
Modern uppföljning av njurtransplantationspatienter

ILKKA HELANTERÄ OCH PETRI KOSKINEN

Prognosen för njurtransplantationerna är utmärkt i dag, men trots det är det fortfarande en stor utmaning att upprätthålla transplantatens funktion på lång sikt.

Den viktigaste orsaken till förlorade transplantat är patientens förtidiga död i hjärt-kärlsjukdom och maligniteter, och den viktigaste orsaken till förlorad transplantatfunktion medan patienten ännu lever är s.k. kronisk rejektion, där effektiv behandling saknas. I och med att resultaten har förbättrats, har det för att förebygga rejektion blivit allt viktigare med läkemedelsbehandling som varar i decennier. Det har också blivit allt viktigare att förebygga och behandla njursjukdomens negativa följder; de mest centrala problemen är infektioner, maligniteter, skelettproblem och speciellt hjärt-kärlsjukdomar. En betydande del av njurtransplantationspatienterna lider av lindrig eller måttlig njursvikt, och vid sidan av läkemedelsbehandling mot rejektion behöver de också medicinering mot högt blodtryck och förhöjda lipidnivåer samt mot störningar i kalcium-, fosfor- och D-vitaminmetabolismen.

Inledning

Njurtransplantation är god medicinsk praxis i slutskedet av njursvikt. Njurtransplantation förbättrar patientens prognos med avseende på livslängd klart bättre än kronisk hemodialys (1), och förbättrar också livskvaliteten jämfört med den bindande dialysbehandlingen (2). Ett fungerande njurtransplantat innebär dessutom betydande kostnadsbesparingar för samhället; under det första året efter operationen utgörs njurtransplantationskostnaderna främst av läkemedelsbehandlingen mot rejektion, och de är ungefär en fjärdedel av kostnaderna för kronisk dialys (3). I Finland görs ca 150–210 njurtransplantationer om året, och sammanlagt har det gjorts nästan 6 000 sådana operationer i landet. All organtransplantationskirurgi i Finland samt den omedelbara efterbehandlingen har koncentrerats till HUCS. Resultaten i Finland är utmärkta, akut rejektion förekommer sällan, och av de transplantat som har fungerat i ett år räknar man med att vartannat fungerar i mer än 20 år (4).

Den största orsaken till förlorade transplantat är patientens död, och de viktigaste dödsorsakerna är hjärt-kärlsjukdomar och maligniteter. De vanligaste orsakerna till förlorad transplantatfunktion medan patienten ännu lever är s.k. kronisk transplantatnefropati (interstitiell fibros utan närmare specifikation

och tubulusatrofi, IF/TA, tidigare också kallad kronisk rejektion), där man ser tubulusatrofi och ökad interstitiell bindvävsinlagring. Under årens lopp uppkommer kliniskt en långsamt framskridande njursvikt (5). Det finns ingen effektiv behandling mot kronisk transplantatnefropati, utan den leder oftast inom några år till underfunktion i transplantatet, och till slut måste dialysbehandling sättas in igen. Dessutom kan grundsjukdomarna, speciellt glomerulonefrit och diabetisk nefropati, också drabba transplantatet. Trots att prognos-

FÖRFATTARNA

Ilkka Helanterä specialiserar sig på nefrologi vid HUCS och forskar aktivt om uppföljning av njurtransplantationspatienter, med speciellt intresse för infektionsproblem efter en njurtransplantation. Våren 2012 tillbringar han som postdoc-forskare i Berlin och undersöker betydelsen av cytomegalovirus efter njurtransplantation.

Petri Koskinen är specialistläkare, avdelningsöverläkare vid HUCS nefrologiska klinik, där han svarar för njurtransplantationspoliklinikens verksamhet. Experimentell och klinisk forskning om rejektion av organtransplantat och infektioner.

Tabell I.

Uppföljningsprogram för njurtransplantationspatienter vid HUCS nefrologiska klinik. Patienterna informeras om resultaten av mellankontrollerna med ett s.k. behandlingsmeddelande, i skyndsamma fall per telefon. Uppföljningen sker under de två första åren på universitetssjukhuset, efter det kan uppföljningen skötas också av en nefrolog på ett kretssjukhus.

Tid efter transplantationen	Mellankontroll och behandlingsmeddelande	Mottagning
3–6 mån	2 veckor	4 veckor
6–14 mån	4 veckor	8 veckor
14–20 mån	6 veckor	12 veckor
20–48 mån	2 månader	4 månader
48 mån–	3 månader	6 månader

sen för transplantaten i dag är utmärkt, lider en betydande del av transplantationspatienterna av mild eller måttlig njursvikt. Den och dess följdproblem måste behandlas minst lika effektivt som före transplantationen (6). Njurtransplantationspatienterna följs regelbundet upp inom den specialiserade sjukvården. I början går man in för täta uppföljningsbesök, genast efter utskrivningen efter transplantationen ett par gånger i veckan, men i problemfria fall sker besöken sedan mer sällan. HUCS nefrologiska kliniks uppföljningsprotokoll för njurtransplantationspatienter med klinisk undersökning samt laboratorieundersökningar och bilddiagnostik visas i Tabellerna I–III.

Läkemedelsbehandling mot rejektion

Efter en njurtransplantation måste patienterna använda livslång immunsuppressiv läkemedelsbehandling så länge transplantatet fungerar. Ändamålet med behandlingen är dels att dämpa kroppens T-cellsvar och därmed hindra akut cellmedierad rejektion av transplantatet, dels att trygga transplantatets funktion på lång sikt genom att hindra kronisk rejektion. