vi har tatt utgangspunkt i er den varianten av metoden som er beskrevet i cDCD-prosedyren fra OUS (2). Problemstillinger som vil bli spesielt vurdert er medisinske, juridiske og etiske utfordringer og uklarheter rundt dødsdefinisjonen og døds-kriteriene ved hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Kort beskrivelse av prosessen og samarbeidet med ekspertene i arbeidsgruppen

Før oppstart av prosjektet ble en bredt sammensatt arbeidsgruppe fra alle de fire regionale helseforetakene rekruttert som medarbeidere i prosjektet. Medarbeiderne har spesialkompetanse innen medisin, etikk og jus knyttet til fagfeltet rundt organdonasjon, og de har tidligere løftet frem ulike problemstillinger og utfordringer relatert til DCD. I arbeidsgruppen inngår også en representant fra Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte.

Proessen med rekruttering av personer med medisinsk fagkompetanse ble gjort etter retningslinjene i Nye metoder. Forslag til deltakere ble gitt av Helsedirektoratet, oversendt til Sekretariatet for Nye metoder og forelagt de regionale helseforetakene som selv kunne komme med forslag til representanter i gruppen. Rekruttering av personer med fagkompetanse innen etikk og jus samt representanten fra pasientforeningen ble forespurt direkte av oss (FHI). Alle i arbeidsgruppen fylte ut habilitetserklæring.

Arbeidsgruppen har til sammen hatt fem heldagsmøter. I disse møtene diskuterte arbeidsgruppen innspill til hvilke tema de ulike delene av metodevurderingen skulle inneholde, og ulike synspunkter og uenigheter. I ett av møtene inviterte vi Stefan Ström,

overlege, medisinsk ekspert i «nya donationsutredningen» og medisinsk ansvarlig i DCD-prosjektet samt regional donoransvarlig lege, Örebro sjukvårdsregion, Sverige for å informere om utredningen om cDCD som har pågått der siden 2016.

I arbeidet med metodevurderingen har Berge Solberg, Ingrid Miljeteig og Eirik Tranvåg utformet kapittelet om etiske spørsmål og problemstillinger knyttet til cDCD, og Solberg og Tranvåg har skrevet kapittelet. Marit Halvorsen og Jørgen Dahlberg har utformet og skrevet kapittelet om juridiske konsekvenser og problemstillinger ved en eventuell innføring av metoden. Medarbeidere ved FHI (LG og HAH) har forfattet utkast til de øvrige delene av metodevurderingen. Arbeidsgruppen har gitt innspill på og bidratt med utforming av prosjektplanen og hele rapporten frem til ferdig produkt. Arbeidsgruppen har bidratt på følgende måter: 1) ved å gi innspill på rapportutkast som ble sendt ut til hele arbeidsgruppen flere ganger gjennom hele prosessen. Her skrev fagekspertene enten rett inn i rapporten eller de sendte sine innspill samlet i e-post; 2) ved at vi kontaktet fagekspertene for å få oppklart faglige spørsmål og 3) ved å gi innspill i møter. Det er særlig de medisinskfaglige spørsmålene arbeidsgruppen har gitt innspill på. Alle innspill er forsøkt tatt inn i rapporten. Vi har samlet tema og spørsmål der arbeidsgruppen ikke oppnådde enighet i et eget avsnitt i diskusjonen med overskriften «Innspill fra ekspertene i arbeidsgruppen på problemstillinger i metodevurderingen».

Prosjektplanen og metodevurderingen er fagfellevurdert av eksterne og interne fagfeller. FHI rekrutterte og forespurte de eksterne fagfellene om oppdraget. To fagfeller har medisinsk kompetanse, en fagfelle har etisk kompetanse og en fagfelle har juridisk kompetanse innen helserett. Fagfellene ble bedt om å vurdere kapitlene som omhandlet deres eget fagfelt, men også vurdere hele rapporten. Intern fagfellevurdering ble gjort i henhold til våre rutiner ved Område for helsetjenester ved FHI. Fagfellevurderingene med vårt tilsvarende er publisert som vedlegg til denne rapporten (vedlegg 8).

Bakgrunn

Historikk

Den første organtransplantasjonen i Norge skjedde i 1956 med donasjon av nyre fra en levende ung giver, mens den første transplantasjonen fra avdød giver fant sted i 1964 og markerte starten for et nasjonalt tverrfaglig samarbeid. Tap av global sirkulasjon etter varig hjerte- og åndedrettsstans var den gang det vanlige dødkriteriet ved donasjon. Etter hvert så fagmiljøet at andre organer enn nyre kunne være aktuelle for donasjon, og at det også kunne være aktuelt å donere organer fra pasienter som lå på respirator og hvor hjertet fremdeles slo, men som likevel var erklært døde. Det ble derfor viktig å utarbeide klare kriterier for død i det norske lovverket. Det ble nedsatt en komité for å utarbeide retningslinjer og reguleringer, siden det ikke fantes lovgivning på feltet. I 1973 kom «Lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik» (3). I 1977 kom forskriften som beskriver at døden inntreffer når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med et komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernestamme eller ved varig hjerte- og åndedrettsstans

(7). Loven var utformet som en «presumert samtykke» lov; det vil si at donasjon kunne foregå med mindre donor hadde motsatt seg donasjon eller donasjon ville stride mot den avdøde eller hans eller hennes nærmestes livssyn. I praksis ble imidlertid donasjon ikke gjennomført med mindre pårørende var informert og hadde gitt sitt samtykke på vegne av avdøde. I 1995 ble det anbefalt en fastere struktur for donorarbeidet ved donorsykehusene samt en donoransvarlig lege, og transplantasjonskoordinatortjenesten ble opprettet. Donoransvarlig lege-funksjonen kom i 2003. Norsk Ressursgruppe for Organdonasjon, NOROD, ble stiftet i 1993 og er en egenoppnevnt tverrfaglig gruppe med formål å øke kunnskap og kompetanse hos helsepersonell som jobber med organ-donasjon, se www.norod.no.

Helsedirektoratet etablerte første Nasjonalt fagråd for organdonasjon i 2009 etter oppdrag i St.prp.nr.1(2008-2009) for oppfølging av rapport «Tiltak for å øke antall organ-donasjoner» utarbeidet ved Helse- og omsorgsdepartementet 2008. Landets 26 donorsykehus er godkjent av Helsedirektoratet etter forskrift om kvalitet og sikkerhet for humane organer beregnet for transplantasjon (01.01.2014). Forskriftens formål er å sikre et sterkt vern av menneskers helse gjennom kvalitets- og sikkerhetsstandarder og er en implementering av Europaparlamentets og Europarådets direktiv 2010/53/EU (07.07.2010)

Fra 1973 og frem til i dag har det skjedd en rekke samfunnsmessige endringer som gjør at utfordringer den gang ikke er de samme som i dag. Nye helselover med krav til medvirkning, informasjon og samtykke samt internasjonale direktiv med krav til kvalitet og sikkerhetsstandarder for organer til transplantasjon, medførte at man i 2010 gjennomgikk lovreguleringen av donasjon og transplantasjon på nytt. I 2015 ble «Lov om donasjon og transplantasjon av organ celler og vev» vedtatt (3). Lovutvalget var bredt sammensatt og besto av representanter fra medisinske og juridiske fagmiljøer, samt pasientorganisasjoner. Mandatet deres var: «Beskrivelse og vurdering av de virksomheter som var regulert i henhold til gjeldende lov, gjennomgang av gjeldende rett i Norge og andre land det er naturlig å sammenligne seg med, gjennomgang av internasjonalt regelverk av betydning for hvordan vi burde regulere, og til slutt forslag til nytt regelverk».

Organer som er aktuelle å donere i dag er nyrer, lever, bukspyttkjertel, lunger og hjerte. I tillegg doneres tarm til transplantasjon på Sahlgrenska Sjukhuset i Gøteborg og beinvev, sener og hornhinner fra døde donorer. Per i dag anses behovet i Norge å være omkring 300 nyre-, 100 lever-, 40 bukspyttkjertel-, 50 lunge- og 40 hjertetransplantasjoner årlig for å holde stabile ventelister og ventetider (kilde: Stein Foss, OUS, Rikshospitalet). Det vil også være behov for re-transplantasjoner. Ventelistene er tilpasset antall tilgjengelige organer. Dette betyr at ventelistene for transplantasjoner ikke samsvarer med reelt behov. I 2017 var median ventetid for å motta nyre 14 måneder (maksimal ventetid 92 måneder), for lever 1 måned (maksimalt 78 måneder), for bukspyttkjertel 6 måneder (maksimalt 30), for lunge 7 måneder (maksimalt 78) og for hjerte 4 måneder (maksimalt 37) (8). Mortaliteten for pasienter som ventet på organer i 2017 var

henholdsvis 1 % (8/785) for nyrer, 2 % (3/140) for lever, 0 % (0/54) for bukspyttkjertel, 7 % (6/85) for lunger og 4 % (4/54) for hjerte (8). Ut over dette ble flere pasienter tatt av ventelisten fordi de var for syke for transplantasjon.

Dødsriterier ved organdonasjon – lover og forskrifter

I lov om donasjon og transplantasjon av organ, celler og vev (transplantasjonslova), defineres stadfesting av død som følger (3):

§ 10. Stadfesting av døden

Uttak, jf. § 3 bokstav a, frå ein død donor kan ikkje skje før døden er stadfesta av lege.

Legar som stadfestar døden, skal ikkje vere involvert i uttaket av organ, celler eller vev eller i transplantasjonsinngrepet.

Dersom døden blir stadfesta ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonane, må diagnosen bekreftast av to legar. Den eine av legane skal vere relevant spesialist.

Departementet kan gi forskrift om stadfesting av døden.

Første og andre ledd gjelder for alle donorer, også der døden blir konstatert etter varig hjerte- og åndedrettsstans, tredje ledd gjelder bare når døden konstateres etter hjerne-dødsriteriene. Spesifiserende regler er inntatt i forskrift om dødsdefinisjonen, hvor det er nærmere presisert i § 2 (7;9):

«En person er død når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernestamme. Varig hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen».

I forskriften står det videre at «når åndedrett og hjertervirksomhet opprettholdes ved kunstige midler, må følgende vilkår være oppfylt for å kunne stille diagnosen død ved total ødeleggelse av hjernen» (3;7;10):

- 1) *Erkjent intrakraniell sykdomsprosess (dvs sykdom eller skade i skallehulen)*
- 2) *Total bevisstløshet som ikke er medikamentbettinget eller kan skyldes nedkjøling (kroppstemperatur lavere enn 33 grader)*
- 3) *Opphør av eget åndedrett*
- 4) *Opphør av alle hjernenervereflekser*
- 5) *Objektiv påvisning av opphevet blodtilførsel til hjernen*

I praksis kan død således stadfestes på to måter ved organdonasjon; enten ved vilkår definert i forskrift som tegn på total ødeleggelse av hjernen, inkludert objektiv påvisning av opphevet blodtilførsel til hjernen dersom pasientens sirkulasjon og ventilasjon opprettholdes kunstig (Donation after Brain Death – DBD) eller som tap av global sirkulasjon ved varig hjerte- og åndedrettstans (Donation after Circulatory Death – DCD).

Tap av global sirkulasjon ved hjerte- og åndedrettsstans var før 1973 det vanlige døds-kriteriet ved donasjon, men etter at hjernedød selektivt kunne verifiseres gjennom spesifikk diagnostikk, har dette blitt det eneste kriteriet brukt i praksis ved donasjon.

Dersom døden blir stadfestet ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonene mens åndedrett og derved hjerterfunksjon opprettholdes kunstig (intensivbehandling inkludert respirator), må diagnosen bekreftes av to leger som dokumenterer og underskriver på skjemaet «dokumentasjon ved organdonasjon». Den ene legen skal være relevant spesialist (3;11). Transplantasjonskirurgen skal lese skjemaet før organuttak påbegynnes.

Dagens metode ved organdonasjon: Donation after brain death (DBD)

Dagens prosedyre ved organdonasjon baserer seg på at døden blir stadfestet ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonene og radiologisk demonstrasjon av at hjernen har svellet slik at det oppstår hjernetamponade, og hjernen er uten blodtilførsel. Selektivt tap av blodtilførsel til hjernen er ett av fem kriterier for dødsdiagnose. I dette tilfelle vil avdøde opprettholde blodsirkulasjon og dermed funksjon til andre organer så lenge hun / han er koblet til respirator og hjertet slår.

De ulike trinnene i prosessen kan beskrives slik (12):

Etter alvorlig hjerneskade på grunn av for eksempel traume, oksygenmangel eller hjerneblødning startes behandling med tanke på livredning og skadebegrensning. Noen pasienter vil allerede ved ankomst sykehuset vise tegn på total ødeleggelse av hjernen og få påvist manglende blodgjennomstrømning gjennom hjernen, såkalt hjernedød. Den avdøde kan bli organdonor dersom de pårørende svarer ja på avdødes vegne og det ikke foreligger kontraindikasjoner. Dersom kriteriene for hjernedød oppfylles under pågående behandling, informeres de pårørende om at pasienten er død, og de spørres om organdonasjon. Hos andre pasienter har hjernen fremdeles blodtilførsel, men er så skadet at videre behandling er nytteløs. Hos disse pasientene trekkes nevrointensiv behandling av hjernen tilbake, for deretter å se om tilstanden progredierer til bortfall av alle hjernefunksjoner og tap av hjernesirkulasjon. Nevrointensiv behandling er intensivbehandling som er spesifikt rettet mot progresjon av allerede oppstått hjerneskade. Annen intensivbehandling utover dette vil ivareta annen organfunksjon utenom hjernen. Nevrointensiv behandling og annen intensivbehandling har felles elementer som for eksempel bruk av respirator. Dersom pårørende mener at pasienten ville ha ønsket det, kan man starte eller kontinuere intensivbehandling med tanke på organdonasjon i påvente av at pasienten dør av sin hjerneskade. Man gir i så fall pasienten best mulig behandling for å ta vare på organene, ikke primært for pasientens skyld. Behandlingsansvarlig lege kontakter i disse tilfellene transplantasjonskoordinator på Rikshospitalet for å avklare om pasienten er aktuell som donor, og blodprøver blir sendt til Rikshospitalet før pasienten er død. Ved mistenkt hjernedød gjøres kliniske tester av bevissthet,

hjernenenerver og pustesenteret samt objektiv bildediagnostikk av hjernen for å påvise opphevet hjernesirkulasjon. Dødstidspunktet regnes som når siste del av hjernedødsdiagnostikken er utført, normalt bildediagnostikken. Det gjøres i tillegg undersøkelser av avdødes organer som blodprøver, urinprøve, røntgen og ultralyd. Avdøde får intensivbehandling for å opprettholde god organfunksjon. Avdøde blir operert av operatører fra transplantasjonssykehuset (Rikshospitalet eller operasjonsteam fra utlandet) på donorsykehuset, og uttaksteamet tar med seg organene til transplantasjonssykehuset der mottakerne opereres.

Ved bildediagnostikk benyttes konvensjonell cerebral angiografi eller cerebral CT angiografi i Norge i dag. Etter at dødsattest er utstedt og all påkrevd dokumentasjon er journalført, kan organuttaket foretas.

Hvorfor gjøre cDCD, og hvilke pasienter kan være relevante for cDCD?

Til tross for omfattende hjerneskade vil prosessen mot total ødeleggelse av hjerne hos en del pasienter stoppe opp, og organdonasjon i form av DBD vil ikke la seg gjennomføre. Mange av disse pasientene er allerede meldt til transplantasjonskoordinator og akseptert av OUS som potensielle organgivere. Per i dag har man ingen donasjonsalternativer for denne pasientgruppen. Hos disse pasientene vil all livsforlengende behandling bli trukket tilbake, og pasienten dør uten mulighet for organdonasjon.

DCD kan deles i to grupper; ukontrollert (uDCD) eller kontrollert (cDCD). Ukontrollert DCD er etter uventet hjerte- og åndedrettsstans med global sirkulasjonsstans, mens kontrollert DCD er etter hjerte- og åndedrettsstans som følge av kontrollert tilbaketrekning av livsforlengende behandling. Pasienter innenfor inklusjonskriteriene for cDCD vil kunne konverteres fra et DBD-forløp til et cDCD-forløp.

Pasienter som i Norge kan være aktuelle for cDCD er personer med alvorlig hjerne-skade etter traumer, blødninger eller skade etter oksygenmangel der behandlende leger vurderer at livsforlengende behandling vil være nytteløs, og at pasienten sannsynligvis ikke vil oppfylle kriteriene for hjernedød (spesielt gjelder det totalt opphørt blodtilførsel til hjernen) under pågående respiratorbehandling.

Metode til vurdering: controlled Donation after Circulatory Death (cDCD) – død etter varig hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes

Etter respirasjons- og global sirkulasjonsstans kan cDCD og begrensnings av iskemiskaden påført organer utføres ved to forskjellige metoder.

1. Rapid recovery (RR): Etter dødserklæringen transporteres avdøde til operasjonstue for laparotomi og torakotomi (åpning av buk og bryst) hvor organer kjøles ned og opereres ut så raskt som mulig.
2. Normoterm regional perfusjon (NRP): Etter dødserklæringen etableres en normoterm regional perfusjon av bukorganer ved hjelp av en ekstern oksygenator (ECMO). Anleggelse av et aortaokklusjonskateter forhindrer reperfusjon (gjenopprettelse av blodtilstrømningen med oksygenrikt blod) av hjerte og hjerne.

Dette oppdraget gjelder bare cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon.

De ulike trinnene for DBD og cDCD er lik den som er beskrevet ovenfor under DBD frem til man bestemmer at videre behandling er nytteløs og konkluderer med at pasienten ikke vil tilfredsstille forskriftens kriterier om total ødeleggelse av hjernen så lenge hjertet slår. Grunnlaget for en slik vurdering vil være klinisk diagnostikk, røntgenundersøkelser og tilstrekkelig observasjonsperiode. Behandlende lege vil da henvende seg til transplantasjonskoordinator for å undersøke om cDCD kan være aktuelt. Dersom pasientens organfunksjon aksepteres av transplantasjonskirurgen, vil behandlende lege kontaktes av organdonasjonslege ved OUS for å avklare hvorvidt pasienten kan være en potensiell cDCD -organgiver.

I henhold til prosedyren utarbeidet ved OUS er forutsetningen for cDCD som følger (2):

- Behandlende leger har i tverrfaglig team besluttet å trekke tilbake livsforlengende behandling.
- To leger må journalføre grunnlaget for tilbaketrekking av livsforlengende behandling, og at pasienten har fått all den diagnostikk og behandling som er forsvarlig.
- Pårørende må på vegne av pasienten i samforståelse med behandlerne akseptere grunnlaget for tilbaketrekking av behandling, bekrefte et ønske om organdonasjon og at cDCD benyttes som metode.
- Det gjelder pasienter der man på faglig grunnlag forventer at pasienten får pulsløshet innen 90 minutter etter tilbaketrekking av livsforlengende behandling

cDCD forutsetter en klar rolle- og ansvarsfordeling mellom behandlende lege og organdonasjonslege. I følge lov og forskrift skal ikke leger som stadfester døden være involvert i uttaket av organ, celler eller vev eller i transplantasjonsinngrepet (3). Men loven sier også at leger som behandler døende plikter å vurdere om den døende kan egne seg som donor. Man har derfor definert rolle- og ansvarsfordelingene mellom de ulike teamene.

Rolle- og ansvarsfordeling:

Nedenfor er de ulike teamene og personalet som inngår i prosessene rundt avslutning av livsforlengende behandling og donasjon beskrevet i henhold til cDCD-prosedyren ved Oslo universitetssykehus (2).

Donorsykehus: Sykehus som er godkjent av Helsedirektoratet etter forskrift av 07. desember 2015 nr. 1401 om krav til kvalitet og sikkerhet for humane organer beregnet for transplantasjon (9). Ved hvert donorsykehus er det en donoransvarlig lege. Det innebærer at en av legene på intensiv/anestesi avdelingen er tillagt en administrativ oppgave tillagt. Donoransvarlig lege kan ha behandlingsansvar.

Behandlingsteam og intensivpersonell: Personell på intensivavdeling som gir livsforlengende behandling og bestemmer når livsforlengende behandling skal avsluttes, avslutter den og stiller diagnosen død. Før tilbaketrekking kontakter de transplantasjonskoordinator, tar nødvendige prøver og informerer eventuelt pårørende om muligheten

for cDCD. Behandlingsteamet kan bestå av leger og sykepleiere med behandlingsansvar for pasienten.

Donorteam: Teamet fra Oslo universitetssykehus som består av organdonasjonslege, transplantasjonskoordinator og intensivsykepleier med spesialkompetanse i pårørendesamtaler ved organdonasjon. Teamet skal ikke ha kontakt med pårørende før beslutning om å trekke tilbake intensivbehandling er tatt og pårørende er informert. Teamet forklarer sin rolle i donasjonsprosessen ovenfor pårørende. Før teamet har samtale med pårørende, kan behandlende lege rådføre seg med organdonasjonslege om praktisk utførelse av hvem som skal ta opp spørsmålet om organdonasjon og om mulighet for cDCD. Teamet fra OUS informerer pårørende om praktisk gjennomføring av cDCD, og innhenter samtykke til cDCD. Organdonasjonslegen utfører premortale tiltak.

Uttaksteam: Transplantasjonskirurgisk team fra Oslo universitetssykehus som oppretter normoterm regional perfusjon og foretar organuttak. Teamet består av transplantasjonskoordinator, thorakskirurg og thoraksoperasjonssykepleier som legger inn ECMO-krets (se nedenfor), perfusjonist som drifter ECMO-krets samt abdominalkirurger og operasjonssykepleiere som bistår abdominalkirurger under uttak av organer. Teamet har ikke kontakt med pårørende, og det er bare transplantasjonskirurgene som regnes som «involvert i uttak av organ» (13).

Donorteam og uttaksteam fra Oslo universitetssykehus reiser til de ulike donorsykehuse for å hente organer til Oslo universitetssykehus, hvor selve transplantasjonsprosessen gjennomføres.

Samtale med pårørende om cDCD:

Behandlende lege og organdonasjonslege avtaler seg imellom om hvordan samtalen om organdonasjon skal foregå. I denne samtalen kan begge leger være tilstede dersom det er ønskelig. Sykepleiere som har ansvar for behandling av pasienten og for organdonasjon involveres i størst mulig grad i samtalen om tilbaketrekking av behandling og cDCD. Behandlende lege og organdonasjonslege presiserer sine roller ovenfor pårørende.

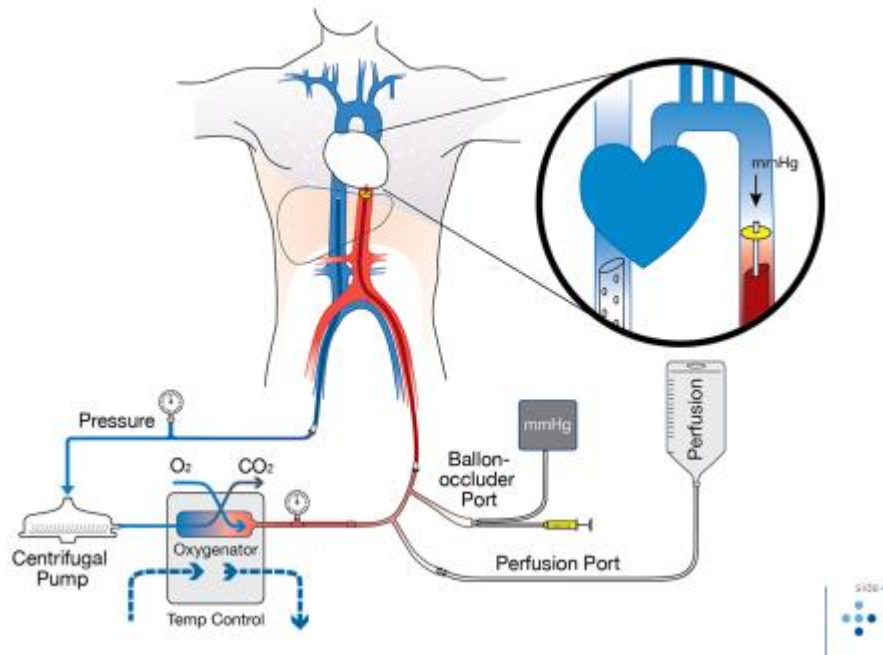
- Behandlende lege bekrefter grunnlaget for tilbaketrekking av livsforlengende behandling og at pasienten ikke vil få selektiv tap av hjernesirkulasjon.
- Pårørende blir informert om metoden og bekrefter ønske om cDCD etter å ha blitt informert om følgende av organdonasjonslege:
 1. Informasjon om de forskjellige fasene av cDCD og bruken av normoterm regional perfusjon.
 2. Tilbaketrekking av intensivbehandling og oppstart av normoterm regional perfusjon vil bli utført i intensivavdelingen.
 3. Pårørende kan være tilstede under tilbaketrekking av behandling og frem til oppstart av innleggelse av normoterm regional perfusjon.
 4. De kan komme tilbake til avdøde og være tilstede en kort tidsperiode, ca. fem minutter etter at normoterm regional perfusjon er etablert. Avdøde vil deretter bli transportert til operasjonsstuen for organuttak.

Praktisk gjennomføring av cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon av bukorganer

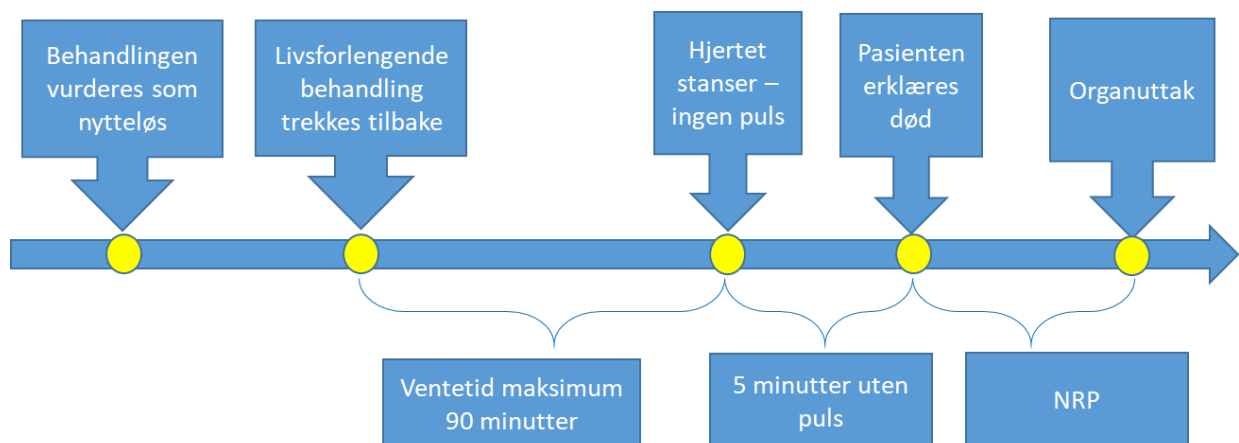
Når det er enighet om organdonasjon, blir det gjort tiltak for best mulig preservering av de aktuelle donororganene.

Før tilbaketrekning av behandling vil organdonasjonslege legge inn to tynne katetre i arterie og vene i lysken for å tilrettelegge for senere å legge inn kanyler (tykkere slanger) som benyttes ved normoterm regional perfusjon. Deretter trekker behandelende lege intensivbehandlingen tilbake ved å koble fra respirator (med ekstubasjon), og medikamentell behandling gis ved tegn til ubehag, smerter, åndenød eller stress. Palliativ behandling prioriteres foran alle andre tiltak. Når tilbaketrekningen starter gir organdonasjonslegen 5000 IE Heparin intravenøst for å motvirke trombosering i organer og NRP-kretsen, men organdonasjonslegen er ellers ikke involvert i tilbaketrekking av livsforlengende behandling. Deretter følger en observasjonsfase i påvente av pulsløshet. Inntredelse av pulsløshet påvises ved invasiv blodtrykksmonitorering som tap av pulsgivende hjerteraksjon målt i arteria radialis, oftest venstre side. Pulsløshet må inntre innen 90 minutter etter avslutning av livsforlengende behandling dersom prosedyren skal gå videre mot donasjon. Dersom pasienten ikke får tap av pulsgivende hjerteraksjon innen 90 minutter, vil dødsprosessen fortsette uten at organdonasjon gjennomføres. Hjerne- og respirasjonsstans observeres i fem minutter før døden erklæres av behandelende lege (hjertestans observeres ved tap av pulsgivende hjerteraksjon, respirasjonsstans ved visuell observasjon av bortfall av respirasjonsbevegelser. Bortfall av respirasjonsbevegelser er p.t. ikke eksplisitt uttrykt i cDCD-prosedyren, men bør inkluderes). Dersom det tilkommer pulsgivende aktivitet, må man på nytt avvente fem minutter etter puls invasivt er borte. Når pasienten er erklært død legger thorakskirurg ved hjelp av thorakssykepleier inn kanyler via katetrene som allerede ligger i lyskearterie og vene. Kanylene brukes for å etablere en ekstern sirkulasjon til bukorganer frem til organuttaket (se figur 1). Et aortaokklusjonskateter anlegges av thorakskirurg via arteriekanylen opp til diafragmanivå (nærbilde figur 1). Aortaokklusjonskateteret stenger av aorta descendens og legges inn for å hindre resirkulering av hjertet og hjernen etter at døden er stadfestet. Anleggelse av normoterm regional perfusjon tar om lag 10 minutter. Totalt har det da gått om lag 15 minutter fra inntredelse av pulsløshet til oppstart av normoterm regional perfusjon (figur 2). Organdonasjonslege verifiserer funksjon og plassering av aortaballongkateteret. Pårørende kan deretter komme inn til avdøde for syning. Etter syning kjøres avdøde til operasjonsavdeling for organuttak.

cDCD – regional normoterm perfusjon (NRP)



Figur 1: Fremstilling av normoterm regional perfusjon (NRP) og ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) - en hjerte-lungemaskin som ved hjelp av et filter og en pumpe opprettholder sirkulasjon med oksygenert blod i bukorganene. Plassering av aortaokklusjonskate- teret vises i nærbilde (illustrasjon fra Foss 2018).



Figur 2: Tidslinje ved cDCD - fra behandlingen ansees som nytteløs til organuttak

Ved transplantasjon av lunger og hjerte

Lunger og hjerte kan også ivaretas etter cDCD. I land som Australia, Canada, Storbritannia og Spania utgjør cDCD-lunger i dag om lag 20 % av transplanterte lunger. Lunger

tåler varm iskemiperiode etter hjertestans bedre enn andre organer da de delvis forsynes av oksygen i lungealveolene. De er derfor ikke like avhengig av oksygen tilført via åresystemet. På grunn av denne gode toleranse mot iskemiskade kan lunger vise seg å være det organ som mest av alt egner seg som transplantat ved cDCD (14).

Gitt god funksjon og bevegelighet kan lunger fra cDCD med abdominal normoterm regional perfusjon transplanteres direkte og uten bruk av egne lungeperfusjonsmaskiner. Dersom det i fremtiden skal benyttes lunger fra cDCD er det ikke behov for å endre nåværende teknikk med bruk av normoterm regional perfusjon.

Hjertet er det organ som tåler varm iskemi dårligst, men også hjerter kan ivaretas etter cDCD (15). I motsetning til lunger vil bruk av hjerte kreve at hjertet opereres ut og startes opp igjen i en ekstern egen perfusjonsmaskin utenfor kroppen så raskt som mulig etter dødserklæringen. Å operere ut et hjerte, samtidig med at normoterm regional perfusjon fortsetter til bukorganer, er mulig å gjennomføre. Dette er i midlertidig teknikk som ikke er ferdig utviklet og kvalitetssikret. Dersom det i fremtiden er aktuelt å vurdere transplantasjon av hjerter etter cDCD, vil dette kunne reise nye medisinske og etiske utfordringer. En gjennomgang av disse ligger utenfor mandatet til dette oppdraget.

Metode for å stadfeste død ved cDCD hos pasienter med alvorlig hjerneskade

I henhold til mini-metodevurderingen fra OUS stilles dødsdiagnosen ved hjelp av invasiv monitorering av blodsirkulasjon (trykkmåling i en av pulsårene – arteria radialis), og døden stadfestes til å ha inntruffet «ved varig hjerte- og åndedrettsstans etter fem minutter uten arteriepuls» (6). Fem minutter uten arteriepuls er tidsintervallet som er lagt til grunn i en rekke internasjonale anbefalinger for å stadfeste dødstidspunktet (16-18). I et brev fra Helsedirektoratet i 2009 til Statens helsetilsyn blir det gitt uttrykk for at dette tidsrommet ansees forsvarlig (19), men lengden på intervallet diskuteres i fagmiljøene og varierer i ulike land. En nærmere beskrivelse av de medisinske begrunnelsene vil utdypes i resultatkapittelet.

Hvorvidt metodene og kriteriene for stadfesting av død ved cDCD ligger innenfor lov og forskrift samt utfordrer etiske normer og verdier vil belyses og diskuteres i kapitlene om juridiske og etiske analyser og vurderinger.

Organer og levetid

Organene har ulik toleranse for oksygenmangel, og funksjonell varm iskemitid er avgjørende for om organer kan brukes til transplantasjon. Funksjonell varm iskemitid (fWIT) defineres som tidsrommet fra invasivt systolisk blodtrykk er mindre enn 50 mm Hg i mer enn 2 minutter til normoterm regional perfusjon er opprettet eller organet er kjølt ned som ved rapid recovery. Nyrer og lunger tåler lang fWIT best, mens lever og bukspyttkjertel er mer sårbare. Benyttes normoterm regional perfusjon som organbevarende tiltak, bør nyrene ikke ha lengre fWIT enn 60 minutter om de skal brukes som transplantat. For lever og bukspyttkjertel bør tiden ikke overskride 30 minutter. Individuell vurdering gjøres for hver enkelt donasjon, der viktige faktorer er komorbiditet, organfunksjon før avslutning, blodtrykk, oksygenering og puls før hjertestans.

Normoterm regional perfusjon gjøres for å reversere varm iskemiskade og bevare organene best mulig. Ved å bruke normoterm regional perfusjon vil behandling ved livets slutt også bli utført med minimale endringer innen intensivavdelingen, og de pårørende vil forholde seg til et helsepersonell som de kjenner fra før. Prosedyren for normoterm regional perfusjon kan også bli utført effektivt og donor transportert til operasjonssalen uten hast i motsetning til ved «rapid recovery» prosedyren.

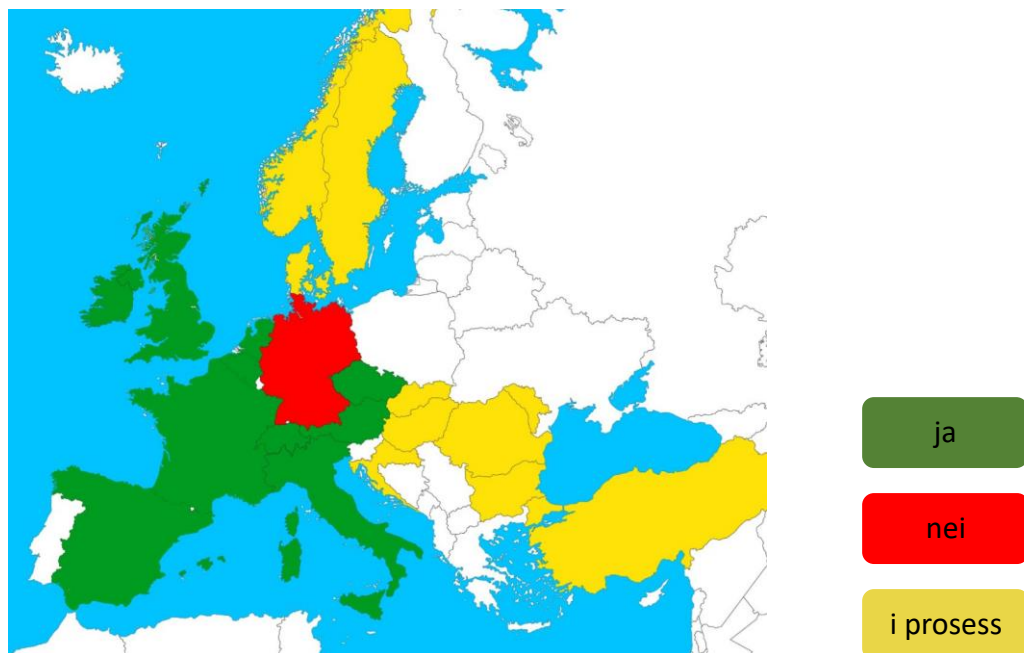
Ivaretakelse av pårørende

I donorteamet fra OUS inngår en sykepleier med spesialkompetanse i organdonasjon og pårørendesamtaler. Omsorg for de pårørende ivaretas av behandlingspersonalet og starter ved innleggelse. I den første fasen ved livreddende behandling vil intensivpersonalet være de mest aktuelle, og god kompetanse og felles forståelse hos personalet underveis til en eventuell donasjon er viktig (pkt 5 NOROD-protokoll (12)). Fasene er beskrevet i fire trinn; 1) målet er at pasienten overlever, 2) håp om overlevelse forsvinner gradvis, 3) håp om overlevelse er ute og 4) spørsmål om organdonasjon stilles. I fase 4, etter at beslutningen om tilbaketrekning av aktiv behandling er tatt, vil intensivpersonalet følge opp pårørende, og donorteamet fra OUS vil informere de pårørende om organdonasjonsprosessen ved cDCD og innhente samtykke etter at beslutningen om tilbaketrekking av aktiv behandling er tatt. Mange sykehus tilbyr i dag en ettersamtale noen uker etter dødsfallet med begrenset informasjon om hvordan det har gått med mottakerne av organene. Dette vil også gjøres ved cDCD.

cDCD i andre land

cDCD utføres i flere land i Europa (figur 3), Nord-Amerika og Australia. Prosedyrene omfatter såkalt rapid recovery og normoterm regional perfusjon med eller uten pre-mortale tiltak. Ved rapid recovery oksygenerer man ikke organene som ved normoterm regional perfusjon, men henter dem ut rett etter at dødsdiagnosen er satt, og som oftest fem minutter etter siste målte pulsslå. cDCD er innført i elleve europeiske land (medregnet Sverige). Ni land bruker normoterm regional perfusjon, og alle benytter aorta-okklusjonsskateter eller tilsvarende for å hindre resirkulering av hjerte og hjerne (20). I enkelte land som Latvia, Litauen, Polen, Portugal og Russland benyttes kun uDCD og omfatter dermed en pasientgruppe og prosedyre som ikke er relevant for cDCD i Norge. Finland og Tyskland er blant OECD-landene som ikke utfører eller tillater cDCD. I følge Lomero og medarbeidere (20) vurderes det ikke som et behov i Finland, og i Tyskland er juridiske hindringer årsaken. Nedenfor er en tabell over prosedyrene som benyttes i de enkelte land (tabell 1), antall minutter pulsløshet før døden kan stadfestes (no touch period) og hvilke land som benytter seg av aortaokklusjonsskateter eller tilsvarende.

En nærmere beskrivelse av prosedyrer og dødsriterier i land vi vanligvis sammenlikner oss med kommer i resultatkapittelet.



Figur 3: cDCD i land i Europa. Informasjonen er ikke uttømmende og viser til dataene gitt i tabell 1. Informasjonen er hentet fra Newsletter Transplant 2017.

Tabell 1: Prosedyrer ved cDCD utført i land i Europa, Nord-Amerika og Australia, og tiden fra hjerTESTANS til definisjon av død - No touch period (20-22). Flere land planlegger oppstart med cDCD blant annet: Danmark, Bulgaria, Kroatia, Ungarn, Moldavia, Romania, Slovakia og Tyrkia.

	NRP – med premortale tiltak	NRP – uten premortale tiltak	Aortaokklusjonskateter eller clamping	Rapid recovery	No touch (min)	Premortale tiltak tillatt	cDCD / uDCD
Europa							
Belgia	x		x	x	5	Ja	cDCD / uDCD
*Danmark	x		Nei	x	5	Ja	cDCD
Frankrike	x		x	x	5	Ja	cDCD / uDCD
Irland				x	10	Nei	cDCD
Italia	x		x		20	Ja	cDCD / uDCD
Nederland		x	x	x	5	Nei	cDCD / uDCD
Spania	x		x	x	5	Ja	cDCD / uDCD
Storbritannia		x	x	x	5	Nei	cDCD
Sveits	x		x	x	5	Ja	cDCD / uDCD
**Sverige		x	x	x	5	Nei	cDCD
Tsjekkia				x	5	Nei	cDCD / uDCD
Østerrike				x	10	Ja	cDCD / uDCD
Nord Amerika							
Canada	x		x	x	5	Ja	cDCD / uDCD
USA	x		x	x	2-5	Ja	cDCD / uDCD
Australia							
***NZ, QLD, TAS, NT, ACT og WA					5		cDCD
***NSW				x	2		cDCD

* Danmark: Retningslinjer er utarbeidet og planlegger nå pilotstudie

****Sverige:** ferdigstilles 2020, retningslinjer og preliminær sluttrapport er publisert. Vurderer å benytte NRP uten premortale tiltak i tillegg til RR.

***** NZ:** New Zealand, **QLD:** Queensland, **TAS:** Tasmania, **NT:** Northern Territory, **ACT:** Australian Capital Territory, **WA:** Western Australia, **NSW:** New South Wales. Premortale tiltak er tillat i enkelte rettskretser.

Juridiske aspekter

Når nye behandlingsmetoder vurderes innført i spesialisthelsetjenesten, kan eksisterende lovverk være uklart eller mangelfullt med hensyn til prosedyrene og tiltakene i den nye metoden. Noen metoder kan også stride mot eksisterende lovverk. Målet med å vurdere de juridiske aspektene ved cDCD er å synliggjøre, klargjøre og diskutere dagens lovverk og forskrifter, og å vurdere om eksisterende regler tillater bruk av metoden som beskrevet i forslaget innsendt til Bestillerforum RHF og i mini-metodevurderingen fra OUS (6;23).

Etiske aspekter

Organdonasjon har alltid vært gjenstand for etiske diskusjoner. Historisk har de etiske aspektene primært vært knyttet til hjernedødkriteriet, til samtykkeformen ved donasjon og til det generelle spørsmålet om tillit i befolkningen.

Ved en innføring av cDCD har nye etiske diskusjoner oppstått i en rekke land. Vi har identifisert fire temaer som særlig diskuteres: Interessekonflikt ved tilbaketrekning av livsforlengende behandling, den etiske forsvarligheten av premortale tiltak, usikkerhet om «Dead Donor Rule» (DDR) overholdes og behovet for en endret samtykkepraksis. Om disse temaene er genuint nye med cDCD, eller om de bare fortsetter diskusjon fra organdonasjon etter hjernedød (DBD) kommer vi tilbake til i etikk-delen.

Målet med å drøfte etiske aspekter i denne metodevurderingen, er å synliggjøre kontroverser og debatt rundt metoden, samtidig som vi undersøker hva som kan være gode tilsvarende på slik kritikk. Vi håper en slik tilnærming vil sikre tillit innad i fagmiljøene og utad i samfunnet, og bidra til å etablere gode, forsvarlige og fornuftige rammer rundt denne praksisen.

Metode

Vi har utarbeidet en metodevurdering som inneholder tre domener:

1. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes, samt en belysning av medisinske problemstillinger knyttet til denne metoden
2. En gjennomgang og vurdering av juridiske spørsmål knyttet til bruk av metoden
3. En etisk analyse av spørsmål knyttet til bruk av metoden

Før oppstart av prosjektet rekrutterte vi en bredt sammensatt arbeidsgruppe fra de ulike regionale helseforetakene som medarbeidere i prosjektet. Alle i arbeidsgruppen har kunnet bidra med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, utforming av relevante problemstillinger som bør belyses og diskuteres, tolkning av resultater og har gitt innspill på prosjektp planen og rapporten underveis til ferdig produkt.

Populasjon og intervensjon

Pasientgruppen som var relevant for inklusjon i denne metodevurderingen er personer med alvorlig hjerneskade etter traumer, blødninger eller skade etter oksygenmangel der behandlende leger vurderer at livsforlengende behandling vil være nytteløs. Døden vil ikke kunne stadfestes etter vilkår definert i forskrift som tegn på total ødeleggelse av hjernen, inkludert objektiv påvisning av opphevet blodtilførsel til hjernen, under pågående respiratorbehandling. De vil således ikke oppfylle kriteriene for DBD. Denne gruppen er tilsvarende grupper som er inkludert i andre studier og kategoriseres som Maastricht category III (24;25). Hjerneskaden vil være årsaken til at behandlingen trekkes tilbake.

For alle de tre domenene vil populasjonen være den samme, og intervensjonen er cDCD med normoterm regional perfusjon. Utfall og temaer som skal belyses vil dels overlappe og dels være forskjellige. Temaer og problemstillinger som belyses og diskuteres beskrives under de respektive avsnittene nedenfor.

Litteratursøking

Gjennom systematiske søk etter forskning i flere databaser har vi tilstrebet å identifisere så mye som mulig av relevant litteratur som omhandler effekt og sikkerhet ved metoden. Søkene er tilpasset den enkelte database og bygget opp av tekstord og termer

(i databaser som har kontrollert vokabular for indeksering) for konseptene 1) normoterm regional perfusjon og 2) organdonasjon fra pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Søkestrategiene er utarbeidet av bibliotekar Elisabet Hafstad og vedlagt rapporten (*vedlegg 2*). Arbeidsgruppen har kvalitetssikret søkestrategien emnemessig, og en bibliotekarfagfelle har kontrollert søkesyntaksen.

Vi søkte etter forskning om effekt og sikkerhet ved metoden den 11.10.2018, og vi utførte et oppdateringssøk den 07.03.2019 (i oppdateringssøket hentet vi ut kun studier med kontrollgruppe), i følgende databaser:

Forskningsartikler og rapporter (oppsummert og primærforskning):

- MEDLINE (OVID)
- Embase (OVID)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- HTA database (Center for Reviews and Dissemination (CRD), York) samt nettsider for relevante myndighetsorganer og HTA-organisasjoner i Storbritannia, USA, Canada og Sverige
- PubMed - deldatabase Publisher (U.S. National Library of Medicine)

Planlagte og pågående systematiske oversikter/HTA:

- International prospective register of systematic reviews, PROSPERO (Center for Reviews and Dissemination (CRD), York)
- EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Pågående studier:

- International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
- Clinical Trials (U.S. National Institutes of Health)

Publikasjoner identifisert i søk for effekt og sikkerhet som er relevante for juridiske og etiske aspekter er videreformidlet til de rette personene i arbeidsgruppen. Vi har dessuten gjennomført separate søk etter relevant litteratur for å drøfte spørsmål knyttet til juridiske og etiske aspekter ved metoden. Målsettingen for disse søkene var ikke å være uttømmende som ovenfor, men å fremskaffe nok litteratur til at arbeidsgruppen kunne belyse og drøfte juridiske og etiske spørsmål fra flere perspektiv. Søk er også rettet mot problemstillinger nærmere angitt av forfatterne av de aktuelle kapitlene, for eksempel tolkning av dødsriterier og befolkningens tillit til metoder brukt ved organ-donasjon. Til dette formålet har vi å brukt PubMed supplert med juridiske kilder, dokumenter fra offentlig forvaltning og annen grå litteratur i dialog med arbeidsgruppen.

Vi har gjennomgått referanselister i inkluderte studier for om mulig å identifisere relevante studier som ikke er fanget opp av litteratursøkene samt relevante publikasjoner

identifisert av arbeidsgruppen. Vi vurderte at det ikke var nødvendig å gjennomføre siteringssøk i databasen Web of Science som skrevet i prosjektplanen.

Publikasjoner som er relevante for «Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier» og «Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land» er hentet fra det systematiske søket, konsensusrapporter, retningslinjer, referanselister i inkluderte studier, prosedyrer og etter innspill fra fagekspertene. Liste over identifiserte eller omtalte studier i avsnittet «Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier» er gitt i vedlegg 5a punkt 3. I avsnittet «Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land» inngår to relevante publikasjoner fra det systematiske søket. Relevante publikasjoner fra en rekke andre kilder (som nevnt over) inngår i beskrivelsen av temaet, og er angitt som referanser i tekst og i referanselisten, men ikke i egne tabeller.

1. Effekt, sikkerhet og medisinske spørsmål

Metode - effekt, sikkerhet og medisinske spørsmål

Inklusjonskriterier

PICO står for populasjon (P), intervensjon eller tiltak (I = intervention), sammenlikning (C = comparator) og utfall (O = outcome). I PICO 1 ønsket vi å undersøke hvor mange pasienter som var aktuelle som donorer ved cDCD, og hvor mange organer som ble transplantert per donor. I tillegg belyses temaer som «Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier» og «Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land».

I PICO 2 (som kun er aktuell for effekt og sikkerhet) undersøkte vi kvaliteten på organene som ble transplantert etter cDCD med normoterm regional perfusjon sammenliknet med DBD eller cDCD med rapid recovery. Populasjonen i PICO 2 er resipienten, det vil si mottaker av organet.

PICO 1

Populasjon	Personer i alderen 16 til 60 år, eventuelt opp til 70 år (basert på individuell vurdering) med alvorlig hjerneskade som ligger på intensivavdeling og som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes (Maastricht category III, se ordliste)
Tiltak	cDCD med normoterm regional perfusjon
Utfall	<i>Effekt</i> • Andel døde som kan donere organer • Antall organer transplantert – nyrer, lever, bukspyttkjertel og lunger • Pårørendeerfaring
Temaer som belyses	<i>Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier:</i> • Premortale intervensjoner • Påvisning og vurdering av varig hjerte- og åndedrettsstans <i>Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land</i>
Studiedesign	Alle typer studier
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk. Eventuelt fransk, tysk og spansk med engelsk sammendrag

PICO 2

Populasjon	Resipienten - mottaker av organet – nyre, lever, bukspyttkjertel og lunger fra død donor
Tiltak	cDCD med normoterm regional perfusjon
Sammenlikning	DBD cDCD med rapid recovery
Utfall	Mottaker av organ – resipient: • Dødsfall • Resipientoverlevelse • Organfunksjon • Graftoverlevelse • Reoperasjon
Studiedesign	Studier med kontrollgruppe
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk. Eventuelt fransk, tysk og spansk med engelsk sammendrag

Eksklusjonskriterier:

Studiedesign og publikasjonstyper	Pasientserier der antall pasienter < 10, kvalitative studier med unntak av den kvalitative undersøkelse av pårørende erfaringer i den norske pilotstudien (4;5), abstrakter og doktoravhandlinger
Populasjon	Dyrestudier
Utfall	Studier som utelukkende rapporterer utfall som ikke er omfattet av våre inklusjonskriterier

Artikkelutvelging, kritisk vurdering av studier og dataekstraksjon

To medarbeidere valgte ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre, og vurderte studienes metodiske kvalitet ved hjelp av «Risk of bias»-skjema. Metodisk kvalitet av studier uten kontrollgruppe er ikke vurdert. Uenighet om inklusjon og eksklusjon ble løst ved diskusjon. Én medarbeider trakk ut relevante data fra studiene. Alle data ble sjekket av en annen. Vi registrerte studienes førsteforfatter, formål, årstall for publikasjonen, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Analyser

For hver av de inkluderte studiene presenterer vi resultatene i tabeller fordi det stort sett ikke var mulig å sammenstille dataene i metaanalyser. Der det likevel var mulig ble effektdata analysert ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Utfallsmålene var dikotome, og vi beregnet risk ratio (RR) og 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimatene. Vi brukte «random effects»-modellen, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. Heterogenitet (ulikhet) mellom studiene ble testet med I-square (I^2). En høy verdi ($I^2 > 50$ -60 %, p-verdi $\leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Tillit til resultatene er vurdert med GRADE (vedlegg 4).

Resultater – effekt og sikkerhet

Beskrivelse av studiene

Identifikasjon av relevante publikasjoner er beskrevet i vedlegg 5a punkt 1 til 6, inkludert flytskjema over prosessen.

Inkluderte studier

Totalt inkluderte vi syv studier (tretten publikasjoner) som omhandlet effekt og sikkerhet av cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon (tabell 2).

I seks publikasjoner inngår kontrollgruppe. I fire publikasjoner, Foss 2018 (4), Magliocca 2005 (1), Minambres 2017 (26) og Rodriguez-Sanjuan (27), sammenliknes cDCD med DBD. I to publikasjoner, Watson 2018 (28) og Hessheimer 2019 (29), er sammenligningsgruppen cDCD rapid recovery.

Tre publikasjoner, Foss 2018, Hagness 2019 (30) og Syversen 2018 (5), inngår i den norske pilotstudien. Syversen 2018 har et kvalitativt studiedesign. Fem publikasjoner, Billault 2011 (31), Hagness 2019 i den norske pilotstudien, Oniscu 2014 (32), Perez-Villares 2017 (33), Rojas-Pena 2014 (34) og Ruiz 2018 (35) er pasientserier uten kontrollgruppe. Flere publikasjoner inngår i en og samme studie, og inkluderte pasienter kan overlappe. Se vedlegg 5a punkt 4 og 5 for detaljert beskrivelse av de inkluderte studiene.

Tabell 2: Oversikt over inkluderte studier om effekt og sikkerhet – PICO 1 og 2

Studie førsteforfatter Land	Studiedesign	Kun cDCD	cDCD vs DBD cDCD-NRP vs cDCD-rapid re- covery (RR)	Organ	Oppføl- ging, måneder Median (range)
Billault 2011 (31) Frankrike	Retrospektiv	X		Nyrer	3 år
Pilotstudie Norge • Foss 2018 ^a (31)	Prospektiv med kontrollgruppe		cDCD vs DBD	Nyrer Lever	1 år
• Syversen 2018 ^a (5)	Kvalitativ	X		-	
• Hagness 2019 ^a (30)	Prospektiv	X		Lever	
Hessheimer 2018 ^a (29) Spania	Matchet nasjo- nal observa- sjons kohort		cDCD-NRP vs cDCD-RR	Lever	5 år
Studie USA • Magliocca 2005 ^b (1)	Retrospektiv fra database og journaler		cDCD vs DBD	Nyrer Lever Bukspytt	1 uke
• Rojas-Pena 2014 ^b (34)	Retrospektiv re- view	X		Nyrer Lever Bukspytt	
Studie Spania					

• Minambres 2017 ^c (26)	Retrospektiv re-view med kontrollgruppe		cDCD vs DBD	Nyrer Lever Bukspytt Lunger	1 år
• Perez-Villares 2017 ^c (33)	Multisenter retrospektiv review	X		Nyrer Lever Bukspytt Lunger	Ikke relevant
• Rodriguez-Sanjuan 2019 ^c (27)	Retrospektiv re-view med kontrollgruppe		cDCD vs DBD	Lever	1 år
Ruiz 2018 (35) Spania		X		Lever	19 (9-40)
Studie Storbritannia • Oniscu 2014 ^d (32)		X		Nyrer Lever Bukspytt Lunger	11 (3-39)
• Watson 2018 ^d (28)	Retrospektiv analyse		cDCD-NRP vs cDCD-RR	Lever	5 år

^a Pilotstudie Norge – tre publikasjoner (Foss, Syversen, Hagness)
^b Studie USA – to publikasjoner (Magliocca, Rojas-Pena)
^c Studie Spania – tre publikasjoner (Minambres, Perez-Villares, Rodriguez-Sanjuan)
^d Studie Storbritannia – to publikasjoner (Oniscu, Watson)
^e Nasjonal observasjons kohort studie som omfatter alle levertransplantasjoner utført i Spania mellom juni 2012 og desember 2016 med oppfølging inntil desember 2017 – inkluderer alle publikasjonene fra Spania (Hessheimer)

Effekt og sikkerhet av tiltak

Andel donorer og antall organer (PICO 1)

En oversikt over andel potensielle cDCD donorer som faktisk ble donorer, antall transplanterte organer per donor samt et gjennomsnitt av antall organer per donor er gitt i vedlegg 5b, tabell 1. Det var ikke mulig å sammenstille resultatene for antall donorer og antall organer donert og transplantert ved cDCD og DBD. Årsaken var uregelmessig og usystematisk rapportering i studiene samt ulik studiekvalitet.

Organfunksjon (PICO 2)

Organfunksjon er vurdert ved å rapportere resultater for resipienten. «Primary non-function» er en alvorlig hendelse knyttet til selve organet og som oftest resulterer i tap av organet. «Delayed graft function (DGF)», oversatt med forsinket graftfunksjon, er definert som behov for dialyse første uke, og knyttet til nyrefunksjon. «Early allograft dysfunction» er tilsvarende begrep, men knyttet til leverfunksjon og oversatt med «tidlig dysfunksjon av graftet». «Biliary stricture» og «Biliary complications» er henholdsvis sammenvoksinger / hindringer i gallegangene og andre gallegangskomplikasjoner. De fleste negative utfall knyttet til gallegangene er kategorisert som gallegangskomplikasjoner.

Organfunksjon i studier uten kontrollgruppe; cDCD med normoterm regional perfusjon.

Nyrefunksjon var rapportert i to studier (tabell 3). I Oniscu 2014 oppstod ett dødsfall etter tre måneder på grunn av en kardiovaskulær hendelse, men nyren fungerte. Fire resipienter mistet én eller begge nyrene. Rojas-Pena 2014 rapporterte at «primary non-function» oppsto i én nyre.

Tabell 3: Nyrefunksjon etter cDCD rapportert i to studier uten kontrollgruppe

	Resipienter / grafts	Forsinket graft-funksjon (DGF)	Primary non-function	Tap av graft innen 1 år	Dødsfall innen 1 år
Oniscu 2014	32 (4 doble) resipienter	13 (40%)		4 (13%)	1 (3%)
Rojas-Pena 2014	29 grafts	9* (31%)	1 (3,5%)		

*Den prosentvise andelen er oppgitt i studien. Tallet 9 er regnet ut på bakgrunn av 29 antatte resipienter.

Fire studier rapporterte resultater for leverfunksjon (tabell 4). Den norske studien, Hagness 2018, rapporterte ingen dødsfall eller tap av organet (graft loss). Resipientene med høy MELD skår (n=2) hadde de alvorligste komplikasjonene. Rojas-Penja 2014 rapporterte at ett og to-års graft-overlevelse var på henholdsvis 85,7 % og 71,4 %.

Tabell 4: Leverfunksjon etter cDCD i fire studier uten kontrollgruppe

Rapporterte utfallsmål	Hagness 2018 N=8 n (%)	Oniscu 2014 N=11 n (%)	Rojas-Pena 2014 N=13 n (%)	Ruiz 2017 N=46 n (%)
Antall inkluderte				
Antall med utfall				
Tidlig dysfunksjon av graftet	0	4		11 (23%)
Gallegangskomplikasjoner, iskemisk cholangiopati, anastomotisk innsnevring, lekkasjer	2	2	1 (14,3 %)	1 (2%)
Reoperasjoner	2			
Arteriell stenose	1			4 (8,7%)
Allograft reaksjon	1			
Primary non-function (PNF)	0*	1**	1 (14,3 %)	?
Tilbakefall av primærsykdom	2			
Tap av graft innen 1 år	0			0
Dødsfall innen ett år	0	2**		0

*angitt etter personlig kommunikasjon med Stein Foss

**den ene pasienten med «primary non-function» døde senere

Bukspyttkjertel og lunger

To studier rapporterte resultater for bukspyttkjertel og lunger. I Oniscu 2014 fikk tre resipienter transplantert bukspyttkjertel og tre fikk transplantert doble lunger. Alle transplantasjonene var vellykket, og de konkluderte med at transplantasjon av lunger kunne gjøres samtidig med transplantasjon av abdominalorganer med bruk av NRP. Tilsvarende resultater ble rapportert av Minambres 2017 der seks doble lungetransplantasjoner ble utført.

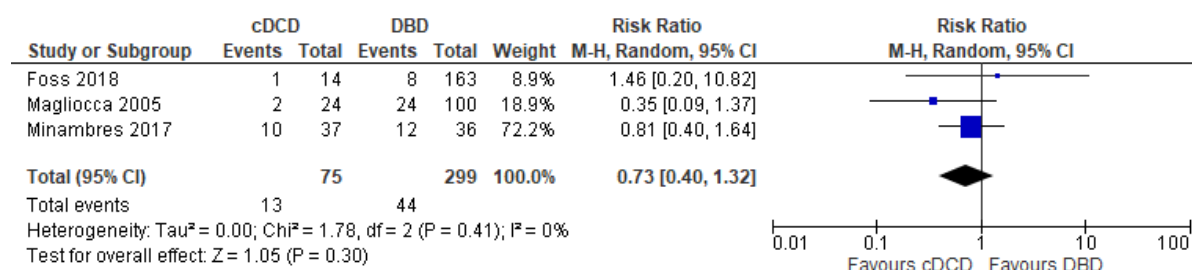
Organfunksjon i studier med kontrollgruppe: cDCD versus DBD.

Nyrefunksjon:

Tre studier, Foss 2018, Magliocca 2005 og Minambres 2017 sammenliknet organkvalitet av nyrer fra cDCD-donorer med nyrer fra DBD-donorer (tabell 5). Forskerne fant liten eller ingen forskjell i organkvalitet hos resipientene fra cDCD-donorer sammenliknet med resipientene fra DBD-donorer. En metaanalyse av antall resipienter med forsinket graft funksjon (delayed graft function), det vil si behov for dialyse den første uken, fant ingen overbevisende forskjell i favør av verken cDCD eller DBD på grunn av betydelig usikkerhet (bredt 95 % konfidensintervall) (RR = 0,75 [95 % KI: 0,40 til 1,32], figur 4).

Tabell 5: Nyrefunksjon i tre kontrollerte studier; cDCD versus DBD.

	Foss 2018			Magliocca 2005			Minambres 2017		
	cDCD N=14 n (%)	DBD N=163 n (%)	P	cDCD N=24 n (%)	DBD N=100 n (%)	p	cDCD N=37 n (%)	DBD N=36 n (%)	p
Primary non-function				0	1 (1)	0,8	2 (5)	?	
Reaksjon første uke				0	5 (5)	0,6			
Tap av graft 1 år	1 (7,1)	8 (4,9)	0,53						
Dødsfall første uke	0			0	2 (2)	0,7			



Figur 4: Risiko for tidlig dysfunksjon av nyregraftet (delayed graft function) vurdert i tre studier som sammenliknet cDCD med DBD

Studiene som sammenliknet cDCD med normoterm regional perfusjon med cDCD med rapid recovery (Hessheimer 2018 og Oniscu 20014) hadde ikke organkvalitet av nyrer som utfallsmål.

Leverfunksjon:

Én studie, Rodriguez-Sanjuan 2019, sammenliknet organkvalitet av lever fra cDCD-donorer med lever fra DBD donorer (tabell 6 og figur 5). I studien inngår også syv av resipientene i Minambres 2017. Forskerne fant liten eller ingen forskjell mellom gruppene (p>0,276). Det ene unntaket var for akutt nyresvikt der resipienter fra DBD-gruppen hadde påviselig flere tilfeller enn resipienter fra cDCD-gruppen (p=0,008). De to andre studiene, Foss 2017 og Magliocca 2005, hadde ikke data fra DBD-gruppen.

Tabell 6: Leverfunksjon rapportert i én publisasjon, Rodriguez-Sanjuan 2018. Resipienter etter cDCD sammenliknes med resipienter etter DBD.

	cDCD versus DBD
	Rodriguez-Sanjuan 2018

Antall inkluderte Antall med utfall	cDCD N=11 n (%)	DBD N=51 n (%)	p
Akutt nyresvikt	0	21 (42)	0,008
Primary non-function	1* (9,1)	1 (2)	0,3
Leverarterie trombose	2 (18,2)	11 (22)	0,5
Tap av graftet			
Retransplantasjon	0	5 (9,8)	0,5
Gallegangskomplikasjoner	3	10	0,4
Dødsfall innen år 1	1* (9,1)	2 (3,9)	0,5

*Samme resipient – først «primary non-function» som deretter resulterte i dødsfall innen første uke

Graftoverlevelse - nyre og lever:

Tre publikasjoner rapporterte graftoverlevelse etter ett og tre år (tabell 7).

For cDCD sammenliknet med DBD (Foss 2018, Minambres 2017 og Rodriguez-Sanjuan 2019) fant forskerne liten eller ingen forskjell mellom gruppene i overlevelse av nyre-graft (Foss 2018 og Minambres 2017) og levergraft (Minambres 2017) etter ett år. I én publikasjon, Rodriguez-Sanjuan 2019, som omhandlet syv av de samme pasientene i cDCD-gruppen som i publikasjonen til Minambres 2017, ga en Kaplan-Meier analyse en estimert gjennomsnittlig levergraft-overlevelse på 24,6 måneder (95 % konfidensintervall: 20,2 - 29,1) i cDCD-gruppen versus 32,3 måneder (95 % konfidensintervall: 30,4 - 34,2) i DBD-gruppen. Forskerne fant liten eller ingen forskjell mellom gruppene ($p = 0,7$).

Tabell 7: Graft-overlevelse rapportert to kontrollerte studier med tre publikasjoner som sammenlikner cDCD med DBD

Studie	Graft	Tid	Resipienter		Graft survival		p-verdi
			cDCD n	DBD n	cDCD	DBD	
Foss 2018	Nyre	1 år	14	163	93%	95%	
Minambres 2017	Nyre	1 år	37	36	91,8%	97,2	$p=0,32$
	Lever	1 år	11	19	90,9%	91,6%	$p=0,52$

Bukspyttkjertel og lunger

Funksjon av bukspyttkjertel og lunger var sparsomt undersøkt og data for sammenlikning var ikke rapportert.

Leverfunksjon i studier med kontrollgruppe: cDCD normoterm regional perfusjon (NRP) versus cDCD rapid recovery (RR).

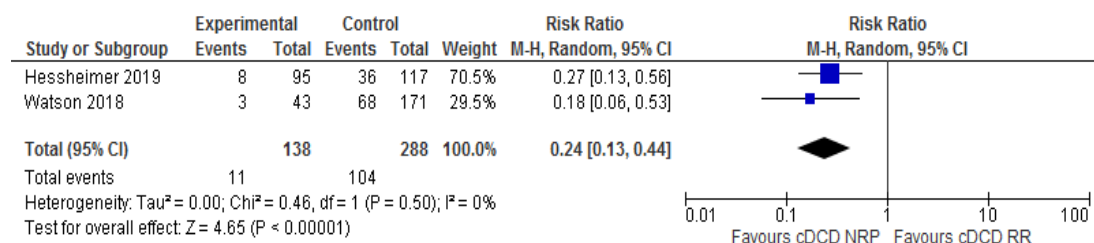
To studier, Hessheimer 2019 og Watson 2018, sammenliknet organkvaliteten av lever fra cDCD-normoterm regional perfusjon donorer med lever fra cDCD-rapid recovery donorer. Opprinnelig besto cDCD-rapid recovery gruppen i Watson 2018 av 187 resipienter. I studien er resultatene oppgitt for resipientene med lever som varte over 8 dager (tabell 8). Forskerne fant påviselig færre komplikasjoner i cDCD-gruppen med bruk av normoterm regional perfusjon sammenliknet med cDCD-gruppen med bruk av rapid recovery. Spesielt gjaldt dette for gallegangskomplikasjoner ($RR = 0,24$ [95 % konfidensintervall 0,13 til 0,44], figur 5). Det var færre i NRP-gruppen som tapte graftet sammenliknet med rapid recovery-gruppen (figur 7) samt, i Hessheimers studie 2018,

færre dødsfall (figur 8). For utfallsmålet «tidlig graft dysfunksjon» (Hessheimer 2019 og Watson 2018) fant vi i en metaanalyse liten eller ingen forskjell mellom gruppene (RR=0,58 [95 % konfidensintervall 0,26 til 1,29], figur 6)

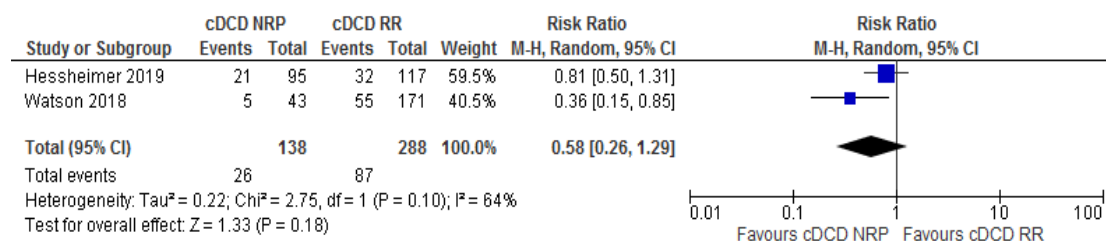
Tabell 8: Leverfunksjon rapportert i to studier som sammenlikner cDCD normoterm regional perfusjon (NRP) med cDCD rapid recovery (RR).

	cDCD NRP versus cDCD rapid recovery					
	Hessheimer 2019			Watson 2018		
	NRP N=95 n (%)	RR N=117 n (%)	p*	NRP N=43 n (%)	RR N=171 n (%)	p
Antall inkluderte						
Antall med utfall						
Iskemisk gallegangslasjon	2 (2)	15 (13)	0,012	0	47	<0,0001
Primary non-function	2 (2)	3 (3)	0,827	0	12 (7)	0,134
Leverarterie trombose	4 (4)	3 (3)	0,509	1 (2)	5 (3)	0,99
Retransplantasjon	5 (5)	11 (9)	0,263			

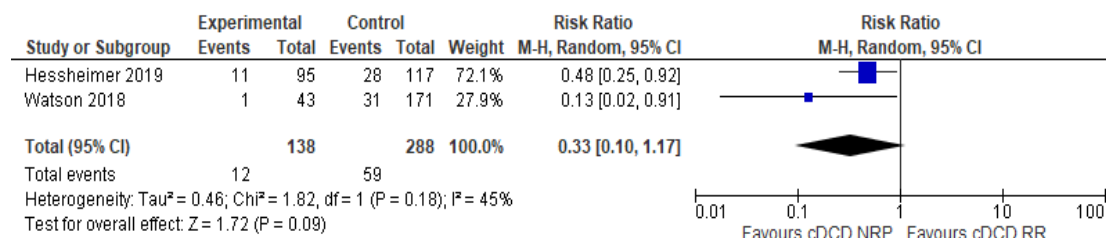
*Risk estimater er beregnet ved odds ratio fra logistisk regresjonsmodell.



Figur 5: Antall resipienter med **gallegangskomplikasjoner (biliary complications)** i studiene til Hessheimer 2019 og Watson 2018



Figur 6: Antall resipienter med **tidlig graft dysfunksjon (early allograft dysfunction)**. I studiene til Hessheimer 2019 og Watson 2018.



Figur 7: Antall resipienter som **tapte graftet (graft loss)** i studiene til Hessheimer 2019 og Watson 2018. I begge studier var det færre resipienter i NRP-gruppen som tapte graftet, men når vi slo sammen studiene i en metaanalyse og brukte random effects modellen krysser konfidensintervallet linjen for ingen forskjell mellom gruppene.



Figur 8: Antall **dødsfall** i studien til Hessheimer 2019.

Graftoverlevelse:

Graftoverlevelse ble rapportert etter 90 dager, ett, tre eller fem år (tabell 9) i to studier.

Watson 2018 rapporterte at for levertransplantater var det påviselig større overlevelse etter cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon enn etter cDCD med bruk av rapid recovery etter fem år, men ikke etter 90 dager. En Kaplan-Meier analyse, fra studien til Hessheimer 2019, ga en hazard ratio med 95 % konfidensintervall for levergraft-overlevelse på 0,39 (0,20-0,78), $p = 0,008$ til fordel for cDCD med normoterm regional perfusjon etter tre år.

Tabell 9: Graft-overlevelse rapportert i to kontrollerte studier som sammenlikner cDCD normoterm regional perfusjon (NRP) med cDCD rapid recovery (RR).

Studie	Graft	Tid	Resipienter		Graft survival		p-verdi
			cDCD NRP n	cDCD RR n	cDCD NRP % (95% konfidens- intervall)	cDCD RR % (95% konfidens- intervall)	
Hessheimer 2019	Lever	1 år	95	117	88%	83%	
	Lever	3 år	95	117	88%	76%	
Watson 2018	Lever	90 dager	43	187	97,7 (84,6 – 99,7)	88,8 (83,3 – 92,4)	$p > 0,05$
	Lever	5 år	43	187	Graf i publikasjonen		$p = 0,039$

Resipientoverlevelse etter levertransplantasjon:

Hessheimer 2019, rapporterte resipientoverlevelse etter cDCD og normoterm regional perfusjon sammenliknet med cDCD og rapid recovery. Ett og tre års overlevelse var henholdsvis 93 % og 93 % for resipienter etter normoterm regional perfusjon versus 88 % og 84 % for resipienter etter rapid recovery. En Kaplan-Meier analyse fra studien ga en hazard ratio med 95 % konfidensintervall for resipientoverlevelse på 0,53 (0,23-1,22), $p = 0,135$, dvs ingen overbevisende forskjell i favør av verken cDCD eller DBD på grunn av betydelig usikkerhet (bredt 95 % konfidensintervall).

Reperfusjon av hjerne og hjerte i inkluderte studier

I én studie, Perez-Villares 2017 (33), var hensikten å undersøke og rapportere risiko for resuscitering, det vil si om aortaokklusjonskateteret ikke blokkerte blodstrømmen tilstrekkelig ved normoterm regional perfusjon slik at hjerte og hjerne likevel ble sirkulert. Den nedadgående thorakale aorta ble blokkert med en aortaokklusjonsballong hos 78 pasienter som gjennomgikk cDCD. Posisjonen av aortaokklusjonskateteret ble verifisert røntgenologisk, og arterietrykket i aorta femoralis og venstre aorta radialis ble

målt. Forskerne fant ingen tilfeller der sirkulasjon til hjerte eller hjerne gjenopptod. Hos fire donorer ble imidlertid arterietrykket fra venstre radiale arterie opprettholdt. ECMO ble derfor stoppet, ballongen sjekket og fylt, og man ventet ytterligere fem minutter i en «no touch» periode.

Autoresuscitering i inkluderte studier

Ingen autoresuscitering ble observert i den norske pilotstudien eller i Minambres 2017 og Perez-Villares 2017. De øvrige inkluderte studiene rapporterte ikke på dette utfallsmålet.

Pårørendeerfaringer

Vi har ikke søkt etter kvalitative studier som omhandler pasienterfaringer, men inkluderte studien til Syversen 2018 fordi den inngår som en del av den norske pilotstudien (5). Studien er ikke kvalitetsvurdert, og kun forfatterens beskrivelser gjengis nedenfor:

Hensikten med studien var å undersøke hvordan nære slektninger av cDCD donorer opplever de ulike fasene av donasjonsprosessen. Syv semistrukturerte dybdeintervju (syv donorer av åtte mulige) med åpne spørsmål som «hva tenkte du da?» ble utført i perioden 2014 til 2016 to til seks måneder etter gjennomført donasjon. Noen momenter som blir beskrevet er at de pårørende satte pris på en entydig og presis informasjon selv om situasjonen de var i var svært vanskelig. Det ble ytret ønske om å få informasjon om både cDCD og DBD av en kompetent person i den første samtalen. De pårørende anga også at de oppfattet og skjønnte informasjonen som ble gitt, og at de kunne stoppe og avslutte prosessen dersom de følte noe var galt. For de fleste var det viktig å være tilstede når døden kom. Familiene satte pris på at hensynet til pasienten og familien ved livets slutt hadde prioritet fremfor organdonasjon. De anga at de fikk god tid til å ta farvel, at de kunne være for seg selv og sørge den helt siste tiden / siste dagen, og at det viktigste for dem var at pasienten ikke led på noen som helst måte.

Pårørendeerfaringer ble ikke omtalt i de øvrige inkluderte studiene.

Oppsummering og tillit til resultatene vurdert med GRADE

Vi fant ikke dokumentasjon for at organkvalitet og graftoverlevelse for nyre og lever er forskjellig ved cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon sammenliknet med DBD, men kan heller ikke utelukke at den ene metoden er bedre enn den andre. Resultatene for leverfunksjon var basert på svært få inkluderte resipienter (n=11). For transplantasjon av bukspyttkjertel og lunger er datagrunnlaget for sparsomt. Det antydtes i to studier at transplantasjon av lunger kan gjøres samtidig med transplantasjon av abdominalorganer med bruk av normoterm regional perfusjon.

For cDCD og normoterm regional perfusjon sammenliknet med cDCD og rapid recovery fant vi påviselig færre komplikasjoner for levertransplantasjoner og større graftoverlevelse med bruk av normoterm regional perfusjon sammenliknet med bruk av rapid recovery.

GRADE-vurdering

Vi har vurdert tilliten til resultatene beskrevet over med verktøyet GRADE (se vedlegg 4 og 5c). Studiene var stort sett enten pasientserier eller retrospektive studier med data hentet fra databaser eller registre, de var ikke randomiserte eller blindet, det inngår få resipienter i studiene - spesielt for sammenlikningen mellom cDCD og DBD, og det var stort sett ikke mulig å sammenstille dataene. Ved disse prosedyrene er det sjelden mulig å randomisere eller blinde av medisinske og etiske årsaker. Det var i hovedsak objektive utfallsmål slik som tap eller avstøtning av organet. For sammenlikningen mellom cDCD og DBD graderer vi likevel ned fordi det var inkludert få resipienter i studiene, spesielt for leverfunksjon, og vurderer at tilliten til resultatene er svært lav. Det betyr at effektestimatene vil kunne endres når nye studier tilkommer.

Medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødsriterier

Premortale intervensjoner – heparin og sentralt venekateter

Det har vært spørsmål om heparin og innsetting av sentrale katetre i femoralvenen og arterien premortalt kan gi pasienten smerter. For heparin har det også vært et spørsmål om doseringen gitt premortalt kan fremskynde døden. Ved avslutning av livsforlengende behandling skal pasienten gis smertedempende behandling som ved standard behandling. Eventuelle ubehag ved de premortale tiltakene kan derfor ansees som minimale eller trivielle. Det er også argumentert med at en rekke pasienter generelt får blodfortynnende medisin, og at skadevirkninger er svært sjeldne etter en enkelt dose (36). Når det gjelder en eventuell fremskynding av død har det blitt gjort en studie der tidsrommet fra avslutning av livsforlengende behandling til stadfestelse av død ble sammenliknet hos pasienter som fikk heparin premortalt med pasienter som ikke fikk dette. Forskerne oppgir at de ikke fant noen statistisk signifikant forskjell mellom pasientgruppene (37). Foreløpig har man ikke kunnet vise at dosen som gis i Norge premortalt fremskynder døden. Prinsipielt kan de nevnte tiltakene ved cDCD sidestilles med tiltak som er nødvendige ved DBD, blant annet kontinuering av allerede iverksatt behandling, vasoaktive medikamenter, respiratorbehandling og eventuelt innleggelse av sentralt venekateter. Dette med sikte på organpreservering.

Påvisning og vurdering av varig hjerte- og åndedrettsstans

I følge Bernat og medarbeidere (2010) vil et innlagt arteriekateter som måler arteriepuls og blodtrykk være sensitivt og spesifikt nok, samt hindre feilmålinger, ved bestemmelse av hjertestans (38). Vi gjorde et begrenset søk etter ytterligere dokumentasjon, uten å finne flere studier. Enkelte leger benytter perkutan Doppler ultralyd på perifere arterier eller ekkokardiografi for å vise at det ikke er blodgjennomstrømning gjennom aortaklaffen. I Storbritannia, Danmark, og til dels også i Sverige, er det inkludert utvalgte nevrologiske tester som tilleggskriterier ved stadfestelse av død ved cDCD. Dette er manglende pupillerefleks på lysstimulering, cornearefleks og motorisk respons på supraorbitalt trykk (17;36).

Den eksakte varigheten av opphørt blodsirkulasjon til hjernen før irreversibelt opphør av alle hjernefunksjoner inntreffer er ikke kjent (39). At fem minutter er lenge nok til å stadfeste dødstidspunktet og betrakte dette som «varig», baseres på «expert opinion»

(40;41). Man antar også at tidsrommet fra målt pulsløshet til stadfestelse av død («the no-touch period» som vanligvis er fem minutter, men varierer i enkelte land fra 2 til 20 minutter), ikke er lenge nok til at absolutt alle strukturer i hjerne er ødelagt (42;43).

I et arbeid som har pågått i regi av WHO har en arbeidsgruppe (Shemie, 2014) endt med å definere døden og dødsriteriene som (39):

«Death is the permanent loss of capacity for consciousness and all brainstem functions. This may result from permanent cessation of circulation or catastrophic brain injury. In the context of death determination, “permanent” refers to loss of function that cannot resume spontaneously or will not be restored through intervention»

Med andre ord anser denne arbeidsgruppen at tap av evnen til bevissthet og tap av alle hjernestammefunksjoner er tilstrekkelig for å erklære personen død når dette ikke kan gjenopprettes spontant eller vil bli gjenopprettet ved intervensjoner.

Pasientene som er relevante for cDCD, og som omhandles i denne metodevurderingen, har alvorlig hjerneskade der hjernens funksjoner er sterkt skadet når det besluttes at livsforlengende behandling skal opphøre. Etter at respiratoren er skrudd av, kan pasienten ligge i opptil 90 minutter med redusert oksygentilgang før hjertet slutter å slå. Når hjertet har stanset og kroppen har ligget normoterm, uten sirkulasjon og uten egenrespirasjon i fem minutter, vil dødsprosessen ifølge ekspertuttalelsene referert til over være kommet så langt at storehjernen, lillehjernen og hjernestammen ikke kan gjenvinne meningsfull funksjon selv om alle strukturer i hjernen ikke er fullstendig brutt ned. Ved cDCD tar det i tillegg cirka 10 minutter å etablere en ECMO-krets. Perfusjon av abdominale organer vil dermed ikke starte før om lag 15 minutter etter pulsløshet.

Når fem minutter er valgt som relevant «no touch»-periode i mange land, baseres dette også på at autoresuscitering (det vil si der hjertet er i stand til å restarte spontant uten assistanse og generere sirkulasjon) utover 2 minutter etter hjertestans, ikke har blitt rapportert annet enn etter forutgående og avsluttet hjerte- og lungeredning utenfor sykehus (44), se nedenfor.

Autoresuscitering

Selv om autoresuscitering utover 2 minutter etter hjertestans tilsynelatende ikke har blitt rapportert etter avslutning av livsforlengende behandling ved cDCD (38;45;46), har det blitt hevdet at fenomenet forekommer, og at det er en underrapportering (47;48).

Dhanani og medarbeidere (49) undersøkte mulighet for autoresuscitering i en prospektiv studie av pasienter på intensivavdeling der det var besluttet å trekke tilbake livsforlengende behandling. Vitale tegn som puls, blodtrykk og EKG ble registrert i 30 minutter etter klinisk fastsettelse av død. Hos fire av 30 personer gjenoppsto blodtrykksaktivitet etter å ha vært stoppet i minst 60 sekunder. Det lengste intervallet etter klinisk fastsatt død til blodtrykksaktiviteten gjenoppsto var 89 sekunder. Lengste varighet av blodtrykksaktivitet (systolisk blodtrykk 12 til 27 og diastolisk blodtrykk 11 til 15) var 172 sekunder. I dette tilfelle gikk det altså 61 + 172 sekunder (cirka 4 minutter) etter

fastsatt død til all aktivitet opphørte. De konkluderer også med at vedvarende elektrisk aktivitet etter fastsatt dødstidspunkt ikke er relevant for bestemmelse av død.

Hornby og medarbeidere (2010 og 2018) (44;50) har publisert flere systematiske oversikter om fenomenet og har ikke kunnet vise til andre studier (enn studien nevnt over) som finner autoresuscitering med hjerteraktivitet utover 89 sekunder hos pasienter som dør når livsforlengende behandling avsluttes. Det lengste tidsintervallet målt med elektrokardiogram var tre minutter. I den systematiske oversikten var det inkludert tre studier med planlagt avslutning av livsforlengende behandling. Autoresuscitering oppsto hos fire av 26 pasienter i den ene studien som også er omtalt over (49), null av 55 i den andre (51) og hos to av 81 i den tredje (52).

Studier som har omtalt autoresuscitering utover 2 minutter målt med både EKG og invasiv blodtrykks- og pulsmåling, har bare kunnet vise til at dette skjer etter avsluttet eller mislykket gjenopplivning «out-of-hospital» og ikke etter planlagt tilbaketrekning av behandling som gjelder ved cDCD (44;50). Den sistnevnte situasjonen hos pasienter «out of hospital» omfatter altså en annen kategori pasienter enn pasientene der hjertens funksjoner allerede er sterkt skadet, og der de har ligget uventilert og usirkulert over lengre tid etter tilbaketrekning av livsforlengende behandling (53).

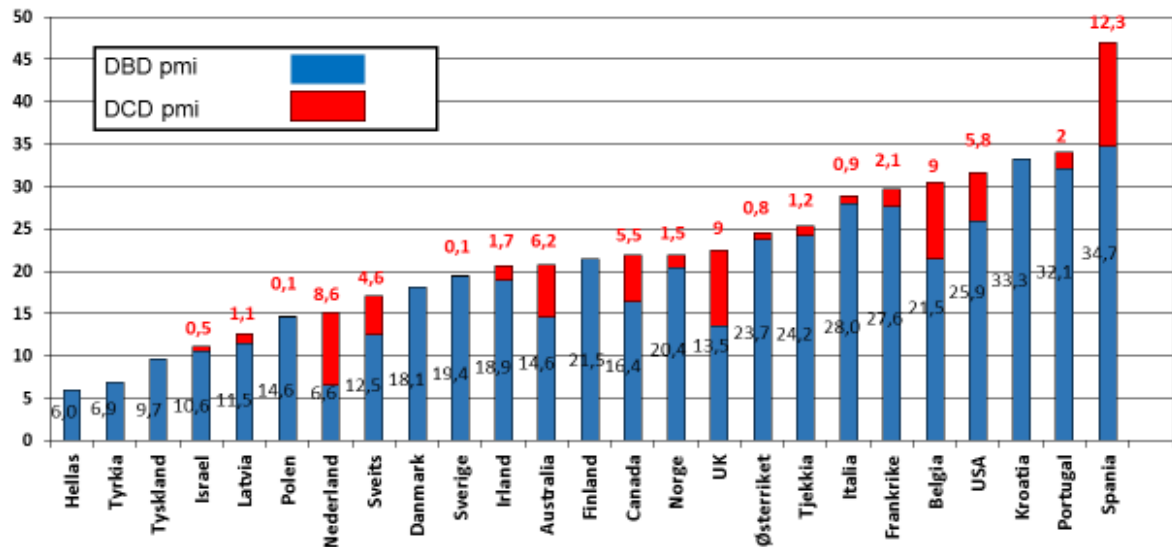
Aortaokklusjonskateteret

Siden ECMO skal benyttes, settes i første rekke aortaokklusjonskateteret inn (minst fem minutter etter siste pulsslag pluss ytterligere cirka 10 minutter for å etablere ECMO-kretsen ifølge cDCD-prosedyren fra OUS) for å forhindre at oksygenert blod tilføres hjertet slik at det restarter. I tillegg opprettholder den de sirkulatoriske kravene til død. Aortaokklusjonskateterets posisjon må være korrekt. Dersom den ikke er det, vil oksygenert blod nå frem til hjerte og hjerne. På samme måte som at en beslutning om at en pasient som dør ikke skal gjenopplives, sikrer aortaokklusjonskateteret at sirkulasjonsstansen forblir varig. En restartering av hjertet i kroppen til donor (men ikke utenfor, slik det gjøres ved hjertetransplantasjoner) vil imidlertid kunne reise etiske problemstillinger. Se etikkapittelet for en nærmere diskusjon av hensikten med aortaokklusjonskateteret. I tabell 1 i innledningen er europeiske land som benytter seg av aortaokklusjonskateter eller tilsvarende oppført.

Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land

En oversikt over antall utførte cDCD og DBD per million innbygger for 2017 er gitt nedenfor i figur 10.

Internasjonale tall 2017 - DBD + DCD



Figur 10: Antall donasjoner per million (pmi) etter DCD og DBD i 2017 i ulike land. Informasjonen er hentet fra Newsletter Transplant.

Retningslinjene for land vi vanligvis sammenlikner oss med er gitt nedenfor i tabell 8, og en mer fullstendig oversikt er gitt i vedlegg 6.

Storbritannia og Frankrike var blant de første land i Europe som startet med cDCD.

I Storbritannia startet donasjon av organer etter DCD-metoden i 2005, og ble innført nasjonalt i 2009. Både rapid recovery og normoterm regional perfusjon benyttes, men premortale tiltak er ikke lov. Ved bruk av normoterm regional perfusjon klemmes aorta descendens av direkte i thoraks istedenfor å bruke et aortaokklusjonskateter. Ifølge retningslinjene fra 2013 (54) stadfestes dødsdiagnosen slik:

- Death is regarded as the permanent loss of consciousness and brain-stem function
- Death can be confirmed after 5 minutes of complete and continuous asystole (merk: mekanisk asystoli dvs det kan være elektrisk aktivitet)
- Death is confirmed by the absence of neurological function (respiration, consciousness and brain-stem reflexes) after 5 minutes of continuous asystole

De nevrologiske tilleggskriteriene etter dødserklæringen er definert av «Academy of Medical Royal Colleges, Storbritannia, 2008 (17)» som:

- Manglende pupillerefleks på lysstimulering
- Manglende cornearefleks
- Manglende motorisk respons på supraorbitalt trykk

I Frankrike startet DCD (dvs uDCD) programmet i 2006 for transplantasjon av nyrer og i 2009 for transplantasjon av lever (31). cDCD-programmet startet i 2014 og omfatter nå 35 sentra. Både rapid recovery og normoterm regional perfusjon med aortaokklusjonskateter brukes. Dersom lever skal transplanteres er de pålagt bruk av normoterm

regional perfusjon (rutine ved 35 sentra). Død stadfestes etter fem minutters pulsløshet målt ved invasiv blodtrykksmåling, og ved fravær av bevissthet, spontan motorisk aktivitet, opphør av alle hjernestammereflekser og fullstendig fravær av spontan ventilasjon. Ekkokardiografi kan benyttes, men EKG skal ikke brukes. DBD skal gjennomføres der det er mulig.

I Sverige har utredningene om cDCD pågått siden 2016. Utredningene er nå i ferdige, retningslinjer for cDCD er nylig publisert og endelig sluttrapport planlegges publisert i 2020 (55-57). Foreløpig har de benyttet rapid recovery i en pilotstudie, men vurderer etter hvert også å bruke normoterm regional perfusjon uten premortale intervensjoner. I den svenske protokollen står det at majoriteten av pasienter som er relevante for cDCD er pasienter med alvorlig hjerneskade som respiratorbehandles, men der det ikke bedømmes sannsynlig at de utvikler total hjerneinfarkt under fortsatt respiratorbehandling. DBD skal forsøkes gjennomført der det er mulig. Etter fem minutters no-touch tid med sirkulasjonsstans, pulsløshet og respirasjonsstans kan døden erklæres. Kun arterietrykk og pulsoximetri skal anvendes for å bedømme når sirkulasjonen opphører. Ekkokardiografi kan benyttes for å komplettere diagnostikk av sirkulasjonsstans, men EKG-monitorering skal ikke benyttes fordi elektrisk aktivitet kan observeres kortere eller lengre tid etter at sirkulasjonen er opphørt. De kliniske dødkriteriene er ingen palpabel puls, ingen hørbar hjertelyd ved auskultasjon, ingen spontanånding og lysstive, oftest vide pupiller. I den svenske pilotstudien har de transplantert kun nyrer og eventuelt lunger, og per 26.05.2019 er det gjennomført 10 donasjoner. I rapporten inngår også en helseøkonomisk analyse. Resultatene i den preliminnære sluttrapporten sier at gevinsten ved cDCD er betydelig, og medfører store besparelser for helsetjenesten og betydelig forbedret livskvalitet for pasientene. Den svenske gruppen har ikke gjort en sammenlikning mellom DBD og DCD, men viser til undersøkelser fra Storbritannia som finner små forskjeller mellom pasienter med DBD og cDCD-donor.

Danmark har nylig publisert en rapport der en arbeidsgruppe har vurdert grunnlaget og retningslinjer for cDCD (36). Rapid recovery kan benyttes når det gjelder donasjon av nyrer og lunger. Ellers vil normoterm regional perfusjon benyttes. Det er ikke presisert hvilke pasienter som er relevante for cDCD, men pasientene skal ha en irreversibel skade der tilstanden er utsiktsløs. I praksis, står det, vil de fleste pasientene ha en hjerneskade. DCD skal ikke benyttes for å avkorte donorforløpet og DBD bør tilstrebes. Dødkriteriene er fem minutters no-touch periode med flat arteriekurve (pulsløshet), mangel på sentral puls, hjertestetoskopi uten hjertelyder og lungestetoskopi uten respirasjonslyd. Ved dødserklæring etter fem minutter gjennomføres likelydende nevrologiske tester som de engelske: 1) manglende pupillerefleks på lysstimulering, 2) manglende cornearefleks og 3) manglende motorisk respons på supraorbitalt trykk. Når no-touch perioden er over, settes det inn store kanyler for normoterm regional perfusjon. Aortaokklusjonskateter benyttes ikke, men perfusjonsbehandlingen kan ikke startes opp før tre minutter etter en fem-minutters no-touch periode. Dette er heller ikke er mulig siden det tar minst tre minutter å etablere NRP-kretsen. Ved rapid recovery skal de vente tre minutter etter at no-touch perioden på fem minutter er over før organuttak. Foreløpig er det ikke utført piloter.

Invasiv blodtrykksmåling benyttes ved dødserklæring og måling av pulsløshet i Sverige, Danmark, Storbritannia, Frankrike og Canada. Ekkokardiografi kan benyttes i Sverige, Danmark og Storbritannia. EKG skal ikke benyttes i Sverige og Frankrike. Alle land som bruker normoterm regional perfusjon bruker aortaokklusjonsskateter eller tilsvarende (clamping), med unntak av Danmark. Til sammen er dette ni land (20).

Tabell 8: Retningslinjer i land vi vanligvis sammenlikner oss med

Land	Tilbaketrekning av livsforlengende behandling	Dødserklæring – måling / vurdering av puls og blodtrykk	Dødserklæring etter observasjonsperioden – nevrologisk undersøkelse
Norge, cDCD-prosedyre OUS (2)	- Behandelende leger skal i tverrfaglig team beslutte å trekke tilbake livsforlengende behandling. 2 leger journalføre grunnlaget for tilbaketrekking	Fravær av pulsativ flow v/ intraarteriell blodtrykksmonitorering (invasiv monitorering av blodsirkulasjon - trykkmåling i en av pulsårene), Behandelende lege fastsetter død	Ingen krav – behandelende lege vurderer
Sverige (56;57)	Intensivspesialist i samråd med ansvarlig lege. Andre spesialister kan konsulteres.	- Bestemt å trekke tilbake/avslutte - Skal ikke intervenere slik at sirkulasjon til hjerte og hjerne kan komme tilbake (HLR, ECMO etc.) Kontinuerlig observasjon av 1 intensivlege: - Sirkulasjonstans / pulsløshet ved kontinuerlig arterietrykksmåling - Opphør av åndedrett EKG-monitorering skal ikke anvendes - Fortsatt EKG-overvåkning kan mislede pårørende/personalet til å tro at EKG aktiviteten er å betrakte som fortsatt liv. Ekkokardiografi kan benyttes til å bekrefte diagnostikk Behandelende lege fastsetter død.	Etter 5 minutter kan dødsfallet konstateres med indirekte kriterier, da inngår følgende kliniske undersøkelser: - ingen palpabel puls - inga hørbar hjertelyd ved auskultasjon - ingen spontan respirasjon - lysstive, oftest vide, pupiller
Danmark, forslag til protokoll (36)	De behandelende leger i tett samarbeid	Påvises ved varig tap av bevissthet og all hjernestammefunksjon - Fravær av sentral puls - Hjertestetoskopi uten hjertelyd - Lungestetoskopi uten respirasjonslyder Samt ett eller flere av følgende kriterier:	- Fravær av lysreaksjon pupiller - Fravær av cornearefleks - Fravær av smertereaksjon etter supra-orbital trykk

		• Asystoli på EKG-monitorering (det kan dog godt være pulsløs elektisk aktivitet) • Manglende pulsativ flow ved direkte måling av arterietrykket på arteriekanyle • Fravær av kardiell kontraktilitet ved ekkokardiografi/FATE Behandelnde lege fastsetter død	
Storbritannia (17;54;58;59)	2 leger (med minimum 5 års erfaring hver, hvorav den ene overlege)	Påvises ved varig tap av bevissthet og all hjernestammefunksjon. • Fravær av sentral puls v / palpasjon • Fravær av hjertelyd v / auskultasjon I sykehus kan / dersom det er mulig følgende brukes som supplement: • Fravær av pulsativ flow v / intraarterial blodtrykksmonitorering • Fravær av kontraktilitet v / ECHO • Asytoli v/kontinuerlig EKG Behandelnde lege fastsetter død	• Fravær av lysreaksjon pupiller • Fravær av cornearefleks • Fravær av smertereaksjon etter supra-orbital trykk
Frankrike (60;61)	Behandlingsteamet skal ta en beslutning om tilbaketrekking. Beslutningen skal: • støttes av minst en ekstern konsulent • nærmeste pårørende skal være informert om beslutningen • underbygges med best mulig billedmessig diagnose	• Fravær av pulsativ flow v/ intraarterial blodtrykksmonitorering • EKG skal ikke brukes • Fravær av bevissthet • Opphør av alle hjernestammereflekser • Opphør av motorisk aktivitet • Fullstendig fravær av spontan respirasjon Behandelnde lege fastsetter død	• Klinisk testing av hjernestammereflekser
Canada (62)	Konsensus mellom pasient, familie og behandlingsteam	Kontinuerlig observasjon av 1 lege tilknyttet avdelingen:	Ingen krav – behandelnde lege vurderer

		• Fravær av sentral puls v/palpasjon, anbefales kontinuerlig arterietrykksmåling • Fravær av blodtrykk • Fravær av respirasjon Etter 5 minutter fastsettes døden av 2 leger	
--	--	--	--

2. Jus

Den konkrete juridiske problemstillingen i den aktuelle metodevurderingen handler i hovedsak om den beskrevne metode for cDCD kan gjennomføres innenfor de eksisterende rammer som loven med tilhørende forskrift gir. Svaret er ja. Det er intet hinder i gjeldene lovgivning for å anvende cDCD.

De spørsmål som har vært reist i utredningsarbeidet, har (grovt sett) dreiet seg om problemstillinger rundt (1) avslutningsprosessen, (2) dødsdefinisjonen, og (3) spørsmål knyttet til informasjon og samtykke (utførlig omtalt i etikk-kapitlet).

Foruten spørsmålet om stadfesting av død (dødsdefinisjonen) er det ikke noe som rettslig sett skiller den beskrevne metoden fra eksisterende (praktiserte) DBD-metodikk. Den juridiske problemstillingen har etter dette i all hovedsak vært avgrenset til om gjeldende regelverk åpner for å stadfeste død i tråd med den foreslåtte metode. Forskjellen mellom DBD og cDCD er at ved DBD må døden fastslås av to leger, mens ved cDCD kan døden fastslås av en lege. I begge tilfeller skal lege som fastslår død, ikke ha noe med organuttaket eller transplantasjonen å gjøre. Dette er den eneste juridisk relevante forskjellen mellom metodene.

Andre forhold rundt transplantasjonsvirksomhet reiser ingen juridiske problemstillinger som er spesielle for cDCD. Adgang til cDCD i tråd med beskrevne metode vil (i likhet med DBD) for øvrig forutsette konkrete vurderinger av lovens vilkår for hvert enkelt tilfelle, eksempelvis om vilkårene for samtykke er oppfylt, eller om premortale tiltak kan iverksettes.

Metode - jus

Avsnittet om juridiske aspekter ved organdonasjon fra avdød giver er skrevet ut fra alminnelig juridiske metode. Det er tatt utgangspunkt i alminnelige rettskilder: relevant lovtekst med forskrift og forarbeider. I tillegg er det trukket veksler på opplysninger i forarbeidene til transplantasjonsloven fra 1973. Arbeidet bød ikke på noen metodiske vanskeligheter eller uenigheter, ettersom rettskildebildet er enkelt og klart.

Bakgrunn / historikk

Det var ingen egen lovregulering for transplantasjonsvirksomhet i Norge når denne begynte på slutten av 1950-tallet, og virksomheten ble derfor drevet etter de generelle juridiske og medisinske retningslinjer som da fantes. Dødsdefinisjonen var heller ikke spesifikt regulert. Tap av sirkulasjon etter hjerte- og åndedrettstans var den gang den alminnelige måten å stadfeste død, også forut for donasjon.

På Nordisk Råds 5. sesjon i 1957 ble det fremsatt et finsk/svensk medlemsforslag om å få likeartet lovgivning om organtransplantasjon i Norden. Forslaget ble ikke antatt som Rådets offisielle politikk. I Finland og Sverige fikk man lovhjemmel for transplantasjon i hhv. 1957 og 1958. En dansk lov om transplantasjon ble vedtatt i 1967. Felles for disse lovene var at de ikke lovfestet noe døds Kriterium, men bygget på det som da var den alminnelige oppfatning av om når døden inntrådte, nemlig ved fullstendig opphør av åndedrett og hjertevirksomhet (63). Ti år senere vedtok Nordisk Råds sosialpolitiske utvalg at man i Norden skulle arbeide for likeartede transplantasjonslover, og det ble i 1969 nedsatt en arbeidsgruppe for det formål. Etter to år ble gruppen nedlagt. Alle landene hadde da fått, eller var i ferd med å få, lovgivning av tilstrekkelig lik karakter (64).

I Norge avventet man saken lenger enn i de øvrige land. En komité («Andenæs-komiteen») ble nedsatt i 1969 for å utrede spørsmålet om lovgivning ved transplantasjon også i Norge. Komiteen avga sin innstilling til lov om transplantasjon m.m. i 1971. Den gikk bl.a. særlig inn på spørsmålet om dødsdefinisjonen i sin behandling av organdonasjon fra død giver. Det ble vist til at nyere medisinsk kunnskap i stor grad hadde utvidet sin oppfatning av dødsdefinisjonen til å omfatte hjernedøde. Innstillingen la bl.a. ved en utredning fra professor Lundevall «Om dødsdefinisjonen» og et referat fra et medisinsk fagmøte arrangert av den svenske Socialstyrelsen og det Svenska Läkaresällskapet om «Differentialdiagnostik vid hjärnedöd (total hjärninfarkt)» (begge fra 1970).

Selve lovforslaget gikk imidlertid ikke i detalj på hvordan døden skulle stadfestes: «Etter komiteens mening er spørsmålet om tidspunktet for dødens inntreden et faglig spørsmål, som må avgjøres ut fra den innsikt og de undersøkelsesmetoder som til enhver tid er allment akseptert i medisinen. Dødsdefinisjonen egner seg ikke for regulering i lovs form, men komiteen anbefaler at Helsedirektoratet utarbeider en vegledning beregnet på leger ved sykehus hvor uttak foretas i transplantasjonsøyemed».

Departementet utarbeidet Ot. prp. nr 52 (1971–1972) om forslag til lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik m.m., og loven ble vedtatt 9. februar 1973 som nr. 6. Med hjemmel i loven ble det så utferdiget en forskrift i 1977 («Forskrifter om dødsdefinisjonen i relasjon til lov om transplantasjon, sykehusobduksjon og avgivelse av lik m. m.») som i noe grundigere detalj definerte død. Forskriftens § 1 inneholdt både den tradisjonelle dødsdefinisjonen som viste til varig hjerte- og åndedrettstans og den nye dødsdefinisjonen som viste til total ødeleggelse av hjernefunksjon. I § 2 fantes bestemmelser som anga fremgangsmåten for å fastslå hjernedød. I § 4 ble det gitt saksbehandlingsregler for dødserklæring: «I tilfelle hvor åndedrett og hjertevirksomhet ikke

har vært opprettholdt ved kunstige midler, nyttes vanlig legeerklæring om dødsfall (vanlig dødsmelding).» Hvis død var erklært etter hjernedødskriteriet, skulle det i tillegg utferdiges en særlig attest, underskrevet av to leger.

Hverken i Danmark eller Sverige fikk man lov- eller forskriftsfestet det såkalte hjernedødskriteriet før flere år senere. I Sverige ble hjernedødskriteriet innført ved «Lag (1987:269) om kriterier för bestämmande av människans död». Det fremgår av loven at opphør av all hjernefunksjon er et vilkår for å erklære noen for død i rettslig forstand. Danmark fikk ny lov om dødskriteriet først i 1990, der hjernedød blir likestilt med hjertedød. Bestemmelsen er nå inntatt i Sundhedsloven som § 176 og lyder: «En persons død kan konstateres ved uopretteligt ophør af åndedræt og hjertevirksomhed eller ved uopretteligt ophør af al hjernefunktion». Hjernedødskriteriet ble innført i både Sverige og Danmark for at man skulle kunne foreta transplantasjon av andre organer enn nyrer. Transplantasjonskirurgene hadde altså i både Sverige Danmark i mer enn 20 år bare arbeidet under hjertedødskriteriet.

Utviklingen på fagområdet førte til at man i Norge i 2010 nedsatte et nytt utvalg for å gjennomgå lovreguleringen av donasjon og transplantasjon. Utredningen ble presentert i *NOU 2011:21 Når døden tjener livet - Et forslag til nye lover om transplantasjon, obduksjon og avgivelse av lik*. Stadfesting av død ved total ødeleggelse av hjernen var på dette tidspunktet langt på vei det eneste døds Kriterium som ble brukt ved transplantasjon (DBD) i Norge. Utvalget viste imidlertid til at det igjen kunne bli aktuelt å hente organer fra donor hvor død ble stadfestet ved sirkulasjonsstans (DCD), og pekte på at regelverket ikke måtte utgjøre noe hinder for at DCD-donasjon skulle kunne gjeninnføres.

Gjeldende rett

Lovarbeidet resulterte i ny gjeldende transplantasjonslov (Lov om donasjon og transplantasjon av organ, celler og vev (transplantasjonslova)) av 7. mai 2015 nr 25. Den nye lovens § 10 regulerer stadfesting av død:

§ 10. Stadfesting av døden

Uttak, jf. § 3 bokstav a, frå ein død donor kan ikkje skje før døden er stadfesta av lege.

Legar som stadfestar døden, skal ikkje vere involvert i uttaket av organ, celler eller vev eller i transplantasjonsinngrepet.

Dersom døden blir stadfesta ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonane, må diagnosen bekreftast av to legar. Den eine av legane skal vere relevant spesialist.

Departementet kan gi forskrift om stadfesting av døden.

Av lovens § 10 fremgår at død kan fastslås på flere måter. Formuleringen i § 10, 3. ledd sier at «**Dersom** ...» død stadfestes etter opphør av hjernefunksjoner, Formuleringen viser således til at det er flere måter å stadfeste død på. I forarbeidene presiseres det at bestemmelsen er ment å fange opp både «dødsfall som følge av hjernedød, og dødsfall

der hjerte- og åndedrettsfunksjonane har opphørt, ...». Utover dette sier ikke lovens bestemmelse noe om hvordan døden kan fastslås.

Nærmere bestemmelser om stadfesting av død er gitt i forskrift («Forskrift om dødsdefinisjon ved donasjon av organer, celler og vev» av 21. desember 2015 nr 1813).

Forskriftens § 2 har en generell bestemmelse om stadfesting av død, mens forskriftens § 3 gir detaljerte vilkår for å stadfeste død ved total ødeleggelse av hjernen mens åndedrett og hjertevirksomhet opprettholdes ved kunstige midler. Død etter hjerte- og åndedrettsstans må derfor stadfestes etter § 2, som lyder:

§ 2. Stadfesting av døden

En person er død når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med et komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernes-tamme. Varig hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen.

Dersom vilkårene i forskriftens § 2 er oppfylt, er dette tilstrekkelig for stadfesting av død etter transplantasjonsloven. Spørsmålet blir da hvordan man skal tolke forskriften.

Det har vært tatt til orde for at forskriften må forstås slik at bare ødeleggelse av hjernen («hjernedød») skal være gyldig døds-kriterium i transplantasjonssammenheng. Forskriftens siste setning er i så fall en alternativ beskrivelse av hjernedød. Begrunnelse for en slik tolkning er blant annet at det er hensiktsmessig med et entydig døds-kriterium. Det kan også hevdes at tolkningen styrkes av det faktum at man i det norske transplantasjonsmiljøet har lang praksis med bruk av DBD. Det kan også hevdes at ordlyden i transplantasjonsloven ikke er entydig, og at ordet «dersom» i tredje ledd ikke kan forstås slik at det åpnes for annet døds-kriterium enn hjernedød. Det er derfor uklart for deler av fagmiljøet i Norge om man kan stadfeste død utenfor hjernedøds-kriteriene ved vurdering av eventuell organdonasjon fra død donor.

Det er imidlertid ikke tilstrekkelig å se snevert på lov- og forskriftstekst for å ta stilling til om loven i dag åpner for donasjon bare etter hjernedød, men også etter død ved åndedretts- og sirkulasjonsstans. Man må trekke inn de forutsetninger som ligger i lovforarbeidene.

Som nevnt ble spørsmål om dødsdefinisjon grundig drøftet i forarbeidene til den første transplantasjonsloven. Den gang var det et viktig mål å få anerkjent det som da var en ny måte å konstatere død på, opphør av hjernefunksjon, i tillegg til den tradisjonelle konstatering av død etter åndedretts- og hjertestans. Det var ikke tale om å forkaste hjertedød.

Neste spørsmål er så hva som er skjedd i og med at vi fikk ny transplantasjonslov i 2015. Kan forarbeidene der gi noen pekepinn om forståelsen av lovteksten ("dersom døden blir stadfesta ...")? De aktuelle dokumentene er før nevnte NOU 2011:21 og Prp. 38 L (2014 2015).

Spørsmålet behandles flere steder, blant annet i NOU 2011:21 på side 39, der det heter:

Donasjon fra personer som dør på grunn av opphør i hjerte- og åndedrettsfunksjonen, såkalt DCD (Donation after Cardiac Death) har økt internasjonalt de siste 10-15 årene. Oslo universitetssykehus, Ullevål har fått godkjenning for forskningsprosjektet *Organdonasjon med bruk av Ekstra Corporal Membran Oksygenator (ECMO) hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes*. Siktemålet er å undersøke muligheten for donasjon til potensielle donorer som ikke fyller kravene til hjernedød. Utvalget er enige om at regelverket ikke må utgjøre noe hinder for innføring av DCD-donasjon. Om det er hensiktsmessig med denne type donasjon i Norge, bør vurderes når forskningsprosjektet er gjennomført.

I proposisjonen står det i pkt. 8.6.3.4. følgende:

Departementet sluttar seg til [vurderinger fra det sakkyndige utvalg og høringsinstansene]. Departementet foreslår derfor at ein lege som stadfestar døden ikkje skal kunne vere involvert i uttaket av organ, celler eller vev eller transplantasjonsinngrepet. Departementet foreslår vidare at dersom døden blir stadfesta ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonane, må diagnosen bekreftast av to legar og at den eine av dei skal vere relevant spesialist.

En samlet vurdering av lovteksten, forskriften og de siterte uttalelser fra forarbeidene sammen med den øvrige lovhistorien taler for at det ikke er noe rettslig hinder for donasjon ved cDCD i Norge i dag.

Det kan etter dette reises spørsmål ved om loven med tilhørende forskrift gir noen holdepunkter for hvordan død skal stadfestes ved cDCD. Når det nærmere innholdet i forskriften skal fastlegges, er det særlig vurderingen (eller tolkningen) av forskriftens formulering om krav til «varig hjerte- og åndedrettsstans» i § 2 som må diskuteres i denne sammenheng, nærmere bestemt hva som skal til for at stans er «varig».

I tråd med det som fremkom i forarbeidene til både den gamle og den nye transplantasjonsloven, er ikke dette et spørsmål som bør løses i loven. Spørsmålet bør løses i fagmiljøet. Problemstillingen må avgrenses til en vurdering av hvor mange minutter som skal til før hjerte- og åndedrettstans kan betegnes som «varig». En faglig standard utelukker for øvrig ikke at det knyttes andre (tilhørende) medisinske vurderinger til begrepet, som for eksempel en vurdering av at sirkulasjon- og åndedrettsstansen også bør vurderes som «irreversibel» eller lignende.

Det har vært reist spørsmål om transplantasjonslovens § 12 om behandling med sikte på donasjon har egen betydning ved cDCD. Bestemmelsen lyder slik:

Når livreddande behandling er formålslaus, og det er svært sannsynleg at pasienten vil døy innan kort tid, kan legen som er ansvarleg for behandlinga av pasienten, ta avgjerd om at det skal gjevast behandling med sikte på donasjon. Behandling etter første punktum kan ikkje gjevast dersom ein av dei næraste pårørande, jf. § 3 bokstav d, nektar.

Den behandlande legen skal, i samråd med næraste pårørande til pasienten, ta avgjerd om kor lenge det skal gjevast behandling med sikte på donasjon. Behandlinga må uansett avsluttast når det er avklart at vilkåra for donasjon ikkje er til stades.

Departementet kan gi forskrift om behandling med sikte på donasjon.

Bestemmelsen gir anledning til igangsetting av behandling med sikte på donasjon under visse vilkår – jfr. første setning – men går naturlig nok ikke nærmere inn på de medisinske vurderinger, metoder osv. som kan komme på tale. Bestemmelsen ble foreslått av det sakkyndige utvalget (NOU 2011:21) og fulgt opp av lovgiver.

Det er en sterk vetorett for pårørende; det er nok at en av de nærmeste pårørende motsetter seg behandlingen. Regelen gjelder uten hensyn til donasjonsmetode.

3. Etikk

Metode - etikk

Vi belyser her etiske aspekter ved cDCD. Siden det allerede finnes en etablert internasjonal etisk diskusjon om denne metoden, har vi ikke lagt avgjørende vekt på Kunnskapssenterets sjekkliste for etiske vurderinger av nye metoder. I stedet har vi gått gjennom det meste av den skrevne etikk-litteraturen på feltet og identifisert det som kan hevdes å være kjernen i det som står på spill ved denne metoden. Disse spørsmålene kan formuleres omtrent slik:

- Medfører cDCD økt fare for at beslutninger om å trekke tilbake livsoppretholdende behandling, påvirkes av utsikter til donasjon?
- Er premortale tiltak ved cDCD etisk forsvarlige?
- Er donoren ved cDCD egentlig død (overholdes «Dead Donor Rule»)?
- Behøver cDCD en helt ny samtykkepraksis?

Vi har behandlet disse spørsmålene ved å gjennomgå etikk-litteraturen og gi stemme til ulike syn og ulike posisjoner. De som har gjennomgått litteraturen er etikerne i gruppen. Etikkvurderingen er ikke kun en deskriptiv gjengivelse av andres meninger – det er også et forsøk på å vurdere styrken i disse meningene. Vi har lagt vekt på at den kritiske litteraturen skal komme til orde og brettes ut, slik at den er synlig for enhver. Deretter undersøker vi om det finnes holdbare motargumenter. Etikkvurderingen har vært gjennom flere interne runder med tilbakemeldinger og kommentarer fra de andre medlemmene av gruppen som står nærmere den kliniske virkeligheten. Saksfremstillinger og vekting av argumenter har blitt justert og endret i den interne prosessen.

Etiske spørsmål knyttet til donasjon etter hjerte og åndedrettsstans

Hovedmotivet for å innføre cDCD er å kunne bøte på mangelen på organer ved at flere kan bli organdonorer etter sin død. For pasienter som står i kø for nye organer har dette stor betydning. For samfunnet er organdonasjon også av betydelig gevinst. Også for døende pasienter og ikke minst pårørende som er positivt innstilt til organdonasjon, vil en metode som øker muligheten for å kunne være donor, fortone seg som et gode.

cDCD handler om organdonasjon etter at nytteløs livsforlengende behandling er avsluttet. Pasienter som ikke utvikler hjernetamponade etter at nevrontensiv behandling trekkes tilbake, og som dermed ikke kan bli DBD-donorer, er aktuelle for denne meto-

den. Pasienten dør på den måten mange forbinder med en “naturlig” død - hjertet stanser og pasienten trekker sitt siste sukk. For pårørende kan dette oppleves lettere å forstå og forsone seg med enn om deres nære er erklært hjernedød, men samtidig er tilkoplet en respirator som holder hjerte og åndedrett i gang og kroppen varm. En rekke antropologer har påvist hvor krevende og til dels forvirrende hjernedød kan oppleves for pårørende som står i slike situasjoner (se Hadders og Alnæs 2013 (65), Lock 2002 (66), Sharp 2006 (67), Cooper & Kierans 2015 (68))

cDCD med bruk av ECMO gir relativt godt med tid og ro for pårørende å ta farvel med den avdøde. Avslutningsfasen endrer seg heller ikke mye fra enhver annen avslutningsfase hvor donasjon ikke hadde vært aktuelt. Pårørende involvert i prøveprosjektet om cDCD i Norge, melder om gode opplevelser og erfaringer med cDCD (5).

Alt dette representerer etisk gode grunner for å implementere cDCD i den norske helsetjenesten. I resten av denne etikk-vurderingen kommer det ikke til å handle om disse gode grunnene. Snarere kommer fokuset til å ligge på den etiske kritikken av cDCD.

cDCD er allerede etablert praksis i flere land. Noen av disse har vært gjennom grundige prosesser for å etablere den etiske akseptabiliteten av prosedyren. Samtidig er andre land midt i prosessen for å avklare sin stillingstaken til cDCD. Blant de landene som har akseptert og innført cDCD er variasjonen stor. Premortale tiltak, bruk av ECMO og varigheten av no touch-perioden er momenter som de ulike landene har ulikt syn på. Gitt denne store variasjonen skal man kanskje være forsiktig med å trekke konklusjoner om hvilket land vi bør følge. Det er ikke lett ut fra landbakgrunn eller kulturell bakgrunn alene å avgjøre hvilket av disse landene som bør være vår etiske ledestjerne - Spania (med sin svært liberale praksis), England (med sin gode utredningsprosess), Tyskland (med sitt forbud) eller Frankrike (med en protokoll som likner den norske). Vi har trukket inn relevante eksempler fra andre land der det faller naturlig underveis i teksten. Men til syvende og sist kan nok ingen gå denne veien for oss - vi må gå den selv.

Dette kapitlet er et forsøk på å gjøre en overordnet og systematisk gjennomgang av alle etiske aspekter ved cDCD. Vi har gått til litteraturen og konsentrert oss særlig om de mest kritiske innvendingene mot cDCD. Videre har vi identifisert og gjengitt motargumenter og tilsvær på kritikken, samt at vi har foretatt enkle rimelighetsvurderinger av argumentene. Etikkapittelet er inndelt i tre deler som henholdsvis handler om avslutningsprosessen, om dødsdefinisjonen og «The Dead Donor Rule», og sist men ikke minst, om samtykke, informasjon og tillit. I sum mener vi disse områdene dekker det etiske landskapet rundt cDCD.

Til tross for den overordnede drøftingen av alle etiske aspekter ved cDCD, er mange av vurderingene og anbefalingene som vi har gjort likevel spesifikke for denne konkrete metodevurderingen. Det er fordi den etiske forsvarligheten til metoden avhenger av valg gjort for den konkrete cDCD-prosedyren som vi har beskrevet. Dette betyr også at eventuelle senere endringer eller utvidelser av cDCD-prosedyren ikke automatisk kan betraktes som etisk akseptable basert på vurderingene i dette kapitlet. Dette gjelder både om man skulle ønske å benytte andre organer, og om man skulle ønske å inkludere andre typer pasienter.

Et sentralt moment i hele kapittelet er «The Dead Donor Rule» (som ofte forkortes til DDR), som har vært ansett som et avgjørende premiss for den etiske forsvarligheten av organdonasjon. I sin enkleste form innebærer regelen at donoren er død på det tidspunkt organene hentes ut (69). Ved at donoren faktisk er død hindrer man at donasjonen påfører donor skade. Regelen er også viktig for samfunnets tillit til organdonasjon, ved at man unngår enhver spekulasjon om at pasientens død kommer som en følge av den mulige utsikten til organdonasjonen.

1. Tilbaketrekning vs donasjon – vanskelig å skille?

Donasjon av organer etter kontrollert sirkulatorisk død (cDCD) er logisk og praktisk forbundet med en beslutning om å trekke tilbake livsforlengende behandling. Det er dette som ligger i uttrykket «kontrollert» - altså at tid og sted for organdonasjon er noe man har kontroll på ved at donasjon kommer i forlengelsen av en beslutning om å trekke tilbake livsforlengende behandling. Men nettopp fordi organdonasjon hviler på en *beslutning* om å avslutte livsforlengende behandling, så er det en bekymring i litteraturen og medisinske fagmiljøer for at denne beslutningen kan påvirkes eller drives av et donasjonsønske. Det er også bekymring for om behandlingen av den døende, etter at en beslutning om cDCD er tatt, ikke er rettet mot pasientens beste, men snarere mot organbevaring som skal tjene andre menneskers beste. Begge disse bekymringene blir undersøkt nedenfor, kombinert med relevante tilsvær.

Etikken rundt tilbaketrekning av livsforlengende behandling

Tilbaketrekning av livsforlengende, hensiktsløs behandling anses i dag som etisk forsvarlig, endog etisk påkrevet (70). Medisinsk teknologi har gjort det mulig å holde pasienter i live i årevis, til tross for f.eks. alvorlige irreversible hjerneskader som aldri vil gi dem mulighet til å leve et liv med et minimum av bevissthet, mening og livskvalitet.

Det er utbredt enighet innen medisinske og etiske miljøer om at det å avslutte nytteløs livsforlengende behandling er prinsipielt forskjellig fra å ta livet av pasienten. Å la være å fortsette livsforlengende behandling som ikke er til pasientens beste, handler ikke om aktiv dødshjelp. Snarere handler det om en slags besinnelse på medisinenes vegne - en plikt til å avstå fra ytterligere behandling der behandling ikke kan hevdes å bidra til å gjøre godt. Ved å avslutte eller trekke tilbake aktiv behandling, tar man ikke livet av pasienten - man lar sykdommen få gå sin naturlige gang, og pasienten dør som følge av dette. For ytterligere å fjerne enhver mulig assosiasjon til dødshjelp, har det gamle uttrykket «passiv dødshjelp» blitt erstattet med «begrensning av livsforlengende behandling» i offisiell norsk tale på dette feltet (71). Man hjelper ikke noen «passivt» til å dø, man avslutter behandling som ikke lenger kan begrunnes med å gjøre godt for pasienten, og så lar man pasientens grunnlidelse få gå sin naturlige gang.

Når cDCD forutsetter en beslutning om at livsforlengende behandling skal opphøre, så representerer altså ikke denne beslutningen i seg selv en etisk utfordring. Så lenge beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling er tatt ene og alene med tanke på

pasientens beste, så er det allmenn enighet i dag om at man bedriver god og etisk riktig pasientbehandling.

Når cDCD forutsetter en beslutning om at livsforlengende behandling skal opphøre, så er det altså ikke avslutningsbeslutningen isolert sett som er den etiske utfordringen. Den etiske utfordringen ved cDCD er at avslutningsbeslutningen plutselig kan stå i en kausal relasjon til organdonasjon. Dermed blir det tvingende nødvendig å være sikker på at ønsket om donasjon ikke har innvirket på avslutningsbeslutningen.

Menneskeverdet og pasienten som et formål i seg selv

Organdonasjon redder liv, men det redder ikke donorens liv. Sann sett så handler organdonasjon om at en avdød pasients organer kan innebære betydelig nytte og livsforlengelse for andre pasienter. Døden står i livets tjeneste. Tilbaketrekning av livsforlengende behandling handler imidlertid om at behandlingen ikke lenger er til nytte for pasienten. Man gjør ikke godt, men risikerer å skade ved å fortsette livsforlengende behandling. Bare palliative tiltak som gjør godt for pasienten, kan da rettferdiggjøres. Og kontinueres. Fokuset er ene og alene på tiltak som gagnar pasienten som snart skal dø.

I litteraturen rundt cDCD understrekes det at det er av avgjørende viktighet at tilbaketrekning ikke er motivert ut fra eller påvirket av utsikter til donasjon: «*Although withdrawal of Life Sustaining treatment (LST) is a prerequisite for controlled cDCDD, there is a strong consensus in the medical, ethics, and organ donation communities that the decision to be an organ donor should be uncoupled from and never drive the decision to withdraw LST*» (72). Etisk sett ville det innebære en fundamentalt annen handling dersom intensjonen med å avslutte livsforlengende behandling, primært var begrunnet i muligheten for å donere organer. I et slikt tilfelle ville man ha brukt pasienten som et rent middel for andre pasienters livsforlengelse. Et grunnleggende etisk premiss for all pasientbehandling, er at pasienten behandles som *et formål i seg selv*, for å bruke filosofen Immanuel Kants formulering, og ikke *kun* som et middel. Pasienten er hovedperson, og all pasientbehandling, inkludert tilbaketrekning av livsforlengende behandling, skal være begrunnet i at det tjener pasientens ve og vel - eventuelt hans (tidligere uttrykte) ønske.

Den primære og mest iøynefallende interessekonflikten ved cDCD ligger altså i at beslutninger om å stanse livsoppretholdende behandling, ikke er tatt utelukkende med tanke på pasientens beste, men at de kan bli farget av muligheten for å få en organdonor: «*The risk of conflict of interest in the W-LST decision is widely acknowledged by scholars working with cDCDD programs*» (73). Det ligger en velkjent, allmennkulturell redsel i dette som i bunn og grunn er en redsel for instrumentalisering, eller tingliggjøring, av pasienten. Den svenske cDCD-utredningen skriver at en slik sammenblanding ville være uforenlig med menneskeverdstanden (74).

Noe av utfordringen med å skille avslutningsbeslutningen fra donasjonsmotivet er at det alltid hefter en ørliten usikkerhet rundt avslutningsbeslutningene: «*The evaluation that continued LST is inconsistent with the patient's best interests is a difficult process, and studies have shown that doctors may be inaccurate in their prognoses for terminally*

ill patients» (73). Det finnes ingen objektive kriterier for å hevde at livsforlengende behandling er hensiktsløs («futile»). Nettopp på grunn av prognostisk usikkerhet i kombinasjon med usikkerhet rundt hva som er til pasientens beste, så åpner muligheten seg for at avslutningsbeslutninger kan bli påvirket eller farget av tanken på organdonasjon. Det er nettopp her at man tradisjonelt har ment at cDCD atskiller seg prinsipielt fra DBD: Selve hovedpremisset for cDCD er en avslutningsbeslutning som har en usikkerhet ved seg, mens premisset for DBD er tilstanden hjernedød. Denne stadfestet ved en rekke objektive kriterier som blant annet opphørt blodforsyning til hjernen.

Spørsmålet er imidlertid om denne tradisjonelle forståelsen av forskjellen mellom cDCD og DBD står seg. I dag hvor moderne teknologi som CT-maskiner og trykkmålere muliggjør overvåkning og stabilisering av intensivpasienten, så vil i mange tilfeller *også* DBD være aktuelt først etter en beslutning om tilbaketrekning av nevrointensiv behandling. Man avslutter hensiktsløs nevrointensiv behandling, og går inn i en ventefase for å se om tap av hjernesirkulasjon inntreffer. Inntreffer tap av hjernesirkulasjon, er DBD aktuelt. Inntreffer det ikke, kan cDCD være aktuelt. Fremstilt slik ser man at også DBD i mange sammenhenger hviler på en avslutningsbeslutning. De to donasjonsløpene - cDCD og DBD - har i slike tilfeller et felles startpunkt, og kan ikke sies å være prinsipielt ulike.

Den mulige interessekonflikten rundt avslutningsbeslutninger i intensivavdelingen, er kanskje mest satt på spissen i en kommentar fra Morris (2007) (75): *«If I was a transplant co-ordinator my natural instinct would be to pressure the critical care team to withdraw therapy when things look bleak. But if the ICU team are not maximising a patient's (often slim) chances of surviving, who is? Once the transplant team has a presence or representation within the unit that distinction is gone, and the organ recipient exerts pressure over a potential donor's care»*. I lys av nyanseringen ovenfor om at også DBD i mange sammenhenger hviler på en avslutningsbeslutning, blir ikke Morris sin bekymring irrelevant – den bare må utvides til å omfatte all organtransplantasjon som hviler på en avslutningsbeslutning, uavhengig om vi kaller den cDCD eller DBD.

Spørsmålet er så hva som kan gjøres for å redusere eller fjerne denne interessekonflikten, og hvor mye den atskiller seg fra tilsvarende interessekonflikter i behandling ved livets slutt.

Betydningen av rollefordeling og profesjonalitet

For å forhindre rollesammenblanding og påvirkning av avslutningsbeslutninger, så er det unison enighet i cDCD-sammenheng om at uttaksteamet aldri må være involvert i avslutningsbeslutningen: *«cDCDD protocols and guidelines generally recommend that any W-LST decision should be made before any consideration regarding organ donation and that the physician involved in the W-LST decision (through discussion with the family) should be independent of the transplant team»* (73).

En rollefordeling som skiller behandlingsansvarlig lege og end-of-life-care fra uttaksteam og donasjonsspørsmål, virker ryddig. Det som imidlertid kompliserer rollefordelingen noe, er at det er behandlingsansvarlig lege som i utgangspunktet må ta kontakt

med uttaksteam og melde fra om at en pasient kan være en mulig donor. En og samme lege må altså med nødvendighet, ha disse to ulike tankene i hodet på samme tid. Er det da mulig å holde disse to perspektivene fra hverandre, eller har kritikerne rett i at det her finnes en slags iboende interessekonflikt? Kan ønsket om donasjon påvirke behandlingsbeslutningene?

Det første som bør bemerkes er at å holde disse to perspektivene helt fra hverandre verken kan sies å være praktisk mulig, eller endog lovlig. Transplantasjonslovens paragraf 11 pålegger behandlende lege en plikt til å undersøke om en døende pasient kan egne seg som donor: *«Når døden er konstatert, eller når det er svært sannsynlig at døden vil inntreffe innan kort tid og videre livreddende behandling er formålslaus, skal det vurderast om pasienten kan vere aktuell som donor»* (Transplantasjonsloven).

Men selv om de to perspektivene ikke kan og skal holdes helt fra hverandre, så er selvsagt det avgjørende poenget at avslutningsbeslutningen ikke må farges av mulighetene for donasjon. Et tenkbart scenario (uten at vi sier noe om realismen i det) er at legen som avslutter behandlingen kan føle seg indirekte presset til å fremskynde døden slik at pasienten kan få realisert sitt donasjonsønske. Tilbaketrekkingen av behandling kan igangsettes på et tidspunkt hvor pasienten sitt blodtrykk og hjerterefrekvens ikke er optimalt stabilisert, slik at sirkulasjonsstansen inntreffer raskt. Et annet og mer ekstremt eksempel kan være at sirkulasjonsstansen fremskyndes ved en økt dosering av morfin eller at pasienten legges i en slik stilling at luftveiene blir delvis ufrie. Legen som er ansvarlig for behandlingsavslutningen kan føle et press ved at vedkommende vet at uttaksteamet står klart i rommet ved siden av, at pårørende sterkt ønsker donasjon og vissheten om at organmottakere er på reise til Rikshospitalet for å få livsviktige nye organer.

Det er neppe mulig å organisere seg ut av problemet med reelle og tenkbare interessekonflikter ved cDCD. Man kommer et stykke på vei med å trekke prinsipielle skiller mellom helsepersonell som treffer avslutningsbeslutninger og gjør end-of-life-care, og på den andre siden transplantasjonspersonell som gir informasjonsstøtte og forbereder uttak av organer etter pasientens død. Men helt i mål kommer man ikke uten klinikere som handler profesjonelt, med høy etisk bevissthet og ikke minst med bevissthet nettopp omkring den mulige interessekonflikten. Men det gjør man heller ikke i en rekke andre sammenhenger.

Det er nemlig viktig også å huske på at moralen, etikken, lovene og ikke minst profesjonaliteten taler for at man bør kunne klare å håndtere den antatte interessekonflikten. Leger står stadig vekk i en rekke situasjoner med mulige interessekonflikter, uten at det problematiseres nevneverdig. Det kan dreie seg om fastlegen som både skal være pasientens advokat, men samtidig er gitt et mandat fra samfunnet om å være portvokter (unngå unødvendige henvisninger til spesialisttjenesten, unngå unødvendige sykmeldinger, osv.). Eller det kan dreie seg om kreftlegen som skal lindre smertene til en døende pasient, men som ikke har lov å lindre med intensjon om å fremskynde døden, til tross for at pasient og pårørende ber innstendig om det. I alle slike situasjoner kan man selvsagt fristes og farges til å treffe beslutninger som ikke

strengt tatt hviler på faglig skjønn, etiske normer eller norsk lov. I så fall opptrer man uprofesjonelt og eventuelt ulovlig.

Det finnes imidlertid en enda sterkere kraft som virker imot den antatte interessekonflikten ved cDCD. Det er helsepersonells iboende trang til å føle sterkere forpliktelser for pasienten foran seg enn for samfunnsnytt og potensielle, anonyme, uidentifiserte mottakere av organer. I en artikkel med den talende tittelen «Rule of rescue or the good of the many? An analysis of physicians' and nurses' preferences for allocating ICU beds», viser Kohn og medarbeidere (76) gjennom både kvantitativ og kvalitativ analyse, hvor sterkt intensivleger opplever en redningsplikt – «rule of rescue» - overfor sine identifiserte pasienter. Intensivleger møter sjelden mottakerne av organer, og synes å være svært lite tilbøyelig til å gjøre en avveining av nytte mellom pasienten de har foran seg, og mulig nytte for anonyme pasienter der ute. Ifølge denne artikkelen representerer legenes sterke fokus på pasienten foran seg faktisk et problem for god og rettferdig ressursallokering (76). For vårt anliggende, derimot, er studien betryggende med tanke på den påståtte interessekonflikten ved cDCD. Ingenting tyder på at utsikter til stor samfunnsnytte får intensivleger til å svikte sin opplevde, profesjonelle forpliktelse overfor pasienten foran seg. Intensivlegene har heller ingen innflytelse på allokeringen av organer.

Som Murphy og medarbeidere har påpekt (77), så burde en generell ramme av profesjonalitet, lovlidighet og pasientfokus sikre at cDCD har en naturlig plass innenfor medisinske forpliktelser: *«If this process is carried out to the defensible standard defined by both professional and regulatory bodies, and is solely directed towards the best interests of the patient, it is apparent that this constitutes a mandatory discharge of our professional responsibilities rather than the questionable utilitarian strategy alluded to by others».*

Kritikken av premortale, organbevarende tiltak

I litteraturen rundt cDCD, fokuseres det mye på interessekonflikt mellom å behandle pasienten som døende og det å behandle pasienten som potensiell donor: *«Because the preparation for organ recovery in cDCD begins before the declaration of death, there are potential conflicts between the donor's and recipient's interests»* (78). Interessekonflikten kommer altså særlig til uttrykk gjennom premortale, organbevarende tiltak, som ikke er begrunnet i hensynet til pasientens beste, men som snarere er begrunnet i hensynet til organenes beste og dermed hensynet til en annen pasients beste. Som Murphy og medarbeidere (77) kommenterer, så vil en streng forståelse av «pasientens beste» vanskelig være forenlig med noen slike tiltak; *«None of the interventions necessary to facilitate controlled cDCD, even the prolongation of the current level of cardiorespiratory support, are easy to accommodate under a narrow interpretation of «best physical interests» because it is difficult to see how it can be in be a patient's physical interests to continue to be treated if such treatment has already been judged to be futile».* Sparrow (79) hevder at *«...premortem interventions into the care of the patient that are intended to promote successful transplantation (and thus recovery of a third party) rather than the health of the patient are extremely strong candidates for characterization as actions that violate the respect condition.»*

Diverse premortale, organbevarende tiltak inngår i varierende grad i forskjellige lands protokoller for cDCD: Katetre må innsettes i pasienten før han er død og administrasjon av heparin må til for å forhindre koagulasjon. Dersom dette anses som ufarlige og trivielle tiltak, kan det virke urimelig å tillegge disse ekstra intervensjonene vekt og betydning. Men spørsmålet er om tiltakene kan anses som harmløse. Joffe og medarbeidere (80) påpeker at «*...if heparin was very safe, we would not carefully consider who we give therapeutic heparin to, and would not worry about life-threatening bleeding complications. (...) The fact is, these are potentially dangerous medications, with potentially life threatening complications. Bleeding (...) and anesthesia for inserting cannulas could each either make it more likely that death will ensue on withdrawal of life support, or that death will be hastened after withdrawal of life support*». Mot Joffe et al kan man innvende at pasienten er sedert, analgisert og hjernesyk, og at behovet for lokalbedøvelse ikke er tilstede. Som vi vil komme tilbake til litt senere, vil også påstanden om at en begrenset dose Heparin er farlig, kunne bestrides.

Dalle Ave, Shaw og Bernat (73) problematiserer kanylering som premortalt tiltak. De hevder at «*premortem insertion of cannulas carries the risk of inducing pain (even if local anesthesia is used) and of damaging bodily integrity, which should be preserved during end-of-life-care. The insertion of cannulas is an invasive procedure, and local complications can occur during the insertion of ECMO cannulas including local hemorrhage, vessel perforation, dissection, and misplacement*». En umiddelbar innvending, sett fra den norske cDCD-prosedyrens side (2), er at det er vanskelig å forestille seg pasienten oppleve smerte, gitt at vi har å gjøre med en alvorlig hjerneskadet pasient, på respirator, sedert og smertestilt. Det er heller ikke snakk om å legge inn store ECMO-kanyler på levende pasienter i den norske cDCD-prosedyren.

Uansett argumenter for eller mot premortale tiltak, så er det et faktum at de er omdiskuterte. Det kan man lese ut fra oversikter over de ulike landenes protokoller for cDCD. Flere land benytter seg ikke av premortale tiltak utfra grunner som trolig ikke kan kalles annet enn etiske. I artikkelen «How the UK overcame the ethical, legal and professional challenges in donation after circulatory death», skriver for eksempel Dale Gardiner (81) at «*In reference to the DDR, what this legal guidance offered clinicians was the assurance that, by not giving heparin, the narrow reading of the DDR (not killing patients) was fully satisfied*». Å gi heparin som et premortalt, organbevarende tiltak, har altså av en del klinikere blitt oppfattet som å ta et skritt ut i utrygt etisk farvann. Å la være å ta dette skrittet har blitt opplevd som etisk ansvarlig.

Spørsmålet som må stilles er altså om god etikk er forenlig med premortale tiltak. En del som mener det henviser til prinsippet om den doble effekten. Her skal vi se hva det går ut på.

Kan prinsippet om den doble effekten forsvare premortale tiltak?

Motivet for premortale tiltak behøver ikke utelukkende fremstilles som å skulle tjene en annen pasients interesser. En annen mulighet er nemlig å hevde at premortale tiltak tjener pasientens interesser *som donor*, fordi det «*makes donation more likely*» (82).

En fremskyndet død er ikke hensikten med behandlingen - bare en mulig (bi-)effekt av ønsket om å sikre donasjon. Det etiske prinsippet som står på spill i denne diskusjon, er prinsippet om den doble effekten. Dette prinsippet sier at en uønsket effekt, eller et onde, er etisk akseptabelt dersom det er en (forutsigelig, men) ikke-intendert konsekvens av forsøket på å oppnå et ubestridt gode. Ved palliativ behandling, er palliasjonens mål ene og alene å lindre smerte og symptomer, og ikke å ta liv. En ikke-intendert konsekvens kan imidlertid være at døden fremskyndes, noe som regnes som etisk akseptabelt, nettopp fordi det verken er intensjonen eller ønsket med behandlingen (hvilket skiller den fra eutanasi). Prinsippet om den doble effekten er mye brukt for nettopp å rettferdiggjøre skillet mellom palliasjon og eutanasi.

Ved cDCD har enkelte argumentert for at hovedhensikten med pre-mortale tiltak er å oppfylle donorens ønske om å være donor. En eventuell fremskynding av døden eller påføring av andre donasjons-relaterte komplikasjoner, vil være en ikke-intendert konsekvens av den etisk gode intensjonen om å respektere pasientens ønske om å bli donor. Prinsippet om den doble effekten kan dermed være med å forklare hvorfor pre-mortale tiltak er etisk forsvarlige, selv om de i verste fall kan fremskynde død eller påføre smerte.

Denne konklusjonen er det imidlertid uenighet om i litteraturen. Phua og medarbeidere (83), påpeker at det må kalles en overdrivelse å hevde at organdonasjon primært utføres av respekt for pasientens ønske. En mer edruelig forklaring er vel at donasjon skjer - med aksept fra pasient/pårørende - av hensyn til andre pasienter og ikke minst samfunnet forøvrig (for eksempel ved reduserte utgifter til dialyse). Vi drøfter dette temaet videre i kapitlet om samtykke og hva man egentlig kan tilskrive av intensjoner og ønsker til folk som henholdsvis har registrert seg som donor eller aldri har reservert seg mot å bli donor. Gitt at det store flertallet som blir organdonorer, ikke har gitt et eksplisitt samtykke til det, så kan det på den ene siden virke som en overdrivelse å hevde at handlingen, donasjonen, gjøres for å respektere pasientens ønske. På den andre siden er en mulig lesning av det presumerte samtykket til organdonasjon i Norge at vi kan anta at enhver pasient ville ha ønsket å bli donor etter sin død (med mindre det finnes indikasjoner på at det motsatte).

For det andre sier prinsippet om den doble effekten at den gode konsekvensen (her det å kunne donere organer) ikke må følge som en konsekvens av den uønskede konsekvensen. Phua og medarbeidere (83) har imidlertid hevdet at ved cDCD kommer man farlig nær en situasjon hvor den angivelig ikke-intenderte konsekvensen (fremskynding av døden), blir et middel for å oppnå den gode og ønskede konsekvensen. Den samme påstanden er fremmet av Joffe (2011) som går lenger og hevder at en fremskynding av døden heller ikke kan kalles ikke-intendert (80). Phua og medarbeidere (83) maner til varsomhet med bruk av prinsippet om den doble effekt i donasjonssammenheng for ikke å skade prinsippets renommé: *«If this principle is brought into disrepute, it may be harmful to palliative care patients, society and the practice of medicine»*.

Det er altså strid om prinsippet om den doble effekten er velegnet å bruke ved cDCD. Ønsker man å forsvare prinsippet, må man for det første legge vekt på at heparin bidrar til å realisere et gode, ikke bare for en tredjepart, men direkte for pasient og pårørende:

«If it enables patients to donate organs that are viable for transplantation and enables their families to find meaning in such donation, are they or their families truly without benefit?» (84). En mulig tolkning av det presumerte samtykket til donasjon, kan som nevnt være at vi antar dette er noe folk flest vil, og dermed også at det i en viss forstand er et «gode» for pasienten å kunne «få» donere etter sin død. For pårørende kan også dette gi mening og representere et gode. Det er imidlertid viktig å presisere at dersom pasienten har motsatt seg donasjon, så er det ikke etisk akseptabelt å snakke om donasjon som et gode for pårørende.

For det andre, må man kunne holde fast på at en mulig fremskynding av døden er å forstå som en ikke-intendert konsekvens, slik som Dubois og medarbeidere (84) beskriver her: *«If heparin were used with the intent of anticoagulation to improve organ function in transplant recipients and the risk of causing or worsening hemorrhaging in donors was merely foreseen but unintended, then, under specific conditions (including a favorable risk-benefit analysis), its use might be permissible».*

Som vi skal se litt senere i denne teksten, er det lite eller ingen faktiske bevis for at de premortale tiltakene som her diskuteres, faktisk fremskynder døden. Og selv om man ikke nødvendigvis kan utelukke det, virker det på denne basis rimelig å hevde at en slik effekt er «ikke-intendert». Om man da også aksepterer premisset om at organdonasjon utgjør et gode for donor og pårørende, så er prinsippet om den doble effekten relevant å anvende: *«Refusals to apply the principle of double effect to the premortem administration of heparin have been based on a misunderstanding of what the principle requires and a narrow understanding of what provides benefits to donors» (84).*

Dubois og medarbeideres forsvar for prinsippet om den doble effekten, hviler altså på en kritikk av en «smal» forståelse («narrow understanding») av pasientens beste i denne diskusjonen. Men hvordan ser så en bredere forståelse ut?

Premortale tiltak forstått innenfor en utvidet forståelse av pasientens beste

Den første etiske tilnærmingen som kan forsvare premortale tiltak, består i å vektlegge at tiltakene kan sies å være ønsket fra pasienten selv, ettersom pasienten har gitt sin tilslutning til organdonasjon. Premortale tiltak er da legitime og riktige fordi de øker sjansen for at pasientens ønske om donasjon oppfylles.

Å behandle pasienten til «pasientens beste» må da kunne forstås i en noe utvidet betydning, hvor også ønsket om å bli donor kan hensyntas. Murphy (2013) har formulert det slik: *«If the concept of best interests is extended beyond the physical to include the broader wishes and aspirations of the patient, then an indication that the patient would wish to donate their organs after death, such as through registration with the UK Organ Donor Registry or discussion with the next of kin, can be interpreted to authorise clinicians to take reasonable steps to facilitate donation after cardiac death providing that their primary duty of care to the comfort and dignity of the patient is in no way breached. Such an approach would parallel other aspects of healthcare, where 'best interests' is not limited to 'best medical interests', but incorporates the patient's wishes and beliefs when competent, their general wellbeing and their spiritual and religious welfare» (77).* Hva vi

kan og bør tillegge samtykket, kommer vi tilbake til i et senere kapittel. Men personer som har gitt en positiv tilslutning til donasjon etter sin død, kan vel med en viss rimelighet tilskrives et ønske om å bli donor.

Om nå pasienten ikke har registrert seg som donor, eller gitt aktivt uttrykk for en positiv holdning til donasjon, gir det likevel mening å snakke om at pasientens «ønske» oppfylles gjennom organdonasjon? På den ene siden kan det virke både søkt og misvisende å strekke begrepet «ønske» dithen at det omfatter handlinger man ikke har tenkt og ment noe om i sitt liv. På den andre siden har vi prinsippet om det presumerte samtykke i Norge. I bunn og grunn sier det at vi kan anta at alle mennesker (med mindre de aktivt har motsatt seg det) ville ønske å være donor etter sin død. Organdonasjon oppfyller i såfall «ønsket» alle borgere antas å ha, så lenge de ikke aktivt har markert at de ikke deler dette ønsket. Åpenbart er dette en fortolkning som kan fortone seg kontroversiell for en del.

«Pasientens beste» kan også utvides til også å omfatte pårørende interesser. Eksempelvis kan man tenke seg en situasjon der man på intensivavdeling treffer en beslutning om at respiratoren skal koples fra. En slik beslutning skal alltid være begrunnet i at det ikke er i pasientens interesse å motta ytterligere livsforlengende behandling. Om så pårørende ber om at pasienten holdes i live et døgn til, fordi de har lang reisevei, så er det vanlig praksis at man etterkommer ønsket. Man venter med å ekstubere pasienten inn-til pårørende har fått ta farvel. Som Murphy og medarbeidere sier det (77): «*Clinicians readily grant requests to delay withdrawal of cardiorespiratory support to allow distant family members to attend the bedside and pay their last respects*». Strengt tatt behandler man i en slik situasjon, pasienten for pårørendes skyld. Dette er imidlertid en praksis som ingen reagerer på - tvert imot ville man trolig ha reagert sterkt dersom slike hensyn ikke skulle kunne tas. Vi tillegger det å få ta farvel med våre nære døende stor vekt, hvilket også betyr at vi tenker at pasienten selv ville ha satt pris på at pårørende fikk lov å ta farvel, selv om livsoppretholdende behandling på det tidspunktet strengt tatt ikke kunne begrunnes i en snever forståelse av pasientens beste. I dette kan det altså ligge to viktige innsikter: Dels tenker man om avslutninger og død at de ikke bare tilhører pasienten, men også innenfor visse grenser pårørende. Og dels kan man gjøre seg tanker om hva (ikke-kontaktbare) døende mennesker ville ha ønsket og villet (antatt samtykke).

Kraften i det sistnevnte eksemplet svekkes imidlertid noe av at vi sjelden vet helt eksakt når det er riktig å avslutte livsforlengende behandling. Å gi pasienten ett døgn til, selv om man har kommet til at nok er nok for pasienten, påfører neppe pasienten vesentlig skade, og ut fra dette eksisterer det egentlig ingen interessekonflikt mellom pårørendes interesser og pasientens interesser.

Premortale tiltak forstått som “trivielle”

Det andre etiske forsvaret for premortale tiltak, er at de må anses som etisk sett trivielle. Det innebærer at organbevarende tiltak som kanylering og bruk av heparin, ikke anses som risikofylt og skadelig og at innvendingen om at slike tiltak bryter mot hensy-

net til pasientens beste mister sin kraft. Man kan argumentere generelt langs disse linjene for alle protokoller som benytter premortale tiltak, eller man kan argumentere spesifikt for at en bestemt protokoll bør anses som etisk uproblematisk. Det finnes nemlig høyst ulike protokoller for både kanylering og bruk av heparin. Det betyr at Heparindosene kan variere fra land til land og at kanylering kan bety ulike ting. I det norske prosjektet ble 5000 enheter med Heparin tilført pasientene for å forhindre koagulasjon. I Spania ville en pasient med tilsvarende vekt (70 kg) motta 42.000 internasjonale enheter, såkalt full-heparinisering (26), mens franskmennene ville ha gitt 10.000 enheter. Den store forskjellen i doser, viser at premortale tiltak ikke bare er et enten-eller, men at det også handler om grader, noe som igjen kan påvirke vurderingen av om man gjør et trivielt inngrep eller et risikofylt inngrep på pasienten.

Det samme forholdet gjelder for kanylering. Dalle Ave, Shaw og Bernat (73) sin problematisering av kanylering i forbindelse med ECMO (lenger opp i teksten), nevner ikke at det finnes høyst ulike protokoller for kanylering. Som det fremgår av det følgende sitatet, tar forfatterne for gitt at det legges tykke katetre premortalt: *«If the patient is not a candidate for organ donation, pre-mortem cannulation would have been an unnecessary procedure and thus would have induced unjustified modification of the dying process. Furthermore, the removal of large cannulas might require vascular surgical repair to prevent exsanguination»* (73). I cDCD-prosedyren fra OUS er det snakk om enkel kanylering i lysken med tynne kateter. Tykke katetre til ECMO (hjerne-lunge-maskin), legges først etter død. Slike detaljer kan være relevante i en vurdering av om det man utsetter pasienten for av organbevarende tiltak er trivielle eller skadelige.

Om bruk av heparin fremskynder dødstidspunktet, har vært mye diskutert. Neyrinck og medarbeidere (2013) konkluderte med at *«so far no data support a potential hastening of death due to heparin* (85).» I artikkelen, *When Organ Donors Are Still Patients: Is Pre-mortem Use of Heparin Ethically Acceptable*, hevder Dubois og medarbeidere (84) at: *«the actual risks of administering heparin in the context of cDCD are unsubstantiated. Heparin is an anticoagulant; it prevents thromboembolism and blood clotting and does not dissolve existing clots the way thrombolytic (fibrinolytic) agents do»*. Og de legger til at *«empirical data from cDCD cases do not support some of the more outlandish claims that have been made that heparin is actually hastening the death of donors»* (84). Ledoux og medarbeidere (37) gjennomførte en empirisk studie for å undersøke om premortale tiltak ved cDCD kunne sies å lede til en tidligere død. Over en 56 måneders periode samlet de data på pasienter aktuelle for cDCD ved universitetssykehuset i Liege i Belgia. Pasienter som endte opp med ikke å gjøre cDCD ble sammenliknet med pasienter hvor det ble gjennomført cDCD. Konklusjonen deres var at overlevelsestiden etter beslutning om tilbaketrekning av livsforlengende behandling, ikke var kortere for pasienter som gikk videre til cDCD enn for de andre: *«Clearly our policy and protocol, even though it used comfort therapy, did not result in the shortening of life duration in cDCD patients when compared with potential cDCD patients who did not undergo organ donation»* (37).

Lite tyder på at begrensede premortale tiltak kvalifiserer for en type etisk kritikk som sier at pasienten utnyttas som et rent middel for andre pasienter, hevder Stephen Napier. I så fall må man forklare hvorfor *begrensede* tiltak benyttes og ikke langt mer omfattende: *«If we ask the physician why she does not administer, say, 1,000 ug/30 kg of*

heparin, or streptokinase, or why she does not perform premortem surgery, she will tell us that it would harm the donor, if not kill him. The donor's welfare is kept in view throughout the donation process and presumably for his own sake, and this becomes clear when we ask the reasons for these premortem procedures and not others. Any reason given will be in terms of the donor's welfare, not the recipient's. I conclude that administering premortem procedures does not amount to using the donor solely as a means» (86).

Mot Napier kan man innvende at etisk problematiske premortale tiltak, blir ikke etisk uproblematisk bare ved å kunne vise til at legene kunne gjort *etisk verre* ting mot pasienten men unnlot å gjøre det. Men det Napier forsøker å si er nok at dersom det foreligger en sann vilje, dokumentert gjennom protokoller og praksis, til å ikke å skade pasienten, så bør man anerkjenne en slik vilje. Enhver DCD-protokoll som benytter premortale tiltak kan sies å ha en «bevisbyrde» når det gjelder spørsmålet om begrensede tiltak er begrensede nok.

Premortale tiltak og DBD vs cDCD

Den tredje måten å forsvare etisk premortale tiltak ved cDCD på, er å sammenlikne med DBD. DBD er en veletablert metode, som nyter stor tillit i det norske samfunnet. cDCD er til diskusjon, nettopp fordi den synes å avvike vesentlig fra DBD. Dersom man kan vise at cDCD og DBD faktisk er nokså like når det gjelder premortale tiltak, svekkes kritikken av cDCD vesentlig.

Ved DBD har oppfatningen gjerne vært at det eksisterer vanntette skott mellom avslutning av behandling og målet om donasjon: *«Before the diagnosis of death, treatments are targeted to maximize the chances of patient survival rather than to support individual organs. After brain death, if donation is a possibility, an approach aimed at properly monitored balanced resuscitation of the donor and maintenance of all their organ systems ensures the greatest number of organs suitable for transplant»* (87). Denne fremstillingen bør kanskje nyanseres noe. Også ved DBD vil nemlig utsikter til donasjon kunne påvirke end-of-life-care. Før hjernedød er påvist, men etter at livsforlengende behandling er vurdert som hensiktsløs, så vil man eksempelvis fortsette å gi antibiotika, legge inn sentralt venekateter og man vil opprettholde definerte blodtrykksverdier og oksygenmetningsgrenser. Videre kan pasienter holdes på respirator i flere dager (antall dager varierer mellom ulike sykehus) mens man venter på hjernetamponade. Alt dette vil man gjøre nettopp med tanke på at pasienten kan bli en mulig organdonor dersom, eller når, hjernedød erklæres. Man vil altså ikke gi denne behandlingen primært av hensyn til pasienten, men av hensyn til en annen pasient – eller om man vil; av hensyn til pasientens ønske om å bli donor etter sin død.

Også påvisingen av hjernedød kan i seg selv problematiseres. Hensikten med de høye kravene til dødsdiagnostikk før organdonasjon er selvsagt å gi full sikkerhet for at «Dead Donor Rule» overholdes. Men strengt tatt er det jo mulig å argumentere for at dødsdiagnostikken ved DBD ikke gjøres for pasientens skyld, men for å muliggjøre donasjon. Livsforlengende behandling kunne jo uansett avsluttes uten at pasienten var erklært død, dersom legene mente dette var riktig. Å undersøke om pasienten er hjernedød, behøver heller ikke være risikofritt (for en pasient som viser seg ikke å være død).

Om apnoetesten (test for å se om pasienten puster, se ordliste) sier Machado og medarbeidere (2009) at «... *the possible complications of this test include severe hypotension, pneumothorax, excessive hypercarbia, hypoxia, acidosis, and cardiac arrhythmia or asystole*». Forfatterne angir videre kriterier for hvordan de mener testen skal kunne brukes sikkert, og for hvilke pasienter den ikke bør benyttes på. Poenget her er ikke å gå dypere inn i en diskusjon om dette. Poenget er bare å påpeke at også ved DBD kan man hevde at det gjøres tiltak som ikke nødvendigvis er forenlig med en streng fortolkning av pasientens beste. Hvis dette er etisk forsvarlig å gjøre ved DBD, som i utgangspunktet anses som en etablert og etisk høyverdig praksis, kan det indikere at det ikke behøver å være uetisk å krysse denne grensen ved cDCD heller.

Mot dette kan man innvende at dersom det er slik at pasienter mottar organbevarende tiltak i en DBD-kontekst, før de er erklært døde, så er også dette etisk problematisk. Men problematikken har vært kjent lenge, og vært delvis belyst gjennom en norsk offentlig utredning. I NOUen *Når døden tjener livet*, drøftet man aksepten for premortale tiltak ved DBD. Utvalget kom til at «...*transplantasjonsloven ikke bør være til hinder for at behandling med sikte på donasjon kan iverksettes, og foreslår derfor at regelverket tillater at behandling med tanke på organpreservasjon kan opprettholdes eller igangsettes, dersom samtykke til donasjon kan konstateres før endelig dødsdiagnose kan stilles*» (88). Ikke alle høringsintanser delte dette synet, og Legeforeningen var en av dem som var imot (89). Men utvalgets syn, ble offisiell politikk, formulert på følgende måte i transplantasjonslovens paragraf 12: «*Når livreddende behandling er formålslaus, og det er svært sannsynlig at pasienten vil døy innan kort tid, kan legen som er ansvarleg for behandlinga av pasienten, ta avgjerd om at det skal gjevast behandling med sikte på donasjon. Behandling etter første punktum kan ikkje gjevast dersom ein av dei næraste pårørande, jf. § 3 bokstav d, nektar*» (89).

På basis av dette, kan man vel hevde at cDCD i dette spørsmålet ikke skiller seg *prinsipielt* fra DBD. Ved begge donasjonsmåter kan det være tilfelle at pasienten behandles før sin død og før døden er erklært, ikke bare for sin egen skyld, men også med tanke på best mulig organpreservasjon.

Oppsummerende betraktninger

Det har vært reist etiske bekymringer til uavhengigheten av beslutninger om avslutning av livsforlengende behandling når cDCD kan være en aktuell mulighet. Fullstendig vanntette skott mellom avslutningsprosessen og donasjonsprosessen er ikke mulig, all den tid behandlingsteamet er de som må kontakte uttaksteam. Det er likevel viktig at beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling ikke påvirkes av muligheten til donasjon. Man kan organisere seg ut av mulige interessekonflikter et stykke på vei, eksempelvis bør avslutningsbeslutninger aldri tas alene, men i et team, noe som i seg selv vil redusere risikoen for interessekonflikt. Men det som til syvende og sist trolig er avgjørende for at donasjonsfokuset ikke påvirker avslutningsbeslutninger, er den behandlingsansvarlige leges profesjonalitet, integritet og dedikasjon til pasienten foran seg. Medisinen er full av eksempler på potensielle interessekonflikter som stiller høye krav til legens profesjonalitet. Den mulige interessekonflikten er ikke et argument mot

å tillate cDCD som sådan, men det understreker behovet for robuste rammer og et høyt etisk bevissthetsnivå rundt cDCD.

Det har videre vært mye debatt i litteraturen om premortale organbevarende tiltak som ikke har direkte medisinsk nytte for pasienten er etisk akseptable. Dette er en prinsipiell innvending, som i utgangspunktet er krevende å gjendrive fordi det er et faktum at man behandler donor-pasienten annerledes enn en pasient hvor donasjon ikke er aktuelt. Vi har imidlertid sett at det i litteraturen finnes i alle fall tre ulike typer tilsvar på kritikken. Den første vil vektlegge at «pasientens beste» må tolkes vidt og at premortale tiltak bidrar til å realisere et gode også for donor og pårørende. Den andre vektlegger de premortale tiltakenes karakter - at de kan hevdes å være etisk «trivielle» ved at de ikke skader - de fremskynder ikke død eller påfører pasienten smerte. Den tredje tilnærmingen vil påpeke at premortale tiltak ved cDCD ikke atskiller seg prinsipielt fra premortale tiltak ved DBD. Dette betyr imidlertid ikke at premortale tiltak ved cDCD per se er akseptable fordi andre premortale tiltak ved DBD er akseptable. Den etiske akseptabiliteten må vurderes for de tiltak som er aktuelle.

Premortale tiltak er omdiskutert i litteraturen og nettopp fordi det er etisk følsomt, har ulike land landet på ulike standpunkter til dette temaet. Den norske cDCD-prosedyren anvender premortale tiltak, men mer begrensende tiltak enn enkelte andre land. Den etiske gjennomgangen har vist hvorfor disse tiltakene har blitt ansett som etisk problematiske i noe av litteraturen. Men den har også vist at man etisk sett ikke er svar skyldig om man benytter premortale tiltak.

2. Dødskriteriet – er donoren egentlig død?

I dette kapittelet vil vi diskutere om pasienten egentlig er død når vedkommende erklæres død og cDCD-prosedyren settes i gang. Vi skal også undersøke i hvor stor grad vi sikkert kan fastslå at pasienten er død. Vi vil først vise hvordan dødskriteriet både har vært, og fortsatt er, relativt og kontekstavhengig. Videre vil vi kort drøfte ulike biologiske definisjoner på hva døden er, noe som er tett sammenvevd med ulike filosofiske syn på døden. Dernest vil vi se på hvordan cDCD harmonerer med «The Dead Donor Rule» og med en bredere dødsdefinisjon. Tilslutt vil vi belyse noen momenter som kan gjøre cDCD-metoden mer robust, både faglig og etisk.

Dødskriteriet – en sosial konstruksjon?

Historisk har livløse pasienter blitt erklært døde basert på ytre tegn: de var blå, kalde og stive. Etterhvert kom andre enkle undersøkelser til, som å kjenne etter pust og puls. Døden ble altså erklært basert på opphørt sirkulasjon og respirasjon. Den dag i dag er medisinsk praksis ved syning av lik (ved det som omtales som naturlige dødsfall) å kjenne etter pust fra munnen, kjenne etter pulsslag på halsen og lytte etter hjerte- og respirasjonslyd. I tillegg undersøkes ofte cornearefleksen og pupillenes reaksjon på lys (90). I Legevakthåndboken sin prosedyre for å fastslå døden står det: «Kjenn på halsen etter carotispuls. Auskultér hjerte og trakea. Hold hånden, et speil eller et par briller foran avdødes munn for å undersøke respirasjon (kondens). Undersøk pupillene med lys. Sjekk kornearefleksen. Se etter postmortale forandringer.»

Etter andre verdenskrig startet en rivende medisinsk utvikling. I akuttmedisinen ble defibrillatorer tatt i bruk, noe som kunne re-starte et stanset hjerte. Respiratorer kunne puste for pasientene. Mange pasienter med alvorlige hjerneskader kunne nå holdes i live. Samtidig med disse teknologiske fremskrittene var det flere som så nye problemer: hva skulle man gjøre med alle pasientene med alvorlige hodeskader, som lå i koma eller i permanent vegetative tilstander, men hvor hjertet slo og pusten gikk? Var de levende eller var de døde?

Transplantasjonskirurgien var også preget av store fremskritt i denne perioden. Flere prosedyrer for organtransplantasjoner ble utviklet på femti- og sekstitallet. De første ble gjort med eneggede tvillinger som givere, men etter at mer effektive immunsuppressiva ble introdusert, kunne man også transplantere organer fra døde donorer. Kvaliteten på disse organene var imidlertid dårlig. Alle disse milepælene er fint oppsummert i M. A. De Georgia (91).

I 1968 introduserte en komité fra Harvard Medical School konseptet irreversibel koma som en definisjon på død. Dette ble kjent som hjernedød-kriteriet. I rapportens innledning står det:

«Our primary purpose is to define irreversible coma as a new criterion for death. There are two reasons why there is need for a definition: 1) Improvements in resuscitative and supportive measures have led to increased efforts to save those who are desperately injured. Sometimes these efforts have only partial success so that the result is an individual whose heart continues to beat but whose brain is irreversibly damaged. The burden is great on patients who suffer permanent loss of intellect, on their families, on the hospitals, and on those in need of hospital beds already occupied by these comatose patients. 2) Obsolete criteria for the definition of death can lead to controversy in obtaining organs for transplantation» (92).

Hjernedød som dødsdefinisjon har i tiårene etter blitt etablert som et gjeldende kriterium både i lovverk og i praksis rundt organdonasjon hvor donasjon etter hjernedød (DBD) har vært etablert metode. I den norske forskriften om dødsdefinisjon ved organdonasjon er aksepten av stans i sirkulasjon og åndedrett som et døds-kriterium knyttet til at dette er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen.

Når er man død? Biologiske og filosofiske betraktninger om døden

Hva er det som gjør at en person er død? Og hvordan kan vi vite at noen er død? Uten å gå altfor dypt inn i disse ontologiske og epistemologiske problemstillingene vil vi her vise at selv om døden er absolutt, så er det ulike syn på hva det å være død egentlig er. Dette er relevant for hvordan vi kan bestemme at noen er død, som igjen er relevant for diskusjonen rundt cDCD.

Hjernedødkriteriet er som tidligere nevnt, godt etablert både i klinisk praksis og i lovverket. I litteraturen som omhandler etiske aspekter ved organdonasjon er det imidlertid omdiskutert om en hjernedød person egentlig er død. Villigheten til å akseptere

dette kriteriet, virker i stor grad å være forbundet med å knytte døden til et irreversibelt opphør av bevissthet, kognisjon, menneskelig karakter og oppførsel. Et annet argument er opphøret av sentral styring av en rekke fysiologiske og homeostatiske prosesser (93). Et mer samlet argument er at en hjernedød person irreversibelt har tapt heltlige funksjoner i organismen som er essensielle for liv - at organismen som enhet er større enn summen av dets funksjoner, og at uten en fungerende hjerne er dette tapt (en biofilosofisk tilnærming). Den menneskelige bevisstheten er et slikt eksempel. (En mer omfattende filosofisk drøfting av dødsdefinisjoner kan leses i Stanford Encyclopedia of Philosophy (94).)

En studie fra Ari Joffe og medarbeidere (95) viser at amerikanske nevrologer har flere helt ulike argumenter for hvorfor en hjernedød person er død. Tap av høyere hjernefunksjoner er det vanligste argumentet valgt av nevrologene i studien. Videre, når studiedeltakerne blir spurt om hva som er definisjonen på døden, kan 50 % ikke gi noen. Artikkelen går videre gjennom de ulike argumentene for hvorfor en hjernedød person er død og kritiserer disse. For eksempel er det kjent at en rekke kompliserte enhetlige funksjoner i kroppen videreføres hos hjernedøde personer, for eksempel seksuell modning, sårtilheling, fosterutvikling og -vekst hos gravide. Artikkelen viser også til studier som viser at det både er EEG-aktivitet og blodtilførsel til enkelte deler av hjernen etter at pasienter er erklært hjernedød.

Det er altså ikke full enighet om en absolutt definisjon på døden, og det er også kjent at konseptet om hjernedød kan være vanskelig å forstå for lekfolk. For eksempel viser den danske rapporten om cDCD til at to av tre dansker ikke forstår hjernedødkriteriet, eller er i tvil om hjernedød. I Norge viser en studie fra 2014 at to av fem leger var usikre på hvorvidt pårørende hadde forstått hva opphevet sirkulasjon til hjerne betydde, selv etter at de hadde blitt det forklart (96). Samtidig synes det som de fleste biologiske og filosofiske forsøk på en dødsdefinisjon tar utgangspunkt i hjernen. Dette kan være funksjoner knyttet til bevissthet og personlighet som knyttes til storhjernen, homeostase og basale funksjoner i hjernestammen, eller en blanding av disse. Siden hjernedød også er et etablert konsept i forskriften og hos fagfolk er det derfor naturlig å ta utgangspunkt i dette når vi nå skal diskutere cDCD.

cDCD og «Dead Donor Rule»: betydningen av permanent og irreversibel stans

I forskriften om dødsdefinisjon ved organdonasjon er ordlyden *Varig hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen*. Men hvor lenge er *varig*? I litteraturen om cDCD er et sentralt punkt om sirkulasjonen til donor må være permanent og/eller irreversibelt stanset for å kunne definere donor som død. Forskjellen mellom de to uttrykkene er man stort sett enig om: sirkulasjonen er permanent stanset dersom den *ikke vil* bli re-etablert, og den er irreversibelt stanset dersom den *ikke kan* bli re-etablert. *Permanent* avhenger altså av intensjon, muligheter og eventuelle tiltak, mens *irreversibel* er absolutt. En pasient (som ikke er aktuell som donor og) som får hjertestans, vil ha en permanent sirkulasjonsstans så lenge gjenopplivning er mulig, enten spontant eller ved ytre tiltak. Etter en viss tid vil sirkulasjonsstansen også være irreversibel.

Disse nyansene er direkte relevante for diskusjonen om hvor lenge man venter fra hjer-
tet til cDCD-donoren slutter å slå, til man kan erklære donor død og dermed starte pro-
seduren for organuttak. Hensynet til organenes kvalitet tilsier at man vil vente kortest
mulig, mens hensynet til donor og en sikker nok dødserklæring tilsier at man vil vente
lengst mulig. Det er to forhold som her må diskuteres:

- 1) Hvor lenge må man vente fra sirkulasjonen opphører til spontan re-etablering
av sirkulasjon ikke lenger er mulig?
- 2) Hvor lang tid tar det før en hjerne uten sirkulasjon er totalt og irreversibelt øde-
lagt?

De som mener at permanent stans i cDCD-sammenheng er tilstrekkelig for å erklære
donor død argumenterer med at det er etablert medisinsk praksis at en permanent sir-
kulasjonsstans er et surrogat for irreversibel sirkulasjonsstans (97). Gitt at man venter
til sannsynligheten for spontan sirkulasjon ikke er tilstede, mener de at sirkulasjons-
stansen kan sees på som irreversibel. Hvor lenge man da bør vente er et empirisk
spørsmål.

Tilgjengelig empiri tilsier at fem minutter er lenge nok. En systematisk oversiktsartik-
kel fra 2010 fant ingen tilfeller av autoresuscitasjon (spontan oppstart av sirkulasjon)
hos pasienter som ikke ble forsøkt gjenopplivet (44). En oppdatering av studien gjort i
2018 fant imidlertid seks tilfeller hvor pasienter etter avslutning av behandling fikk
spontan sirkulasjon for en kortere periode (50). Den lengste tiden som gikk før autore-
suscitasjon var 102 sekunder, og da hadde pasienten sirkulasjon i 108 sekunder før den
igjen stanset. Det er altså ikke påvist at spontan reetablering av sirkulasjon har skjedd
etter mer enn fem minutter med sirkulasjonsstans hos pasienter som ikke er forsøkt
gjenopplivet.

Rodríguez-Arias og medarbeidere (98) mener imidlertid at permanent sirkulasjons-
stans ikke er en god nok surrogat for irreversibel stans, at man derfor ikke kan fastslå
at donor er død og at cDCD dermed ikke overholder «Dead Donor Rule». Marquis (99)
er også skeptisk, og peker på paradokset som oppstår ved å tillate at intensjon og evne
(eller mangel på sådan) er det som skiller permanent og irreversibel sirkulasjonsstans:
I en situasjon hvor to individer med den samme tilstanden (for eksempel hjertestans),
men hvor den ene ikke skal gjenopplives, så kan bare denne ene erklæres død i et gitt
øyeblikk. Om dette paradokset er et sterkt argument kan diskuteres. Det foreligger
ingen helt standardisert metode for erklæring av dødsfall, og det gjøres annerledes når
man erklærer en beboer på et sykehjem død etter lengre tids sykdom enn når man er-
klærer noen død etter drukning eller nedkjøling. Dødserklæringen er for alle praktiske
formål kontekstavhengig.

Et annet argument som gis for at cDCD-donorer ikke er døde er at man ikke kan anta,
eller påvise (i de etablerte protokollene), hjernedød. I den norske forskriften om døds-
definisjon ved donasjon, er varig hjerte- og åndedrettsstans som dødsdefinisjon bygget
på at dette er tegn på total ødeleggelse av hjernen, og det gjøres ingen former for evalu-
ering av hjernens funksjon. Kritikerne mener at den tiden som går fra sirkulasjonsstans

til man erklærer donor død er for kort til å sikkert vite at hjernen er irreversibelt skadet. Om man ser på de ulike landene som praktiserer cDCD synes det å være en form for enighet basert på «Expert opinion» om at fem minutter er tilstrekkelig.

Dalle Ave og kollegaer kritiserer bruken av ECMO på en annen måte i sin artikkel fra 2016 (73). De skriver at re-etablering av sirkulasjonen hos noen som er erklært død etter sirkulasjonsstans er gjenopplivning, og donor er derfor ikke død når organene tas ut. Også her må det bemerkes at den norske cDCD-prosedyren svekker det opprinnelige argumentet i artikkelen, da aortaokklusjonskateteret hindrer sirkulasjon i thoraksorganer og hjernen. Dette er derfor ikke en re-etablering av hele sirkulasjonen, og hjernen, som jo er organet som til sist definerer døden, vil ikke bli påvirket. Igjen er altså intensjonen viktig. Re-etablering av sirkulasjon handler ikke om gjenopplivning, men om å oppnå best mulig organkvalitet.

Kontekstavhengig dødsdiagnostikk: når er man sikker nok på at døden har inntruffet?

Alle tror vi at vi vet hva døden er, men hvordan gi en definisjon av den? Og hvordan kan vi få sikker kunnskap om at noen er død? Disse spørsmålene henger mer eller mindre sammen. I en organdonasjon-kontekst er de tett sammenvevde. Det er et spørsmål om biologi, men samtidig leder de også til etiske spørsmål: kan man hos pasienter hvor man avslutter livsforlengende behandling og hvor pasienten ønsker å bli organdonor akseptere at en permanent sirkulasjonsstans brukes som et surrogat for irreversibel sirkulasjonsstans og hjernedød? Og hvor lenge må i så fall sirkulasjonsstansen vare før man kan erklære pasienten død?

I andre settinger enn organdonasjon er ikke dette noen stor problemstilling. Varer sirkulasjonsstansen lenge nok så er den irreversibel og hjernen død. Men for organdonasjon er tiden viktig, jo lenger tid uten sirkulasjon, jo dårligere kvalitet på organene som doneres. Dermed må det skje en avveining hvor pasienten erklæres død noe tidligere i dødsprosessen, uten at man da helt sikkert kan vite at irreversibiliteten har inntruffet.

I Stanford Encyclopedia-artikkelen skriver David Degrazia (94): *«But we must consider the possibility that there is no correct standard. Perhaps death is no more determinate than adulthood. Some people are clearly adults and some people are clearly not adults. ... Socially and legally, we treat 16-year-olds as adults for purposes of driving, 18-year-olds as adults for purposes of voting and bearing the full weight of criminal law, 21-year-olds as adult enough to drink alcoholic beverages, and so on. Nor is this disaggregation of adulthood incoherent or even particularly awkward; rather, it seems to fit the facts about the gradual development of maturity, acquisition of experience, and accumulation of birthdays. Disaggregating death, one might argue, would be similarly faithful to facts about the frequently very gradual demise of human persons».*

Å ha en slik relativ tilnærming til noe så absolutt som døden kan virke merkelig for mange. Men det er ikke døden i seg selv som er relativ, men hvordan vi sikkert kan fastslå den. Stanford Encyclopedia skriver også (94): *«We have noted that one response to*

the claim of vague boundaries (the response favored in the previous approach) is to embrace several lines, each for a different purpose, in determining death. Another possibility is to understand the vague boundaries as inviting discretion in the matter of producing a single standard of death. So long as a particular standard does not have clear and highly implausible implications, it is admissible for consideration on this view. Society may then select, among admissible standards, whichever is most attractive for practical purposes».

Om vi skulle åpne for ulike standarder for definisjoner av død, så er ikke det noe nytt. Diskusjonen må da handle om hva som må til for at en standard for å definere noen som død er god nok. Eller for å se til utdraget over: så lenge ikke en standard har tydelige og urimelige implikasjoner. I en cDCD-setting vil dette nettopp handle om de spørsmålene som allerede er løftet: er fem minutter med sirkulasjonsstans nok? Og er man død når sirkulasjonen er opphørt?

Om man sier at fem minutter med sirkulasjonsstans er tilstrekkelig for å erklære en person død i en cDCD-setting, så innebærer ikke det at fem minutter med sirkulasjonsstans er tilstrekkelig til å erklære en ung og frisk person som faller om med hjertestans på gaten, for død. Det man sier er at det *i en bestemt situasjon* er tilstrekkelig, nærmere bestemt i en situasjon med alvorlig hjerneskadde pasienter hvor behandlerne har avsluttet livsoppretholdende behandling fordi det ikke var utsikter til et liv med noe som ligner på normal funksjon. I en slik situasjon, til forskjell fra situasjonen med den unge, friske personen som faller om på gaten, foreligger det ingen intensjon om gjenoppliving.

Det var nettopp dette siste poenget som gjorde at internasjonalt ekspertpanel i samarbeid med WHO i 2014 kom med retningslinjer for bestemmelse av død som inneholder intensjons-elementet: «*Death is the permanent loss of capacity for consciousness and all brainstem functions. This may result from permanent cessation of circulation or catastrophic brain injury. In the context of death determination, 'permanent' refers to loss of function that cannot resume spontaneously and will not be restored through intervention*» (39)(vår understrekning).

Denne kontekstavhengige dødserklæringen som Shemie og medarbeidere kom opp med, innebar på ingen måte at de mente at det er mange ulike måter å være død på. Poenget deres er bare at det er ulike måter å konstatere døden på - ulike veier til et og samme endepunkt: «*Death is a single phenomenon based on permanent cessation of brain function (loss of capacity for consciousness and brainstem reflexes), which occurs along two pathways: (1) permanent absence of circulation or (2) subsequent to a catastrophic brain injury, each discerned through a specific set of medical criteria and clinical and laboratory tests—two entrances, one end point*» (39).

Terskelen for hva som er en god nok definisjon på død, bør være høy. I så måte er den norske cDCD-prosedyren på linje med mange andre land. (I enkelte deler av Australia og USA har de to minutter no touch-tid, mens Italia har 20 minutter.) Aortaokklusjonskateteret hindrer sirkulasjon av både hjerte og hjerne, noe som gjør at sirkulasjonsstansen forblir varig.

Etisk forsvarlig cDCD: hvordan gjøre metoden mer robust?

Gitt at hjernedødkriteriet er solid forankret i nåværende lovtekst og blant mange klinikere kan det være nyttig å se definisjonen på sirkulatorisk død i cDCD-prosedyren i sammenheng med kriteriene til hjernedød.

I Forskrift om dødsdefinisjon (7) stilles det fem krav for å sette diagnosen død dersom pasientens pust og hjerterevirksomhet opprettholdes kunstig: erkjent intrakraniell sykdomsprosess, total bevisstløshet, opphør av egen åndedrett, opphør av alle hjernenervereflekser, og objektiv påvisning av opphevet blodtilførsel til hjernen.

cDCD-prosedyren omhandler pasienter med alvorlige hjerneskader. Den omtaler ikke bevisstløshet, selv om denne pasientgruppen så godt som alltid vil være bevisstløse (for andre pasientgrupper med andre grunntilstander kan man imidlertid tenke seg at dette ikke er selvsagt). Opphevingen av åndedrett, hjernenervereflekser og sirkulasjon i hjernen påvises ikke objektivt i nåværende cDCD-prosedyre. Sirkulasjonsstans brukes som en indirekte påvisning av stans i hjernesirkulasjon. Både Sverige og Danmark har inkludert klinisk testing av hjernenerver i sine protokoller, som et element som gjør oss enda sikrere på at donor faktisk er død. Dette vil også direkte teste hjernens funksjon, noe som er en styrke.

En tilsvarende tilnærming kan man også si at praktiseres i Storbritannia. I deres «Ethical framework for controlled donation after circulatory death» legges det vekt på mange av de samme momentene (58). De skriver at «... *after five minutes of continuous cardio-respiratory arrest, a neurological examination confirms the absence of brain-stem function, including respiration, consciousness and brain-stem reflexes. It is at this point that death using cardio-respiratory criteria can be confirmed, since cardio-respiratory function has been irreversibly lost and so too therefore have the neurological functions dependent upon it*». Videre står det at denne praksisen er etisk akseptabel fordi 1) det er ingen intensjon om gjenoppliving, 2) muligheten for spontan re-aktivering av hjertets funksjon er forbi, og 3) re-etablering av sirkulasjon skal, om det er praktisk mulig, forbeholdes relevante organer.

Ved DBD stadfestes hjernedøden etter at blodsirkulasjonen til hjernen er påvist opphørt. Dette anses som et sikkert tegn på total ødeleggelse av hjernen. Ved cDCD gjøres ikke en slik undersøkelse, her anses varig hjerte- og åndedrettsstans som et tegn på total ødeleggelse av hjernen. Andre diagnoser er satt på forhånd, i cDCD-prosedyren alvorlig hjerneskade, men pasienten er altså ikke hjernedød. Hjernedøden vil inntreffe etter at sirkulasjonen er irreversibelt opphørt. Man vil da måtte operere med en sannsynlighet eller prognose: hvor sannsynlig er det at denne pasienten vil tape sirkulasjonen dersom all aktiv behandling avsluttes? I cDCD-prosedyren beskrives en vurdering hvor man «på faglig grunnlag finner det sannsynlig at pasienten vil få hjertestans innen 90 minutter.» Man forventer at omtrent halvparten av de som avsluttes og som er aktuelle for cDCD vil ende som donorer. Å innføre tiltak som gjør prognosen mer sikker kan være vanskelig: cDCD-prosedyren er eksplisitt på at avslutningen av behandling er noe

som bestemmes først, uavhengig av donor-potensiale. Men samtidig er cDCD-prosedyren like eksplisitt på at dette er alvorlig hjerneskadde pasienter som man ut fra de beste faglige vurderinger ikke vil kunne komme tilbake til livet.

Å gjøre kriteriene for sirkulatorisk død likere de allerede veletablerte kliniske og forskriftsfestede kriteriene for hjernedød kan ha både en etisk og en praktisk dimensjon. Den praktiske dimensjonen er tydelig: mer samstemte kriterier er lettere å forklare til både klinikere og lekfolk. Det samsvarer bedre med loven, som sier at en person er død når hjernen er totalt ødelagt. Den etiske dimensjonen er mer relativ, og avhenger av grunnsynet på døden og hvordan denne (i best mulig grad) kan påvises. I denne drøftingen er dette likevel ikke så viktig. Gitt at man aksepterer at det ikke finnes noe fullstendig svar på disse filosofiske spørsmålene, er problemstillingen mer konkret: kan cDCD gjøres på en etisk forsvarlig måte?

Svaret på dette synes å være ja. Den norske cDCD-prosedyren tar allerede høyde for mye av kritikken som rettes mot cDCD i litteraturen. Det er vår vurdering av man med noen ytterligere og relativt enkle grep kan gjøre metoden mer etisk robust. Dette kan man få til ved å lene seg litt mer på den etablerte praksisen for å diagnostisere hjernedød i forbindelse med DBD, for eksempel ved å inkludere tilsvarende nevrologiske tester som beskrevet i de engelske retningslinjene for å stadfeste død.

Hva er egentlig hensikten med aortaokklusjonskateteret?

Aortaokklusjonskateteret hindrer sirkulasjon av både hjerte og hjerne, noe som gjør at den permanente sirkulasjonsstansen blir irreversibel. Men aortaokklusjonskateterets rolle i cDCD-prosedyren er likevel omdiskutert og synliggjør også mange av dilemmaene rundt hvordan pasienten erklæres død i cDCD-prosedyren fra OUS:

Dersom pasienten allerede er død, synes det ikke å være noen grunn til å utføre prosedyrer som hindrer sirkulasjon av hjertet og hjernen. Aortaokklusjonskateteret virker unødvendig. Dersom aortaokklusjonskateteret imidlertid anses å være nødvendig, må det være for å hindre sirkulasjon av hjertet og i siste instans hjernen. Og er sirkulasjon i hjernen noe man tilstreber å unngå, så er spørsmålet om pasienten kan sies å være død på det tidspunkt aortaokklusjonskateteret settes inn.

Aortaokklusjonskateteret hindrer gjenopprettelse av blodtilførsel til hjertet og dermed muligheten for et bankende hjerte. Isolert sett ville ikke et bankende hjerte være etisk problematisk, gitt at pasienten allerede var død, fordi døden kjennetegnes av at hjernen er totalt ødelagt, og et bankende hjerte ville ikke endre på det. Men siden den totale ødeleggelsen av hjernen i den norske dødsforskriften er uttrykt gjennom «varig hjerte- og åndedrettsstans», vil gjenopprettelse av blodtilførsel til hjertet, likevel kunne medføre juridiske utfordringer i og med at hjertestansen ikke var varig. Aortaokklusjonskateteret forhindrer dette.

Men aortaokklusjonskateteret forhindrer også gjenopprettelse av blodtilførsel til hjernen. Dette er en langt større etisk utfordring fordi det ikke bare handler om juridiske spissfindigheter. Dersom pasienten allerede er død, synes det ikke å være noen grunn

til å utføre prosedyrer som hindrer gjenopprettelse av sirkulasjon av hjernen. Aorta-okklusjonsskateteret virker unødvendig. Dersom aortaokklusjonsskateteret imidlertid anses å være nødvendig, fordi den skal hindre gjenopprettelse av sirkulasjon av hjernen, så er spørsmålet om pasienten kan sies å være død på det tidspunkt aortaokklusjonsskateteret settes inn.

Sagt med andre ord: Er aortaokklusjonsskateteret å anse som et postmortalt tiltak, så virker den unødvendig. Er den derimot å anse som et pre-mortalt tiltak, så kan ikke pasienten allerede anses som død, hvilket gjør donasjon etisk problematisk. Vi skal kort forsøke å kaste lys over disse tilsynelatende motsetningene.

Døden som biologisk prosess og begrepene «varig» og «irreversibel»

Det er enighet i denne arbeidsgruppen om at døden er en biologisk prosess som foregår over tid. Når den er fullført er hjernen totalt ødelagt, uten noen form for fysiologisk aktivitet. Veien dit starter sekunder etter at blodsirkulasjonen og oksygentilførselen stanser, og det tar flere timer før prosessen er fullført. Samtidig erkjenner alle at i en organ-donasjonskontekst er tiden en begrensende faktor. Kvaliteten på organene som skal doneres, faller raskt når blodtilførselen stopper, og det er derfor viktig at tiden uten blodtilførsel er så kort som mulig. Dette skaper en interessekonflikt.

Etter fem minutter uten puls og respirasjon er muligheten for spontan hjerteraksjon ansett som ubetydelig, og det finnes ingen rapporter om dette i litteraturen. For hjernen er det mer komplisert. Det er sannsynlig, men ikke praktisk mulig å påvise, at enkelte områder med hjerneceller fortsatt har noe elektrisk aktivitet etter fem minutter uten sirkulasjon. Samtidig er det liten tvil om at fem minutter uten oksygentilførsel påfører hjernen ytterligere alvorlig og omfattende skade.

Den gradvise biologiske destruksjonen av hjernen (og kroppen) som dødsprosessen er, er ikke direkte målbar. Det vi derimot kan måle, er en rekke kliniske parametere. I cDCD-prosessen er tiden som går fra sirkulasjonsstans (pulsløshet) en slik parameter. I arbeidsgruppen mener mange at i den konteksten vi her diskuterer, er fem minutter med sirkulasjonsstans (og åndedrettsstans) tilstrekkelig til å si at hjertet har permanent stanset. I denne konteksten, hvor hjerte-lunge redning ikke skal gjøres (HLR-), er hjertestansen altså *varig*, slik at kravet i forskriften («*Varig* hjerte- og åndedrettsstans ...») er oppfylt.

En tilsvarende *hjernestans* lar seg ikke tilsvarende måle, og vi må derfor bruke målt hjertestans som et surrogat for hjernens sirkulasjon og dermed funksjon. På samme måte som at det er mulig at det finnes noe elektrisk rest-aktivitet i hjertet etter fem minutter (men som ikke gir funksjon i form av puls), kan det være elektrisk rest-aktivitet i hjernen etter fem minutter. Det er ikke holdepunkter for at dette i denne konteksten gir cerebral rest-funksjon, og dette forsøkes utelukkes ved hjernenerveundersøkelse og observasjon av respirasjonsstans. Uavhengig av våre definisjoner og målinger vil den biologiske dødsprosessen gå sin gang på vei mot en total ødeleggelse av hjernen. Tilføring av oksygenrikt blod til hjernen etter at hjertet har stanset vil kunne reaktivere enkelte cellepopulasjoner i hjernen. Det kan imidlertid ikke re-etablere hjernefunksjon da

dette innebærer en kompleks interaksjon mellom svært mange spesialiserte nettverk av celler.

Det er altså et spenningsforhold mellom begrepet «varig» og begrepet «irreversibel». Det er ikke noe særnorsk over denne debatten - Shemie og Gardiner (2018) har eksempelvis omtalt debatten slik (100):

«The debate between defining the term irreversible as meaning “cannot be reversed under any circumstances” versus permanent where circulation “will not reverse under existing circumstances” (38;101) is generally confined to academia. Most clinicians responsible for the declaration of death appears to accept in practice the permanence standard (102). The Institute of Medicine and the ethics committee of the American College of Critical Care Medicine (41) take a similar pragmatic view to the ambiguity surrounding the term “irreversible”.»

Aortaokklusjonskateterets rolle

Når aortaokklusjonskateteret blåses opp slik at den okkluderer aorta descendens noen minutter etter at det har gått fem minutter etter at sirkulasjonen stanset, er hjernen i den biologiske dødsprosessen som er beskrevet over. Etter cDCD-prosedyren er pasienten erklært død, basert på grunnlaget en permanent eller varig sirkulasjonsstans. Varigheten eller permanensen av sirkulasjonsstansen sikres gjennom bruk av aortaokklusjonskateteret. På grunnlag av dette kan man enten velge å si at aortaokklusjonskateteret åpenbart er et postmortalt og ikke et premortalt tiltak; eller man kan si at det verken handler om et postmortalt eller premortalt tiltak, men snarere om et tiltak som sikrer at pasienten fortsetter å oppfylle diagnosekriteriene for død. På samme måte som at en beslutning om at en pasient som dør ikke skal gjenopplives, sikrer aortaokklusjonskateteret at døden for denne pasienten er varig.

Men er det da nødvendig å gjøre tiltak for at en død person skal «forbli død»? Er pasienten da egentlig død? Gitt tenkningen beskrevet over er svaret ja - pasienten er død nok til å erklæres død. I et helsevesen med høyteknologiske behandlingsmetoder er man i dag i mange tilfeller kun død dersom avansert hjerte-lungeredning og/eller ECMO avbrytes eller ikke gis. Derfor beror døden i dag både på omstendigheter innad i den enkelte pasients biologi i kombinasjon med faglige beslutninger og kontekstuelle faktorer utenfor den enkelte pasient. Om man derimot ikke aksepterer et rasjonale om en varig kontekstavhengig sirkulasjonsstans som grunnlag for dødserklæringen, vil derimot svaret være mindre klart.

Arbeidsgruppen rommer en viss uenighet i de filosofiske diskusjonene rundt hvordan man kan og bør definere død i denne situasjonen. Dette er altså striden mellom «varig» og «irreversibel» som gjør seg gjeldende. I sitt forslag til nasjonal protokoll har danskene valgt ikke å bruke aortaokklusjonskateter, men har i stedet bestemt at NRP ikke skal startes før det er gått til sammen 8 minutter etter siste pulsgivende hjerteslag. Dermed unngår de vanskelige diskusjoner som dette, eksempelvis om aortaokklusjonskateteret skal kalles et pre- eller postmortalt tiltak (eller ingen av delene). Men om den danske protokollen gir mindre etiske og filosofiske utfordringer på grunn av dette, så

hjelper det lite dersom cDCD-metoden faktisk blir bedre og mer forsvarlig ved å bruke aortaokklusjonskateteret. Det norske miljøet mener dette er tilfellet, med støtte i Shapey (2019).

Til tross for litt ulik praksis i ulike land, og til tross for litt ulike meninger innad i denne arbeidsgruppen, så må heller ikke uenigheten overdrives. Noe av utfordringene handler om å få kart og terreng til å passe sammen, som for eksempel juss og medisin. Forskriften om dødsdefinisjon sier at «... en person ... er død når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med et komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernestamme. Varig hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen.» Definisjonen rommer altså nettopp både varighetsbegrepet og irreversibilitetsbegrepet. Og siden vi har påvist at det er en spenning mellom de to begrepene, så er det heller ikke helt enkelt å enes om denne dødsdefinisjonen oppfylles i møte med cDCD-metoden. Om man mener at dødsdefinisjonen i forskriften ikke er oppfylt gjennom cDCD-prosedyren, er ikke det ensbetydende med at man mener cDCD-prosedyren i seg selv er etisk problematisk. Man kan også mene at det ville være riktigst å endre definisjonen i forskriften. I kapitlet om jus kommenteres dette ytterligere.

Oppsummerende betraktninger

Døden er absolutt og endelig, men samtidig er dødsprosessen en gradvis prosess. Hva døden egentlig er i biologisk og filosofisk forstand finnes det ikke entydige svar på. Som en konsekvens av dette er dødserklæringer relative og kontekstavhengige. Det betyr ikke at døden er relativ eller kontekstavhengig, men at hvordan vi kan påvise at noen er død avhenger av konteksten. Dette er viktig i en cDCD-setting, hvor man på grunn av hensyn til organenes kvalitet ikke kan vente for lenge med dødserklæringen. Gitt denne relative og kontekstavhengige standarden for erklæring av døden er det viktig at definisjonen vi bruker i cDCD er forsvarlig og ikke har urimelige implikasjoner.

Som en følge av denne kontekstavhengige standarden for erklæring av døden vil vi også påpeke at de potensielle donorenes underliggende diagnose er relevant for vurderingene av den etiske forsvarligheten. Begynner man å inkludere andre pasientgrupper enn de som er inkludert i cDCD-prosedyren fra OUS gir dette nye problemstillinger og fordrer nye etiske vurderinger.

Metoden er aktuell for pasienter med alvorlige hjerneskader og hvor man på selvstendig medisinsk grunnlag har bestemt at man skal avslutte livsforlengende behandling. I spørsmål om organdonasjon er dødsdefinisjonen i dag knyttet til begrepet om hjernedød slik det er beskrevet i forskriften. Vi mener at en etisk akseptabel praksis for cDCD i enda større grad kan knyttes til hjernedød-begrepet.

Fem minutter no touch synes å være tilstrekkelig både empirisk og fysiologisk for at hjernens funksjoner er opphørt. Gitt pasientenes alvorlige diagnose og intensjonen om ikke å resuscitere, mener vi at hjertestans er et akseptabelt surrogat for total ødeleggelse av hjernen. Imidlertid foreligger det ingen direkte evaluering av hjernens opphørte funksjon i cDCD-prosedyren fra OUS. En slik evaluering ville styrke metoden.

3. Samtykke, informasjon og tillit - hva endrer seg ved cDCD?

Det informerte samtykket er en etisk og juridisk påle i all medisinsk behandling og ikke minst i medisinsk forskning. Overordnet så handler et samtykke alltid om respekt og frivillighet. Men utover dette generelle innholdet, så kan man nok hevde at samtykket har ulike mål og mening avhengig av konteksten. Her skal vi se på samtykkets funksjon ved organdonasjon, og om samtykket kan løse noen av de utfordringene som enkelte kritikere hevder oppstår ved cDCD.

Den klassiske forståelsen av informert samtykke

Det informerte samtykket fikk for alvor sitt gjennombrudd i medisinsk etikk og medisinsk forskningsetikk etter grufulle eksperimenter på mennesker i konsentrasjonsleirene under andre verdenskrig. Aldri mer skulle mennesker utsettes for slikt i medisins navn, frivillighet skulle garanteres og samtykke ble normen. Samtidig skulle samtykket være *informert*. Viktigheten av et informert samtykke, kanskje særlig i medisinsk forskning, handlet om at man som forskningsdeltaker kunne bli utsatt for risiko, uten å høste gevinst. Det var avgjørende at potensielle forskningsdeltakere var godt informert om dette saksforholdet, slik at man ikke deltok i forskning på falske premisser. Det informerte samtykket forhindret at forskningsdeltakere kunne anses som rene midler for kunnskapsgenerering, ettersom de selv hadde tatt stilling til og hadde full kontroll (autonomi) over sin egen deltakelse.

Det informerte samtykket i klinisk behandling har vært viktig for å kjenne til pasientens preferanser når det gjelder behandlingsvalg. Også her står det noe vesentlig på spill, og noe man må ta stilling til. Et typisk spørsmål i dag er om en pasient i livets slutfase skal gå for ytterligere livsforlengende behandling eller om man vil sette livskvalitet over livslengde og gå for god palliasjon. Dersom pasienten ikke er kontaktbar eller samtykkekompetent, vil pårørende bringes inn i avgjørelsen. Hensikten med å bringe pårørende inn, er muligheten for at de kan kaste lys over pasientens behandlingsønske, hans verdier og livsinnstilling. Pasientens vilje og ønske kan altså bli forsøkt respektert gjennom pårørende som kjenner pasienten godt og setter ord på dette. I donasjonssammenheng spiller det i de fleste land en rolle, ikke bare hva pårørende mener den avdøde har ment, men også hva de selv mener. "Den gode død" eies delvis av pårørende. Dermed kan det være relevant å bruke begrepet *familieautonomi* (103) i tillegg til individuell autonomi (pasientautonomi). Som Thomas Mann visstnok skal ha sagt – et menneskes død er mer de gjenlevendes problem enn hans eget.

Et samtykke kan være informert eller uinformert. Det kan være spesifikt eller bredt. Det kan være uttrykkelig eller antatt, aktivt eller passivt. Generelt gjelder det at det aktive og uttrykkelige, spesifikke og informerte samtykket har større vekt enn mer passive og antatte former. Spesifikke, godt informerte og veloverveide samtykker, kan altså rettferdiggjøre mer risikofylte eller kontroversielle intervensjoner. Disse sammenhengene har stor betydning for debatten om samtykke ved organdonasjon.

Samtykke til donasjon i dag - hvorfor?

Om man følger logikken ovenfor, så kan et samtykke spille en avgjørende rolle i et vanskelig behandlingsvalg eller ved deltakelse i risikofylt forskning. Organdonasjon etter ens død, synes i utgangspunktet ikke å handle om noen av delene. Overholdes «Dead Donor Rule», så er man for lengst død ved donasjon, og risiko og behandlingsvalg blir irrelevant. Hvorfor er det da viktig med et informert samtykke for organdonasjon etter ens død?

I NOU2011:21 «Når døden tjener livet» (88), er «samtykke» nevnt 691 ganger. Det kan ikke tolkes annerledes enn at man har ment at dette er et viktig ord og et viktig tema. Utvalget begrunnet behovet for samtykke i at «... eiendomsretten til kroppen og dens enkelte bestanddeler ligger hos avdøde selv» (2.2.2). Senere utdypes dette premisset på denne måten:

«...Vern mot integritetskrenkelser beholdes til en viss grad også etter at man er død, uavhengig av hva avdøde selv har sagt. (...) Selv om avdødes ønsker ikke er regulert i lov, vil den alminnelige rettsoppfatning sannsynligvis være at avdødes ønsker skal respekteres. I hvert fall i den grad det gjelder beslutninger som omhandler avdøde selv. (...) Det er derfor mye som taler for at avdødes legeme og avdødes ønsker skal respekteres når de er avgitt mens man var i live og fortsatt hadde sin rettslige handleevne i behold. Dette tilsier at organdonasjon fra avdød kan foretas når samtykke til donasjon er gitt da avdøde levde. En lovregel som tillater uttak i strid med avdødes uttrykkelige beslutning/ønske, vil være en svært kontroversiell bestemmelse».

Utvalget sier med andre ord at vi tilskriver døde mennesker et visst integritetsvern. Den alminnelige rettsoppfatning tilsier at ønsker som ble fremsatt før ens død, skal respekteres også etter ens død. Å handle i strid med fremsatte ønsker før ens død, kan anses som et integritetsbrudd. Utvalget er også flere steder opptatt av at det kan eksistere ulike legitime kulturelle og filosofiske oppfatninger om døden og det å forbli en intakt kropp etter at man er død. Vi vet fra andre vestlige land, deriblant USA, at donasjonsraten er lavere i innvandrerbefolkningen samt i enkelte religiøse og kulturelle minoriteter (88).

Antatt samtykke til donasjon

I dag er samtykke den allmenne regelen i så å si alle land som driver med organdonasjon. Men hva man legger i samtykket er høyst ulike ting. I Norge kan man mens man er i live uttrykkelig samtykke til organdonasjon etter sin død, gjennom f.eks. å få registrert sitt ønske elektronisk på helsenorge.no som deretter lagrer det i kjernejournalen. Samtykket er i dette tilfellet uttrykkelig, men ikke nødvendigvis informert. Informasjon om organdonasjon finnes på organdonasjon.no, men det er fullt mulig å samtykke uten å oppsøke slik informasjon.

Forut for den norske transplantasjonsloven fra 2015 ble det *antatte samtykket* diskutert inngående. Utvalget som hadde utredet organtransplantasjon ønsket å videreføre regelen om antatt samtykke ved organdonasjon fra døde, og hevdet sitt standpunkt var «... et resultat av avveiningen mellom avdødes vilje (manglende motstand), og potensielle

mottakeres og samfunnets interesser. Et presumert samtykke bygger på undersøkelser som viser at et stort flertall i befolkningen er positive til organdonasjon.» Utvalget mente altså at vi kan anta at folk i sin alminnelighet er positive til organdonasjon etter sin død, fordi studier i befolkningen tyder på det. Men de la også til en selvstendig begrunnelse som kan forklare hvorfor folk er positive: «Den avdøde kan ikke selv nyttiggjøre seg sine organer, og donasjon vil følgelig ikke ha noen følbare konsekvenser for avdøde. Ved siden av dette må det påpekes at en donasjon vil gi livreddende behandling til flere».

Den store nytten og det manglende skadepotensialet, gjør det rimelig og rasjonelt å anta at folk flest i utgangspunktet er positive til at ens organer kan benyttes av andre etter ens død. Man har selv ingen bruk for dem, og de kan benyttes til å forlenge andre menneskers liv. Hvis pårørende derimot kan gi informasjon som tyder på at den avdøde ville ha motsatt seg organdonasjon mens han var i live, skal organdonasjon ikke gjennomføres.

Kun et mindretall av de som blir donorer etter sin død har gitt et uttrykkelig samtykke til at de vil donere. De aller fleste har *ikke* gitt tilkjenne sin mening. Pårørendes rolle er da bare å si fra om de har registrert noen motforestillinger fra den avdøde. Et antatt samtykke regnes vanligvis ikke som godt nok i medisinsk forskningsetikk. Når det kan anses som godt nok for organdonasjon, indikerer det at vi må anse spørsmålet om organdonasjon som nokså ukomplisert og ukontroversielt. Så ukontroversielt mener vi som kultur at organdonasjon er at vi har ingen motforestillinger mot å kjøre kampanjer for at folk skal registrere seg som donor. Det ville ikke ha vært ansett som etisk forsvarlig for å verve forskningsdeltakere i medisinsk og helsefaglig forskning.

Problemet for den samtykke-modellen vi har etablert oppstår når cDCD fremstår som kontroversielt. Å samtykke til etisk ukontroversielle spørsmål er noe annet enn å samtykke til kontroversielle spørsmål. I et kontroversielt spørsmål vil det kunne finnes gode, rasjonelle grunner for og mot som må veies opp mot hverandre. Samtykket må da ikke bare være uttrykkelig, men også informert og spesifikt. Det har en rekke kritikere vært opptatt av og forsøkt å ny-definere samtykkets rolle ved cDCD.

Spesifikt samtykke til cDCD?

Som beskrevet tidligere, så er det mulig å hevde at et samtykke til donasjon, kan fortolkes dit hen at den avdøde har et ønske om at ens organer skal kunne benyttes av andre. Av det kan det følge at (selv risikofylte) premortale, organbevarende tiltak, kan rettferdiggjøres *av hensyn til den døende*, fordi de oppfyller hans ønske om å få bli donor (77).

Dette er en utbredt argumentasjon i litteraturen, men den møter samtidig kritikk. Kun et mindretall av de som blir donorer har selv aktivt samtykket til dette før sin død. Og trolig ingen av disse har blitt informert om hva cDCD innebærer i livets slutfase. De færreste har altså aktivt samtykket, og ingen samtykker er informerte eller spesifikke. I de fleste tilfeller er det pårørende som samtykker til donasjon eller, som i Norge, bekrefter at den døende ikke ville hatt motforestillinger mot donasjon. Men er da pårørende informert om hva cDCD «egentlig» innebærer slik at de kan svare ut den døendes vilje?

En rekke kritikere av cDCD har vært opptatt av dette. Bernat og Robbins (72) hevder at « *..there is evidence that surrogate consent for cDCDD currently is inadequate because surveyed surrogates lack an understanding of the process of dying and the impact of donation* ». Bernat og Robbins poeng er altså at cDCD inneholder kontroversielle elementer som må gjøres rede for dersom man skal kunne snakke om samtykke enten fra donor eller via pårørendes aktive eller passive tilslutning: *“it is incumbent on physicians following cDCDD protocols to fully explain to surrogates what, if any, premortem and postmortem interventions are planned and to seek surrogates’ informed consent»* (72).

Overby og medarbeidere (104) tar til orde for et spesifikt samtykke fra donoren selv eller pårørende, og hevder at « *..all national and professional recommending bodies concur on this point* ». Overby og medarbeidere skriver opp mot en amerikansk virkelighet.

Dalle Ave og Shaw deler de samme tankene om at et eksplisitt samtykke må innhentes, om ikke fra pasienten selv, så i alle fall fra pårørende (73). Det er tre faktorer som ifølge forfatterne må adresseres, og som krever et spesifikt samtykke. For det første, hevder de, må pasient og/eller pårørende bli informert om at det foreligger en interessekonflikt når organdonasjon hviler på en beslutning om avslutning av livsforlengende behandling. De bør i den sammenheng informeres også om hvordan cDCD-programmet håndterer den risikoen, ved for eksempel at transplantasjonspersonell ikke er involvert i avslutningsbeslutningen. For det andre, mener Dalle Ave og Shaw at pasient og/eller pårørende må informeres om hvordan cDCD eventuelt medfører avvik fra standardbehandling for den døende slik at de kan vurdere om dette er til pasientens beste. Og sist, men ikke minst hevder de at « *any premortem procedures proven to improve transplant outcomes require a specific informed consent because they are carried out on a living patient for the benefit of future graft function* » (73).

Gardiner og Sparrow har problematisert at pårørende får anledning til å samtykke til premortale tiltak på vegne av den døende. Slike inngrep, mener de, ville kreve et spesifikt samtykke fra hovedpersonen selv: « *Allowing surrogates to consent to treatments that have no medical benefit for the patient would involve a significant shift in the role of such decision makers, which should be (very) ethically controversial. A possible exception would be where the patient has previously expressed strong views about his or her willingness to undergo particular medical procedures. However, the mere fact of registration with the ODR is insufficient evidence of the existence of such views* » (105).

Noen kritikere går ett steg lenger. Rodriguez-Arias og medarbeidere (2011) hevder at det informerte samtykket må få en langt mer fremtredende plass enn det har i dag (98). Årsaken er at de mener cDCD, såvel som DBD, under dekke av «The Dead Donor Rule», tilslører mer enn det avklarer omkring døden og hva det vil si å være død: « *...To pretend that permanent loss of circulatory or brain function really equates to human death grants medical science a power that it does not deserve, disguises moral judgments by pseudo-objective claims, and palms the very normative nature of the question: Under which conditions would it be morally acceptable to procure vital organs from dying patients?* » For-

fatternes poeng er ikke at organdonasjon, verken i form av DBD eller cDCD, er uakseptabelt eller uetisk. Poenget er snarere at folk må gjøres oppmerksom på alle faktiske forhold rundt slik donasjon, slik at de med åpne øyne kan samtykke til dette. Det er utelukkende et samtykke som kan gjøre praksisen etisk forsvarlig: *«We believe that justifying the procurement of vital organs from severely injured patients on an explicit moral basis, instead of supporting it on the pseudo-objective claim that “they are really dead,” is an honest way to acknowledge the unavoidable uncertainty of the vital status of so-called “brain-dead” and “circulatory-dead” donors. (...) Informed consent is important because respect for autonomy is generally considered to be the only moral basis that can justify exceptions to the principle of nonmaleficence».*

Dette innebærer å tillegge samtykket en helt annen rolle og vekt, enn hva som er tilfelle i dagens praksiser rundt både DBD og cDCD. Det løser noen utfordringer, men det skaper også nye.

Muligheter og farer med å øke samtykkets betydning

Som vist så mener en rekke kritikere av cDCD at et endret og betydelig forsterket informert samtykke, kan løse noen av de utfordringene de mener hefter ved cDCD. Et uttrykkelig, informert samtykke fra pasienten selv er gullstandarden i mange sammenhenger, og etiske betenkeligheter kan oppheves ved at pasient og pårørende samtykker på et godt informert grunnlag. Videre kan nye pasientgrupper bli aktuelle for donasjon, eksempelvis ALS-pasienter som ønsker å avslutte livsforlengende behandling. Alvorlige hodeskader behøver slett ikke være en forutsetning for donasjon etter død, dersom en kompetent ALS-pasient kan samtykke. Den etiske kraften i samtykket fra en slik pasient, vil være langt sterkere enn det antatte samtykket og tilslutningen fra pårørende som vi i dag opererer med i organdonasjon.

En sterk vektlegging av autonomi og det informerte samtykket løser noen problemer, men har samtidig en pris. Å samtykke seg ut av problemet med «Dead Donor Rule», risikerer å sette tilliten til organdonasjon på spill, og det forutsetter en omlegging av hele samtykkesituasjonen. Som Woien (106) sier det: *«While eliminating the DDR may be ethically acceptable, under certain conditions, this solution would require major legal changes, and it may erode public trust in the organ donation process».* Jo mer et informert samtykke skal bære, desto mer problematisk kan det også være. Tunge og kompliserte valg overlates til den enkelte. Den enkelte må være opplest og informert om alle sider av en sak. Man vet fra studier av forskningsdeltakere at informerte samtykker sjeldent er veldig informert, og at folk flest har en tendens til *ut fra tillit* å anta at det man blir spurt om er uproblematisk («ellers ville man ikke ha blitt spurt»). Dette anses tidvis som et problem, men kan kanskje forsvares all den tid regionale forskningsetiske komiteer (REK) nøye gjennomgår forsvarligheten i prosjektene på forhånd og risikoen uansett er minimal. Dersom samtykket skal bære en kontroversiell organ-donasjonspraksis, blir imidlertid lite informerte borgere et stort problem.

En logisk konsekvens av en ensidig vektlegging av samtykket, er også at organdonasjon som eutanasi kan forsvares. Truog og Robinson (107) og Wilkinson og Savulescu (103)

har utdypet dette temaet. Selvsagt behøver man ikke havne der fordi man vekter autonomien høyt, like lite som vektlegging av pasientautonomi i den norske helsetjenesten tvinger oss til å akseptere eutanasi. Men logisk henger det på greip at land som allerede tillater eutanasi, vurderer egne protokoller for organtransplantasjon-eutanasi hvor organdonasjonen utelukkende henter etisk legitimitet fra autonomiprinsippet. En ensidig vektlegging av autonomiprinsippet, risikerer å komme i konflikt med mange av våre andre etiske intuisjoner, slik Sparrow (79) her hentyder til: *«Even if the living were willing to consent to be treated as though they were dead, there is sufficient content to the latter characterization to call into question the ethics of doing so»*.

Går man til det skritt å si at organdonasjon, enten i form av cDCD eller DBD, er akseptabelt

- *fordi pasienten eksplisitt har gitt et informert samtykke*
- *selv om det egentlig ikke overholder «Dead Donor Rule», og*
- *selv om det innebærer premortale tiltak som er skadelig for pasienten,*

så vil det endre den etiske innrammingen av organdonasjon fundamentalt. Jo mer samtykket kjøres frem som det (eneste) som gjør organdonasjon etisk forsvarlig, desto mindre grunnlag vil det være for å anta at folk flest i utgangspunktet er positive. Det vil også medføre at presumpsjonen i norsk lovverk, vil være problematisk å opprettholde.

Av dette kan man slutte at det er særdeles viktig at man ikke for tidlig oppgir forsvaret for «Dead Donor Rule» ved cDCD (og ved DBD for den saks skyld) ved å tro at man kan samtykke seg ut av problemet. Det er også viktig å grundig vurdere om premortale, organbevarende tiltak som introduseres ved cDCD, kan forsvares som «trivielle», nettopp for å unngå at samtykket skal bære kontroversiell behandling av den døende pasienten. Folk flest har tillit til at spørsmålet om organdonasjon er et «ukontroversielt» spørsmål, i den forstand at man er død på det tidspunkt organene blir transplantert, og at beslutningen sånn sett ikke berører ens liv i det hele tatt annet enn på et emosjonelt plan mens man ennå er i live. En endring av denne grunnforståelsen, endrer på mange måter alt.

Hvordan informere åpent og ærlig om cDCD?

Mens «samtykke» var nevnt 691 ganger i NOU2011:21 (88): «Når døden tjener livet», er «informasjon» bare nevnt 168 ganger. Det bekrefter inntrykket av at diskusjonen ikke har handlet om hva eller hvordan man informerer om omdiskuterte sider ved organdonasjon. Snarere har fokuset vært på om vi kan anta eller ikke anta at alle mennesker er «for» organdonasjon etter sin død. Danskenes Etiske råd siteres i den norske utredningen hvor de sier at «en ordning med presumert samtykke er etisk riktig fordi det gir signal om at det å bli organdonor bør være normen i samfunnet» (88). Sitatet bekrefter en forståelse av organdonasjon som et etisk «lett» valg, endog som det eneste riktige valget, og derfor er det heller ikke avgjørende å ha detaljert informasjon om hvordan organdonasjon egentlig foregår for å kunne ta dette valget.

I den norske transplantasjonsloven fra 2015, fikk man imidlertid en egen lovparagraf som regulerer informasjon. Her sies det at «Næraste pårørende skal få tilpassa informasjon om hva donasjonen inneber (3).» Informasjonsplikten har kommet inn fordi pårørende må være informert om hva organdonasjon innebærer dersom de skal kunne bidra til å avklare donors mulige motstand mot donasjon:

«Det er imidlertid klart at presumert samtykke må kombineres med en plikt for helsepersonell til å avklare donors mulige motstand mot donasjon. Dette må helsepersonell drøfte med donors pårørende. Det er derfor nødvendig at pårørende får informasjon så tidlig som mulig, og at de får tid nok til at de kan vurdere om avdøde ville hatt motforestillinger til donasjonen (88).»

I en informasjonsprosess opp mot pårørende vil hele forløpet fra tilbaketrekning til donasjon, og eventuelt også til syning etter donasjon, være naturlig å ta opp. I de kanadiske retningslinjene for pediatrik cDCD fra 2017 (pcDCD), er det foreslått omfattende krav til hva informasjonen til pårørende skal innbefatte. Mye av dette er nokså selv-sagte ting som vil inngå i enhver protokoll på feltet. Av relevans for de mer omdiskuterte temaene, er det to ting som er verdt å hente ut fra retningslinjene. Det ene er at kanadierne mener samtaler med pårørende « *...should include the opportunity to discuss beliefs and values around all aspects of pcDCD, including death and death determination* (108)». Det andre er at de setter nokså strenge krav til informasjon om og samtykke til premortale tiltak: «*Tests and interventions prior to death (antemortem interventions) to facilitate donation in pcDCD require specific and informed consent from the surrogate decision makers for each intervention*».

Den samme anbefalingen finnes i de generelle kanadiske retningslinjene for cDCD fra 2010: «*Before death (..), and as it applies to controlled cDCD, the care of the patient is under the direction of the patient care team. Interventions to facilitate donation require the specific and informed consent of the patient or family for each intervention. Their purpose should be understood in terms of how they might improve successful donation after death. These interventions should not be intended to hasten death or otherwise harm the patient and should pose no more than minimal risk* (109)».

Danskene er inne på noe av det samme i sine nasjonale retningslinjer, men litt vagere uttrykt: «*Arbejdsgruppen mener, at (..) et samtykke til organdonation også må omfatte de tiltag, som muliggjør at organdonation kan gennemføres* (36).»

Hvorfor pårørende skal informeres og samtykke spesifikt til premortale tiltak, gir de kanadiske pediatrike retningslinjene svar på her: «*Antemortem interventions should be recognized as providing nonmedical benefit to the patient who is a potential donor by allowing realization of interest and intent to donate despite the fact that these interventions provide no medical benefit to the patient who is a potential donor. This justifies surrogate decision maker's authority to consent to interventions that pose no increased risk beyond routine intensive care practices despite no medical benefit to the patient who is a potential donor*» (110).

De kanadiske informasjonskravene er interessante: På en og samme tid avdramatiserer de premortale tiltak og stiller krav til dem at de ikke påfører pasienten risiko utover standard avslutningsbehandling. Samtidig klargjør de at det handler om tiltak som ikke gjøres av hensyn til pasienten, men at de har til hensikt å sikre at donasjonen blir vellykket. Kan de kanadiske retningslinjene overføres til en norsk kontekst?

Kan man kreve et spesifikt samtykke til cDCD i Norge?

Informasjonsmessig er det ingenting i veien for at de kanadiske anbefalingene adopteres i en norsk kontekst. Langt på vei var også dette tilfelle i prøveprosjektet om cDCD, gjennom den skriftlige og muntlige informasjonen til pårørende som forelå (4). Like fullt er det et juridisk problem. De kanadiske retningslinjene anbefaler et spesifikt samtykke fra pårørende. I Norge er organdonasjon regulert gjennom lov, og presumert samtykke er regelen. Pårørende blir ikke bedt om å gi et spesifikt samtykke. Pårørende skal i stedet uttale seg om noe tyder på at pasienten ville ha motsatt seg donasjon. De har også mulighet til å si nei til donasjon selv om de ikke tror at pasienten ville ha motsatt seg dette. For folk flest kan det fortone seg som at loven faktisk krever samtykke fra pårørende til donasjon. Men ingenting av dette handler juridisk sett om et spesifikt samtykke fra pårørende. Dersom det skulle være et krav, trengs det en endring av den norske transplantasjonsloven. Noen vil kanskje mene at slike nyanser er mest av akademisk interesse, men et viktig poeng er at det presumerte samtykket uttrykker at donasjon er normen. Hadde man krevd et uttrykkelig og spesifikt samtykke enten fra pårørende eller donor, så er ikke dette forenlig med en norm om at alle i utgangspunktet vil donere.

Etisk sett, er imidlertid forskjellen på disse to situasjonene små. Et spesifikt samtykke fra pårørende innebærer at pårørende er grundig informert, og at de aksepterer intervensjonene. Samtykket kan tolkes både å ivareta pasientens interesser og pårørendes interesser - individuell autonomi og familieautonomi. Også i den norske modellen gir loven en informasjonsplikt til pårørende. Det virker rimelig å tolke denne informasjonsplikten til å kunne omfatte de samme momentene som de kanadiske retningslinjene tar opp. Slik sett vil man som pårørende kunne sitte med den samme informasjonen ved cDCD i Norge som i Canada. Den eneste forskjellen er at mens kanadiske pårørende kan bruke denne informasjonen til eventuelt å skrive under på et samtykkeskjema (eller ei), så kan norske pårørende bruke informasjonen til eventuelt å mene at pasienten ikke ville ha motsatt seg donasjon (eller ei), eller de kan mene at de ikke ønsker at donasjon skal gjennomføres utfra egne motforestillinger.

Poenget er altså at et krav om spesifikt samtykke fra pårørende, i etisk innhold ikke nødvendigvis avviker så mye fra et system med presumert samtykke i kombinasjon med pårørendes vetorett både på pasientens og egne vegne. Forutsetningen for at man kan hevde at disse to tingene etisk sett er nokså like, er at pårørende i begge situasjoner får fullstendig og god informasjon om alle aspekter ved cDCD. Det er informasjonen som er vesentlig, og ikke nødvendigvis samtykkekravet, selv om samtykkekravet kanskje noe tydeligere retter oppmerksomheten mot det som står på spill. Dette tilsier at det innenfor eksisterende regulering i Norge, bør være mulig å sikre de samme etiske

hensyn som i Canada hvor fokuset ligger på ærlig, åpen og tillitsskapende informasjon som grunnlag for donasjonsbeslutninger.

Ærlig, åpen og tillitsskapende informasjon bør også i større grad enn i dag rettes mot folk flest som potensielle organdonorer. Shaw (111) har påpekt at det er en bemerkelsesverdig *vaghet* som preger denne praksisen: «*Around half a million people register as organ donors every year in the UK. The majority of them do so via the driving licence application process: while completing the form, applicants are asked to tick a box if they would like to donate their organs after death. (...) That is all that is required. (...) In terms of the normal criteria for consent, these consent procedures leave capacity and voluntariness open to question, but more importantly they clearly fail in terms of providing information to those who are consenting*». I Norge kan man nå samtykke direkte i egen kjernejournal som ligger på nett. Men heller ikke her er samtykket koplet til informasjon. Man samtykker til noe man vet lite eller ingenting om. God og lett tilgjengelig informasjon om DCD og DBD vil kunne styrke samtykkene som avlegges, øke kunnskapsnivået i befolkningen og bidra til åpenhet og tillit.

Oppsummerende betraktninger

For flere av kritikerne av cDCD vil spesifikke og uttrykkelige samtykker løse mange av de utfordringene de selv ser med metoden. Noen hevder at bare spesifikke samtykker fra hovedpersonen er godt nok. Andre nøyer seg med å kreve et spesifikt samtykke fra pårørende. Det siste kan imidlertid fortone seg som et paradoks: Dersom kravet om spesifikt samtykke oppstår fordi man mener «Dead Donor Rule» ikke fullt ut respekteres, og/eller at premortale tiltak er problematisk pasientbehandling, så synes det logisk og etisk kun å være et spesifikt forhåndssamtykke fra donoren selv som er akseptabelt.

En innføring av spesifikke samtykker for cDCD i Norge, ville endre den generelle forståelsen av organdonasjon i samfunnet, fra å være noe uproblematisk til å bli noe kontroversielt. Til grunn for en slik endret forståelse ligger det som en antakelse at cDCD bryter med «Dead Donor Rule» og at premortale tiltak betyr å behandle donor som et rent middel. Bare et spesifikt samtykke fra donor kan da gjøre praksisen etisk forsvarlig.

Som vi har forsøkt å vise i denne etikkvurderingen, er det imidlertid gode grunner som taler mot å akseptere disse forutsetningene. Vi har vist ulike typer argumenter som taler for at cDCD, under gitte forutsetninger, ikke bryter med «Dead Donor Rule». Vi har videre vist at premortale tiltak av visse slag, kan hevdes å være så begrenset at det er urimelig å hevde at det strider mot god pasientbehandling eller at de er vesensforskjellig fra praksisen rundt DBD. Om man lar seg overbevise av disse argumentene, så følger det heller ikke at den etablerte samtykkepraksisen må endres.

Når det er sagt, er det likevel et faktum at det har vært uenighet og diskusjon om cDCD innad i fagmiljøene både i Norge og en rekke land. Det har denne etikkvurderingen belyst over mange sider. Hvordan man informerer befolkningen om en faglig kontrovers, samtidig som man skal unngå unødvendig uro og mistillit, er nærmest en etisk utfordring i seg selv. Åpenhet er et uomtvistelig ideal i vårt samfunn, og det er avgjørende for tilliten til organdonasjon at ikke informasjon oppleves som skjult. Dette er noe man må

ta høyde for i utformingen av muntlig og skriftlig informasjon til pårørende. Det er også noe man må ta høyde for i befolkningsstrategier for å verve nye organdonorer. Tillit er og må være bærebjelken i organdonasjonspraksisen. Da er åpenhet, i det lange løp, bedre medisin enn vaghet. Samtidig må folk flest få slippe å lese hundrevis av sider med faglitteratur for selv å finne ut av om organdonasjon er trygt, godt og riktig. Det er derfor avgjørende at fagmiljøene kan enes om detaljer i cDCD-prosedyren som gir trygghet for at «Dead Donor Rule» er overholdt.

En slik enighet er også viktig for at fagmiljøene skal beholde tiltroen til organdonasjonspraksisen. Dersom de som står i disse beslutningene til daglig ikke føler at det de gjør er riktig, kan oppslutningen om organdonasjon svekkes også blant helsearbeiderne. En grundig prosess som belyser vanskelige avgjørelser, berettiget tvil, og også etiske og filosofiske spørsmål som kanskje ikke har absolutte svar, er viktig. Vi håper at denne etikkoppsummeringen har bidratt til dette.

Diskusjon

Hovedfunn effekt og sikkerhet

I våre inkluderte studier fant vi ikke dokumentasjon for at organkvalitet og graftoverlevelse for nyre og lever er forskjellig ved cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon sammenliknet med DBD, men vi kan heller ikke utelukke at den ene metoden er bedre enn den andre. For lever var imidlertid svært få resipienter undersøkt (n = 11). Flere systematiske oversikter har gjort tilsvarende sammenlikninger, men har inkludert andre pasientgrupper og andre metoder for DCD i tillegg. De vil derfor kunne ha noen negative effekter som ikke vil være gjeldende for cDCD-prosedyren i denne metodevurderingen. I den systematiske oversikten til Shapey og medarbeidere (112) var det inkludert Maastricht kategori II og IV pasienter. Tang og medarbeidere hadde inkludert Maastricht III og IV donorer (113), med totalt 838 cDCD- og 5469 DBD-donorer. Konklusjonene deres er at det ikke er noen sikker forskjell i resipient- eller graftoverlevelse, mens cDCD har høyere forekomst av primær «non-function» og gallegangskomplikasjoner. Funnene er således i tråd med det som beskrives i denne metodevurderingen. I andre systematiske oversikter (114;115), blant annet oversikten til Shahrestani 2017 (114), var det benyttet ulike metoder ved DCD i intervensjonsgruppen som ECMO ex situ og rapid recovery, og en sammenlikning av resultater blir derfor vanskelig.

For organkvalitet av lever etter cDCD og normoterm regional perfusjon sammenliknet med cDCD og rapid recovery fant vi indikasjoner på færre komplikasjoner ved bruk av normoterm regional perfusjon enn ved bruk av rapid recovery både i form av færre gallegangskomplikasjoner, færre tap av graftet og bedre graftoverlevelse. I Hagness 2019 rapporteres det at insidensen av iskemisk cholangiopati er høy ved cDCD, og årsaken er stort sett lang varm iskemitid. Normoterm regional perfusjon reduserer negativ påvirkning av lang varm iskemitid. Risikofaktorer for komplikasjoner ved levertransplantasjoner ved cDCD inkluderer, i tillegg til lang varm iskemitid, også høy donoralder (116), spesielt ved rapid recovery.

Våre resultater indikerer at ved bruk av cDCD med normoterm regional perfusjon er det mulig å øke antall organer frigitt for donasjon (transplantasjon). De fleste studiene hadde undersøkt nyre- og levertransplantasjoner, men også lungetransplantasjoner var mulig å gjøre med samtidig bruk av normoterm regional perfusjon. Transplantasjon av bukspyttkjertel var sparsomt undersøkt, og hjertetransplantasjoner var ikke et utfallsmål i denne metodevurderingen. Det blir imidlertid påpekt at dette er mulig å gjøre med dagens metodikk.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vi vurderte tilliten til resultatene til å være liten eller svært liten hovedsakelig fordi de inkluderte studiene stort sett var retrospektive studier der mye av datagrunnlaget var hentet fra registre. I tillegg var få pasienter inkludert. Ved en eventuell innføring av cDCD med bruk av normoterm regional perfusjon vil denne metoden ikke erstatte dagens metode, men komme som et supplement. Det betyr at man vil kunne inkludere en pasientgruppe i tillegg til de som i dag kan være relevante for DBD, og dermed utvide poolen for organer til transplantasjon. Effektestimatene fra våre inkluderte studier indikerer, riktig nok på svakt grunnlag, at organkvaliteten ved cDCD med normoterm regional perfusjon ikke er forskjellig fra DBD for flere utfallsmål og muligens bedre enn organkvaliteten ved cDCD med rapid recovery.

Mulige svakheter og skjevheter i oppsummeringsprosessen

Vi har søkt spesifikt etter cDCD med normoterm regional perfusjon. Ved lungetransplantasjon trenger man ikke normoterm regional perfusjon av bukorganer. Vi kan derfor ha mistet studier der lunger transplanteres, men at det ikke nevnes normoterm regional perfusjon (av bukorganer) i artikkelen.

Mulige begrensninger ved metodevurderingen

En rekke sentrale spørsmål i denne metodevurderingen går ut over problemstillinger knyttet til effekt og sikkerhet som tradisjonelt vurderes i en systematisk oversikt. Dette gjelder spørsmålene knyttet til avslutning av livsforlengende behandling, dødsriterier og dødsdiagnose. Disse spørsmålene er søkt belyst og diskutert i den etiske analysen og den juridisk vurderingen samt på bakgrunn av de medisinske begrunnelsene som inngår i metodevurderingen.

Dødsriteriene og dødsdiagnose – medisin, jus og etikk

Avslutning av livsforlengende behandling

Det er medisinsk og etisk uforståelig å fortsette en behandling som er nytteløs. I følge norsk lov og internasjonale regler skal beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling være uavhengig og adskilt fra beslutning om organdonasjon eller ikke. I den etiske analysen kommer det frem at når cDCD forutsetter en beslutning om at livsforlengende behandling skal opphøre, representerer ikke denne beslutningen i seg selv en etisk utfordring, så lenge beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling ene og alene er tatt med tanke på pasientens beste. Utfordringen er at man ikke kan gi noen garanti for at tilbaketrekning aldri er motivert ut fra, eller påvirket av, utsikter til donasjon. Slike etiske utfordringer og interessekonflikter er ofte ikke til å unngå, og finnes i en rekke situasjoner i helsevesenet. Ved cDCD kreves det en høy etisk bevissthet rundt disse mulige interessekonfliktene, og høyere enn i de tilfellene ved DBD der pasienten dør før man vurderer å avslutte livsforlengende behandling. Ved DBD vil man likevel i mange tilfeller beslutte å avslutte nevrointensiv behandling slik at hjernedød etter hvert oppstår (forutsetning for DBD). DBD og cDCD er altså ikke vesensforskjellig på dette punktet, selv om problemstillingen er enda mer sentral for cDCD.

For å kvalitetssikre korrekt medisinsk vurdering ved cDCD, og dermed også til en viss grad å kunne imøtegå de mulige etiske utfordringene og usikkerheten ved cDCD, har flere land utarbeidet retningslinjer for bestemmelse og grunnlag for avslutning av livsforlengende behandling.

Ifølge cDCD-prosedyren ved OUS (2), er det behandlende leger som, i samråd med tverrfaglig team, beslutter at livsforlengende behandling skal trekkes tilbake. Pasienten skal ifølge retningslinjene ha fått all den diagnostikk og behandling som er forsvarlig, og to leger skal journalføre grunnlaget for tilbaketrekkingen. De norske kriteriene er i samsvar med svenske og de foreslåtte danske kriteriene. I Storbritannia skal to leger bestemme og journalføre grunnlaget for tilbaketrekning. Det kreves i tillegg at legene skal ha minimum fem års erfaring og at en av dem er overlege. I Frankrike skal behandlingsteamet ta avgjørelsen, og den må støttes av en ekstern konsulent og av best mulig bildediagnostikk. Ett forslag fra arbeidsgruppene at begge legene som journalfører grunnlaget for avslutning av livsforlengende behandling i Norge er overleger. Se også avsnittet «Innspill fra ekspertene i arbeidsgruppen...».

Stadfesting av død

I følge den juridiske gjennomgangen er det ingen hindringer i norsk lov til å gjennomføre cDCD. Formuleringen i § 10, 3. ledd sier: «**Dersom** døden blir stadfesta ved irreversibelt opphør av hjernefunksjonane,». Uthevet «Dersom» forutsetter at død kan stadfestes på flere måter og tillater dermed stadfesting av død både ved hjernedød og ved opphør av sirkulasjon og åndedrett. Videre spesifisert i forskriften: «§ 2. *Stadfesting av døden*: En person er død når det foreligger sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen med et komplett og irreversibelt opphør av alle funksjoner i storehjerne, lillehjerne og hjernestamme. **Varig** hjerte- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen.».

Konklusjonen fra den juridiske gjennomgangen blir at betydningen av «varig» ikke kan løses i lovverket, men at spørsmålet må løses i fagmiljøet.

Invasiv måling av puls og blodtrykk ansees å være en pålitelig metode for å stadfeste opphør av global sirkulasjon og pulsløshet. I flere land benytter man ytterligere tester for å bekrefte at pulsløshet er oppnådd i tillegg til utvalgte nevrologiske tester for bekrefte opphør av funksjon i ulike deler av hjernen.

Flere i arbeidsgruppen foreslår at ekkokardiografi kan være en relevant tilleggsmetode for å kvalitetssikre at pulsløshet er oppnådd. I tillegg mener de at de nevrologiske testene som utføres i Storbritannia og som er foreslått i Danmark ved stadfesting av død bør inkluderes i prosedyren for cDCD i Norge.

Hvorvidt fem minutters pulsløshet er lenge nok til at pulsløshet og åndedrettsstans er varig, og således sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen, er imidlertid et tema som diskuteres. I de fleste land som har innført cDCD ansees fem minutters pulsløshet som tilstrekkelig, selv om tilstanden ikke nødvendigvis kan defineres som irreversibel for alle deler av hjernen. I henhold til de engelske retningslinjene er «permanent» «godt

nok» så lenge det er besluttet at hjerte-lungeredning ikke skal gjøres i pasientgrupper som er relevante for cDCD (39). En gjennomgang av litteraturen indikerer at det ikke er funnet dokumentasjon på at autoresuscitering oppstår etter to minutters no-touch periode ved kontrollert DCD. I den etiske analysen vises det også til en rapport med etisk analyse fra Storbritannia (58) der forskerne anser at fem-minutters perioden er akseptabel, fordi det er ikke en intensjon om hjerte-lungeredning, og fordi tidsrommet med mulighet for autoresuscitering er forbi.

Et spørsmål som har fremkommet i arbeidsgruppene om det trengs en tilleggsformulering rundt begrepet «varig» hjerte- og åndedrettsstans slik det er beskrevet i loven. Om dette eventuelt gjøres via rundskriv, veiledere, nasjonale protokoller, retningslinjer eller forskrift ligger utenfor mandatet til denne metodevurderingen.

Tema denne metodevurderingen ikke tar opp

I Norge har ikke hjerte- og lungetransplantasjoner ved cDCD med normoterm regional perfusjon vært utført, og ingen hjertetransplantasjoner var utført i våre inkluderte studier. I den etiske analysen påpekes det at ved transplantasjon av hjerte vil det kunne reises nye etiske spørsmål som denne metodevurderingen ikke har tatt stilling til. For å hindre en indikasjonsglidning bør disse etiske spørsmålene vurderes nøye.

Spørsmålet om utvidelse av indikasjoner har for øvrig vært reist i arbeidsgruppen, og spesielt gjelder dette dersom man skulle vurdere å inkludere andre pasientgrupper enn de som inngår i denne metodevurderingen. Både etiske og medisinske problemstillinger kan være vesentlig forskjellig fra det som er behandlet her, og som denne metodevurderingen ikke har belyst. Hvordan dette eventuelt løses ligger utenfor mandatet til denne metodevurderingen.

Fra en av fagfellene og enkelte i arbeidsgruppene det foreslått at temaer innen organisering burde vurderes nærmere. Organisering er et eget domene innen metodevurdering, men inngår ikke som en del av dette oppdraget.

En dekning av pårørendeerfaringer ble etterspurt av en av fagfellene, og kvalitative studier av pårørendeerfaringer og oppsummering av disse kan være et behov i fremtiden.

I den nylig publiserte svenske rapporten om cDCD inngår en helseøkonomisk evaluering (57). I rapporten står det at det vil være helseøkonomisk gunstig å innføre cDCD, og store besparelser for helsetjenesten og økt livskvalitet for pasientene. En helseøkonomisk analyse for Norge inngår ikke som en del av oppdraget.

Det ligger utenfor mandatet å gjøre en fullstendig oppdatering av cDCD-prosedyren fra OUS, og vi har ikke gjort en systematisk gjennomgang av prosedyren. Enkelte punkter har likevel kommet frem under arbeidet med metodevurderingen som arbeidsgruppen mener bør inkluderes. De vesentligste innspillene står oppført i avsnittet «Forutsetninger ved en eventuell innføring av cDCD».

Innspill fra fagekspertene i arbeidsgruppen på problemstillinger i metodevurderingen

Under arbeidet med rapporten er det fremkommet flere problemstillinger der ekspertene i arbeidsgruppen har ulike vurderinger. I teksten nedenfor kommer disse vurderingene til uttrykk, og enkelte steder er det gjort henvisning til fagekspert(er). Se markering. FHI står ikke ansvarlig for disse vurderingene, men har gitt merknader til noen av punktene.

1. Mandatet for oppdraget

FHI fikk i oppdrag å gjennomføre en fullstendig metodevurdering med tittel «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes». Oppdraget ble gitt av Bestillerforum RHF gjennom Nye metoder. Bestillerforum RHF anmodet om at Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet samarbeidet tett i metodevurderingsarbeidet, spesielt i oppstarten, slik at de relevante problemstillingene og aspektene ble belyst. I følge vanlig praksis skulle relevante fagekspertene delta i arbeidet.

Innspill fra flere i arbeidsgruppen: Flere i arbeidsgruppen mener at det burde ha vært utredet om cDCD som overordnet metode skal innføres i Norge før man satte i gang med å metodevurdere én spesifikk versjon av cDCD. I det ligger at alle typer DCD-prosedyrer burde ha vært vurdert, pasientgrupper med diagnose utover alvorlig hjerneskade og ingen begrensning i alder samt organer utover nyre, lever, bukspyttkjertel og lunger. Begrunnelsen for å utvide mandatet skulle være å unngå indikasjonsglidning og metodeutvidelse og derved behov for ny gjennomgang.

Merknad fra FHI: I et eget møte med Bestillerforum RHF i november 2018 ble det slått fast at mandatet for oppdraget ligger fast og at den definerte pasientpopulasjonen og intervensjonen som ble beskrevet i det innsendte forslaget til Nye metoder ikke skulle endres. Populasjonen er pasienter med alvorlig hjerneskade i alderen 16 til 70 år og intervensjonen er cDCD med normoterm regional perfusjon.

Kommentar fra GB: Mandatet er uklart. Det er ikke entydig om arbeidet skal omhandle vurdering av donasjon ved hjerte- og åndedrettsstans eller hvorvidt det skal omhandle en spesiell tilnærming ved organhøsting ved hjerte- og åndedrettsstans.

2. Arbeidsgruppens sammensetning

Det har kommet et innspill om at arbeidsgruppens sammensetning burde ha vært bredere og at fageeksperte fra små donorsykehus samt nevrokirurger og kardiologer burde ha vært inkludert i arbeidsgruppen. I følge dette innspillet har måten arbeidsgruppene rekruttert på i dette tilfellet ført til at leger og sykepleiere i arbeidsgruppen kun kommer fra universitetssykehusene OUS, UNN, St. Olavs hospital og HUS og ikke fra de resterende 23 donorsykehusene i landet.

Merknad fra FHI: For rekruttering av fageksperter til arbeidsgruppen har vi fulgt standard prosedyre i Nye metoder der oppnevning av fageksperter skjer via de regionale helseforetakene. Bestilleforum RHF ga oppdraget til FHI der det ble bedt om at FHI og Helsedirektoratet samarbeidet tett i metodevurderingsarbeidet, spesielt ved oppstart, slik at alle spørsmål ble belyst og at relevante fageksperter ble rekruttert. Vi (dvs FHI) mottok en liste med forslag til fageksperter fra Helsedirektoratet som vi oversendte sekretariatet for Nye metoder. Sekretariatet kontaktet deretter koordinatorene ved de ulike regionale helseforetakene med forespørsel om de hadde anledning til å rekruttere fageksperter som representerte alle de fire RHFene på en måte som RHFene fant hensiktsmessig. Deretter fikk vi tilbake lister med fageksperter som kunne være med i arbeidsgruppen.

3. Definisjon av alvorlig hjerneskade

Enkelte av ekspertene i arbeidsgruppen mener at alvorlig hjerneskade burde defineres, og også hva nytteløs behandling innebærer. Forslaget er:

Kommentar fra MAH: «cDCD kan være aktuelt for pasienter der en prognostisk vurdering (enten basert på prognostiske algoritmer eller annen evidens, eller på beste kliniske skjønn) tilsier at pasienten enten vil dø av katastrofal hjerneskade, eller vil kunne overleve til en tilstand som svarer til det som er beskrevet i scoringssystemene modified Rankin Scale (mRS) 4-5, Glasgow Outcome Scale (GOS) 1-2 eller GOS-Extended (GOS-E) 1-3.»

Kommentar fra forslagsstillerne fra OUS: Dette ble vurdert før forskningsprotokollen ble skrevet. For å avgrense ble det besluttet at det kun er pasienter som har en hjerneskade av så alvorlig karakter at behandlende lege vurderer at livsforlengende behandling er nytteløs som kan inkluderes. Å skulle definere presist hva som er alvorlig hjerneskade og nytteløs behandling ved hjelp av scoringssystemer er ikke hensiktsmessig. Systemene vil være i konstant utvikling og gjenstand for forandring. Avgjørelsene skal taes av behandlende leger i tverrfaglig team, basert på forsvarlighet, samt følge retningslinjer trukket opp i veileder: *Beslutningsprosesser ved begrensnig av livsforlengende behandling.*

Fagfellevurdering – hentet fra første runde med fagfellevurdering.

Fagfellene har i liten grad kommentert dette punkt, med unntak av R. Førde som presiserer: «Det er viktig at det i all tekst kommer tydelig fram at pasientgruppen er de med store og irreversible hjerneskader». P. Klepstad kommenterer: «Rapporten går lite inn på at det i prinsipp ikke er noe som taler imot cDCD hos pasienter med andre sykdommer. For eksempel vil en pasient der en avslutter livsforlengende behandling pga. en-organ lungesvikt uten mulighet for transplantasjon vært en kandidat for cDCD. Jeg kan forstå at en på grunn av risiko for glidning i avveining cDCD / avslutning livsforlengende behandling vil være konservative i seleksjon av pasienter til cDCD. Men en kan likevel utdype dette temaet noe mer prinsipielt i forhold til etikk».

4. Skille avslutning av livsforlengende behandling fra donasjonsspørsmålet

Merknad fra FHI: Behandlende lege (i tverrfaglig team) skal bestemme om livsforlengende behandling skal avsluttes, og er samtidig lovpålagt å vurdere om pasienten er

aktuell som donor. De to rollene er, som tidligere beskrevet, innebygget i loven. cDCD-prosedyren, slik den er i dag, krever at to leger skal vurdere pasientens situasjon og stille seg bak beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling. En presisering og styrking som er foreslått ved oppdatering av cDCD-prosedyren er at legene skal være på samme nivå – det vil i praksis si to overleger. Begrunnelsen for dette er at ved et lite sykehus kan posisjon, for eksempel en overordnet og underordnet, medføre dominans fra en av partene. De to legene bør være uavhengige og ikke ha bindinger til hverandre.

Kommentar fra MAH: Forslaget er at det gjøres en separat prognostisk og diagnostisk vurdering av pasienten av en (annen) relevant spesialist, som ikke er involvert i det kliniske arbeidet rundt pasienten, og som uttaler seg på selvstendig grunnlag.

Kommentar fra forslagstillerne fra OUS: Frankrike har etablert en ordning hvor beslutningen om tilbaketrekning av livsforlengende behandling skal støttes av minst en ekstern konsulent. Hvilke andre land som har etablert en tilsvarende ordning, er vi usikre på.

Fagfellevurdering – hentet fra første runde med fagfellevurdering:

Ingen uenighet blant fagfeller som har vurdert rapport. P. Klepstad presiserer derimot at WLST ved en evt. cDCD ikke er prinsipielt forskjellig fra vanlig praksis, som igjen må være basert på en sikker prognose, analogt med vanlig klinisk praksis. Videre presiseres det at avslutning av livsforlengende behandling må være helt atskilt fra beslutning om cDCD, og at dette er grundig gjort rede for i rapporten. Klepstad skriver videre at «Prinsipielt er dette heller ikke forskjellig fra den etikk en også må ivareta i dag for å ikke avslutte livsforlengende behandling av vikarierende årsaker. Et tenkbart og meget relevant eksempel er mangel på ledige intensivsenger». R. Førde skriver: «I oppsummerende betraktninger avsnitt bør det føyes til i setningen om den behandlingsansvarlige legens profesjonalitet osv, at denne beslutningen aldri tas hos en alene, men i et team. Dette er i seg selv en forsikring.»

Hentet fra andre runde med fagfellevurdering skriver K. Heldal: Jeg er enig i at beslutningen om å trekke tilbake aktiv livsforlengende behandling bør fattes av to leger, men de bør defineres som spesialister og ikke nødvendigvis overleger så fremt det er praktisk mulig. Alternativt at den ene er LIS med minst fem (?) års erfaring. Bør være mulig å få til på donorsykehus. En ordning med uavhengig spesialist vil etter mitt skjønn ikke styrke metoden, snarere heller bringe en person som ikke kjenner pasientens tilstand og som dermed må sette seg inn i saken.

Videre skriver Heldal: Hva med annet helsepersonell som er involvert i behandlingen av pasienten? I Helsedirektoratets veileder for beslutningsprosesser ved begrensnings av livsforlengende behandling fremgår det at: «De som behandler pasienten og som kjenner pasientens situasjon ut fra ulike ståsteder (moderavdelingen, pleiepersonell), skal som hovedregel delta i beslutningsprosessen. Derved sikres nødvendig informasjon for et bredt beslutningsgrunnlag og at ulike vurderinger kommer fram. Den behandlingsansvarlige legen tar den endelige beslutningen.» Jeg er usikker på om beslutningsprosessen for tilbaketrekking av aktiv behandling i en cDCD kontekst nødvendigvis behøver å være så veldig mye annerledes enn det som skal praktiseres når det ikke er snakk om donasjon.

Kommentar fra GB: Når mulighet for donasjon foreligger, er det (i alle fall i nåværende situasjon) en prinsipielt forskjellig situasjon fra ordinær WLST (flerorgansvikt eller svært høy alder og enorgansvikt). I teorien kan vi hevde at dette kan vi håndtere «profesjonelt. Men for mindre donorsykehus, hvor WLST er sjelden og organdonasjon svært sjelden, kan denne situasjonen være svært problematisk.

Kommentar fra GH: Den tverrfaglige beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling tas på bakgrunn av hjerneskadens alvorlighetsgrad, annen organdysfunksjon, andre sykdommer, rehabiliteringspotensiale, nettverk, alder samt pasienten og familiens syn på et framtidig liv med betydelig nedsatt funksjon. Behandlingsteamets personlige erfaring, bakgrunn og følelser bør ikke ha betydning, men har det (117;118). Behandlingsteamets ønske om å skaffe organer til personer på venteliste, oppfylle myndighetenes målsetning om økt antall organdonorer og å framvise like bra organdonorstatistikk som andre sykehus samt hvor god plass det er på intensivavdelingen bør ikke ha betydning, men mange vil hevde at det kan ha litt betydning likevel, selv om man ikke ønsker det.

5. Vurdering av sirkulasjonsstans

Kommentar fra GH: I den vurderte cDCD-prosedyren påvises sirkulasjonsstans ved manglende synlige pulsslåg på en trykkurve som måler blodtrykk i en pulsåre på håndleddet. Et spørsmål er om denne metoden er robust nok. Ved sviktende hjertefunksjon og fallende blodtrykk sentraliseres sirkulasjonen til hjerte og hjerne, og hvorvidt manglende pulsasjoner i en av armens arterier viser at det er opphørt sirkulasjon til og gjennom hjernen er usikkert. Monitoren og utstyret som brukes til å måle trykk er ikke 100 % pålitelig. I de 11 landene i Europa utenom Norge som utfører CDCD bruker kun 2 land kun opphørt pulsatilt trykk som eneste dødsdiagnostikk. 3 land bruker ekkokardiografi og 9 land EKG (asystoli) hvorav 2 kun EKG. Et forslag er å vente på opphørt elektrisk aktivitet i hjertet (elektrisk asystoli) i tillegg til pulsløshet samt opphørt respirasjon og eventuelt ekkokardiografi. En vurdering av dødsriterier og hvordan disse skal monitoreres bør vurderes av en annen, bredt sammensatt arbeidsgruppe uten bindinger som kan påvirke vurderingen. En slik gruppe kan for eksempel bestå av akuttmedisinere (anestesileger), kardiolog og nevrolog. Spørsmålene som må vurderes er når sirkulasjonsstans foreligger og hvordan sirkulasjonsstans monitoreres og konstateres.

Kommentar fra forslagstillerne fra OUS: I følge cDCD-prosedyren skal sirkulasjonsstans påvises ved invasiv monitorering av blodtrykk og deretter pulsløshet, dvs mekanisk asystoli. Pasienten erklæres død etter en observasjonsperiode på fem minutter etter siste pulsgivende hjerteslag. cDCD-prosedyren presiserer ikke per i dag at respirasjon må være opphevet. Det er enighet om at dette punkt må inn i prosedyren. Invasiv blodtrykksmonitorering brukes i mange land og er av Bernat et al 20110 vurdert til å være sensitivt og spesifikt nok, samt forhindre feilmålinger ved bestemmelse av dødstidspunktet. Lomero et al beskriver at 10 av 16 land bruker invasiv blodtrykksmonitorering (8 av disse i kombinasjon med EKG). Fem land bruker kun EKG, mens det i Frankrike og Sverige er presisert at EKG ikke skal brukes. I den svenske prosedyren står det «*Monitoreringen vid DCD bör exkludera EKG-övervakning. Detta då elektrisk aktivitet i form av EKG-signaler inte avspeglar pågående cirkulation och därmed inte blodtillförsel*

till hjärnan». Ut over dette bruker noen land kombinasjoner av invasiv blodtrykksmåling, EKG og i 4 land ekkokardiografi.

Fagfellevurdering – hentet fra første runde med fagfellevurdring

Det er presisert av K. Heldal at invasiv blodtrykksmonitorering må benyttes, men påpeker at det vil være fornuftig å presisere at tilleggskriteriene kan benyttes dersom pålitelig invasiv blodtrykksmåling ikke er tilgjengelig slik at man unngår misforståelser rundt hva som egentlig skal gjøres rutinemessig. Dersom legen er usikker kan det i tillegg benyttes ultralyd med Doppler. *Merknad fra FHI:* Arbeidsgruppen har endret «ultralyd med Doppler» til «ekkokardiografi».

Kommentar fra GB: Mekanisk asystoli er ikke anført i cDCD-prosedyren fra OUS (heller ikke åndedrettsstans). Bortfall av pulsølge i invasivt arteriekateter med referanse til Bernat er kanskje «godt nok». Samtidig viser klinisk erfaring, noe som er påpekt flere ganger, at bortfall av perifer puls ikke er synonymt med hjertestans (mekanisk asystoli).

Samtidig er det å vise til andre lands tilnærming i og for seg interessant nok, men det våre vurderinger som skal ligge til grunn for norsk praksis. Jeg viser igjen til NOU 2011/21 hvor det eksplisitt sies at Norges strenge kriterier for DBD skal videreføres. Da er det god grunn til å forvente, også av lovgiver at tilsvarende strenge kriterier skal være gyldige dersom DCD skal anvendes her. En slik forventning handler om lik respekt for donor, for pårørende og for det helsepersonell som skal utøve donasjonsarbeidet, uavhengig av om donasjon gjennomføres som DCD eller som DBD. Dette handler enkelt og greit om hvordan helsepersonell som skal praktisere donasjonsarbeidet og forholde seg til loven, oppfatter og forstår tilnærmingen.

6. Fem minutters observasjonsperiode uten tiltak etter hjerte- og respirasjonsstans

Hvor lenge sirkulasjonsstans må foreligge før man kan definere at døden har inntrådt har vært diskutert i arbeidsgruppen.

Flere i arbeidsgruppen mener at fem minutters venting (no touch) etter tap av global sirkulasjon og fravær av egen respirasjon kan være tilstrekkelig gitt at følgende kriterier er oppfylt:

- alvorlig hjerneskade uten utsikt til overlevelse til meningsfull tilværelse
- agonal periode med sviktende vitale funksjoner etter avslutning av livsforlengende behandling.
- normotermi
- sjekk av de mest robuste hjernestammetester (pupiller og cornea, evt. også supraorbitalt trykk).

Andre i arbeidsgruppen mener at fem minutters no touch-tid er for lite til å kunne stadfeste død og oppfylle lovens krav.

Kommentar fra forslagsstillerne fra OUS: Det er ikke enighet om når døden inntreffer. I cDCD-prosedyren fra OUS er fem minutters observasjonstid uten tiltak etter

hjerter- og respirasjonsstans satt som tidsintervall for no touch-tid før døden kan erklæres. Dette er tidsintervallet som brukes i de fleste land (i 12 av 16 land (20)). Sverige hadde en konsensus konferanse i 2017 (119). Her var relevante faggrupper representert; kardiologer, anestesileger, nevrologer og klinisk fysiolog: «Mötets deltagare enas om att rekommendera att i piloten för DCD i Sverige använda en no touchperiod på fem minuter, efter att cirkulationsstillestånd inträder, innandöden fastställs». Lignende prosesser i Frankrike, Canada, og UK.

Forskrift om dødsdefinisjon innehar ordene irreversibelt og varig. Varig og irreversibel opphør av funksjon er klare fenomen der det ene fenomenet er årsak til den andre. Alle irreversible funksjoner er også varig tapt, men ikke vice versa. I dødsdiagnostikk, hvor det allerede er tatt en beslutning om WLST, samt bestemt HLR minus, vil varig opphør av respirasjon og sirkulasjon raskt og uunngåelig bli irreversible.

Nivå 1 prosedyren for OUS: I «**Døde - legens plikter, legeundersøkelsen og håndtering av legeerklæring**» (120) presiserer prosedyren legers plikter ved dødsfall og hvordan legeundersøkelsen av døde skal gjøres. For raskt å fastsette død står det: Kjenn etter pust fra munnen, kjenn på halsen etter carotispuls, auskultur hjerter og trachea. Det henvises til; *Forskrift om dødsdefinisjon ved donasjon av organer, celler og vev, § 2.Stadfesting av døden* med 2 setning: *Varig hjerter- og åndedrettsstans er sikre tegn på total ødeleggelse av hjernen*. Videre står det: for definisjon av «varig» refereres til International guideline development for the determination of death (39) utgitt i samarbeid med WHO. Denne artikkelen definerer døden slik: Død er varig tap av bevissthet og all hjernestammefunksjon og kan oppstå etter varig tap av sirkulasjon eller katastrofal hjerneskade. I denne sammenheng vil varig henseile på tap av funksjon som ikke vil kunne vende tilbake spontant og ikke vil bli gjenopprettet ved intervensjon (HLR). Det skilles ikke mellom sirkulatorisk død og hjernedød, da det er to sider av samme sak (egen oversetting).

Det er god dokumentasjon på at autoresuscitering dvs hjerterfunksjon som ikke vil kunne vende tilbake spontant ikke forekommer etter fem minutter (Hornby et al 2017). Erfaringer fra England (v/ D. Gardiner) som ble presentert i Oslo på Skandiatransplant møte 2018 viser til over 5000 cDCD gjennomført uten episoder av autoresuscitering.

Kommentar fra GB: «No touch» tiden må ha minst et sikkert premiss, at det faktisk er konstatert hjerter- (mekanisk asystoli) og åndedrettsstans. cDCD-prosedyren fra OUS angir ikke sikkert at det foreligger mekanisk asystoli. Den beskriver heller ikke åndedrettsstans. (Kommenter som «mangel» fra OUS.) Pasienten ekstuberes og det gis sedativa og analgetika under tilbaketrekking av intensivbehandling, som også gis om det oppstår ubehag som åndenød. cDCD-prosedyren spesifiser m.a.o. heller ikke opphør av respirasjon (åndedrettsstans). NB her er det ikke autoresuscitering som er tema. Ved slutten av denne perioden som her er angitt til fem minutter bør det så gjøres en undersøkelse av hjernenerver før videre instrumentering kan gjøres. Derved blir kriteriene for dødsdiagnostikk så like de kan bli for DCD og for DBD.

Merknad fra FHI: Arbeidsgruppen har blitt enige om å inkludere tre nevrologiske tester (tilsvarende tester som beskrevet i de engelske retningslinjene) i forslag til videre

arbeid med cDCD-prosedyren dersom metoden skal innføres. Det er også enighet om å spesifisere opphør av åndedrett i cDCD-prosedyren. Dette er beskrevet i denne rapporten. Videre står det i rapporten at hele cDCD-prosedyren fra OUS må oppdateres og kvalitetssikres. Disse punktene er dermed allerede behandlet av hele arbeidsgruppe-
nø og satt opp som forslag til «veien videre» i metodevurderingen.

7. Aortaokklusjonskateteret

Kommentar fra OD:

Hvorfor brukes aortaokklusjonskateteret? For hjernen og for hjertet.

Pasienten er erklært død, og så legges aortaokklusjonskateteret inn (postmortem tiltak). Det må være postmortem, ellers vil det være et tiltak som stanser livet til pasienten.

Når EMCO kobles til fører det til resirkulasjon av organene. Man ønsker å resirkulere bukorganene, men ikke hjernen og hjertet, fordi det er organer som dødsdefinisjonen er avhengig av, dvs at det er varig og irreversibel hjertestans og opphørt hjernefunksjon mm. Det er varig fordi man har sagt at fem minutter er nok og det er irreversibelt hvis man bruker aortaokklusjonen videre. Dette er kontekstavhengig, altså at man ikke resirkulerer/resusciterer. Aortaokklusjonskateteret brukes derfor for å hindre sirkulasjon av hjerne og hjerte.

Hjernen:

På det tidspunktet man blir erklært død (fem minutter ved cDCD) skal det være komplett opphør av alle hjernefunksjoner. Hensikten med okklusjonen i forhold til hjernen er å hindre resirkulering av hjernen når det startes resirkulering av bukorganene med ECMO. Okklusjonen brukes fordi det fortsatt er mulig å få tilbake noe funksjon i hjernen dersom man resirkulerer, ellers hadde man ikke trengt den.

cDCD-prosedyren bør inneholde en plan for *hva man gjør dersom hjernen skulle bli resirkulert igjen*, f.eks. hvis aortaokklusjonskateteret ikke står riktig. Er pasienten fortsatt død dersom han skulle få tilbake litt funksjon, eller er han likevel død (nok)? Skal man som hvis hjertet slår igjen (se under) vente fem minutter? Dette er viktig for den som signerer dødsattesten.

Hjertet:

Hensikten med okklusjonen i forhold til hjertet er å hindre resirkulering av hjertet når det startes resirkulering av organene med ECMO. Okklusjonen brukes fordi det fortsatt mulig å få tilbake funksjon i hjertet dersom man resirkulerer. Hjerte kan således starte igjen på to måter: fordi det resirkuleres eller pga autoresuscitering (det sistnevnte er sjelden).

Den nåværende cDCD-prosedyren angir at dersom hjertet begynner å slå igjen må prosedyren stoppe og man må vente, vanligvis vil hjertet igjen stoppe spontant og man kan etter nye fem minutter starte opp igjen. cDCD-prosedyren inneholder kontrollrøntgen for å verifisere aortaokklusjonskateterets posisjon, men den bør presisere at man igjen må sjekke posisjonen dersom hjerte eller hjerne viser tegn til at de er sirkulert.

cDCD-prosedyren sier ikke noe om man trenger ny *dødserklæring* eller ikke, men det bør tas stilling til.

Litteraturgjennomgangen i rapporten burde hatt en tabell med de forskjellige landene som bruker DCD med både hva slags dødsdefinisjon de har, og samtidig om de bruker aortaokklusjonskateter.

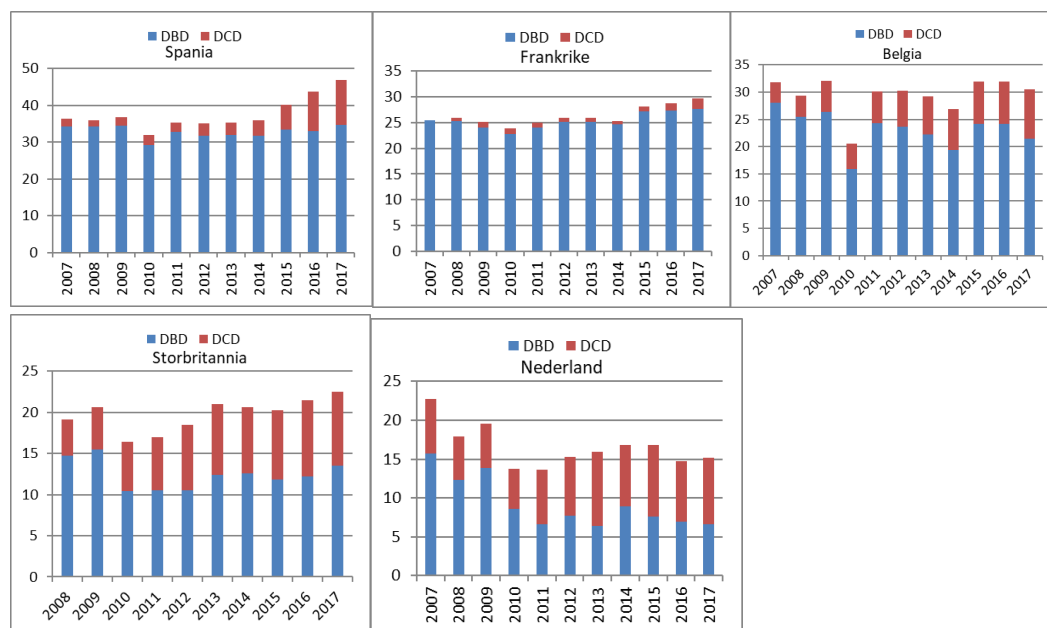
Kommentar fra forslagstillerne fra OUS: Dødsdiagnosen ved cDCD er som tidligere omtalt gitt på basis av en varig hjerte- og åndedrettstans, der det fra før er tatt en avgjørelse om at HLR ikke under noen omstendighet skal gjøres. Tap av hjerte- og respirasjonsfunksjonen vil være varig fordi den: a) ikke vil gjenoppstå spontant (autoresuscitering) og b) fordi den ikke vil gjenoppstå som resultat av en intervensjon (les HLR). Dersom det skal være mulig å overholde bestemmelsen om HLR minus i ved cDCD med bruk av NRP, må aortaballongkateteret plasseres før oppstart av perfusjon. Den vil forhindre at oksygenert blod når frem til hjerte/hjerne og overholder dermed behandlernes forhåndsvurderte beslutning om HLR minus. Det tar cirka 10 minutter å anlegge NRP kanyler og aortaokklusjonskateteret noe som betyr at hjerte- og åndedrettstansen vil ha stått i cirka 15 minutter før NRP startes.

8. Vil cDCD erstatte DBD?

Et spørsmål som har blitt reist av enkelte i arbeidsgruppene om cDCD fortrenger DBD, slik at totalt antall organer for transplantasjon reduseres (færre organer blir transplantert ved cDCD enn ved DBD). Argumentasjonen for at man vil kunne se en slik dreining er dersom de pårørende nekter DBD av ulike grunner, men kan få realisert sitt ønske om donasjon ved å foretrekke cDCD. Disse tilfellene vil for eksempel være når de pårørende ikke orker å vente på at hjernedødsriteriene som beskrevet i forskriften oppfylles mens pasienten ligger på respirator, eller de kan ha motforestillinger mot DBD som metode.

Kommentar fra forslagsstillerne fra OUS: De pårørende har rett til å nekte organdonasjon ved DBD og en slik vridning mot cDCD kan tenkes skjer i enkelte tilfelle. Andre forhold som kan være muligheten for å redusere intensivdøgn på sykehuset ved at cDCD medfører kortere liggetid for pasienten.

På den annen side er det i enkelte artikler påpekt at introduksjon av cDCD gir økt fokus på organdonasjon som har medført at raten for DBD og cDCD har økt samtidig. Det er også publikasjoner som viser at det ikke skjer en vridning fra DBD mot cDCD når man er observant på hvordan cDCD skal introduseres i forhold til DBD (121;122). Ser man på utvikling over tid kan det synes som om land med en godt etablert DBD rate (over 20 pmp) ikke får reduksjon etter innføring av DCD, mens i land med lav donasjonsrate forekommer det en viss nedgang de første årene etter implementering for deretter å stige. Se nedenfor – Transplant Newsletter 2017:



Figur 11: antall DBD og DCD donasjoner per million innbygger i ulike land

Det er få publikasjoner på området, og resultatene er ikke entydige. Vurderingene vanskeligjøres ved at land det er naturlig å sammenligne Norge med har til dels forskjellig intensivkapasitet og donasjonsfrekvens før oppstart av DCD, samt historikk, tradisjon og lovgivning. Litteraturen kan dermed ikke understøtte hverken det ene eller andre synspunktet.

I følge forslagstillerne fra OUS skal organdonasjon tilbys sekvensielt ved at DBD blir kommunisert og forsøkt utført før man informerer om muligheten for cDCD. cDCD kan være aktuell når DBD ikke lenger fremstår som en mulighet. I protokollen fra Sverige står det at «Möjligheten till DBD skal alltid beaktas i första hand. DCD är ett komplement när möjligheten till DBD inte föreligger». I både den danske og franske protokollen står det at DBD skal prioriteres der det er mulig, og DBD skal vurderes først før en eventuell cDCD. Videre mener forslagsstillerne at de fleste donasjonsforløp (80%) sannsynligvis vil gå frem til DBD, og informasjon om cDCD vil være både unødvendig og forvirrende. Informasjon om cDCD er omfattende og pårørende må gis mulighet og tid til å oppfatte informasjon de blir tilbudt.

Kommentar fra GB: Spørsmålet bør vel diskuteres. Når et sentralt premiss er en økning av donasjoner er angitt til 10-15 % og det stilles spørsmål, med bakgrunn i foreliggende tall, om DCD vil innebære en nedgang i DBD, er det en viktig diskusjon. Dersom innføring av DCD medfører usikkerhet om metodens (DCD) «sikkerhet» samtidig som estimatet om økning er usikkert, kan kostnaden for innføring av DCD bli betydelig for hele donasjonsvirksomheten.

9. Jus

Flere eksperter i arbeidsgruppen har ønsket en bredere diskusjon om loven tillater cDCD. Etter juristenes forklaring og presisering, som beskrevet nedenfor, ser det ut til at de fleste godtar kapittelet slik det står skrevet.

Juristene som har utformet og skrevet kapittelet om jus har bemerket følgende (JD og MH):

«Vi ser det har kommet en del spørsmål og innspill med henvisning til den juridiske delen av metodevurderingen. Vi har her blant annet notert oss at noen er uenige i konklusjonen om at loven ikke står i veien for cDCD. De mener det er nødvendig med en forskriftsendring.

Vi er åpne for å diskutere denne innvendingen, såfremt det blir fremlagt rettskilder som gir argumenter for den. Med mindre det vises til slike argumenter er det, etter vår oppfatning, ikke rom for å diskutere om cDCD er lov eller ikke. Vi mener at det foreliggende rettskildebildet er overbevisende og at gjeldende rett må sies å avklare spørsmålet. Loven åpner for cDCD.

Det er imidlertid anledning til å diskutere om *denne konkrete cDCD-prosedyren kan og bør brukes*. Vi har påpekt at dette er noe det medisinske fagmiljø å ta stilling til, etter som det er et medisinsk og ikke et juridisk spørsmål. Fagmiljøet må avklare hvilke medisinske kriterier som med rimelighet må foreligge for at lovens generelle krav skal være oppfylt. Om 2, 5 eller 8 minutter er «varig» bør og skal ikke avklares av jurister, men må bero på en medisinskfaglig vurdering.

Vi oppfatter det videre slik at nødvendigheten av et aortaokklusjonskateter vanskelig kan være bestemmende for om det foreligger en total ødeleggelse med komplett og irreversibelt opphør av hjernefunksjonene. Dette må også fagmiljøet ta et standpunkt til. Vi sier oss enige i at dersom fravær av aortablokk skulle medføre at vedkommende pasient ville «bli lys våken og fullt bevisst» igjen, er det ikke forenlig med at hjernen på dette tidspunktet er tilstrekkelig ødelagt. På den annen side kan man ikke lese ut av rettskildene at cellekjernen i hver eneste celle må ha gått i oppløsning. Det er med andre ord et fagmedisinsk spørsmål om pasienten på tidspunktet hvor død ønskes stadfestet (og aortaokklusjonskateteret settes), er kommet så langt i dødsprosessen at det er rimelig å legge til grunn at hjernen er tilstrekkelig ødelagt. I denne sammenheng gir det liten mening å diskutere om begrepet «totalt» kan defineres juridisk som «alle nervebaner» eller lignende, for rettsreglene har ikke tatt standpunkt til dette. Tolkningen her vil bero på hva det fagmedisinske miljøet mener er en rimelig vurdering.»

Kommentar fra GB: I NOU 2011 problematiseres om DCD er «lov», dette blant annet med henvisning til strenge forskriftskrav til DBD. Det er spesielt at denne problematiseringen i det videre forarbeidet til loven, har forsvunnet. Det er påfallende den juridisk vurderingen ikke på noe punkt problematiserer dette, men fastslår at DCD er lov. Samtidig er det også spesielt at de heller ikke reflekterer over forskriftens strenge krav til DBD og at samme forskrift ikke stiller noen krav ved donasjon ved død ved hjerte- og åndedrettsstans.

Tilsvar til GB fra juristene, JD og MH:

Det er ... (to steder) vist til at vi «... ikke (har) problematisert usikkerhetsmomenter fremhevet i NOU 2011/21 «Når døden tjener livet», men slått fast (som i lovteksten) at DCD er tillatt.». Dette er misvisende. Vi er begge godt kjent med denne NOUen og dens

innhold, og det er gjentatte ganger vist til den i det aktuelle kapitlet i rapporten. De syn som er uttrykt i NOUen av et omforent utvalg understøtter ikke en juridisk problematisering som Bjørsvik her ser ut til å ville fremme. Det problematiseres, trolig på samme prinsipielle grunnlag som i arbeidsgruppen, hvordan DCD kriteriet – som ikke er i bruk på det tidspunktet utvalget arbeidet – skal praktiseres ved eventuell implementering av DCD. Et eget kapittel om DCD (kap 8.3.6.4) avsluttes med en klar konklusjon hvor det fremgår at "Utvalget er enige om at regelverket ikke må utgjøre noe hinder for at DCD-donasjon skal kunne gjeninnføres».

Det kan legges til at transplantasjonslovutvalget i sitt arbeid var kjent med det aktuelle forskningsprosjektet for DCD (se kap 8.3.6.3) og det fremgår så vidt vi kan se ingen steder i NOUen at utvalget anså at dette er en problematisk tilnærming i forhold til hverken eksisterende eller foreslåtte lov.

Forutsetninger ved en eventuell innføring av cDCD og veien videre

Forslag til kvalitetssikring av dødkriterier og dødsdiagnose:

Punkt 1:

Utfordringer som ligger i innføringen av en slik ny metode kan avhjelpes hvis det utformes noen nærmere retningslinjer om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Dette kan gjøres i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift. Det ligger utenfor arbeidsgruppens mandat å utforme slike forslag, men det som er beskrevet om vurderingen av stadfesting av død i cDCD-prosedyren for den foreslåtte metoden, vil gi et godt utgangspunkt.

Punkt 2:

I tillegg til invasiv måling av puls og blodtrykk kan eventuelt ett eller flere alternative målemetoder benyttes for å kvalitetssikre at puls er opphørt:

- Fravær av kontraktilitet i hjertet ved ekkokardiografi
- Eventuelt en annen målemetode som kan kvalitetssikre at pulsløshet foreligger

I tillegg dokumentasjon av opphørt åndedrett.

Arbeidsgruppen foreslår at det tas utvalgte nevrologiske tester for å stadfeste død / evaluere funksjon av hjernestamme og storehjerne ved cDCD. De nevrologiske testene kan være likelydende med testene beskrevet de engelske retningslinjene for cDCD:

- Manglende pupillerefleks på lysstimulering
- Manglende cornearefleks
- Manglende motorisk respons på supraorbitalt trykk

Punkt 3:

En oppdatering og kvalitetssikring av cDCD-prosedyren.

Konklusjon

Effekt og sikkerhet

Resultatene fra våre inkluderte kliniske studier antyder, riktig nok på svakt grunnlag, at organkvaliteten ved cDCD med normoterm regional perfusjon ikke er vesentlig forskjellig fra DBD.

Jus

Konklusjonen fra den juridiske gjennomgangen er at loven ikke er til hinder for cDCD, men at det er det medisinske fagmiljøet som må utarbeide spesifiseringen av dødskriteriene og utforme nærmere beskrivelse av disse. Beskrivelsen vil være helt sentral når det reises spørsmål om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Beskrivelse kan tas inn i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.

Etikk

Følgende kriterier må være oppfylt for å gjøre cDCD etisk forsvarlig:

- Beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling og beslutningen om organdonasjon må kunne skilles fra hverandre på en tilfredsstillende måte.
- De premortale tiltakene må kunne anses som svært begrensede.
- «Dead Donor Rule» må være overholdt. «Dead Donor Rule» er en universell regel som sier at donor må være død før uttak av organer starter, og at organuttaket ikke må forårsake donors død.
- En etisk forsvarlig samtykke- og informasjonspraksis.

I den etiske gjennomgangen er argumenter for og imot disse kriteriene drøftet. Konklusjonen er at med noen små modifikasjoner av cDCD-prosedyren vil man kunne gjennomføre cDCD på en etisk forsvarlig måte.

I rapporten er det enighet om mange av de underliggende premissene for at metoden skal være etisk forsvarlig. Det er også uenighet innad i gruppen rundt noen av premisene.

Medisinsk faglige spørsmål

Det har vært ulike vurderinger i arbeidsgruppen knyttet til dødskriteriene og tolkningen av den juridiske lovteksten. Dersom cDCD med NRP skal innføres, mener

arbeidsgruppen at det medisinske fagmiljøet må utforme en mer robust kvalitetssikring av dødsriteriene og oppdatere den nåværende cDCD-prosedyren.

Konkrete forslag til veien videre er:

- 1) Utforme nærmere beskrivelser om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Dette kan gjøres i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.
- 2) Inkludere spesifikke nevrologiske tester for å evaluere hjernens funksjon ved stadfesting av død. De nevrologiske testene kan være likelydende med testene beskrevet i de engelske retningslinjene for cDCD.
- 3) Forslag om å inkludere ytterligere tester av puls og global sirkulasjon for å kvalitetssikre at hjertestans er oppnådd.
- 4) Inkludere dokumentasjon av opphørt åndedrett
- 5) Kvalitetssikre og oppdatere hele cDCD-prosedyren

Referanser

1. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, 2nd, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma* 2005;58(6):1095-101; discussion 101-2.
2. Oslo universitetssykehus. DCD - Kontrollert donasjon etter sirkulatorisk død (cDCD). Oslo: Oslo universitetssykehus, Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon (KIT)/Avd. transplantasjonsmedisin; 2017. Dokument-ID: 115526.
3. Helse og omsorgsdepartementet. Lov om donasjon og transplantasjon av organer, celler og vev (LOV-2015-07-07-25). 2015. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/LTI/lov/2015-05-07-25>
4. Foss S, Nordheim E, Sorensen DW, Syversen TB, Midtvedt K, Asberg A, et al. First Scandinavian Protocol for Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion. *Transplant Direct* 2018;4(7):e366.
5. Syversen TB, Sorensen DW, Foss S, Andersen MH. Donation after circulatory death - an expanded opportunity for donation appreciated by families. *J Crit Care* 2018;43:306-11.
6. Oslo universitetssykehus. Mini-metodevurdering: Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2016.
7. Helse og omsorgsdepartementet. Forskrift om dødsdefinisjon ved organdonasjon av organer, celler og vev (FOR-2015-12-21-1813). 2015. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-12-21-1813?q=forskrift> om dødsdefinisjon
8. Scandiatransplant. Transplantation and waitinglist 2011 to 2016. 2017. Tilgjengelig fra: <http://www.scandiatransplant.org/data/scandiatransplant-figures>
9. Helse og omsorgsdepartementet. Forskrift om kvalitet og sikkerhet for humane organer beregnet for transplantasjon. (FOR-2015-12-07-1401). 2016. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-12-07-1401>
10. Helsedirektoratet. Rundskriv til forskrift om dødsdefinisjonen ved donasjon av organer, celler og vev (Rundskriv IS-7/2016). 2016. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/rundskriv-til-forskrift-om-dodsdefinisjonen>
11. NOROD. Dokumentasjon ved organdonasjon (ICD Z52.9) når dødsdiagnose stilles på grunnlag av total ødeleggelse av hjernen mens åndedrett og hjertefunksjon opprettholdes kunstig. 2017.
12. Oslo universitetssykehus. Protokoll for organdonasjon DBD 260618 m vedlegg. E-håndbok. 2018. Tilgjengelig fra: www.norod.no
13. Helse og omsorgsdepartementet. Transplantasjonslov og obduksjonslov. Prop. 38 L (2014-2015). Tilråding fra Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Helse- og

- omsorgsdepartementet,; 2014. Tilgjengelig fra:
<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/Prop-38-L-20142015/id2342856/>
14. Dark JH, Egan TM. Lungs From the Controlled Donation After Circulatory Determination of Death Donor: Perspectives From the United States and Beyond. *Am J Transplant* 2016;16(4):1047-8.
 15. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet* 2015;385(9987):2585-91.
 16. Haase B, Bos M, Boffa C, Lewis P, Rudge C, Valero R, et al. Ethical, legal, and societal issues and recommendations for controlled and uncontrolled DCD. *Transpl Int* 2016;29(7):771-9.
 17. Academy of Medical Royal Colleges Working Party. A code of practice for the diagnosis and confirmation of death. UK: 2008.
 18. The Canadian Council for Donation and Transplantation. Donation after Circulatory Death: A Canadian Forum. Canada: 2005.
 19. Helsedirektoratet. Klinisk studieprotokoll - fortolkningsspørsmål. Oslo: Helsedirektoratet; 2009.
 20. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int* 2019.
 21. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2017;22(3):189-97.
 22. Ministry of Health NSW. Organ Donation After Circulatory Death: NSW Guidelines. New South West, Australia: 2014. Tilgjengelig fra:
<http://www.health.nsw.gov.au/policies/>
 23. Oslo Universitetssykehus A, Anestesiavdelingen Ullevål,. Forslag- Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte-og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2017.
 24. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27(5):2893-4.
 25. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29(7):749-59.
 26. Minambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodriguez-San Juan JC, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *American Journal of Transplantation* 2017;17(8):2165-72.
 27. Rodriguez-Sanjuan JC, Ruiz N, Minambres E, Toledo E, Gonzalez-Noriega M, Fernandez-Santiago R, et al. Liver Transplant From Controlled Cardiac Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion: Comparison With Liver Transplants From Brain Dead Donors. *Transplantation Proceedings* 2019;51(1):12-9.
 28. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 2018.
 29. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2018;22:22.
 30. Hagness M, Foss S, Sorensen DW, Syversen TB, Bakkan PA, Dahl T, et al. Liver transplantation after normothermic regional perfusion from controlled donors

- after circulatory death: The Norwegian experience,. Transplantation Proceedings (2019), 2019.
31. Billault C, Godfroy F, Thibaut F, Bart S, Arzouk N, Van Glabeke E, et al. Organ procurement from donors deceased from cardiac death: a single-center efficiency assessment. Transplantation Proceedings 2011;43(9):3396-7.
 32. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. American Journal of Transplantation 2014;14(12):2846-54.
 33. Perez-Villares JM, Rubio JJ, Del Rio F, Minambres E. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. Resuscitation 2017;117:46-9.
 34. Rojas-Pena A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, et al. Donation after circulatory determination of death: the university of michigan experience with extracorporeal support. Transplantation 2014;98(3):328-34.
 35. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable Outcomes After Liver Transplantation With Normothermic Regional Perfusion From Donors After Circulatory Death: A Single-Center Experience. Transplantation 2018;30:30.
 36. Arbejdsgруппen for DCD i Danmark. DCD: DONATION EFTER CIRKULATORISK DØD - Vurdering af grunnet i Danmark. Danmark: 2019.
 37. Ledoux D, Delbouille MH, Deroover A, Lambermont B, Meurisse M, Damas P, et al. Does comfort therapy during controlled donation after circulatory death shorten the life of potential donors? Clin Transplant 2014;28(1):47-51.
 38. Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, Blosser S, Bratton SL, Childress JF, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. Crit Care Med 2010;38(3):963-70.
 39. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the determination of death. Intensive Care Med 2014;40(6):788-97.
 40. Rady MY, Verheijde JL, McGregor J. Organ donation after circulatory death: the forgotten donor? Critical Care (London, England) 2006;10(5):166.
 41. Ethics Committee ACoCCM, Society of Critical Care Medicine,. Recommendations for non-heartbeating organ donation: a position paper by the Ethics Committee, American Collage of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2001;29:1826-31.
 42. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. CMAJ 2006;175(8):S1.
 43. Dhanani S, Hornby L, Ward R, Shemie S. Variability in the determination of death after cardiac arrest: a review of guidelines and statements. J Intensive Care Med 2012;27(4):238-52.
 44. Hornby K, Hornby L, Shemie SD. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. Crit Care Med 2010;38(5):1246-53.
 45. DeVita MA. The death watch: certifying death using cardiac criteria. Prog Transplant 2001;11(1):58-66.
 46. DeVita MA, Snyder JV, Arnold RM, Siminoff LA. Observations of withdrawal of life-sustaining treatment from patients who became non-heart-beating organ donors. Crit Care Med 2000;28(6):1709-12.
 47. Kongsgaard UE, Steen PA. [The Lazarus phenomenon]. Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134(12-13):1257-9.
 48. Linko K, Honkavaara P, Salmenpera M. Recovery after discontinued cardiopulmonary resuscitation. Lancet 1982;1(8263):106-7.
 49. Dhanani S, Hornby L, Ward R, Baker A, Dodek P, Chamber-Evans J, et al. Vital signs after cardiac arrest following withdrawal of life-sustaining therapy: a

- multicenter prospective observational study. Crit Care Med 2014;42(11):2358-69.
50. Hornby L, Dhanani S, Shemie SD. Update of a Systematic Review of Autoresuscitation After Cardiac Arrest. Crit Care Med 2018;46(3):e268-e72.
 51. Sheth KN, Nutter T, Stein DM, Scalea TM, Bernat JL. Autoresuscitation after asystole in patients being considered for organ donation. Crit Care Med 2012;40(1):158-61.
 52. Yong SA, D'Souza S, Philpot S, Pilcher DV. The Alfred Hospital experience of resumption of cardiac activity after withdrawal of life-sustaining therapy. Anaesth Intensive Care 2016;44(5):605-6.
 53. McGee A, Gardiner D. Donation After the Circulatory Determination of Death: Some Responses to Recent Criticisms. J Med Philos 2018;43(2):211-40.
 54. Working Party of The British Transplantation Society. United Kingdom Guidelines Transplantation from donors After Deceased Circulatory Death. British Transplantation Society; 2013.
 55. Statens offentliga utredningar SOU. Betänkande av Utredningen om donations- och transplantationsfrågor. Stockholm: Statens offentliga utredningar, SOU; 2015. 84.
 56. Vävnadsrådet i Sveriges kommuner och Landsting. DCD prosjektet. Protokoll for donation efter cirkulationsstillestånd, DCD. 2019.
 57. Vävnadsrådet i Sveriges kommuner och Landsting. DCD-projektet. Preliminär slutrapport DCD-projektet. 2019.
 58. Academy of Medical Royal Colleges. UK DONATION ETHICS COMMITTEE - AN ETHICAL FRAMEWORK FOR CONTROLLED DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH. 2011.
 59. NHS Blood and Transplant Organ Donation after Circulatory Death. Report of a consensus meeting. 2010.
 60. Antoine C, Mourey F. CONDITIONS A RESPECTER POUR REALISER DES PRELEVEMENTS D'ORGANES SUR DES DONNEURS DECEDES APRES ARRET CIRCULATOIRE DE LA CATEGORIE III DE MAASTRICHT DANS UN ETABLISSEMENT DE SANTE. Agence de la Biomedecine, 2014.
 61. Antoine C, Mourey F, Prada-Bordenave E, Steering committee on DCDp. How France launched its donation after cardiac death program. Ann Fr Anesth Reanim 2014;33(2):138-43.
 62. JAMC. National recommendations for donation after circulatory death in Canada. CMAJ 2006;175(8 (Suppl)):S1-S24.
 63. Justitsministeriet. Betænkning vedrørende lovgivning om transplantation. Danmark: 1966. 112.
 64. SOU. Dödsbegrepet. Sverige: 1984. 79.
 65. Hadders H, Alnæs AH. Enacting death: contested practices in the organ donation clinic. Nursing Inquiry, 2013;20(3):245-55.
 66. Lock M. Twice dead: Organ transplants and the reinvention of death. London University of California Press.; 2002.
 67. Sharp L. Strange harvest: Organ transplants, denatured bodies, and the transformed self. . London University of California Press.; 2006.
 68. Cooper J, Kierans C. Organ donation, ethnicity and the negotiation of death: ethnographic insights from the UK. Mortality 2016;21(1):1-18.
 69. Truog RD, Miller FG. The dead donor rule and organ transplantation. N Engl J Med 2008;359(7):674-5.
 70. Helsedirektoratet. Beslutningsprosesser ved begrensning av livsforlengende behandling. Oslo: 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/beslutningsprosesser-ved-begrensning-av-livsforlengende-behandling>
 71. Materstvedt LJ, Forde R. [From active and passive death help to euthanasia and withholding treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011;131(21):2138-40.

72. Bernat JL, Robbins NM. How Should Physicians Manage Organ Donation after the Circulatory Determination of Death in Patients with Extremely Poor Neurological Prognosis? *AMA J Ethics* 2018;20(8):E708-16.
73. Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL. Ethical Issues in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death. *American Journal of Transplantation* 2016;16(8):2293-9.
74. Lønnøe N. Donation från avlidna - Etiska aspekter. Rundabordsdiskussioner utgående från donationsutredningens förslag SOU 2015:84. Sverige: 2017.
75. Morris C. Non-heart-beating organ donation. *Anaesthesia* 2007;62(10):1082.
76. Kohn R, Rubenfeld GD, Levy MM, Ubel PA, Halpern SD. Rule of rescue or the good of the many? An analysis of physicians' and nurses' preferences for allocating ICU beds. *Intensive Care Med* 2011;37(7):1210-7.
77. Murphy P, Manara A, Bell D, Smith M. Controlled non-heart beating organ donation: neither the whole solution nor a step too far. *Anaesthesia* 2008;63(5):526-30.
78. Committee On B. Ethical controversies in organ donation after circulatory death. *Pediatrics* 2013;131(5):1021-6.
79. Sparrow R. The dead donor rule and means-end reasoning. A reply to Napier. *Camb Q Healthc Ethics* 2012;21(1):141-6.
80. Joffe AR, Carcillo J, Anton N, deCaen A, Han YY, Bell MJ, et al. Donation after cardiocirculatory death: a call for a moratorium pending full public disclosure and fully informed consent. *Philos Ethics Humanit Med* 2011;6:17.
81. Gardiner D. How the UK Overcame the Ethical, Legal and Professional Challenges in Donation After Circulatory Death. Researchgate, 2016.
82. Dalle Ave AL, Shaw DM. Controlled Donation After Circulatory Determination of Death. *J Intensive Care Med* 2017;32(3):179-86.
83. Phua J, Lim TK, Zygun DA, Doig CJ. Pro/con debate: in patients who are potential candidates for organ donation after cardiac death, starting medications and/or interventions for the sole purpose of making the organs more viable is an acceptable practice. *Crit Care* 2007;11(2):211.
84. DuBois JM, Delmonico FL, D'Alessandro AM. When organ donors are still patients: is pre-mortem use of heparin ethically acceptable? *Am J Crit Care* 2007;16(4):396-400.
85. Neyrinck A, Van Raemdonck D, Monbaliu D. Donation after circulatory death: current status. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(3):382-90.
86. Napier S. The dead donor rule and means-end reasoning--a reply to Gardiner and Sparrow. *Camb Q Healthc Ethics* 2012;21(1):134-40.
87. McKeown DW, Bonser RS, Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth* 2012;108 Suppl 1:i96-107.
88. NOU. Når døden tjener livet - Et forslag til nye lover om transplantasjon, obduksjon og avgivelse av lik. 2011. 21.
89. Den norske legeforening. Høring av NOU 2011: 21 Når døden tjener livet - Et forslag til nye lover om transplantasjon, obduksjon og avgivelse av lik. 2012. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/9261be82f3674272a173372dd9ff75f4/dnlf.pdf?uid=Den_norske_legeforening
90. Helsebiblioteket. Døde - legens plikter, legeundersøkelsen og håndtering av legeerklæring. 2015.
91. De Georgia MA. History of brain death as death: 1968 to the present. *J Crit Care* 2014;29(4):673-8.
92. Beecher HK. A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205(6):337-40.
93. Bernat JL. Whither brain death? *Am J Bioeth* 2014;14(8):3-8.

94. DeGrazia D. "The Definition of Death". I: Edward N. Zalta, red. The Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2017.
95. Joffe AR, Anton NR, Duff JP, Decaen A. A survey of American neurologists about brain death: understanding the conceptual basis and diagnostic tests for brain death. *Ann Intensive Care* 2012;2(1):4.
96. Foss S, Sanner M, Mathisen JR, Eide H. Doctors' attitudes to organ donation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(11):1142-6.
97. Bernat JL. ARE DONORS AFTER CIRCULATORY DEATH REALLY DEAD, AND DOES IT MATTER? YES AND YES. *Arguing about Bioethics*, 282. *Arguing about Bioethics*, 2012:282.
98. Rodriguez-Arias D, Smith MJ, Lazar NM. Donation after circulatory death: burying the dead donor rule. *Am J Bioeth* 2011;11(8):36-43.
99. Marquis D. Are DCD donors dead? *Hastings Cent Rep* 2010;40(3):24-31.
100. Shemie SD, Gardiner D. Circulatory Arrest, Brain Arrest and Death Determination. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:15.
101. Bernat JL. How the distinction between "irreversible" and "permanent" illuminates circulatory-respiratory death determination. *J Med Philos* 2010;35(3):242-55.
102. Gardiner D, Housley G, Shaw D. Diagnosis of death in modern hospital practice. I: Leisman G, Merrick J, red. *Functional Neurology: Considering Consciousness Clinically*. New York: Nova Medical; 2016.
103. Wilkinson D, Savulescu J. Should we allow organ donation euthanasia? Alternatives for maximizing the number and quality of organs for transplantation. *Bioethics* 2012;26(1):32-48.
104. Overby KJ, Weinstein MS, Fiester A. Addressing Consent Issues in Donation After Circulatory Determination of Death. *Am J Bioeth* 2015;15(8):3-9.
105. Gardiner D, Sparrow R. Not dead yet: controlled non-heart-beating organ donation, consent, and the Dead Donor Rule. *Camb Q Healthc Ethics* 2010;19(1):17-26.
106. Woien S. Donation after cardiac death: an alternative solution to burying the dead donor rule. *Am J Bioeth* 2011;11(8):54-6.
107. Truog RD, Robinson WM. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. *Crit Care Med* 2003;31(9):2391-6.
108. Ave ALD, Shaw DM, Pascual M, Benaroyo L. Heart donation after circulatory determination of death: Ethically acceptable? *Nature Reviews Cardiology* 2014;11(9):553.
109. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2006;175(8):S1.
110. Weiss MJ, Hornby L, Rochwerg B, van Manen M, Dhanani S, Sivarajan VB, et al. Canadian Guidelines for Controlled Pediatric Donation After Circulatory Determination of Death-Summary Report. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18(11):1035-46.
111. Shaw DM. The Consequences of Vagueness in Consent to Organ Donation. *Bioethics* 2017;31(6):424-31.
112. Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. *Liver Transpl* 2013;19(12):1292-303.
113. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of Controlled Donation After Cardiac Death Compared With Donation After Brain Death in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc* 2018;50(1):33-41.

114. Shahrestani S, Webster AC, Lam VW, Yuen L, Ryan B, Pleass HC, et al. Outcomes From Pancreatic Transplantation in Donation After Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2017;101(1):122-30.
115. van Loo ES, Krikke C, Hofker HS, Berger SP, Leuvenink HG, Pol RA. Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death. *Pancreatology* 2017;17(1):13-8.
116. Sanchez-Hidalgo JM, Rodriguez-Ortiz L, Arjona-Sanchez A, Ayllon-Teran MD, Gomez-Luque I, Ciria-Bru R, et al. "Super-rapid" Technique in Donation After Circulatory Death Liver Donors: Advantages and Disadvantages. *Transplantation Proceedings* 2019;51(1):25-7.
117. Hynninen M, Klepstad P, Petersson J, Skram U, Tallgren M. Process of foregoing life-sustaining treatment: a survey among Scandinavian intensivists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(8):1081-5.
118. Wilkinson DJ, Truog RD. The luck of the draw: physician-related variability in end-of-life decision-making in intensive care. *Intensive Care Med* 2013;39(6):1128-32.
119. Vännadsrådet, DCD-projektgruppen,. Donation från avlidna. rapport från rundabordssamtal kring no touch-periodens längd i samband med donation efter cirkulationsstillestånd - DCD. Sverige: 2017.
120. Oslo universitetssykehus. Døde - legens plikter, legeundersøkelsen og håndtering av legeerklæringen. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2017. Dokument-ID: 42369.
121. Rao V, Dhanani S, MacLean J, Payne C, Paltser E, Humar A, et al. Effect of organ donation after circulatory determination of death on number of organ transplants from donors with neurologic determination of death. *CMAJ* 2017;189(38):E1206-E11.
122. Hodgson R, Young AL, Attia MA, Lodge JPA. Impact of a National Controlled Donation After Circulatory Death (DCD) Program on Organ Donation in the United Kingdom: A 10-Year Study. *Am J Transplant* 2017;17(12):3172-82.
123. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.

Vedlegg

Vedlegg 1: Ordliste

Begrep/ forkortelse	Beskrivelse
Anoksi	Fullstendig mangel på oksygen
Aortaokklusjonskateter	En ballong som føres inn i arterien, blåses opp og dermed stenger for blodgjennomstrømningen
Apnoetest	1. Pasienten preoksygeneres i 10 minutter med 100 % oksygen. PaCO₂ bør være 5,5–6,5 kPa og pH «normal». 2. Respiratoren kobles fra og man gir 100% O₂ 6 l/min. på sugekater i tuben over carina. 3. Blodgasser tas ved start og etter 5 og 10 min. Overvåk med pulsoksymeter, EKG og BT. Avbryt ved hypoksi (SaO₂ <90 %) og/eller kardiosirkulatorisk ustabilitet. 4. Det observeres kontinuerlig for spontanrespirasjon; bevegelse i brystkasse og mellomgulv. Etter ca 10 minutter tas ny blodgass. Hvis PaCO₂ > 9,0 kPa og ingen tegn til egen respirasjon anses testen som positiv (legehåndboka).
Asystole	Ingen effektiv sammentrekning av hjertet, det vil si puls, og ingen blod flow / blodgjennomstrømning. Ved mekanisk asystoli kan man ha samtidig elektrisk aktivitet; dvs pulsløs elektrisk aktivitet
Autoresuscitering	Forsinket spontan reetablering av egensirkulasjon etter avsluttet hjerte-lungeredning (Lasarus-fenomenet)
Behandlerende personell, intensivpersonell	Personell på intensivavdeling som gir livsforlengende behandling og bestemmer når livsforlengende behandling skal avsluttes, avslutter den og stiller diagnosen død. De kontakter transplantasjonskoordinator, tar nødvendige prøver og informerer eventuelt pårørende om muligheten for cDCD.
DBD	Donation after brain death. Organdonasjon etter total ødeleggelse av hjernen hos personer der åndedrett og hjertevirksomhet opprettholdes ved kunstige midler.
DCD	Donation after circulatory death. Organdonasjon etter varig hjerte- og åndedrettsstans

• cDCD	Controlled DCD, donasjonen etter varig hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes
• uDCD	Uncontrolled DCD, donasjon etter at pasienten er erklært død ved uventet hjerte- og åndedrettsstans
the Dead Donor Rule	«The Dead Donor Rule» (DDR) is a deontic constraint that categorically prohibits causing death by organ removal. This informal rule has guided the practice of organ transplantation since its inception. Universell regel som krever at det ikke er lov å fremskynde eller forårsake døden i den hensikt å hente ut organer for transplantasjon.
Delayed graft function	Definers som behov for dialyse første uke
Donorsykehus	Sykehus som er godkjent av Helsedirektoratet etter forskrift av 07. desember 2015 nr. 1401 om krav til kvalitet og sikkerhet for humane organer beregnet for transplantasjon (9).
Donorteamet	Team fra Oslo universitetssykehus (OUS) bestående av organdonasjonslege og sykepleier. Teamet skal ikke ha kontakt med pårørende før beslutning om å trekke tilbake intensivbehandling er tatt og pårørende er informert. Teamet forklarer sin rolle i donasjonsprosessen ovenfor pårørende. Før teamet har samtale med pårørende, kan behandlende lege rådføre seg med organdonasjonslege om praktisk utførelse av hvem som skal ta opp spørsmålet om organdonasjon og om mulighet for cDCD. Teamet fra OUS informerer pårørende om praktisk gjennomføring av cDCD, og innhenter samtykke til cDCD. Organdonasjonslege utfører premortale tiltak.
Donoransvarlig lege	Donoransvarlig lege er en administrativ oppgave tillagt en av legene på intensiv/anestesi avdelingen. Behandlende lege kan også være donoransvarlig lege.
ECMO	Ekstrakorporal membranoksygenering - en hjerte-lungemaskin som ved hjelp av et filter og en pumpe opprettholder sirkulasjon med oksygenert blod i hele eller deler av kroppen (normoterm regional perfusjon)
Graft	Transplantat, det vil si organet som transplanteres.
Hjernetamponade	Klinisk situasjon hvor pasienten har mistet blodtilførsel til storehjerne, lillehjerne og hjernestamme som følge av høyt trykk i skallehulen
Hypoksi	Oksygenmangel og for lav tilførsel av oksygen til kroppens vev

Iskemi	Lokal blodmangel på grunn av manglende gjennomstrømning eller trange årer som igjen fører til oksygenmangel
Kald iskemitid	Tiden organet er kjølt ned uten blodsirkulasjon
Funksjonell varm iskemitid (fWIT)	Tidsrommet fra invasivt systolisk blodtrykk er mindre enn 50 mm Hg i mer enn 2 minutter til normoterm regional perfusjon er opprettet, eller organet er kjølt ned dersom normoterm regional perfusjon ikke er benyttet.
Maastricht kategorier	Maastricht – klassifisering av «nonheart-beating» donorer (85): kategori I: død ved ankomst kategori II: mislykket gjenoppliving kategori III: venter på hjertestans (awaiting cardiac arrest) kategori IV: hjertestans hos «hjernedøde» donorer (cardiac arrest in brain dead donor)
NOROD	Norsk Ressursgruppe for Organdonasjon
NRP	Normoterm regional perfusjon – prosessen der organer regionalt oksygeneres av en ekstrakorporal membran-oksygenator
Premortale tiltak	Forberedelse til donasjon som gjøres før pasienten er erklært død
Primary non-function	
Rapid recovery	DCD uten bruk av organbevarende behandling, men med rask kirurgisk intervensjon umiddelbart etter dødserklæring
Uttaksteamet	Transplantasjonskirurgisk team fra Oslo universitetssykehus som oppretter normoterm regional perfusjon og foretar organuttak. Teamet har ikke kontakt med pårørende.
Uønskede hendelser og utfallsmål - oversettelse	
• Allograft rejection	Graft rejeksjon – tegn til avstøtning av organet
• Anastomitic stricture	Anastomoseinnsnevring; anastomose = skjõt
• Biliary complications	Galleganskomplikasjoner
• Early allograft dysfunction	Tidlig dysfunksjon av graftet
• Ischemic cholangiopathi	Iskemisk cholangiopathi:
• Leaks	Lekkasjer

WLST	Withdrawal of life-sustaining treatment – tilbaketrekning av livsforlengende behandling
------	---

Vedlegg 2: Søkestrategi

ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes

Søkelogg og søkestrategier 10.10.2018 + 07.03.2019

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad

Fagfelleevaluering: Hilde Strømme

	Effekt & sikkerhet	Etikk
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)	19 (1)	
Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)	4	
Embase (OVID) 1974 to 2018 October 10	126 (27)	
Epistemonikos (Broad Reviews & Systematic Reviews)	8 (1)	
HTA database via CRD	1	
Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to October 09, 2018,	284 (26)	
PubMed (deldatabase Publisher)	18 (6)	
PubMed		270
Totalt antall artikler til EndNote	460 (61)	270
Totalt antall artikler til screening etter dublettkontroll (tall i parentes er fra oppdateringssøk)	485 429+(56)	270
PROSPERO	16	
EUnetHTA POP database	19	
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)	11	
Clinical Trials (National Institutes of Medicine, US)	3	

De samme søkestrategiene er brukt oktober 2018 og mars 2019. Tallene i tabellene er fra oktober 2018.

Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews

#	Searches	
1	[mh ^"Organ Transplantation"] or [mh ^"Kidney Transplantation"] or [mh ^"Liver Transplantation"] or [mh ^"Pancreas Transplantation"] or [mh "Lung Transplantation"] or [mh "Heart Transplantation"] or [mh ^"Tissue and Organ Procurement"] or [mh ^"Tissue Donors"] or [mh ^"Unrelated Donors"] or ((([mh ^Liver] or [mh ^Pancreas] or [mh ^Kidney] or [mh ^Lung] or [mh ^Heart]) and ([mh ^Transplants] or [mh ^Allografts] or [mh ^Transplantation])) or ((donor* or donat* or transplantation*) near/4 (organ or organs or graft* or allograft* or allotransplant or allotransplants or transplant or transplants or liver* or hepatic or kidney* or renal or pancrea* or lung* or pulmonary or heart or cardiac))	14877
2	((((circulatory or cardiac or cardiocirculatory or cardiopulmonary or heart) near/3 death) or asystole*)	5965
3	[mh ^"Euthanasia, Passive"] or (WLST or "W-LST" or ((withdraw* or with next draw* or withhold* or with next hold*) near/2 (life next sustain* or lifesustain* or life next support* or lifesupport* or life-prolong* or life next prolong* or ((passive or negative) next euthanasia))))	68
4	(DCD or cDCD or CDCDD or DCDD or NHBD)	211
5	((nonheartbeating or non next heart next beating or non next heartbeat-ing) near/2 (donor* or donat*))	37
6	(Maastricht near/2 (III or "3"))	15
7	(#1 and (#2 or #3)) or #4 or #5 or #6	507
8	[mh ^"Extracorporeal Membrane Oxygenation"] or (((extracorporeal or extracorporeal or extra next corporeal or extra next corporal) near/2 (oxygenat* or perfusion or circulation)) or ECMO)	1672
9	((normotherm* or normo next therm* or body next temperature* or ("35*" next degree*) or ("36*" next degree*) or ("37*" next degree*) or ("97*" next degree*) or ("98*" next degree*) or ("99*" next degree*)) near/4 (perfusion or re next perfusion or circulation or recirculation or re next circulation))	119
10	[mh ^"Heart-Lung Machine"] or [mh ^"Cardiopulmonary Bypass"] or ((cardiopulmonary or atriopulmonary or ((cardiac or heart) next (pulmonary or lung))) next (bypass* or machine* or apparatus* or shunt*))	5754
11	#8 or #9 or #10	6995
12	#7 and #11 [Reviews and Trials]	23

Koder og symboler i Cochrane Library	
[mh xxx]	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet – Medical Subject Heading (MeSH)
[mh ^xxx]	Term fra databasens kontrollerte vokabular - MeSH
near/x	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord (-1) mellom to søkeord

next	Nærhetsoperator – ordene må stå inntil hverandre
*	Trunkeringstegn

Embase & MEDLINE

(søkt samtidig i Ovid)

1	(Organ Transplantation/ or Kidney Transplantation/ or Liver Transplantation/ or exp Lung Transplantation/ or exp Heart Transplantation/ or Pancreas Transplantation/ or "Tissue and Organ Procurement"/ or Tissue Donors/ or Unrelated Donors/ or ((Liver/ or Pancreas/ or Kidney/ or Lung/ or Heart/) and (Transplants/ or Allografts/ or Transplantation/))) use ppezv or (Organ Transplantation/ or Liver Transplantation/ or Kidney Transplantation/ or Pancreas Transplantation/ or Lung Transplantation/ or Heart Transplantation/ or Heart Lung Transplantation/ or Donor/ or Organ Donor/ or Cadaver Donor/ or Unrelated Donors/ or Cadaver Kidney/ or ((Liver/ or Pancreas/ or Kidney/ or Lung/) and (Transplantation/ or Allografts/))) use oomezd or ((donor* or donat* or transplantation*) adj4 (organ or organs or graft* or allograft* or allotransplant or allotransplants or transplant or transplants or liver* or hepatic or kidney* or renal or pancrea* or lung* or pulmonary or heart or cardiac)).tw,kf,kw.	729570
2	Heart Death/ use oomezd or (((circulatory or cardiac or cardiocirculatory or cardiopulmonary or heart) adj3 death) or asystole*).tw,kf,kw.	105752
3	Euthanasia, Passive/ use ppezv or Passive Euthanasia/ use oomezd or (WLST or W-LST or ((withdraw* or with-draw* or withhold* or withhold*) adj2 (life-sustain* or lifesustain* or life support* or lifesupport* or life-prolong*)) or ((passive OR negative) ADJ euthanasia)).tw,kw,kf.	14253
4	(DCD or cDCD or CDCDD or DCDD or NHBD).tw,kf,kw.	8391
5	((nonheartbeating or non-heart-beating or non-heartbeating) adj2 (donor* or donat*)).tw,kf,kw.	2919
6	(Maastricht adj2 (III or "3")).tw,kf,kw.	315
7	(1 and (2 or 3)) or 4 or 5 or 6	18180
8	Extracorporeal Membrane Oxygenation/ use ppezv or Extracorporeal Oxygenation/ use oomezd or (((extracorporeal* or extracorporeal* or extra-corporeal* or extra-corporal*) adj2 (oxygenat* or perfusion or circulation)) or ECMO).tw,kf,kw.	53406
9	(Regional Perfusion/ and Body Temperature/) use oomezd or ((normotherm* or normo-therm* or body temperature* or ("35*" adj degree*) or ("36*" adj degree*) or ("37*" adj degree*) or ("97*" adj degree*) or ("98*" adj degree*) or ("99*" adj degree*)) adj4 (perfusion or re-perfusion or circulation or recirculation or re-circulation)).tw,kf,kw.	2625

10	(Heart-Lung Machine/ or Cardiopulmonary Bypass/) use ppezv or (Heart-Lung Machine/ or Cardiopulmonary Bypass/) use oomezd or ((cardiopulmonary or cardiac pulmonary or cardiac lung or heart-lung or heart pulmonary or atriopulmonary) adj (bypass* or machine* or apparatus* or shunt*)).tw,kf,kw.	94637
11	8 or 9 or 10	142858
12	7 and 11	1224
13	conference.pt.	3929980
14	(pig or pigs or piglet* or swine or porcine or dog or dogs or canine or rat or rats or mouse or mice or rabbit* or rodent* or animal*).ti.	3706888
15	12 not (13 or 14)	641
16	remove duplicates from 15	410

Koder og symboler i OVID-databasene	
exp "xxx"/	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra databasens kontrollerte vokabular
"xxx"/	Term fra databasens kontrollerte vokabular
ppezv	Kode for deldatabasen av MEDLINE som er søkt
oomezd	Kode for deldatabasen av Embase som er søkt
adjx	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord (-1) mellom to søkeord
*	Trunkeringstegn
.tw	Søk i tittel og sammendrag
.ti	Søk i tittel
.kf	MEDLINE: Søk etter ord i feltet keyword heading
.kw	Embase: Søk etter ord i feltet keyword heading
.pt	publikasjonstype

Epistemonikos

1	(((donor* OR donat* OR transplantation*) AND (organ OR organs OR graft* OR allograft* OR allotransplant OR allotransplants* OR transplant OR transplants OR liver* OR hepatic OR kidney* OR renal OR pancrea* OR lung* OR pulmonary OR heart OR cardiac)) AND (((circulatory OR cardiac OR cardiocirculatory OR cardiopulmonary OR heart) AND death) OR asystole*) OR (WLST OR ((withdraw* OR with-draw* OR withhold* OR with-hold*) AND (life-sustain* OR lifesustain* OR "life support" OR "life supporting" OR lifesupport* OR life-prolonging OR ((passive OR negative) AND euthanasia)))))) OR (DCD OR cDCD OR CDCDD OR DCDD OR NHBD) OR ((nonheartbeating OR non-heart-beating OR non-heartbeating) AND (donor* OR donat*)) OR (Maastricht AND (III OR "3")) AND (((extracorporeal OR extracorporeal OR extracorporeal OR extra-corporeal) AND (oxygenat* OR perfusion OR circulation)) OR ECMO) OR ((normotherm* OR normo-therm*) AND (perfusion OR re-perfusion OR circulation OR recirculation OR re-circulation)) OR ((cardiopulmonary OR heart-lung) AND (bypass OR machine* OR apparatus* OR shunt*))	8
---	--	---

HTA database via CRD

1	(((donor* OR donat* OR transplantation*) AND (organ OR organs OR graft* OR allograft* OR allotransplant OR allotransplants* OR transplant OR transplants OR liver* OR hepatic OR kidney* OR renal OR pancrea* OR lung* OR pulmonary OR heart OR cardiac)) AND (((circulatory OR cardiac OR cardiocirculatory OR cardiopulmonary OR heart) AND death) OR asystole*) OR (WLST OR ((withdraw* OR with-draw* OR withhold* OR with-hold*) AND (life-sustain* OR lifesustain* OR "life support" OR "life supporting" OR lifesupport* OR life-prolonging OR ((passive OR negative) AND euthanasia)))))) OR (DCD OR cDCD OR CDCDD OR DCDD OR NHBD) OR ((nonheartbeating OR non-heart-beating OR non-heartbeating) AND (donor* OR donat*)) OR (Maastricht AND (III OR "3")) AND (((extracorporeal OR extracorporeal OR extracorporeal OR extra-corporeal) AND (oxygenat* OR perfusion OR circulation)) OR ECMO) OR ((normotherm* OR normo-therm*) AND (perfusion OR re-perfusion OR circulation OR recirculation OR re-circulation)) OR ((cardiopulmonary OR heart-lung) AND (bypass OR machine* OR apparatus* OR shunt*))	1
---	--	---

PubMed (deletedatabase Publisher)

1	(((donor*[tw] OR donat*[tw] OR transplantation*[tw]) AND (organ[tw] OR organs[tw] OR graft*[tw] OR allograft*[tw] OR allotransplant[tw] OR allotransplants[tw] OR transplant[tw] OR transplants[tw] OR liver*[tw] OR hepatic[tw] OR kidney*[tw] OR renal[tw] OR pancreas[tw] OR pancreatic[tw] OR lung[tw] OR pulmonary[tw] OR heart[tw] OR cardiac[tw])) AND (((circulatory[tw] OR cardiac[tw] OR cardiocirculatory[tw] OR cardiopulmonary[tw] OR heart[tw]) AND death[tw]) OR asystole*[tw]) OR (WLST[tw] OR ((withdraw*[tw] OR with-draw*[tw] OR withhold*[tw] OR with-hold*[tw]) AND (life-sustain*[tw] OR lifesustain*[tw] OR "life support"[tw] OR "life supporting"[tw] OR lifesupport*[tw] OR life-prolonging[tw] OR ((negative[tw] OR passive[tw]) AND euthanasia[tw]))))) OR (DCD[tw] OR cDCD[tw] OR CDCDD[tw] OR DCDD[tw] OR NHBD[tw]) OR ((nonheartbeating[tw] OR non-heart-beating[tw] OR non-heartbeating[tw]) AND (donor*[tw] OR donat*[tw])) OR (Maastricht[tw] AND (III[tw] OR "3"[tw])) AND (((extracorporal[tw] OR extracorporeal[tw] OR extra-corporeal[tw] OR extra-corporal[tw]) AND (oxygenat*[tw] OR perfusion[tw] OR circulation[tw])) OR ECMO[tw]) OR ((normotherm*[tw] OR normo-therm*[tw]) AND (perfusion[tw] OR re-perfusion[tw] OR circulation[tw] OR recirculation[tw] OR re-circulation[tw])) OR ((cardiopulmonary[tw] OR heart-lung[tw]) AND (bypass[tw] OR machine*[tw] OR apparatus*[tw] OR shunt*[tw]))) AND publisher[sb]	18
---	--	----

PubMed - litteratursøk etikk

1	(((donation*[ti] OR donor*[ti]) AND ("cardiac death"[ti] OR "cardiocirculatory death"[ti] OR "cardio-circulatory death"[ti] OR "circulatory death"[ti] OR "circulatory determination of death"[ti] OR "heart death"[ti] OR non-heart-beating[ti] OR non-heart-beating[ti])) OR DCD[ti] OR cDCD[ti]) AND (ethic*[tw] OR unethic*[tw] OR Ethics[mh]))	270
---	---	-----

Koder og symboler i PubMed	
[mh]	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet
[tw]	Søk i tittel, sammendrag, forfatters nøkkelord, publikasjonstype mm
[ti]	Søk i tittel
[sb]	deldatabase
*	Trunkeringstegn

PROSPERO

1	(((((donor* OR donat* OR transplantation*) AND (organ OR organs OR graft* OR allograft* OR allotransplant OR allotransplants* OR transplant OR transplants OR liver* OR hepatic OR kidney* OR renal OR pancrea* OR lung* OR pulmonary OR heart OR cardiac)) AND (((circulatory OR cardiac OR cardiocirculatory OR cardiopulmonary OR heart) AND death) OR asystole*) OR (WLST OR ((withdraw* OR with-draw* OR withhold* OR with-hold*) AND (life-sustain* OR lifesustain* OR "life support" OR "life supporting" OR lifesupport* OR life-prolonging OR ((passive OR negative) AND euthanasia)))))) OR (DCD OR cDCD OR CDCDD OR DCDD OR NHBD) OR ((nonheart-beating OR non-heart-beating OR non-heartbeating) AND (donor* OR donat*)) OR (Maastricht AND (III OR "3"))) AND (((extracorporeal OR extra-corporeal OR extra-corporal) AND (oxygenat* OR perfusion OR circulation)) OR ECMO) OR ((normotherm* OR normo-therm*) AND (perfusion OR re-perfusion OR circulation OR recirculation OR re-circulation)) OR ((cardiopulmonary OR heart-lung) AND (bypass OR machine* OR apparatus* OR shunt*)))	16
---	---	----

EUnetHTA POP database

Browse by MeSH term: Organ Transplantation	1
Search Keywords [any (OR)]: transplant* donor* donat*	19

International Clinical Trials Registry Platform

normothermic AND perfusion AND donation OR "extracorporeal membrane oxygenation" AND donation OR ECMO AND donation OR normothermic AND perfusion AND DCD OR "extracorporeal membrane oxygenation" AND DCD OR ECMO AND DCD OR cDCD OR "non-heart-beating" AND donor* OR "non-heartbeating" AND donor* OR "non-heart-beating" AND donation* OR "non-heartbeating" AND donation* OR NHBD OR "Maastricht category" OR "Maastricht type"	11
---	----

Clinical Trials

((donor OR donation OR transplantation) AND ("extracorporeal membrane oxygenation" OR ECMO OR "normothermic regional perfusion") AND ("non-heart-beating" OR "non-heartbeating" OR NHBD OR cDCD OR DCD OR "circulatory death" OR "cardiac death"))	3
--	---

Søk i juridiske kilder

Søkestrategi Lovdata Pro	Søkeresultater
--------------------------	----------------

Hurtigsøk; Bruk synonymer; avgrenset til Helse- og omsorgsrett Alle dokumenttyper transplantasjon* , organdonasjon* , hjernedød* , dødskriteri* , dødsdiagnos* , dødsdefinisjon*	Totalt (454) Lover og forskrifter (79) Rettsavgjørelser (7) Forarbeider og stortingsdokumenter (97) Litteratur (13) Rundskriv og uttalelser (28) Nemnder og utvalg mv (230)
--	--

Søkestrategi Rettsdata Total (Gyldendal)	Søkeresultater
Avansert søk; Med noen av ordene; Bruk synonymer Søk i følgende rettskilder: • Rettsavgjørelser • Vedtak og uttalelser • Internasjonale rettskilder • Faglitteratur transplantasjon* organdonasjon* hjernedød* dødskriteri* dødsdiagnos* dødsdefinisjon*	Totalt (87) Rettsavgjørelser (32) Vedtak og uttalelser (14) Faglitteratur (25) Jusspakken - Idunn (16)

Vedlegg 3: Beskrivelse av prosedyrer

Tom

Vedlegg 4: Metode effekt og sikkerhet

Analyser

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen/ tillit til effektestimat med GRADE

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere tilliten til den samlede dokumentasjonen (123). Til dette brukte vi dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/> (Tabell 1). Vurderingen ble gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenlik-

net med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise effektestimatene er, og om det er risiko for publiseringsskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE ble brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

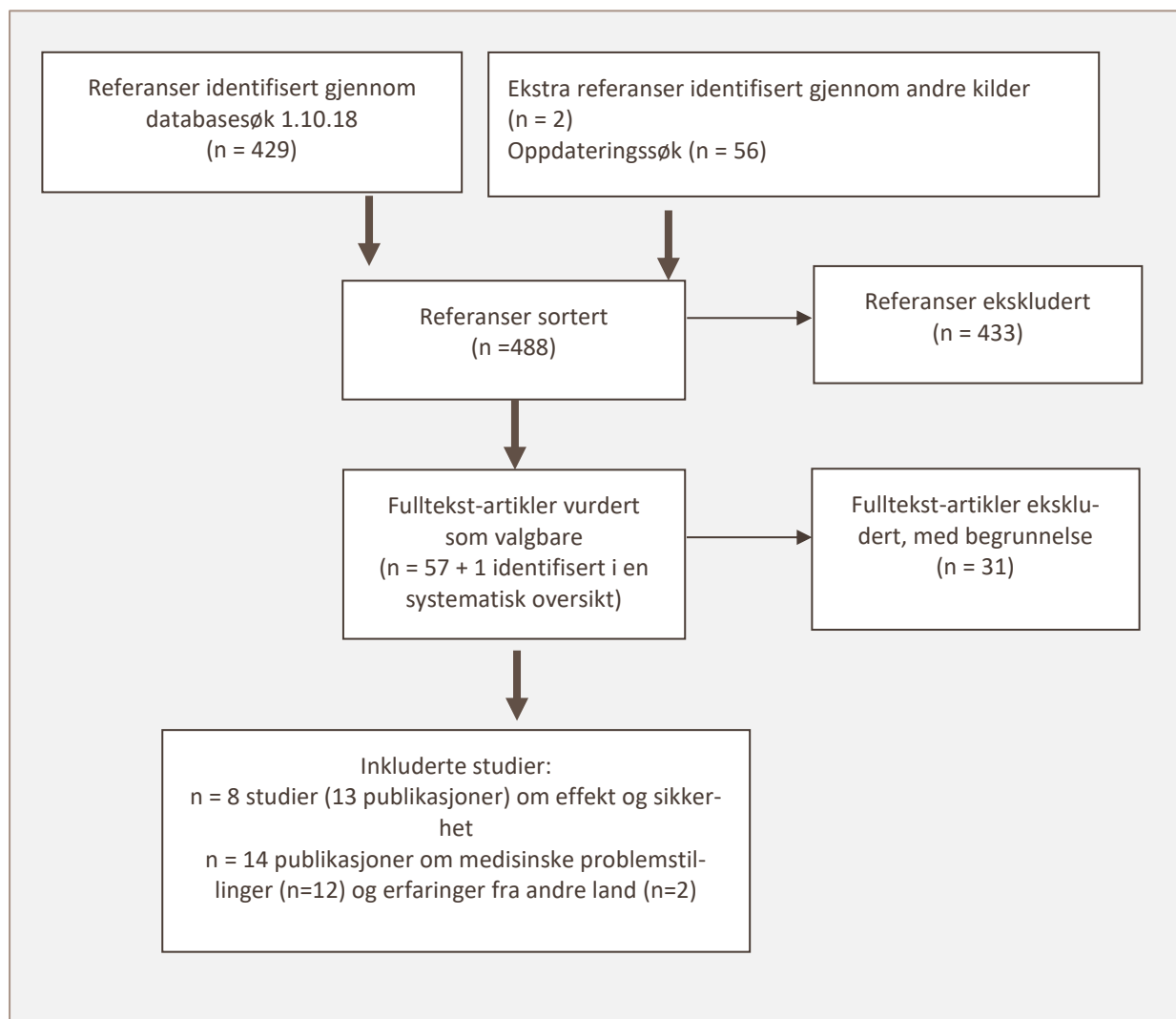
Kvalitets-vurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Vedlegg 5: Resultater effekt og sikkerhet

a. Litteratursøket og beskrivelse av studiene

1. Resultater av litteratursøket

Vi identifiserte 429 referanser i det systematiske søket utført 10.10.2018. Etter denne søkedatoen identifiserte arbeidsgruppen én ny studie med kontrollgruppe. Vi utførte derfor en oppdatering av søket den 07.03.2019, men søkte kun etter kontrollerte studier. Femtifem publikasjoner ble identifisert. I tillegg inkluderte vi to publikasjoner fra det norske miljøet som hadde utført pilotstudien (4) samt én fra en systematisk oversikt identifisert i oppdateringssøket. Til sammen gikk 57 publikasjoner til fulltekstgjennomgang. Trettien publikasjoner ble ekskludert (liste over ekskluderte publikasjonene er gitt i vedlegg 5a punkt 1). Tolv publikasjoner som omhandlet effekt og sikkerhet ble inkludert. Fra søket inkluderte vi også 14 publikasjoner som omhandlet medisinske problemstillinger rundt dødkriterier og dødsdiagnose (n = 12) samt Retningslinjer og gjennomføring av cDCD i andre land (n = 2). Atten publikasjoner omhandlet etiske spørsmål, men overlapper publikasjonene som omhandler medisinske problemstillinger rundt dødkriteriene og dødsdiagnose.



Figur 1: Flytskjema over identifisering av studier for inklusjon om effekt og sikkerhet.

2. Ekskluderte studier

Tabell 2: Liste over ekskluderte studier:

	Publikasjon Ekskluderte	Eksklusjonsgrunn
	Barbero C, Messer S, Ali A, Jenkins DP, Dunning J, Tsui S, et al. Lung donation after circulatory determined death: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg 2018;01:01.	Lunge, ikke NRP
	Carter T, Bodzin AS, Hirose H, West S, Hasz R, Maley WR, et al. Outcome of organs procured from donors on extracorporeal membrane oxygenation support: an analysis of kidney and liver allograft data. Clin Transplant 2014;28(7):816-20.	PICO 2 – ikke riktig sammenlikning
	Cho YH, Yang JH, Sung K, Jeong DS, Park PW, Kim WS, et al. Extracorporeal Life Support as a Bridge to Heart Transplantation: Importance of Organ Failure in Recipient Selection. ASAIO Journal 2015;61(2):139-43.	Ikke riktig P

	Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J, et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. J Heart Lung Transplant 2009;28(8):753-8.	Lunge – n<10
	Cypel M, Yeung JC, Machuca T, Chen M, Singer LG, Yasufuku K, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144(5):1200-6.	Graft – ikke relevant sammenlikning
	Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. J Heart Lung Transplant 2015;34(10):1278-82.	Lunge, ikke NRP
	Dalle Ave AL, Shaw DM, Bernat JL. Ethical Issues in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death. American Journal of Transplantation 2016;16(8):2293-9.	Etikk
	De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno E, et al. Liver grafts from donors after cardiac death on regional perfusion with extended warm ischemia compared with donors after brain death. Liver Transpl 2018;19:19.	N<10
	De Vleeschauwer SI, Wauters S, Dupont LJ, Verleden SE, Willems-Widyastuti A, Vanaudenaerde BM, et al. Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between brain-dead and cardiac-dead donors. J Heart Lung Transplant 2011;30(9):975-81.	Lunge, ikke NRP
	Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation 2017;22(3):189-97.	
	Gamez P, Diaz-Hellin V, Marron C, Meneses JC, de Pablo A, Martin de Nicolas JL, et al. Development of a non-heart-beating lung donor program with <<Bithermia Preservation>>, and results after one year of clinical experience. Arch Bronconeumol 2012;48(9):338-41.	Lunge, ikke NRP
	Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, 2nd, Magee JC, Rudich S, Marschilio M, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. Ann Transplant 2004;9(1):57-8.	Inngår i Magliocca 2005
	Knop G. Heart transplantation using donors after circulatory death: From research to clinical practice. Revista Argentina de Cardiologia 2016;84(1):56-9.	Hjerte, ikke NRP
	Lee CY, Tsai MK, Ko WJ, Chang CJ, Hu RH, Chueh SC, et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. Clin Transplant 2005;19(3):383-90.	Maastricht 2,3,4
	Levvey BJ, Whitford HM, Williams TJ, Westall GP, Paraskeva M, Manchesterfield C, et al. Donation After Circulatory Determination of Death Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension: Passing the Toughest Test. American Journal of Transplantation 2015;15(12):3208-14.	Lunge, ikke NRP
	MacDonald PS. Heart Transplantation from DCD donors: From the Bedside to the Bench. Transplantation 2017;101(8):1753-4.	Hjertetransplantasjon
	Messer S, Large S. Resuscitating heart transplantation: the donation after circulatory determined death donor. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2016;49(1):1-4.	Ikke relevant utfall
	Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernandez-Sanchez J, Colah S, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors.[Erratum appears in J Heart Lung Transplant. 2018 Apr;37(4):535; PMID: 29555097]. J Heart Lung Transplant 2017;36(12):1311-8.	Hjerte, ikke NRP
	Messer SJ, Axell RG, Colah S, White PA, Ryan M, Page AA, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. J Heart Lung Transplant 2016;35(12):1443-52.	Hjerte, ikke NRP

	Miranda-Utrera N, Medina-Polo J, Pamplona M, de la Rosa F, Rodriguez A, Duarte JM, et al. Donation after cardiac death: results of the SUMMA 112 - Hospital 12 de Octubre Program. Clin Transplant 2013;27(2):283-8.	uDCD
	Oniscu GC, Siddique A, Dark J. Dual temperature multi-organ recovery from a Maastricht category III donor after circulatory death. American Journal of Transplantation 2014;14(9):2181-6.	Om teknikk
	Peng JC, Ding J, He ZY, Deng YX, Xing SP, Zhao XY, et al. The efficacy of extracorporeal membrane oxygenation in liver transplantation from non-heart-beating donors: A systemic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(9):e14722.	Fra oppdaterings-søk. Maastricht kategori II. Ikke riktig P
	Ravaioli M, De Pace V, Comai G, Capelli I, Baraldi O, D'Errico A, et al. Preliminary experience of sequential use of normothermic and hypothermic oxygenated perfusion for donation after circulatory death kidney with warm ischemia time over the conventional criteria - a retrospective and observational study. Transplant International 2018;29:29.	N<10
	Sanchez PG, Rouse M, Pratt DL, Kon ZN, Pierson RN, 3rd, Rajagopal K, et al. Lung Donation After Controlled Circulatory Determination of Death: A Review of Current Practices and Outcomes. Transplantation Proceedings 2015;47(6):1958-65.	SR – lunger, ikke NRP evt til diskusjon
	Sanchez-Hidalgo JM, Rodriguez-Ortiz L, Arjona-Sanchez A, Ayllon-Teran MD, Gomez-Luque I, Ciria-Bru R, et al. "Super-rapid" Technique in Donation After Circulatory Death Liver Donors: Advantages and Disadvantages. Transplantation Proceedings 2019;51(1):25-7.	Fra oppdateringssøk –
	Saxena P, Zimmet AD, Snell G, Levvey B, Marasco SF, McGiffin DC. Procurement of lungs for transplantation following donation after circulatory death: The Alfred technique. Journal of Surgical Research 2014;192(2):642-6.	Rapid recovery Ikke NRP for buk
	Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. Liver Transpl 2013;19(12):1292-303.	Maastricht I II III IV,
	Snell GI, Levvey BJ, Oto T, McEgan R, Pilcher D, Davies A, et al. Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors. American Journal of Transplantation 2008;8(6):1282-9.	Inngår i Levvey 2015 som omhandler lunge
	Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, Trias E, Sanchez-Ibanez J, De Cabo FM, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. Transplant International 2000;13(4):303-10.	Maastricht II og IV
	Van De Wauwer C, Verschuuren EA, van der Bij W, Nossent GD, Erasmus ME. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2011;39(6):e175-80; discussion e80.	Lunge, ikke NRP
	Villavicencio MA, Axtell AL, Spencer PJ, Heng EE, Kilmarx S, Dalpozal N, et al. Lung Transplantation from Donors after Circulatory Death: United States and Single Center Experience. Ann Thorac Surg 2018;08:08.	Lunge, ikke NRP
	Fra Shapey 2019	
	Farney AC, Singh RP, Hines MH, Rogers J, Hartmann EL, Reeves-Daniel A, et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support. J Am Coll Surg 2008;206(5):1028-37; discussion 37	Fra Shapey 2019 – intervensjonsgruppen cDCD RR
	Koyama I, Shinozuka N, Miyazawa M, Watanabe T. Total body cooling using cardiopulmonary bypass for procurement from non-heart-beating donors. Transplant Proc 2002;34(7):2602-3.	Fra Shapey 2019 – Ikke relevant metode og populasjon
	Lee var identifisert tidligere	

3. Publikasjoner som kan omhandle medisinske problemstillinger rundt dødsdiagnose og dødkriterier - samt guidelines og kriterier i andre land – 16 publikasjoner fra det systematiske søket.

	Publikasjon	
	Bernat JL. The whole-brain concept of death remains optimum public policy. J Law Med Ethics 2006;34(1):35-43, 3.	Andre kilder
	Bernat JL. Are organ donors after cardiac death really dead? J Clin Ethics 2006;17(2):122-32.	Andre kilder
1	Bernat JL. The boundaries of organ donation after circulatory death. N Engl J Med 2008;359(7):669-71.	
2	Bernat JL. Controversies in defining and determining death in critical care. Nature Reviews Neurology 2013;9(3):164-73.	
3	Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, Blosser S, Bratton SL, Childress JF, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. Crit Care Med 2010;38(3):963-70.	
4	Dalle Ave AL, Bernat JL. Donation after brain circulation determination of death. BMC Med Ethics 2017;18(1):15.	
	Dejohn C, Zwischenberger JB. Ethical implications of extracorporeal interval support for organ retrieval (EISOR). ASAIO Journal 2006;52(2):119-22.	Andre kilder Etikk
	DeVita MA. The death watch: certifying death using cardiac criteria. Prog Transplant 2001;11(1):58-66.	Andre kilder
	DeVita MA, Snyder JV, Arnold RM, Siminoff LA. Observations of withdrawal of life-sustaining treatment from patients who became non-heart-beating organ donors. Crit Care Med 2000;28(6):1709-12.	Andre kilder
	Dhanani S, Hornby L, Ward R, Baker A, Dodek P, Chamber-Evans J, et al. Vital signs after cardiac arrest following withdrawal of life-sustaining therapy: a multicenter prospective observational study. Crit Care Med 2014;42(11):2358-69.	Andre kilder
	Dhanani S, Hornby L, Ward R, Shemie S. Variability in the determination of death after cardiac arrest: a review of guidelines and statements. J Intensive Care Med 2012;27(4):238-52.	Andre kilder
	Dhanani S, Ward R, Hornby L, Barrowman NJ, Hornby K, Shemie SD, et al. Survey of determination of death after cardiac arrest by intensive care physicians. Crit Care Med 2012;40(5):1449-55.	Andre kilder
5	Fallat ME, Katz AL, Mercurio MR, Moon MR, Okun AL, Webb SA, et al. Ethical controversies in organ donation after circulatory death. Pediatrics 2013;131(5):1021-6.	Fra syst søk kare- risert som etikk

6	Fanelli V, Geraci PM, Mascia L. Donation after cardiac death: Is a "paradigm shift" feasible in Italy? <i>Minerva Anesthesiol</i> 2013;79(5):534-40.	Fra syst søk Andre land
7	Geraci PM, Sepe V. Non-heart-beating organ donation in Italy. <i>Minerva Anesthesiol</i> 2011;77(6):613-23.	Andre land
8	Halpern SD, Truog RD. Organ donors after circulatory determination of death: not necessarily dead, and it does not necessarily matter. <i>Crit Care Med</i> 2010;38(3):1011-2.	
	Hornby K, Hornby L, Shemie SD. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. <i>Crit Care Med</i> 2010;38(5):1246-53.	Andre kilder - mini-metodevurdering
	Hornby L, Dhanani S, Shemie SD. Update of a Systematic Review of Autoresuscitation After Cardiac Arrest. <i>Crit Care Med</i> 2018;46(3):e268-e72	Andre kilder
9	Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. <i>Crit Care Med</i> 2015;43(6):1291-325.	
	Kuisma M, Salo A, Puolakka J, Nurmi J, Kirves H, Vayrynen T, et al. Delayed return of spontaneous circulation (the Lazarus phenomenon) after cessation of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. <i>Resuscitation</i> 2017;118:107-11.	Fra PP foredrag Dale Gardiner
10	Large S, Tsui S, Messer S. Clinical and ethical challenges in heart transplantation from donation after circulatory determined death donors. <i>Current Opinion in Organ Transplantation</i> 2017;22(3):251-9.	
11	McGee A, Gardiner D, Murphy P. Determination of death in donation after circulatory death: an ethical propriety. <i>Current Opinion in Organ Transplantation</i> 2018;23(1):114-9.	Om etikk – fra systematisk søk
	McGee A, Gardiner D. Donation After the Circulatory Determination of Death: Some Responses to Recent Criticisms. <i>J Med Philos</i> 2018;43(2):211-40.	Fra PP foredrag Dale Gardiner
12	Minambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. <i>Current Opinion in Organ Transplantation</i> 2018;23(1):120-9.	Andre land
13	Rady MY, Verheijde JL, McGregor J. Organ donation after circulatory death: the forgotten donor? <i>Critical Care (London, England)</i> 2006;10(5):166.	
14	Rady MY, Verheijde JL, McGregor J. "Non-heart-beating," or "cardiac death," organ donation: why we should care. <i>J Hosp Med</i> 2007;2(5):324-34.	
15	Shapey IM, Summers A, Augustine T, van Dellen D. Systematic review to assess the possibility of return of cerebral and cardiac activity after normothermic regional perfusion for donors after circulatory death. <i>Br J Surg</i> 2019;106(3):174-80.	Fra oppdateringssøk

	Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the determination of death. <i>Intensive Care Med</i> 2014;40(6):788-97.	Arbeidsgruppen og I danske retningslinjer - arbeidsgruppen
	Shemie SD, Gardiner D. Circulatory Arrest, Brain Arrest and Death Determination. <i>Front Cardiovasc Med</i> 2018;5:15.	Foredrag Gardiner
16	Sweney J, Bratton SL. Acceptance of circulatory determination of death and donation: What types, limits, and safeguards? <i>Crit Care Med</i> 2013;41(3):933-4.	

4. Inkluderte publikasjoner til effekt og sikkerhet

Tabell 1: Oversikt over studier med flere publikasjoner og overlapp mellom pasienter i de ulike studiene.

Studie	Publikasjoner	Resipienter og donorer som inngår i de samme publikasjonene
Den norske pilotstudien	Foss 2018	7 levertransplanterte pasienter inngår i Hagness 2019
	Syversen 2018	Pårørende
	Hagness 2019	Alle levertransplantasjoner utført i pilotstudien
Studie fra USA	Magliocca 2005	cDCD sammenliknes med DBD – kontrollert studie
	Rojas-Pena 2014	Alle resipientene fra Magliocca 2005 inngår, men cDCD sammenliknes ikke med DBD
Studie fra Storbritannia	Oniscu 2014	Noen levertransplanterte inngår i Watson 2018, men ikke nyre og bukspyttkjertel transplanterte. Kun cDCD.
	Watson 2018	cDCD NRP sammenliknes med cDCD rapid recovery – kun lever.
Studie fra Spania	Minambres 2017	cDCD sammenliknes med DBD for lever. Resipienter av lever n=11. Totalt n=27 cDCD
	Perez-Villares 2017	Multisenter review for Spania. Alle fra Minambres 2017 inkludert. Omfatter alle organer.
	Rodriguez-Sanjuan 2019	Syv leverresipienter fra Minambres 2017 er inkludert
	Ruiz 2019	Inkludert i Hessheimer 2019
Nasjonal studie fra Spania	Hessheimer 2019	Nasjonal observasjons kohort studie som omfatter alle levertransplantasjoner utført i Spania mellom juni 2012 og desember 2016 med oppfølging inntil desember 2017. Inkluderer resultatene fra Ruiz 2019 samt Minambres 2017, Perez-Villares 2017 og Rodriguez-Sanjuan 2019

5. Kjennetegn ved inkluderte studier– PICO 1 og 2

Studie	Billault C, Godfroy F, Thibaut F, Bart S, Arzouk N, Van Glabeke E, et al. Organ procurement from donors deceased from cardiac death: a single-center efficiency assessment. Transplantation Proceedings 201A1;43(9):3396-7.	
Study	<i>First Author</i>	Billaut, C
	<i>Year of publication</i>	2011
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Frankrike <i>Hopital de la Pitie Salpetriere</i>
	<i>Aim</i>	"Our team decided to implement NAR (normothermic abdominal recirculation) rather than ISCP (in situ cold perfusion) from the beginning of our experience. We decided to review this practice to establish the real-life feasibility of NAR in a technical hospital in France. PICO 1
	<i>Study design</i>	Single centre (experience) efficacy, recorded prospectively
	<i>Inclusion period</i>	2008 - 2010
	<i>Follow-up</i>	3 år
Intervention	<i>Procedures</i>	NRP, men ISCP i 40 % av donorene in 2009 og i 3% i 2010. Ellers NAR (normoterm abdominal recirculation – det samme som NRP)
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	NR
	<i>Cardiac arrest</i>	NR
	<i>Total donor</i>	
	<i>cDCD donor</i>	2008: 20, 2009: 15, 2010: 16
	<i>DBD donor</i>	-
	<i>Total recipient</i>	
	<i>cDCD recipient</i>	
	<i>DBD recipient</i>	
	<i>Organs</i>	
	<i>Transplantations</i>	
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population	<i>Age donor</i>	NR
	<i>Age recipient</i>	NR
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	Intensive care unit
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Efficiency of DCD donor program has been defined as the ratio of kidney transplantations performed to the number of potential grafts
Results	<i>Donors (n)</i>	2008, 2009, 2010: 20, 15, 26
	<i>Organs (n)</i>	10, 14, 22 (organer tilgjengelig for transplantasjon) Nyre
	<i>Recipients, n</i>	6, 9, 16
	<i>Effect (CI: 95%) transpl/organ</i>	DCD: 15% (6-30), 30% (15-49), 32% (20-47) DBD: fra tekst: Frankrike 2009: 41%

90 days mortality	-
Survival p 1 år	-
Survival p 5 år	-
PGD, n (%)	-
BOS, n (%)	--
Acute rejection, n (%)	-
Adverse events	
Comments	

Studie	Norsk pilotstudie - publikasjon nummer 1: Foss S, Nordheim E, Sorensen DW, Syversen TB, Midtvedt K, Asberg A, et al. First Scandinavian Protocol for Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion. Transplant Direct 2018;4(7):e366.	
Study	<i>First Author</i>	Foss, S. Hagness. M Syversen, T.
	<i>Year of publication</i>	2018
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Norge, Oslo universitetssykehus
	<i>Aim</i>	Foss 2018: "To evaluate the clinical results of the first cDCD protocol in Scandinavia using NR."
	<i>Study design</i>	Single centre pilot studie, matchet mottakere fra DBD på alder
	<i>Inclusion period</i>	2009-2015 mottakere / recipienter, 2014-2015 donorer
	<i>Follow-up</i>	1 år, lever 2 år
Intervention	<i>Procedures</i>	NRP – normoterm regional perfusjon
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	5 min
	<i>Cardiac arrest</i>	Innen 60 minutter
	<i>N total</i>	Donor: 122, Mottaker: 177
	<i>N cDCD</i>	Donor: 8 Mottaker: 14
	<i>N DBD</i>	Donor: 114 Mottaker: 163
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	DCD: median (range) 50,3 (34-60), DBD: 46,0 (16-60), p=0,15
	<i>Age recipient</i>	DCD: 58 (34-71), DBD: 52 (2-80), p=0,22
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	

	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Median, range. Kjikvadrattest. Mann whitnet U-test
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	DCD: 8
	<i>Organs (n)</i>	DCD: 14 nyrer. 2 lever av 5 akseptert for transplantasjon -
	<i>Recipients, n</i>	DCD: 14
	<i>Effect (CI: 95%) Organ/recipient</i>	Her: organ per donor: - DCD: 14/8= ratio 2,3. DBD: = ratio 4,4. ikke oppgitt antall organer og donorer; hjerte, lunger, bukspyttkjertel
	<i>90 days mortality</i>	
	<i>Survival g 1 år</i>	DCD: 93%, DBD: 95%
	<i>Survival g 5 år</i>	
	<i>PGD, n (%)</i>	Her: Delayed graft function (DGF) : def: behov for dialyse i løpet av første uke etter transplantasjonen: DCD: 1 (7,1%), - 1 pasient mistet graftet 4 måneder etter transplantasjon - avstøtning DBD: 8 (4,9%), p= 0,53
	<i>BOS, n (%)</i>	
	<i>Utfall kvalitet organer DCD / DBD</i>	DCD versus DBD utfall nyrer
	<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
	<i>Adverse events</i>	
Comments		

Studie	Norsk pilotstudie - publikasjon nummer 2:	
	Syversen TB, Sorensen DW, Foss S, Andersen MH. Donation after circulatory death - an expanded opportunity for donation appreciated by families. J Crit Care 2018;43:306-11.	
Study	<i>First Author</i>	Syversen, T. B.
	<i>Year of publication</i>	2018
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Norge, Oslo universitetssykehus
	<i>Aim</i>	Syversen 2018: "In this study, we aimed to provide insight into how donor families of cDCD donors experience the different phases of the donation process."
	<i>Study design</i>	Kvalitativ studie – exploratory research design

	<i>Inclusion period</i>	Juli 2014 til februar 2016
	<i>Follow-up</i>	
Intervention	<i>Procedures</i>	NRP – normoterm regional perfusjon
	<i>N cDCD</i>	Donor: 7
	<i>N pårørende</i>	15 pårørende representerte 7 donorer
Population	<i>Pårørende</i>	Kone, partner (kvinne), datter, sønn, søster, mor, far, stemor.
	<i>Sex; F/M</i>	Donor: menn, Pårørende: 13 kvinner, 2 menn
Method	<i>Inclusion</i>	Alle familiene ble forspurt
	<i>Data innhenting</i>	Dybdeintervjuer, to intervjuere, semistrukturert, opptak, varighet per gang : 60 ± 20 minutter
	<i>Dataanalyse</i>	Transkribert verbatim analysert i henhold til Kvale og Brinkmans 5 step «of meaning condensation»
	<i>Periode</i>	2-6 måneder etter fullført donasjon
Results	<i>Primary outcome</i>	
Comments		

Studie	Norsk pilotstudie – publikasjon nummer 3: Hagness M, Foss S, Sorensen DW, Syversen TB, Bakkan PA, Dahl T, et al. Liver transplantation after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: The Norwegian experience,. Transplantation Proceedings (2019), 2019 .	
Study	<i>First Author</i>	Hagness. M
	<i>Year of publication</i>	2019
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Norge, Oslo universitetssykehus
	<i>Aim</i>	Hagness 2019: "We here report the outcome of the first 8 liver transplantations performed with cDCD and NRP in Norway."
	<i>Study design</i>	Single centre pilot studie
	<i>Inclusion period</i>	November 2015 - november 2017
	<i>Follow-up</i>	1 år
Intervention	<i>Procedures</i>	NRP – normoterm regional perfusjon
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	5 min
	<i>Cardiac arrest</i>	Innen 60 minutter
	<i>N total cDCD</i>	18 i perioden 2014-2017. 8 rapportert i Foss
	<i>N cDCD lever</i>	Donor: ?. Mottaker: 8 To av donorene / mottakerne er rapportert i Foss 2018? - nei
	<i>N DBD</i>	-

	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	median (range): 49,5 (23-63)
	<i>Age recipient</i>	Median (range): 59 (35-68)
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Median, range. Kjikvadrattest. Mann whitnet U-test
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	DCD: 18 – 8 rapportert I Foss. 10 rapportert I Hagness? 2 ikke brukt? 1 donor ut og 3 lever som manglert recipienter fra Foss- 6 ut fra Foss – 2 transplantert. Inngår disse i de 8 fra Hagness? 8 minus 18 – 4 mangler
	<i>Organs (n)</i>	DCD: 8 lever og 16 nyrer 1 for øyer bukspytt langerhanske?
	<i>Recipients, n</i>	DCD: 8
	<i>Effect (CI: 95%) Organ/recipient</i>	
	<i>90 days mortality</i>	
	<i>Survival g 1 år</i>	DCD: 93%, DBD: 95%
	<i>Survival g 5 år</i>	
	<i>PGD, n (%)</i>	Delayed graft function (def: behov for dialyse i løpet av første uke etter transplantasjonen: ingen Ingen organer ødelagt / tapt
	<i>BOS, n (%)</i>	
	<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
	<i>Adverse events</i>	2 recipienter fikk tilbakefall av sykdom (PSC og steatohepatitis) ved 1 års oppfølging 2 pasienter gjennomgikk prosedyrer for biliary komplikasjoner, den ene for lekkasje fra cystic duct og den andre for mistenkt stricture of the anastomose. 1 tilfelle av hepatisk arterie stenose 2 pasienter re-operert pga sårinfeksjon og sårlukning Alle komplikasjonene målt med Calvien-Dindo skår på mer enn IIIB som krevde kirurgisk og endovaskulær intervensjon - oppsto hos to pasienter med høy MELD skår. Den ene med MELDskår på 40 og hadde gjennomgått myocardial infarction, og utviklet vene trombose. Den andre
Comments		
Studie	Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, 2nd, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. J Trauma 2005;58(6):1095-101; discussion 101-2.	

Study	<i>First Author</i>	Magliocca, J.F.																				
	<i>Year of publication</i>	2005																				
	<i>Setting</i>																					
	<i>Country</i>	USA, the University of Wisconsin and The University of Michigan, Ann Arbor																				
	<i>Aim</i>	"We sought to evaluate the effect of short-term outcomes of normothermic, extracorporeal perfusion(ECMO) for donation of abdominal organs for transplantation after cardiac death (DCD). Study parameters included increase in number of donors and organs, types of organs produced and viability."																				
	<i>Study design</i>	Retrospektiv, ingen kontrollgruppe. Data fra «medical records» - journaler.																				
	<i>Inclusion period</i>	2000 - 2004																				
	<i>Follow-up</i>	Kort-tidsoppfølging – 1 uke																				
Intervention	<i>Procedures</i>																					
	<i>Premortal int</i>	ja																				
	<i>No touch period</i>	5 min																				
	<i>Cardiac arrest</i>	Innen 60 min																				
	<i>N total</i>																					
	<i>N cDCD</i>	N=17 til donasjon. Inkluderte 20, 3 fikk ikke hjertestans innen 60 minutter og hos 2 var organer ubrukelige – skal jeg telle med disse?. N= 15 gjennomførte protokollen																				
	<i>N DBD</i>	N=61																				
	<i>N lost to follow-up</i>	cDCD n=5 alle organer																				
Population	<i>Age donor</i>	Barn / sped																				
	<i>Age recipient</i>																					
	<i>Sex; F/M</i>																					
Method	<i>Inclusion</i>	Fra 6 måneder til 65 år, ingen historie av hypertensjon, eller diabetes mellitus, for pasienter mellom 55-65, vekt over 2 kg, pasient i koma med dokumentert alvorlig irreversibel nevrologisk skade, og med behov for mekanisk ventilasjon.																				
	<i>Exclusion</i>																					
	<i>Main statistical analysis</i>	Ikke-parvise t-tester, Fishers exact test																				
Results	<i>Primary outcome</i>	Net gain 20 potensielle donorer som representerte 33% økning i potensielle antall donorer																				
	<i>Donors (n)</i>	15																				
	<i>Organs (n)</i>	cDCD: 30 nyrer, 7 lever og 1 bukspytt. Dvs tapt 8 lever og 15 bukspytt																				
	<i>Økning sammm/ DBD</i>	30% økning potensielle antall donorer (20 donorer) 24% økning i totale antall nyrer fra avdød donor. (24 nyrer transplantert i tillegg til 100 fra DBD																				
		<table> <tr> <th></th><th>DCD donor n</th><th>DBD donor n</th><th>% økning</th></tr> <tr> <td>Antall donorer</td><td>20</td><td>61</td><td>32,8%</td></tr> <tr> <td>Antall organer produsert</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Nyrer</td><td>30</td><td>119</td><td>25,2%</td></tr> <tr> <td>Lever</td><td>7</td><td>54</td><td>13,0%</td></tr> </table>			DCD donor n	DBD donor n	% økning	Antall donorer	20	61	32,8%	Antall organer produsert				Nyrer	30	119	25,2%	Lever	7	54
	DCD donor n	DBD donor n	% økning																			
Antall donorer	20	61	32,8%																			
Antall organer produsert																						
Nyrer	30	119	25,2%																			
Lever	7	54	13,0%																			

	Bukspytt	1	20	5,0%
	Antall organer transplantert			
	Nyrer	24	100	24,0%
	Lever	5	Ukjent	
	Bukspytt	1	Ukjent	
Utfall kvalitet organer DCD / DBD	DCD versus DBD utfall nyrer			
		DCD donor	DBD donor	P verdi
	Pasienter transplantert	24	100	
	Immediate function	22 (91,7%)	75 (75%)	0,1
	Delayed graft function	2 (8,3%)	24 (24%)	0,1
	Primær non-function	0 (0%)	1 (1%)	0,8
	Avstøtning første uke	0	5 (5%)	0,6
	Dødelighet første uke	0	2 (2%)	0,7
Transplanted, n				
Effect (CI: 95%)	38 / 20 eller 17			
Organ/potensielle donor				
90 days mortality				
Survival p 1 år				
Survival p 5 år				
PGD, n (%)				
BOS, n (%)				
Acute rejection	A1, A2, A3 DCD: DBD:			
Adverse events	NR			

Comments

Studie	Inngår i Magliocca Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, 2nd, Magee JC, Rudich S, Maraschio M, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. Ann Transplant 2004;9(1):57-8.	
Study	<i>First Author</i>	Gravel, M.T.
	<i>Year of publication</i>	2004
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	USA, Ann Arbor, Michigan
	<i>Aim</i>	"We review the results of kidneys recovered from ECMO supported DCD" PICO 1
	<i>Study design</i>	Pasientserie ingen kontrollgruppe
	<i>Inclusion period</i>	2000 - 2003

	<i>Follow-up</i>	
Intervention	<i>Procedures</i>	Aorta okklusjonsballong kateter i lower nedadgående thorakale aorta
	<i>Premortal int</i>	Ja – arterie og venøse kanyler er plassert før tilbaketrekning av behandling
	<i>No touch period</i>	Ikke rapportert
	<i>Cardiac arrest</i>	Sannsynlig innen 60 min etter tilbaketrekning av livsforlengende behandling. DCD: 17,9 (1-50) minutter
	<i>N total</i>	
	<i>N cDCD</i>	Donor: 13 (17 vurdert – 3 døde ikke innen 60 minutter. Ett tilfelle resulterte ikke i donasjon pga teknisk svikt) Mottaker: 20
	<i>N DBD</i>	
	<i>N lost to follow-up</i>	1 flyttet utenlands
Population	<i>Age donor</i>	27,4 (9-53), gjennnitt (range)
	<i>Age recipient</i>	43,7 (6-67), gjennnitt (range)
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	Alder under 55,
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	13
	<i>Organs (n)</i>	26 nyreer ble donert, 20 ble transplantert
	<i>Transplanted, n</i>	
	<i>Effect (CI: 95%) Organ/donor</i>	DCD: 20 /13 = ratio 1,54
	<i>90 days mortality</i>	
	<i>Survival p 1 år</i>	
	<i>Survival p 5 år</i>	
	<i>PGD, n (%)</i>	11 % (2 /19), Delayed graft function: minst en episode med dialyse: 1 allograft ble ødelagt innen 24 timer på grunn av tekniske årsaker 19 grafts fungerte
	<i>BOS, n (%)</i>	
	<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
	<i>Adverse events</i>	
Comments		

Studie	Minambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodriguez-San Juan JC, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. American Journal of Transplantation 2017;17(8):2165-72. cDCD donorene inngår i Perez-Villares 2017 Alle cDCD levertransplantasjonene inngår i Hessheimer 2019 – nasjonal kohort	
Study	<i>First Author</i>	Minambres, E.
	<i>Year of publication</i>	2017
	<i>Setting</i>	1 sykehus University Hospital Marques de Valdecilla
	<i>Country</i>	Spania
	<i>Aim</i>	
	<i>Study design</i>	
	<i>Inclusion period</i>	Sept 2014 – sept 2016
	<i>Follow-up</i>	
Intervention	<i>Procedures</i>	Se Perez-Villares
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	5 min
	<i>Cardiac arrest</i>	
	<i>N total</i>	78
	<i>N cDCD</i>	27
	<i>N DBD</i>	51
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	DCD= 50 (50-67), DBD= 63 851,5-71), p=0,2359
	<i>Age recipient</i>	
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	<75 år
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	
	<i>Organs (n)</i>	cDCD: 48 recovered 37 transpantert nyrer:, lever:, lunger:, pancreas DBD: nyrer,
	<i>Transplanted, n</i>	
	<i>Effect (CI: 95%)</i>	
	<i>Organ/donor</i>	
	<i>90 days mortality</i>	
	<i>Survival p 1 år</i>	
	<i>Survival p 5 år</i>	
	<i>PGD, n (%)</i>	

BOS, n (%)	
Utfall kvalitet organer DCD / DBD	DCD versus DBD utfall nyrer
	DCD donor
	DBD donor
	P verdi
	Pasienter transplantert
	Immidiate function
	Delayed graft function
	Primær non-function
	Avstøtning første uke
	Dødelighet første uke

Acute rejection	A1, A2, A3 DCD: DBD:
Adverse events	

Comments

Studie		
cDCD donorene inngår i Perez-Villares 2017 Alle levertransplantasjonene inngår i Hessheimer 2019 – nasjonal kohort		
Study	First Author	Rodriguez-Sanjuan, J.C.
	Year of publication	2017
	Setting	1 sykehus: University Hospital Marques de Valdecilla
	Country	Spania
	Aim	
	Study design	
	Inclusion period	Sept 2014 –mars 2017
	Follow-up	
Intervention	Procedures	Se Perez-Villares
	Premortal int	ja
	No touch period	5 min
	Cardiac arrest	
	N total	78
	N cDCD	27
	N DBD	51
	N lost to follow-up	
Population	Age donor	DCD= 50 (50-67), DBD= 63 851,5-71), p=0,2359
	Age recipient	

	Sex; F/M				
Method	Inclusion	<75 år			
	Exclusion				
	Main statistical analysis				
Results	Primary outcome				
	Donors (n)				
	Organs (n)	cDCD: 48 recovered 37 transplantert nyre:, lever:, lunger:, pancreas DBD: nyre,			
	Transplanted, n				
	Effect (CI: 95%) Organ/donor				
	90 days mortality				
	Survival p 1 år				
	Survival p 5 år				
	PGD, n (%)				
	BOS, n (%)				
	Utfall kvalitet organer DCD / DBD	DCD versus DBD utfall nyre			
			DCD donor	DBD donor	P verdi
		Pasienter transplantert			
		Immidiate function			
		Delayed graft function			
	Primær non-function				
	Avstøtning første uke				
	Dødelighet første uke				
	Acute rejection	A1, A2, A3 DCD: DBD:			
	Adverse events				
Comments					

Studie	Noen pasienter inngår sannsynligvis i Watson 2018 Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. American Journal of Transplantation 2014;14(12):2846-54.	
Study	First Author	Oniscu, G.C.
	Year of publication	2014

	Setting	Royal Infirmary of Edinburgh Addenbroke's Hospital Cambridge Queen Elizabeth Hospital Birmingham
	Pasienter fra tre sentre	
	Country	UK - Scotland
	Aim	<i>"ECMO technology has been used sporadically in controlled DCD donation under normothermic (x) and subnormothermic (x) conditions. These reports suggested an increase in recovery rates of extra-renal organs and good initial function. However, a critical factor in these studies has been the ability to administer heparin (in uncontrolled DCD) (x) and perform vascular cannulation and heparinization prior to circulatory arrest (x). Currently in the United Kingdom, neither of these interventions are permitted (x), and therefore, we set to explore if NRP can be undertaken without prior intervention and to investigate its effect on organ recovery rates and transplant function"</i>
	Study design	
	Inclusion period	
	Follow-up	Median 10 måneder (3-36)
Intervention	Procedures	
	Premortal int	
	No touch period	
	Cardiac arrest	
	N total	
	N cDCD	Xx donorer, 32 recipienter av nyre, 11 av lever, to bukspyttkjertel,
	N DBD	
	N lost to follow-up	
Population	Age donor	
	Age recipient	
	Sex; F/M	
Method	Inclusion	
	Exclusion	
	Main statistical analysis	
Results	Primary outcome	Nyre funksjon ble målt etter 3, 6, 9 og 12 måneder Lever: insidens av biliarykomplikasjoner, peak ALT posttransplant ALT trend i løpet av første postoperative uke, og tilstedeværelse av allograft dysfunksjon. Tidlig graft dysfunksjon ble definert som: en eller flere av disse symptomene: bilirubin $\geq 10\text{mg/dl}$ på dag 7, internasjonalt normalisert ratio $\geq 1,6$ på dag 7, og alanin eller aspartat aminotransferase $< 2000\text{IU/liter}$ innen første 7 dager
	Donors (n)	
	Organs (n)	
	Transplanted, n	
	Effect (CI: 95%) Organ/donor	
	90 days mortality	

<i>Survival p 1 år</i>	
<i>Survival p 5 år</i>	
<i>PGD, n (%)</i>	Delayed graft function: def behov for dialyse i løpet av første uke etter transplantasjonen
<i>BOS, n (%)</i>	
<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
<i>Adverse events</i>	
Comments	

Studie	Perez-Villares JM, Rubio JJ, Del Rio F, Minambres E. Validation of a new proposal to avoid donor resuscitation in controlled donation after circulatory death with normothermic regional perfusion. <i>Resuscitation</i> 2017;117:46-9. Alle cDCD levertransplantasjonene inngår i Hessheimer 2019 – nasjonal kohort	
Study	<i>First Author</i>	Perez-Villares, J.M.
	<i>Year of publication</i>	2017
	<i>Setting</i>	4 sykehus
	<i>Country</i>	Spania
	<i>Aim</i>	"We describe and validate for the first time a specific methodology to ensure appropriate blocking of the thoracic aorta during nRP in four spanish centers."
	<i>Study design</i>	Multisenter retrospektiv review
	<i>Inclusion period</i>	2014 – januar 2017
	<i>Follow-up</i>	
Intervention	<i>Procedures</i>	Aortic occlusion catheter (balloon). "Before WLST, the aortic occlusion balloon was filled for just 4 seconds, in order to confirm that pressure from the arterial femoral cannula disappeared while the left wrist line was maintained, ensuring that the thoracic aorta was adequately blocked..... An x-ray or fluoroscopy view was obtained before WLST to ensure the correct position of the catheter. "
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	5
	<i>Cardiac arrest</i>	
	<i>N total</i>	
	<i>N cDCD</i>	
	<i>N DBD</i>	
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	
	<i>Age recipient</i>	
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	<75 år

	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	
	<i>Organs (n)</i>	Nyrer: 116, lever:28, lunger:17, pancreas: 1
	<i>Transplanted, n</i>	
	<i>Effect (CI: 95%) Organ/donor</i>	
	<i>90 days mortality</i>	
	<i>Survival p 1 år</i>	
	<i>Survival p 5 år</i>	
	<i>PGD, n (%)</i>	
	<i>BOS, n (%)</i>	
	<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
	<i>Adverse events</i>	
Comments		

Studie	Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable Outcomes After Liver Transplantation With Normothermic Regional Perfusion From Donors After Circulatory Death: A Single-Center Experience. Transplantation 2018;30:30. Alle cDCD levertransplantasjonene inngår i Hessheimer 2019 – nasjonal kohort	
Study	<i>First Author</i>	Ruiz, P.
	<i>Year of publication</i>	2018
	<i>Setting</i>	Cruces University Hospital
	<i>Country</i>	Spania
	<i>Aim</i>	“... present and analyze the experience and preliminary outcomes of this program, which is, to our knowledge, the largest series of cDCD with PMC and NRP. We also discuss the advantages of NRP when selecting good quality cDCD liver grafts”
	<i>Study design</i>	Single center experience- pasientserie. Data fra database. Deskriptiv analyse
	<i>Inclusion period</i>	Januar 2015 – juni 2017
	<i>Follow-up</i>	Minimum 9 måneder
Intervention	<i>Procedures</i>	Samme protokoll som Minambres 2017. Aksepterte bare lever med WIT – warm ischemic times på mindre enn 30 minutter
	<i>Premortal int</i>	ja
	<i>No touch period</i>	5 min

	<i>Cardiac arrest</i>	
	<i>N total</i>	
	<i>N cDCD</i>	46 – 56 identifisert, men 11 lever forkastet
	<i>N DBD</i>	169 - men ikke studiegruppen
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	
	<i>Age recipient</i>	
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	Initial aldersbegrensning på 65 år. Fra tiende pasient ingen spesifikk begrensning. Forsøkte å unngå multiple komorbiditeter som hypertensjon, diabetes dyslipidemi og perifer vaskulopati. samme protokoll som Minabres
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Fisher og Mann-whitney U test. Kaplan-Meier analyser
Results	<i>Primary outcome</i>	Primær utfall: Graft survival – overlevelse Sekundær utfall: utvikling av biliary- galle- komplikasjoner (anastomotiske strictures eller lekkasjer og IC – ishemisk cholangiopati. Pasientoverlevelse, insidens av postreperfusion syndrom... og tidlig allograft dysfunksjon. Postreperfusion def: mean arterial pressure 30% lavere enn den forrige verdien inne 5 min of unclamping Tidlig allograft funksjon: Olthoffs kriterier IC: tilstedeværelse av nonanastomotisk biliary strictures (galle sticturer) uten samtidig hepatisk arterie trombose
	<i>Donors (n)</i>	57
	<i>Organs (n)</i>	46 lever
	<i>Transplanted, n</i>	46 recipienter
	<i>Effect (CI: 95%) Organ/donor</i>	
	<i>90 days mortality</i>	0
	<i>Survival p 1 år</i>	Oppfølging 9 måneder – ingen dødsfall
	<i>Survival p 5 år</i>	-
	<i>PGD, EAD n (%)</i>	11 (23%) – early allograft dysfunction
	<i>PRS</i>	7 (15%) – postreperfusjons syndrom
	<i>Fibrinolytisk syndrom</i>	6 (13%)
	<i>BOS, n (%)</i>	
	<i>Acute rejection</i>	A1, A2, A3 DCD: DBD:
	<i>Adverse events</i>	
Comments		

Studie	Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. Am J Transplant 2018. Noen pasienter fra Oniscu 2014 inngår	
Study	<i>First Author</i>	Watson, C.J.E.
	<i>Year of publication</i>	2018
	<i>Setting</i>	Addenbrooke's Hospital, Royal Infirmary Edinburgh, Royal Papworth Hospital Data / donorer fra 2 sentre (Oniscu 2014 har fra 3 sentre)
	<i>Country</i>	UK, Scotland
	<i>Aim- as described by the authors</i>	<i>This paper describes the experience of the two pioneering UK centers with the use of NRP for DCD liver transplantation and focuses on the recognized complications of DCD liver transplantation, namely early allograft dysfunction and ischemic cholangiopathy. NRP was used in two settings, one solely by the abdominal transplant team and the other in collaboration with cardiac surgeons to facilitate heart transplantation from DCD donors.</i>
	<i>Study design</i>	Retrospektiv analyse Data samlet inn fra UK Transplant Registry og sykehus journaler (records).
	<i>Inclusion period</i>	Fra 1 januar 2011 til 30 juni 20117
	<i>Follow-up</i>	
Intervention	<i>Procedures</i>	Alle transplantert på de samme to UK sentrene over samme periode.
	<i>Premortal int</i>	nei
	<i>No touch period</i>	
	<i>Cardiac arrest</i>	
	<i>N total</i>	157 donorer
	<i>N cDCD NRP</i>	70 donorer, 43 transplanterte lever
	<i>N cDCD rapid recovery</i>	187 donorer
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population	<i>Age donor</i>	
	<i>Age recipient</i>	
	<i>Sex; F/M</i>	
Method	<i>Inclusion</i>	
	<i>Exclusion</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	
Results	<i>Primary outcome</i>	
	<i>Donors (n)</i>	
	<i>Organs (n)</i>	
	<i>Transplanted, n</i>	
	<i>Effect (CI: 95%)</i>	

Organ/donor				
90 days mortality				
Survival p 1 år				
Survival p 5 år				
PGD, n (%)				
BOS, n (%)				
Utfall kvalitet organer DCD / DBD	NRP versus Rapid recovery utfall nyrer			
		DCD donor	DBD donor	P verdi
	Pasienter transplantert			
	Immidiate function			
	Delayed graft function			
	Primær non-function			
	Avstøtning første uke			
	Dødelighet første uke			
Acute rejection	A1, A2, A3 DCD: DBD:			
Adverse events				
Comments				

6. Risk of bias i inkluderte studier

Høy risiko for systematiske feil i studiene med kontrollgruppe fordi data i kontrollgruppen var retrospektive og samlet inn fra databaser. Ingen blinding eller randomisering. Starter derfor på «Lav» ved GRADE vurdering. Studier uten kontrollgruppe har svært høy risiko for systematiske feil. Bruker ikke «Risk of bias» skjema.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Foss 2018	+	+	+	+	+	+	+
Hessheimer 2019	+	+	+	+	+	+	+
Magliocca 2005	+	+	+	+	+	+	+
Minambres 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rodriguez-Sanjuan 2019	+	+	+	+	+	+	+
Watson 2018	+	+	+	+	+	+	+

Figur: Risk of bias i seks kontrollerte studier

b. Resultater effekt av tiltak

Tabell 1: Donorer og organer til transplantasjon

Studie /publikasjon første- forfatter	Mulige donorer Inkludert		Donorer per protokoll A		Organer	Organer trans- plantert C		Resipienter		Σ organer trans- plantert per donor C/A	
	cDCD	DBD	cDCD	DBD		cDCD	DBD	cDCD	DBD	cDCD	DBD
Billault 2011, Frankrike	172*	-	61	-	Nyre	31	-	-	-	0,51	-
Pilotstudie Norge Foss 2018 ^a	8	114	7	114?	Nyre Lever	14 2	-	16?	?	2,3	4,4**
Hagness 2019 ^a	18	-	17	-	Lever	8	-	-	-	0,47	-
Studie USA Magliocca 2005 ^b	20	-	15	61	Nyre, lever bukspytt	30	-	-	-	2,0	-
Rojas-Penas 2014 ^b	50		37		Nyre Lever Bukspytt	48 13 1	-	-	-	1,68	-
Studie Spania Minambres 2017 ^c	-	-	27	51	Nyre, Lever Bukspytt Lunger	37 11 12 1	36 19 IR IR	-	-	2,23 Se Perez- Villares	-
Perez-Villares 2017 ^c	-	-	78	-	Nyre Lever Bukspytt Lunger	116 28 1 17	-	-	-	2,1 (162 / 78)	-
Rodriguez-Sanjuan 2019 ^c					Lever	11	51			-	-
Oniscu 2014 ^d Storbritannia	21	-	21?		Nyre, lever, bukspytt, lunger	63	-	49	-	3	-
Ruiz 2018, Spania	57		57?		Lever	46	-	46	-	0,8	
	NRP	RR	NRP	RR		NRP	RR	NRP	RR	NRP	RR
Hessheimer 2019 ^e	-	-	152	190	Lever	95	117	-	-	0,63	0,62

Spania										
Watson 2018 ^d	-	-	70	-	Lever	43	187	43	187	0,62
Storbritannia										

-: ikke rapportert

^a Pilotstudie Norge – tre publikasjoner

^b Studie USA – to publikasjoner

^c Studie Spania – tre publikasjoner

^d Studie Storbritannia – to publikasjoner

^e Nasjonal observasjons-kohort studie som omfatter alle levertransplantasjoner utført i Spania mellom juni 2012 og desember 2016 med oppfølging inntil desember 2017 – inkluderer alle publikasjonene fra Spania ovenfor

* Antall pasienter med hjertestans innlagt på intensivavdeling fra 2008 til og med 2010

**Lunger er inkludert i antall organer transplantert etter DBD

c. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE

Summary of findings:

cDCD sammenliknet med DBD ved organtransplantasjon

Pasient eller populasjon: donor og resipienter

Setting:

Intervensjon: cDCD

Sammenlikning: DBD eller cDCD rapid recovery (RR)

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Nø deltakere (studier)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risiko med DBD	Risiko med cDCD			
Tidlig dysfunksjon av nyregraft cDCD vs DBD	147 per 1 000	127 per 1 000 (57 til 278)	RR 0.86 (0.39 til 1.89)	364 (3 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^a
Graftoverlevelse - nyre cDCD vs DBD	-	-	Ikke estimerbar	62 (2 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^a
Tidlig dysfunksjon levergraft cDCD vs DBD	196 per 1 000	273 per 1 000 (90 til 831)	RR 1.39 (0.46 til 4.24)	62 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^a
Graftoverlevelse- lever cDCD vs DBD	-	-	Ikke estimerbar	(1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^a
Gallegangskomplikasjoner lever cDCD NRP vs cDCD RR	361 per 1 000	87 per 1 000 (47 to 159)	RR 0.24 (0.13 til 0.44)	426 (2 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV
Graftoverlevelse - lever cDCD NRP vs cDCD RR	-	-	not pooled	442 (2 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

KI: Konfidens intervall; RR: Risk ratio, relative risiko

GRADE Working Group grades of evidence

Høy tillit: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Middels tillit: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Lav tillit: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Svært lav tillit: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Begrunnelse

a. få inkluderte resipienter

Vedlegg 6: Retningslinjer i land vi ofte sammenlikner oss med

cDCD – Sverige - Sammenstilling av guidelines og praksis.

Intensivvården har ett ansvar for å gjøre donation av organ og vevsener som en del av vården i livets sluttstadium

Syftet med et nasjonalt protokoll for DCD er å sikre at det i Sverige er likartet donationsprosessen som:

1. respekterer pasientens innstilling til donation
2. ikke skader eller forårsaker lidelse for pasienten
3. opprettholder respekten for den døde og dennes pårørende
4. er tydelig avseende logistikken ved DCD
5. skaper trygghet og høy medisinsk sikkerhet for mottakerne av de donerte organene

Muligheten til DBD skal alltid tas i betraktning. DCD er et komplement når muligheten til DBD ikke foreligger.

cDCD kan inkludere pasientgrupper der en ubestemt beslutning om å avslutte livsbeholdende behandling er tatt. Ingen aldersgrenser – individuell vurdering. Eksklusjonskriterier er hypotermi (<33 grader) og/eller forgiftninger

Emne:		Forutsetning:
Tilbaketrekking av livsforlengende behandling	Dersom behandlende leger (lege fra moderavdeling og intensivlege) vurderer at det ikke lenger finnes forutsetning for å oppnå medisinsk nytte skal livsbeholdende behandling avbrytes. Når beslutningen er forankret hos pårørende kan DCD tilbys – i en separat samtale. Alle vurderinger, overveielser og beslutninger om å avbryte livsbeholdende behandling skal dokumenteres i pasient journal. Organdonasjons- og transplantasjonsteam skal ikke være involvert i avgjørelsen.	• Beslutningen om å avbryte livsbeholdende behandling skal tas ubestemt av donasjon. • Når denne beslutningen er tatt kan helsepersonell kontrollere hvorvidt pasientens har registrert et ønske i donasjonsregisteret. Behandling, pleie og palliasjon som gis ved tilbaketrekking av livsbeholdende behandling må ikke påvirkes av at organer skal tas til transplantasjon. Kontinuerlig sedering kan gis. Beslutningsprosessen og dokumentasjon skal følge forskrift for Livsuppeholdende behandling. SOSFS 2011:7, Høyst sannsynlig at død inntreffer innen 180 minutter for nyre – 90 minutter for lunger -etter tilbaketrekking av livsbeholdende behandling (bedømt av erfaren intensivteam)

		Prosesen bør harmonere med intensivavdelingsens vanlige rutiner. For en optimal DCD prosess er det ønskelig å avbryte all behandling tydelig og simultant. Sted: avslutning på intensivavdeling /innledningsrom operasjon med umiddelbar overføring til operasjonsstue.
Premortale tiltak Kun tillatt med organbevarende behandling for å optimere organfunksjon og skape mulighet for å utrede et ønske om donasjon.	Eks på tiltak: Fortsett respirator behandling, anlegge CVK, inotropi, blod	
Dødserklæring ved cDCD	Observasjonsperiode minimum 5 minutter (no-touch)	- Bestemt å trekke tilbake/avslutte - Skal ikke intervenere slik at sirkulasjon til hjerte og hjerne kan återkomme (HLR, ECMO etc) Kontinuerlig observasjon av 1 intensivlege: - Sirkulasjonstans / pulsløshet ved kontinuerlig arterietrykksmåling - Ophør av åndedrett EKG-monitorering skal ikke anvendes - Fortsatt EKG-overvåkning kan mislede pårørende/personalet til å tro at EKG aktiviteten er å betrakte som fortsatt liv. Eccocardiografi kan benyttes til å bekrefte diagnostikk Etter 5 minutter kan dødsfallet konstateres med indirekte kriterier: - ingen palpabel puls - inga hørbar hjertelys ved auskultasjon - ingen spontan åndning - lystive, oftest vide, pupiller
Autoressusitering - Spontan reetablering av hjertefunksjon	I observasjonsperioden	Ved autoressusitering eller fornyet spontan åndning påbegynnes en ny 5 minutters «no touch-periode».
Post-mortale tiltak		Eksempel - Re-intubasjon og ventilasjon - NRP
WIT – warm ischemi tid	Def. -fra tilbaketrekking av livsbevarende behandling til etablert perfusjon (RR eller NRP)	Organ spesifikke krav til WIT - Lunger – under 90 minutter - Nyrer – under 180 minutter

fWIT – funksjonell varm ischemi tid ikke angitt		
Perfusjonsteknikk	RR –Rapid recovery NRP – normoterm regional perfusjon skal nå vurderes som metode	• Rapid Recovery teknikk • NRP med anleggelse etter dødserklæring med direkte clamping av aorta etter «Edinburgh modell»
«Stand-down» tid	Maksimal ventetid etter behandlingsavslutning	90 minutter for lunger, 180 for nyrer

cDCD – Danmark

Sammenstilling av Rapport – DCD Vurdering av grunnlaget i Danmark

Formål: utarbeide forslag til prinsipper for DCD, som kan skape nasjonal enighet om i de faglige donasjons- og transplantationsmiljøer.

Lov: Ifølge Sundhedslovens § 176 kan en persons død konstateres ved uopprettelig opphør av åndedrett og hjertevirksomhet eller ved uopprettelig opphør av al hjernefunksjon. **Avgrensing:** Kun cDCD er omtalt.

Pasientgrupper: cDCD skal kunne inkludere alle pasientgrupper «Pasienter i en utsiktsløs og irreversibel tilstand» hvor:

- foreligger samtykke fra pårørende og/eller positiv registrering som donor
- hvor det ikke forventes hjernedød med mulighet for donasjon
- der er forventet kort levetid (få timer) etter opphør med aktiv behandling og lindrende behandling etter gjeldende praksis.

Dødserklæring – Ved konstatering av dødens inntreden ved uoppretteligst opphør av åndedrett og hjertevirksomhet er det tilstrekkelig, at døden konstateres av én lege. Generelt kan dødserklæring utføres av lege eller annet kvalifisert personell.

Emne:		Forutsetning:
Tilbaketrekking av livsforlengende behandling	Der finnes ikke veldefinerte kriterier for, hvor og når en behandling er utsiktsløs. Det er etterfølgende et legefaglig ansvar og en plikt å trekke tilbake aktiv behandling Beslutningen om opphør av aktiv behandling (diagnosen «udsigtsløs») skal være truffet på et medisinsk grunnlag og uavhengig av muligheten for organdonasjon.	Beslutningen skal treffes av de behandlende spesialleger i et tett samarbeide. Det foreligger faglige retningslinjer for beslutningen om behandlingsopphør fra DASAIM og intensivavdelingen bør derfor sikre, at disse følges Pårørende kan være tilstede Uttaging av organer eller vev til donasjon må ikke foretages av de leger, som har behandlet avdøde under den siste sykdom eller har konstatert personens død. Ekstubasjon eller stoppe respirator -valgfritt

		Sted-valgfritt opr.stue eller intensiv avdeling
Donorregister	Ja	Må sjekke registeret før donasjon
Premortale tiltak	Ja	Arterie og vena femoralis kan identifiseres med CVK før behandlingsopphør under forutsetning av, at det ikke syntes å påføre donor betydende skade eller ubehag Heparin 5000 IE –IV kan gis
1) Dødserklæring ved cDCD	Påvises ved varig tap av bevissthet og all hjernestammefunksjon Observasjonsperiode minimum 5 minutter (no-touch) Dødserklæringen skal utføres av behandlende leger Registrerer fortløpende hemodynamiske parameter etter tilbaketrekking	• fravær av sentral puls • hjertestetoskopi uten hjertelyd • lungestetoskopi uten respirasjonslyder Samt et eller flere av følgende kriterier: • asystoli på EKG-monitorering (det kan dog godt være pulsløs elektisk aktivitet) • manglende pulsativ flow ved direkte måling av arterietrykket på arteriekanyle • fravær av kardiell kontraktilitet ved ekkokardiografi/FATE
Spontan reetablering av hjertefunksjon	Ikke omtalt	
2) Dødserklæring etter observasjonsperioden – neurologisk undersøkelse	Etter kontinuerlig hjerte- og åndedrettsstans i 5 minutter	Nevrologiske undersøkelser • Fravær av lysreaksjon pupiller • Fravær av cornearefleks • Fravær av motorisk respons etter supra-orbital trykk
Post-mortale tiltak	Når døden etter denne periode er bekreftet, kan prosederer relatert til organ uttaging, inkl. regional perfusjon innledes.	• in situ-perfusjon • ventilasjon • kredsløbsstimulerende midler • intravenøse væsker
fWIT – funksjonell varm iskemi tid	Angis ikke	
Perfusjonsteknikk	• Rapid Recovery • In situ perfusjon med NRP	Perfusjonsmåte er avhengig av hvilke organer som skal ivaretas Perfusjon av organer ved RR skal ikke starte før tidligst 8 minutter etter siste pulsgivende hjerteslag Benytter ikke aortaokklusjonsskateter, men kan ikke starte NRP før tidligst 8 minutter etter siste pulsgivende hjerteslag.
“Stand down” tid	Angis ikke	

Transplantasjon

Danmark hadde i 2017 18,1 DBD donor pmi – ingen fra cDCD.

- Nyre tx avdød giver: totalt 28,9 pmi – totalt 165 nyre tx

- Lever tx avdød giver: totalt 10.0 pmi – totalt 57
- Pancreas tx avdød giver: totalt 1,6 pmi – totalt 9 pancreastx
- Lunge tx avdød giver: totalt 6,1 pmi – totalt 35 lungetx

Referanse:

ARBEJDSGRUPPEN FOR DCD I DANMARK; DCD: DONATION EFTER CIRKULATORISK DØD -
Vurdering af grundlaget i Danmark, Juli 2018

cDCD – UK - Sammenstilling av guidelines og praksis.

2 etiske prinsipper:

- 1- Dersom organdonasjon vurderes som mulig hos døende pasient skal man forsøke å tilrettelegge for dette
- 2- Dersom det er besluttet at videre livsforlengende behandling ikke lengre kommer pasienten til nytte og organdonasjon er i overensstemmelse med pasientens ønske, tro og verdinormer bør donasjon integreres som en naturlig del av pasient-omsorg/behandling ved livets slutt, uansett hvilken avdeling pasienten ligger på.

cDCD kan inkludere alle pasientgrupper.

Dødserklæring – generelt kan dødserklæring utføres av lege eller annet kvalifisert personell.

Emne:		Forutsetning:
Tilbaketrekking av livsforlengende behandling	Avgjørelsen skal tas uavhengig av vurderingen om organdonasjon	2 leger (med minimum 5 års erfaring hver, hvorav den ene overlege) skal bekrefte grunnlaget for tilbaketrekking og at behandling ikke lengre kommer pasienten til nytte Exstubasjon eller bare stoppe respirator Sted: intensivavd. eller opr.stue
Premortale tiltak		Ikke tillatt med tiltak som potensielt kan reetablere cerebral perfusjon
1) Dødserklæring ved cDCD	Påvises ved varig tap av bevissthet og all hjernestammefunksjon Observasjonsperiode minimum 5 minutter (no-touch) Dødserklæringen skal utføres av den som har observert pasienten i 5 minutter Spesialsykepleier registrerer fortløpende hemodynamiske parameter etter tilbaketrekking	• Skal ikke resusciteres • Spontan reetablering av hjertefunksjon er ikke lengre mulig. • Etter dødserklæring – så fremt mulig - kun reperfusjon av aktuelle organer til transplantasjon Bekreftet ved å bruke en kombinasjon av: • Fravær av sentral puls v/palpasjon • Fravær av hjertelyd v/auskultasjon I sykehus <u>kan</u> /dersom det er mulig - følgende brukes som supplement: • Fravær av pulsativ flow v/ intraarterial BT monitorering • Fravær av kontraktilitet v/ECHO • Asystoli v/kontinuerlig EKG
Spontan reetablering av hjertefunksjon	I observasjonsperioden	Utløser ny observasjonsperiode på 5 minutter

2) Dødserklæring etter observasjonsperioden – nevrologisk undersøkelse	Etter kontinuerlig hjerte- og åndedrettsstans i 5 minutter	Nevrologiske undersøkelser • Fravær av lysreaksjon pupiller • Fravær av cornearefleks • Fravær av smertereaksjon etter supra-orbital trykk
Post-mortale tiltak	Enkelte tiltak kan gi en liten risiko for reetablering av hjerteaksjon (f eks. intubasjon, NRP)	En erfaren person helst fra behandlerteam bør bekrefte varig hjerte- og åndedrettsstans etter at slike tiltak er gjennomført. Heparin og Fibrinolytika kan gis
fWIT – funksjonell varm iskemi tid	Fra systolisk BT under 50mmHg i mer enn 2 minutter til etablert perfusjon (RR eller NRP)	Organ spesifikke krav • Lever - under 20 min • Pancreas - under 60 minutter • Nyre – under 120 minutter • Lunger – ikke angitt
Perfusjonsteknikk	RR –Rapid recovery NRP – normoterm regional perfusjon	• Flest sentra bruker Rapid Recovery teknikk • 3 sentra benytter NRP med anleggelse etter dødserklæring
«Stand-down» tid	Maksimal ventetid etter behandlingsavslutning	3 timer, enkelte sentra 4 timer

Transplantasjon fra cDCD:

Mottagere av cDCD organer forutsetter informert samtykke (skriftlig og muntlig informasjon)

UK har i 2017 22,5 donor pmi – hvorav 9,0 fra cDCD.

- Nyre tx avdød giver: totalt 37,0 pmi hvorav 14,3 pmi fra cDCD – totalt 944 nyre tx av 2448
- Lever tx avdød giver: totalt 14,8 pmi hvorav 2,9 fra cDCD – totalt 195 levertx av 976
- Pancreas tx avdød giver: totalt 3,0 pmi hvorav 0,8 fra cDCD – totalt 53 pancreastx av 198
- Lunge tx avdød giver: totalt 3,0 pmi hvorav 0,6 fra cDCD – totalt 40 lungetx av 198

Ref. Newsletter Transplant 2017

Referanse:

Academy of Medical Royal Colleges 2008 - A CODE OF PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND CONFIRMATION OF DEATH

Academy of Medical Royal Colleges 2011 - UK DONATION ETHICS COMMITTEE - AN ETHICAL FRAMEWORK FOR CONTROLLED DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH

cDCD – Frankrike - Guidelines fra 2014.

cDCD kan inkludere alle pasientgrupper.

Emne:		Forutsetning:
Tilbaketrekking av livsforlengende behandling	Avgjørelsen skal tas uavhengig av og før vurderingen om organdonasjon	Behandlingsteamet skal ta en beslutning om tilbaketrekking fordi behandlingen er nytteløs og bare fører til en kunstig forlengelse av pasientens liv -beslutningen skal støttes av minst en ekstern konsulent -nærmeste pårørende skal være informert om beslutningen -beslutningen skal underbygges med best mulig billedmessig diagnostikk
Premortale tiltak	-Heparin 20000 IE når systolisk blodtrykk faller under 60mmHg - Arterie- og vena femoralis identifiseres med CVK hvis NPR er planlagt	Heparin - ikke hvis pasienten har en kjent risiko for blødning
Tilbaketrekking av behandling	Følge de vanlige lokale prosedyrene	-Ekstubasjon eller bare stoppe respirator -Sedasjon etter vanlig prosedyre Sted -på intensivavdeling eller på opr.stue
Dødserklæring ved cDCD	Sirkulasjonsstans i 5 minutter Kliniske tester Behandlende lege skiver dødsattesten (kun 1 lege)	• Fravær av pulsativ flow v/ intraarterial BT monitorering • EKG skal ikke brukes Ikke nærmere definert
Sjekk i NEI-registret		Registret kan bare sjekkes når dødsattest foreligger
fWIT – funksjonell varm iskemi tid	Fra MAP <45mmHg til enten -kald perfusjon ved rapid recovery -perfusjon ved etablert NPR	Organ spesifikke krav • Under 30 min for lever (med NPR) • Under 90 min for lunger • Under 120 min for nyrer
Perfusjonsteknikk	Rapid Recovery NRP (I bruk ved 35 setra)	• RR - Tilbaketrekning av behandling på opr.stue • RR - Bare nyrer kan brukes • NRP - Aorta okklusjonkateter obligatorisk • NRP -Obligatorisk ved bruk av lever
«Stand-down»tid	Maksimal ventetid etter behandlingsavslutning	180 min

Transplantasjon fra cDCD:

Mottagere av cDCD organer forutsetter informert samtykke. Ikke angitt skriftlig/muntlig

Frankrike har i 2017 29,7 donor pmi – hvorav 2,1 fra cDCD.

- Nyre tx: totalt 48,8 pmi hvorav 3,6 pmi fra cDCD – totalt 235 cDCD nyre tx (7%) av 3171
- Lever tx: totalt 20,8 pmi hvorav 0,7 fra cDCD – totalt 47 cDCD lever tx av 1356
- Pancreastx: totalt 1,5 pmi - ingen fra cDCD
- Lunge tx: totalt 5,9 pmi hvorav 0,1 fra cDCD – totalt 9 cDCD lungetx av 384

Referanse:

Dr Corinne Antoine – Dr François Mourey, Agence de la Biomedecine 2014 : CONDITIONS A RESPECTER POUR REALISER DES PRELEVEMENTS D'ORGANES SUR DES DONNEURS DECEDES APRES ARRET CIRCULATOIRE DE LA CATEGORIE III DE MAAS-TRICHT
DANS UN ETABLISSEMENT DE SANTE (= den franske DCD-protokollen)

cDCD – Canada - Sammenstilling av guidelines og praksis.

Som en del av «End of Life Care» og dersom organdonasjon vurderes som mulig hos en døende pasient skal man forsøke å tilrettelegge for donasjon

cDCD kan inkludere pasientgrupper med « non-recoverable injury or illness» og avhengig av livsbevarende behandling (definert som ventilasjons- og kunstig luftveisstøtte, samt hemodynamisk støtte evt de nevnte i kombinasjon)

Dødserklæring – skal utføres av 2 leger og i overensstemmelse med gjeldende medisinsk praksis. Kan variere fra stat til stat. Legene kan ikke ha noe med de forestående transplantasjoner eller tx prosedyrer

Emne:		Forutsetning:
Tilbaketrekking av livsforlengende behandling	Avgjørelsen skal tas uavhengig av vurderingen om organdonasjon Konsensus mellom pasient, familie og behandlingsteam om å trekke tilbake livsforlengende behandling Organdonasjons- og uttaksteam skal ikke være involvert i avgjørelsen.	• Å fortsette behandling vurderes som nytteløs eller der byrden ved fortsatt behandling overskrider nytten • Det bestemte å trekke tilbake/avslutte samt ikke å initiere resusitering • Døden forventes å inntre umiddelbart etter tilbaketrekking av behandling Prosedyre for tilbaketrekking av livsforlengende behandling skal vær i samsvar med praksis i intensivavdelingen og ikke påvirkes av donasjonspotensialet

		Valgfritt – Exstubasjon, terminal weaning eller bare stoppe respirator og inotropi. Finnes ingen standard - må ta hensyn til pasient Sted: intensivavd. eller opr.stue
Premortale tiltak Lovlighet kan variere fra stat til stat – må undersøkes	• Identifisere arterie og vene med CVK • Administrere Heparin, vasodilatator, fibrinolytika • Etablere ECMO Ved Rapid Recover: -Fripreparer femoral arterie -Kanylere femoral arterie	Krever informert samtykke av pasient/familie for hver enkelt intervensjon. Tiltakene må ikke gjøres med intensjon om å forkorte dødsprosessen eller skade pasienten samt utgjøre en minimal risiko hvor fordeler og ulemper vurderes opp mot hverandre
Dødserklæring ved cDCD	Observasjonsperiode minimum 5 minutter (no-touch) -Observasjonsperioden skal bekrefte irreversibelt kardiosirkulatorisk stans før organdonasjon. -Monitorering skal vise at dødsprosessen er prioritert i denne fase av observasjonsperioden.	• Bestemt å trekke tilbake/avslutte • Skal ikke resussiteres Kontinuerlig observasjon av 1 lege tilknyttet avdelingen: • Fravær av sentral puls v/palpasjon, anbefalles kontinuerlig arterietrykksmåling • Fravær av blodtrykk • Fravær av respirasjon Etter 5 minutter dokumenteres døden av 2 leger
Spontan reetablering av hjertefunksjon	I observasjonsperioden	Ikke angitt hva som skal gjøres dersom dette skulle forekomme
Post-mortale tiltak	Enkelte tiltak kan gi en liten risiko for reetablering av hjerteaksjon (f eks. intubasjon, NRP)	Eksempel • Re-intubasjon • Heparin og Fibrinolytika kan gis • NRP
WIT – warm ischemi tid fWIT – funksjonell varm ischemi tid ikke angitt	Def. -fra tilbaketrekking av livsbevarende behandling til etablert perfusjon(RR eller NRP)	Organ spesifikke krav til WIT • Lever - under 30 min • Pankreas - under 60 minutter • Lunger – under 60 minutter • Nyre – under 120 minutter
Perfusjonsteknikk	RR –Rapid recovery NRP – normoterm regional perfusjon	• Rapid Recovery teknikk • NRP med anleggelse før /etter dødserklæring
«Stand-down» tid	Maksimal ventetid etter behandlingsavslutning	1 til 2 timer

Transplantasjon fra cDCD:

Canada har i 2017 21,9 donor pmi – hvorav 5,5 fra cDCD.

- Nyre tx avdød giver: totalt 35,5 pmi hvorav 9,2 pmi fra cDCD – totalt 335 nyre tx av 1299
- Lever tx avdød giver: totalt 14,3 pmi hvorav 1,4 fra cDCD – totalt 53 lever tx av 524
- Pankreas tx avdød giver: totalt 2,1 pmi hvorav 0,2 fra cDCD – totalt 6 pankreas tx av 76
- Lunge tx avdød giver: totalt 9,5 pmi hvorav 1,6 fra cDCD – totalt 57 lunge tx av 348

Ref. Newsletter Transplant 2017

Referanse: National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada, JAMC, October, 2006

Vedlegg 7: Prosjektplanen

Se link:

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/prosjekter/prosjektplan-organdonasjon-cdcd.pdf>

Vedlegg 8: Fagfellevurderinger

Fagfelleene har blitt bedt om å vurdere hele rapporten men med hovedvekt på sitt eget fagfelt:

Jus

Alice Kjellevold

Ekstern fagfellevurdering – Vurdering av tiltak – Alice Kjellevold

Om du ikke har mulighet til å gi fagfellevurderingskommentarer til oss innen 2–3 uker, vennligst si ifra snarest så vi kan vurdere alternativer.

1. Fagfellevurdering juni 2019:

Vennligst svar på følgende spørsmål:	Her ønsker vi at du svarer utfyllende og gjerne med konstruktive forslag til forbedringer
1. Er spørsmål og problemstilling klart beskrevet?	OK Tydelig og klart
2. Er språket klart og tydelig?	OK Ja absolutt

3. Er spørsmålet/ene besvart?	OK Det mener jeg de er
4. Er viktige og relevante studier og informasjon som du forventer å finne i denne rapporten, behandlet /tatt stilling til?	OK
5. Er metodene beskrevet i prosjektplanen fulgt? Er eventuelle avvik klart beskrevet og godt begrunnet?	OK
6. Er metodene som ble brukt, beskrevet godt nok til at det ville være mulig å gjenta (mulig å oppdatere uten involvering av forfatterne)?	OK
7. Inkluderer diskusjonen en diskusjon om styrker og svakheter med metodene som er brukt?	OK
8. Er kvaliteten på dokumentasjonen /resultatene diskutert tilstrekkelig (og korrekt)?	OK
9. Er resultatene satt inn i riktig sammenheng og relevant for norske forhold? Om det er noe du mener at mangler, vennligst beskriv.	OK
10. Kan konklusjonen støttes av resultatene?	OK Ja absolutt
11. Reflekterer kapitlene Hovedbudskap og Sammen drag rapportens innhold?	Ja

Hva må etter din mening endres før rapporten publiseres? Vennligst gi en liste eller klar beskrivelse.

Hva kan med fordel (men ikke essensielt) endres før rapporten publiseres?

Jeg har først og fremst konsentrert meg om juss og etikk kapitlene. Sett i sammenheng gir disse to kapitlene en god gjennomgang av aktuelle problemstillinger, godt argumentert og fundert.

Når det gjelder juss kapitlet isolert mener jeg at det med fordel kunne vært mer utfyllende. Og da særlig avsnittet på side 56 som begynner med «En samlet vurdering av». Her bør det momentene gjentas for tydelighetens skyld.

Svar fra FHI: Jørgen Dahlberg og Marit Halvorsen gjentar kort momentene.

2. Fagfellevurdering oktober 2019:

Fra Alice Kjellebold: Jeg har gjennomgått rapporten med vekt på innledning og juskapittelet. Jeg synes juskapitlet er grundig nok nå og slutter meg helt til konklusjonene. I innledningen til rapporten har jeg foreslått en endring. Den er markert med rødt. Når det gjelder etikk-kapitlet har jeg bare konsentrert meg om avsnittet om samtykke. Meget grundig og jeg har ingen bemerkninger her.

Med dette regner jeg mitt arbeid som avsluttet.

Innspill i rødt fra Alice Kjellevold:

Jus

Det er ikke identifisert noen juridiske hindringer for å utføre organdonasjon etter cDCD. Det er det medisinske fagmiljøet som må utarbeide spesifisering av dødsriteriene og utforme nærmere **beskrivelse av disse. Beskrivelsen vil være helt sentral når det reises spørsmål om hvordan loven med forskrifter skal forstås. Beskrivelse kan tas inn** i et rundskriv eller ved å ta inn presiserende bestemmelser i eksisterende forskrift.

Svar fra Jørgen Dahlberg og Marit Halvorsen FHI: Endringen er satt inn i Hovedbudskap og Konklusjon

Etikk

Reidun Førde

Ekstern fagfellevurdering – Vurdering av tiltak – Reidun Førde

Om du ikke har mulighet til å gi fagfellevurderingskommentarer til oss innen 2–3 uker, vennligst si ifra snarest så vi kan vurdere alternativer.

Vennligst svar på følgende spørsmål:	Her ønsker vi at du svarer utfyllende og gjerne med konstruktive forslag til forbedringer
1. Er spørsmål og problemstilling klart beskrevet?	Ja
2. Er språket klart og tydelig?	Ja, forbilledlig godt. Likte svært godt etikk-gjennomgangen. Sjelden kost i drøfting av kompliserte etiske analyser.
3. Er spørsmålet/ene besvart?	Ja, så godt det lar seg gjøre innenfor denne rammen. Viktig med robust kvalitetssikring av dødsriteriene og oppdatering av den nåverande cDCD-prosedyren.
4. Er viktige og relevante studier og informasjon som du forventer å finne i denne rapporten, behandlet /tatt stilling til?	Ja
5. Er metodene beskrevet i prosjektplanen fulgt? Er eventuelle avvik klart beskrevet og godt begrunnet?	Ja
6. Er metodene som ble brukt, beskrevet godt nok til at det ville være mulig å gjenta (mulig å oppdatere uten involvering av forfatterne)?	Ja

7. Inkluderer diskusjonen en diskusjon om styrker og svakheter med metodene som er brukt?	Ja
8. Er kvaliteten på dokumentasjonen /resultatene diskutert tilstrekkelig (og korrekt)?	Ja
9. Er resultatene satt inn i riktig sammenheng og relevant for norske forhold? Om det er noe du mener at mangler, vennligst beskriv.	Ja
10. Kan konklusjonen støttes av resultatene?	Ja
11. Reflekterer kapitlene Hovedbudskap og Sammendrag rapportens innhold?	Teksten er klar, det viktigste kommer godt fram.

Hva må etter din mening endres før rapporten publiseres? Vennligst gi en liste eller klar beskrivelse.

Kommentarer fra Reidun Førde	Svar fra FHI
Sjå spor endringer i dokumentet	Vi har tatt inn endringene som er satt inn som «spor endringer»
Bør det presiserast her at det viktige er at beslutningen ikkje skal vere influert av muligheit for donasjon? Den siste endringa frå det første dokumentet til dagens, er i så måte viktig, for tidlegare sto at ...dermed må tenke inn trasplantasjonsmuligheten før man tar en avsnøtningsbeslutning	Side 15 i sammendrag Satt inn setningen fra forrige versjon: Det er likevel viktig at beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling ikke påvirkes av muligheten til donasjon.
Enkelte kommentarer under Oppsummerende betraktninger avsnitt 1. Tilbaketrekning versus donasjon	Satt inn setningene Det er likevel viktig at beslutningen om å avslutte livsforlengende behandling ikke påvirkes av muligheten til donasjon. Det har videre vært mye debatt i litteraturen om premortale organbevarende tiltak som ikke har direkte medisinsk nytte for pasienten er etisk akseptable.

Medisin

Kristian Heldal

Ekstern fagfellevurdering av «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling» avsluttes

Oktober 2019: Kristian Heldal

I forbindelse med fagfellevurderingen av den reviderte rapporten har jeg lest rapporten grundig og jeg har i tillegg gått igjennom mine egne kommentarer fra forrige fagfellevurdering. Jeg vil i denne omgang ikke kommentere forhold rundt metoden. Jeg vil først oppsummere hovedfunnene med egne kommentarer innenfor de enkelte områdene og deretter komme med noen betraktninger og innspill til konklusjoner og forslag som har kommet opp i rapporten.

Hovedfunn:

Effekt og sikkerhet

- Funksjon og graftoverlevelse minst like god ved cDCD som ved DBD
- Autoresuscitering ikke observert etter mer enn 2 minutter etter sirkulasjonsstans
- 5 minutter respirasjon-/sirkulasjonsstans er tilstrekkelig til å benevnes «varig» i en kontekst der det er bestemt at pasienten ikke skal gjenopplives

Jus

- Det finnes ikke noe i lovverket som er til hinder for DCD
- Behov for bedre beskrivelse av hvordan død skal stadfestes ved DCD
 - Avklare hvor mange minutter som skal til før hjerte-/åndedrettsstans kan betegnes som «varig»

Etikk

- Medfører cDCD økt fare for at beslutninger om å trekke tilbake livsoppretholdende behandling, påvirkes av utsikter til donasjon?
 - Ikke så lenge man har en generell ramme av profesjonalitet, lovlidighet og pasientfokus
- Er premortale tiltak ved cDCD etisk forsvarlige?
 - Den etiske gjennomgangen har vist hvorfor disse tiltakene har blitt ansett som etisk problematiske i noe av litteraturen. Men den har også vist at man etisk sett ikke er svar skyldig om man benytter premortale tiltak.
- Er donoren ved cDCD egentlig død (overholdes «Dead Donor Rule»)?
 - Ja, men det avdekkes at det likevel kan være usikkerhet rundt dette og av den grunn foreslås det å inkludere enkle nevrologiske tester tilsvarende det man har gjort i den britiske retningslinjen.
- Behøver cDCD en helt ny samtykkepraksis?
 - Nei
 - Et krav om spesifikt samtykke fra pårørende, avviker i etisk innhold ikke nødvendigvis så mye fra et system med presumert samtykke i kombinasjon med pårørendes veto rett både på pasientens og egne vegne. Forutsetningen for at man kan hevde at disse to tingene etisk sett er nokså like, er at pårørende i begge situasjoner får **fullstendig og god informasjon** om alle aspekter ved cDCD. Det er informasjonen som er vesentlig, ikke nødvendigvis samtykkekravet.
 - Det eksisterer uenighet og diskusjon om cDCD innad i fagmiljøene både i Norge og en rekke land.
 - Åpenhet er et uomtvistelig ideal i vårt samfunn, og det er avgjørende for tilliten til organdonasjon at ikke informasjon oppleves som skjult. Dette er noe man må ta høyde for i utformingen av muntlig og skriftlig informasjon til pårørende.

Det er også noe man må ta høyde for i befolkningsstrategier for å verve nye organdonorer. Tillit er og må være bærebjelken i organdonasjonspraksisen.

Kommentarer:

Overordnet sitter jeg med et inntrykk av at de tre delene av rapporten (effekt/ sikkerhet, jus og etikk) har behov for bedre samstemming slik at de får lik beskrivelse av fakta. Et eksempel er at man i den etiske gjennomgangen flere ganger tar utgangspunkt i påstander om at død i en organdonasjonskontekst er *juridisk og i medisinsk praksis knyttet til spørsmål om hjernedød*. Dette er etter mitt skjønn ikke korrekt basert på de juridiske betraktningene. Her fremgår det at hjernedødskriteriet er innført i **tillegg** til den opprinnelige dødsdefinisjonen som baserer seg på varig hjerte- og åndedrettstans. I etikk kapittelet (s 65) fremgår det også at Sverige er midt i prosessen for å avklare sin stillingstaken til cDCD mens det på side 52 fremgår at utredningen nå er ferdig, cDCD er innført og man har publisert retningslinjer for cDCD.

Svar fra Eirik Tranvåg: Det er en god observasjon. Med utsagnet: «*juridisk og i medisinsk praksis knyttet til spørsmål om hjernedød*» er det ment å si at slik de fleste tolker problemsstillingen i dag (også bekreftet gjennom innvendingene i arbeidsgruppen) så knyttes dødsdefinisjonen til hjernedød slike det står beskrevet i forskriften, både med medisinske og juridiske argumenter. Som du viser til er ikke dette slik juristene ser det. Foreslår derfor å stryke «juridisk og medisinsk praksis» og modifisere noe, slik at setningen blir «i dag er dødsdefinisjonen for organdonasjon knyttet til spørsmål om hjernedød slik det står beskrevet i forskriften.»

Svar fra FHI: Vi har prøvd å samstemme informasjonen i rapporten om at prosessen i Sverige snart er over – utredningene er ferdige, retningslinjer publisert og endelig sluttrapport er planlagt publisert i 2020.

Sammendrag:

Side 15. Fint for oversiktens del om det beskrives hvilke land som bruker fem minutter og hvorfor man i Danmark har brukt 8 minutter og at Tyskland pt. er det eneste land i Europa som ikke tillater DCD

Svar fra FHI: Vi setter inn informasjon om Tyskland i sammendraget. Danmark har ikke utført piloter og er i prosess. Vi beskriver derfor ikke protokollen deres i sammendraget

Side 16.

Jeg er enig i at beslutningen om å trekke tilbake aktiv livsforlengende behandling bør fattes av to leger, men de bør defineres som spesialister og ikke nødvendigvis overleger så fremt det er praktisk mulig. Alternativt at den ene er LIS med minst fem (?) års erfaring. Bør være mulig å få til på donorsykehus. En ordning med uavhengig spesialist vil etter mitt skjønn ikke styrke metoden, snarere heller bringe en person som ikke kjenner pasientens tilstand

og som dermed må sette seg inn i saken. Mener derfor det vil være bedre og mer gjennomførbart om man definerte et krav om to leger (en intensivlege og en fra pasientens moderavdeling) med en minimumserfaring på f eks 5 år etter embedseksamen. En av dem må være godkjent spesialist. Hva med annet helsepersonell som er involvert i behandlingen av pasienten? I Helsedirektoratets veileder for beslutningsprosesser ved begrensning av livsforlengende behandling fremgår det at: **«De som behandler pasienten og som kjenner pasientens situasjon ut fra ulike ståsteder (moderavdelingen, pleiepersonell), skal som hovedregel delta i beslutningsprosessen. Derved sikres nødvendig informasjon for et bredt beslutningsgrunnlag og at ulike vurderinger kommer fram. Den behandlingsansvarlige legen tar den endelige beslutningen.»** Jeg er usikker på om beslutningsprosessen for tilbaketrekking av aktiv behandling i en cDCD kontekst nødvendigvis behøver å være så veldig mye annerledes enn det som skal praktiseres når det ikke er snakk om donasjon.

Svar fra FHI: cDCD- prosedyren fra OUS må kvalitetssikres og oppdateres. Spørsmålet som er stilt over har blitt diskutert i arbeidsgruppen. Eventuelt hvor mange og hvem som skal fatte beslutningen om avslutning av livsforlengende behandling må vurderes videre av det medisinske fagmiljøet dersom metoden innføres.

Tilleggsundersøkelser for bekreftelse av død:

Selv om det ut fra et juridisk perspektiv er tilstrekkelig for å stille en dødsdiagnose at det har inntruffet en varig hjerte- og åndedrettsstans (dvs pulsløshet og apnoe av en definert varighet), synes det fornuftig i et etisk perspektiv at man innfører tilleggsundersøkelser som kan styrke konklusjonen om at pasienten er død. Som jeg også skrev i min forrige fagfellevurdering vil innføring av nevrologiske tekster etter mal fra England bidra til dette og i tillegg bidra til å redusere skillet mellom "hjernedød" og "hjertedød". Det er imidlertid viktig at dette kommer **i tillegg til og ikke i stedet for** invasiv blodtrykksmåling. Det er også åpenbart at åndedrettsstans må inn i protokollen og journalføres. Når det gjelder forslaget om også å inkludere ekkokardiografi er det viktig å avklare hva gevinsten av dette vil være. Finnes det dokumentasjon for at ekkokardiografi har bedre prediktiv verdi enn invasiv blodtrykksmåling? Hvem skal i så fall utføre undersøkelsen? Min klare oppfatning er at ekkokardiografi kan benyttes som en frivillig tilleggsundersøkelse for å styrke diagnostikken, men det må være opp til legen som skal dokumentere dødsfallet å avgjøre om man har behov for å gjøre en ekkokardiografisk undersøkelse eller ikke. Det samme gjelder eventuelle andre diagnostiske hjelpemidler som kan tenkes benyttet. **Jeg mener derfor det bør presiseres at basis for å stille dødsdiagnosen er bortfall av egenrespirasjon og manglende blodtrykk målt ved hjelp av invasiv metode i arteria radialis (i 5 minutter), og at man før døden bekreftes skal utføre de nevnte nevrologiske testene (pupillerefleks, cornearefleks, supraorbitalt trykk).** Eventuelle andre undersøkelser kan inkluderes ved behov som beslutningsstøtte. Som anført i den Svenske retningslinjen mener jeg man ikke bør benytte EKG monitorering da dette har flere feilkilder.

Jeg tror også det kan være lurt å se dette opp mot hva som er vanlig praksis når en pasient som ikke skal gjenopplives dør på sykehus. Da kontakter pleier på avdelingen vakthavende lege (som regel LIS1) som tilser pasienten og vurderer at puls og respirasjon er opphørt ved

å palpere/auskultere i tillegg til å sjekke pupillerefleks. I cDCD situasjonen styrkes diagnostikken ved at man har invasiv BT måling og i tillegg har tilgjengelig spesialist. En kan tenke seg at invasiv BT måling kan ha feilkilder pga aterosklerose men det ville i så fall gitt seg uttrykk også mens pasienten var i live. Det bør således være et kriterium at pasienten har hatt en velfungerende invasiv BT måling på forhånd og at denne har vært noenlunde samsvarende med non-invasiv BT måling.

Svar fra FHI: Dette er viktige innspill i det videre arbeidet, dersom metoden skal innføres.

Definisjon av varig hjerte- og åndedrettsstans:

Dette er kanskje den største kontroversen i denne saken. Den juridiske utredningen som ellers er svært klar og tydelig reiser et behov for at fagmiljøet vurderer **«*hvor mange minutter som skal til før hjerte- og åndedrettstans kan betegnes som «varig»*»**. Det er åpenbart umulig å bestemme et tidspunkt der man er 100% død, men jeg opplever at dokumentasjonen som er tilgjengelig og diskusjonene i de enkelte delene av rapporten alle konkluderer med at 5 minutter er fornuftig valg både ut fra medisinske og etiske betraktninger. I de Canadiske anbefalingene (Shemie et al 2006) fremgår det at det ikke er rapportert at auto-resucitering forekommer etter mer enn 2 minutter og det er i dyrestudier og enkelte humane kasuistikker beskrevet at den elektriske aktiviteten i hjernen forsvinner etter bare 20 sekunders sirkulasjonsstans. Selv om det nå er 13 år siden denne anbefalingen ble publisert er jeg ikke kjent med at det er kommet ny dokumentasjon som skulle tilsi at disse betraktningene ikke lenger er gyldige. På side 82 i rapporten konstateres man: *«Det er altså ikke påvist at spontan reetablering av sirkulasjon har skjedd etter mer enn fem minutter med sirkulasjonsstans hos pasienter som ikke er forsøkt gjenopplivet»*.

I en kontekst der det ikke er aktuelt med gjenopplivning er det derfor etter mitt skjønn godt dokumentert at fem minutters kontinuerlig observasjon av sirkulasjonsstans (definert som pulsløshet og ikke målbart blodtrykk) og åndedrettsstans er tilstrekkelig til å defineres som varig og dermed danne grunnlag for å stille dødsdiagnosen.

Aortaokklusjonskateteret

Gitt at man aksepterer at fem minutters hjerte- og åndedrettsstans slik beskrevet over som «varig» og således tilstrekkelig får å stille diagnosen død i en kontekst der man på forhånd har bestemt at pasienten ikke skal gjenopplives, er det vanskelig å følge argumentasjonen for at det skulle være problematisk at ikke alle hjernecellene er irreversibelt skadet på det tidspunktet aortaballongen blåses opp. Dersom man hadde latt være å benytte aortaballong ville man brutt med den tidligere bestemmelsen om å ikke gjenopplive pasienten som jo var bakgrunnen for hele donasjonsprosessen. Fra mitt ståsted er det derfor åpenbart at aortaballongen er et post-mortalt tiltak som benyttes for å sikre best mulig kvalitet på organene som skal benyttes samtidig som det forhindrer utilsiktet sirkulasjon til hjernecellene.

Samtykke

På side 87 beskriver man først at organdonasjon i seg selv er så ukontroversielt i befolkningen at det endog er uproblematisk å kjøre kampanjer for å få folk til å melde seg som donor. På bakgrunn av dette anses det som uproblematisk å basere seg på et antatt og ikke et eksplisitt samtykke. Deretter skriver man: *«Problemet for den samtykke-modellen vi har*

etablert oppstår når cDCD fremstår som kontroversielt. Å samtykke til etisk ukontroversielle spørsmål er noe annet enn å samtykke til kontroversielle spørsmål.» Det er ikke vanskelig å være enig i den siste setningen, men er det opplest og vedtatt at cDCD fremstår kontroversielt i befolkningen? At metoden debatteres i fagmiljøer og til en viss grad i media samt at den blir gjenstand for en metodevurdering er vel ikke nødvendigvis et bevis for at den er kontroversiell? Snarere et uttrykk for at man ønsker å gjøre den så god som overhode mulig. Har befolkningen fått tilstrekkelig informasjon om metoden til å kunne uttale seg om den er kontroversiell eller ikke? I sin tid var også hjernedødsriteriet kontroversielt fordi det innførte nødvendigheten av å innføre en invasiv undersøkelse (cerebral angiografi) for å bekrefte den kliniske dødsdiagnosen. I dette tilfellet var det til og med snakk om en undersøkelse som dersom den viste at den cerebrale sirkulasjonen ikke var opphørt, ville bevise at pasienten ennå ikke var død, og som sådan var et pre-mortalt tiltak. Det er vanskelig å forstå hvorfor cDCD skulle være så mye mer kontroversielt. For å forhindre at cDCD blir oppfattet som kontroversielt er det derfor etter mitt skjønn viktig at man nå har gjennomført denne metodevurderingen slik at man så kan formidle til befolkningen at metoden er grundig gjennomgått og at den er et lovlig og anbefalt alternativ til DBD for å sikre tilgang til flere organer som kan gi flere pasienter et godt liv. Jeg er derfor enig med rapporten i at god informasjon om metoden er viktig og at det ikke er nødvendig med noe særskilt samtykke for cDCD.

Avslutningsvis vil jeg berømme arbeidsgruppen for et grundig arbeid med en komplisert metodevurdering. Det er åpenbart at det innad i arbeidsgruppen eksiterer en del uenighet rundt metoden. Ulike syn er godt belyst i rapporten samtidig som jeg opplever at rapporten har konklusjoner som taler for at metoden bør innføres etter noen justeringer, bl.a. innføring av nevrologiske tester. I forslag til veien videre er det anført at man bør inkludere yttreligere tester av puls og global sirkulasjon for å kvalitetssikre at hjertestans er opphørt. Som jeg har argumentert for tidligere i denne fagfelle vurderingen er jeg ikke enig i at dette bør innføres som krav så lenge det ikke finnes evidens for at disse testene har høyere prediktiv verdi for å bekrefte hjertestans. De kan imidlertid eventuelt benyttes som frivillig tilleggsdiagnostikk.

Pål Klepstad

**Ekstern fagfel-
levurdering
Pål Klepstad
28.10.2019**

Organdonasjon ved bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling stanses

Under kommentar etter mottatt revidert versjon av rapporten. Mine kommentarer er i prinsipp uendret fra det jeg tidligere leverte til versjon 1 av rapporten. Gjennomgående mener jeg rapporten gjør godt rede for de ulike forhold omkring cDCD.

Vennligst svar på følgende spørsmål:	Her ønsker vi at du svarer utfyllende og gjerne med konstruktive forslag til forbedringer
1. Er spørsmål og problemstilling klart beskrevet?	Rapporten definerer sin oppgave og problemstilling klart
2. Er språket klart og tydelig?	Rapporten er velskrevet
3. Er spørsmålet/ene besvart?	Rapporten har grundig besvart aktuelle spørsmål
4. Er viktige og relevante studier og informasjon som du forventer å finne i denne rapporten, behandlet /tatt stilling til?	Rapporten har svar på det som er aktuelle spørsmål.
5. Er metodene beskrevet i prosjektplanen fulgt? Er eventuelle avvik klart beskrevet og godt begrunnet?	Ja
6. Er metodene som ble brukt, beskrevet godt nok til at det ville være mulig å gjenta (mulig å oppdatere uten involvering av forfatterne)?	Ja
7. Inkluderer diskusjonen en diskusjon om styrker og svakheter med metodene som er brukt?	Ja
8. Er kvaliteten på dokumentasjonen/resultatene diskutert tilstrekkelig (og korrekt)?	Ja
9. Er resultatene satt inn i riktig sammenheng og relevant for norske forhold? Om det er noe du mener at mangler, vennligst beskriv.	Ja
10. Kan konklusjonen støttes av resultatene?	Ja
11. Reflekterer kapitlene Hovedbudskap og Sammendrag rapportens innhold?	Ja

Mine kommentarer i fritekst er følgende:

1.) Donororganer etter uttak cDCD må være av god kvalitet for resipient. Dette er gjort rede for og kvalitet av donororganer er ikke til hinder for cDCD
2.) Avslutning må være basert på en prognose som er sikker. Dette er analogt med vanlig klinisk praksis og med praksis etablert i nasjonal veileder for "Beslutningsprosesser ved begrenning av livsforlengende behandling". Avslutning av livsforlengende behandling er en del av etablert praksis der legers vurdering danner grunnlag for tilbaketrekking av behandling. Tilbaketrekking av behandling før en evt cDCD er ikke prinsipielt forskjellig fra dette.
3.) Avslutning av livsforlengende behandling må være helt atskilt fra beslutning om cDCD. Dette er grundig gjort rede for i rapporten. En opplagt risiko er som beskrevet at en avslutter livsforlengende behandling med tanke på å "produsere" en donor. Beskyttelse mot dette er som beskrevet i rapporten en allmenn god etisk standard hos involvert helsepersonell. Det er og viktig at dette er intensivpasienter der et flertall personer er involvert i behandlingen slik at det vil alltid være transparent for flere personer. Prinsipielt er dette heller ikke forskjellig fra den etikk en også må ivareta i dag for å ikke avslutte livsforlengende behandling av vikarierende årsaker. Et tenkbart og meget relevant eksempel er mangel på ledige intensivsenger.
4.) Inngrep før død vil delvis være behandlinger gjort med tanke på donasjon. Dette gjelder her innføring av to kanyler i lyske og en enkelt dose heparin. Dette vil i settingen intensivpasient med alvorlig sykdom være prosedyrer som oppfattes som lite invasive og ikke smertefulle. Potensiale for komplikasjoner er minimalt og dette vil bli utført på pasienter som uansett har en prognose som medfører at håp om overlevelse ikke er tilstede. Som beskrevet i rapporten gjør en også tiltak med tanke på donasjon hos pasienter før død ved DBD.
5.) Risiko for reresuscitering dvs pasienter får tilbake sirkulasjon og evt våkner etter mer enn 5 min med sirkulasjonsstans er godt beskrevet i rapporten. Det er viktig å vite at dette ikke er pasienter som har gjennomgått en akutt uventet hjertetans. Her er det pasienter med erkjent alvorlig sykdom som er nøye undersøkt før en beslutning. De foreslåtte ekstra tre undersøkelsene (pupillerefleks, cornearefleks, smerterespons) er ikke sikkert nødvendige men vil jo heller ikke forsinke eller være til hinder for cDCD. De kan og bidra til å øke tilliten til dødsdiagnostikk ved cDCD.
6.) Pårørende er godt ivaretatt. Det er også et viktig poeng at en må spørre pårørende hva de mener vedkommende pasient ville ment om en cDCD. At enkelt helsepersonell har følelser i mot en slik prosedyre mindre relevant.

7.) Rapporten overvurderer kanskje den belastningen en donasjon er for pårørende i forhold til påkjenning ved at pårørende opplever at pasienten dør av alvorlig sykdom eller skade. Det er nok det siste som veier tyngst for pårørende og da kan det bli feil at en informerer så massivt og belastende pårørende så mye med prosessen omkring donasjon. Det skal selvsagt informeres på ordentlig vis om donasjon men også interessert helsepersonell må respektere at for pårørende er nok død og ikke donasjon det som opptar de mest.

8.) I forslaget er det sagt at pårørende skal informeres ved eget donasjons-team. Det er ikke godt argumentert for hvorfor dette er nødvendig. Hovedkontakt med pårørende vil være behandlende leger og som rapporten helt riktig påpeker kan ikke donasjon 100% frikobles fra behandlingsteam. Dagens praksis er at behandlingsteam informerer og spør om donasjon. Det kan være bedre at slik informasjon gies av personell som har et etablert forhold til pårørende og kan være unødig komplisert at en bringer inn ytterligere nye personer i pårørende kontakten. Dette bør derfor etter min mening ikke være en obligat fremgangsmåte men et tilbud til bl.a. mindre sentre med mindre volum av aktuelle donorer.

9.) Rapporten går lite inn på at det i prinsipp ikke er noe som taler i mot cDCD hos pasienter med andre sykdommer. For eksempel vil en pasient der en avslutter livsforlengende behandling pga. en-organ lungesvikt uten mulighet for transplantasjon vært en kandidat for cDCD. Jeg kan forstå at en på grunn av risiko for glidning i avveining cDCD / avslutning livsforlengende behandling vil være konservative i seleksjon av pasienter til cDCD. Dette er interessant for videre diskusjon men utenfor bestillerforums mandat.

Vedlegg 9: Logg og tidsbruk for metodevurderinger

LOGG	
Oppdrag om metodevurdering gitt av Bestillerforum RHF	18.12.2017
Liste over ønskede fagekspertter til prosjektet sendt til sekretariatet for Nye metoder som vil rekruttere via koordinatore i de regionale helseforetak	19.04.2018
Førstemøte med fagekspertgruppen	20.06.2018
Eksterne fagfeller forespurt første gang	13.08.2018
Beskjed om å inkludere ytterligere én fagekspert til for kapittelet om etikk. Fagekspert forespurt	15.08.2018
Eksterne fagfeller rekruttert	11.09.2018
Forsinkelse med rekrutteringen av fagekspertter i sekretariatet for Nye metoder En ny fagekspert i Helse-Midst forespurt – og akseptert.	19.09.2018
En forespurt ekstern fagfelle avslått (for effekt)	15.10.2018
Avgrensningen av oppdraget om metodevurdering bekreftet av Bestillerforum RHF	19.11.2018
Andre møte med fagekspertgruppen	03.12.2018
Nye eksterne fagfeller- akseptert for effekt (2 stk)	06.12.2018
Prosjektplan sendt til eksterne og interne fagfeller	14.12.2018
Ekstern fagfelle avslått - anser seg selv for inhabil –jus	18.12.2018
Ny ekstern fagfelle rekruttert – jus (AK)	13.01.2019
Fagfellevurdering av prosjektplan mottatt	Januar – februar 2019
Fagekspert etikk trekker seg (arbeidsbelastning)	08.02.2019
Ny medarbeider fagekspert etikk forespurt (EK) og akseptert	18.02.2019
Tredje møte fagekspertgruppen	28.02.2019
Prosjektplan publisert	13.03.2019
Fjerde møte fagekspertgruppen	23.05.2019
Rapport sendt til eksterne og interne fagfeller første gang	14.06.2019
Siste dato for tilbakemelding eksterne fagfeller	29.06.2019
Siste dato for tilbakemelding interne fagfeller	22.08.2019
Nye tilbakemeldinger fra fagekspertter – aortablokker med mer	Juli / august – september /oktober
Møte med Bestillerforum RHF – status for arbeidet	26.08.2019
Femte møte med fagekspertgruppen	10.10.2019
Rapport sendt eksterne fagfeller andre gang	18.10.2019
Status-rapportering i Bestillerforum RHF	21.10.2019
Rapport sendt interne fagfeller andre gang	08.11.2019
Rapport godkjent internt i klyngeledermøte, FHI	20.11.2019
Utkast rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	29.11.2019

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Desember 2019

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no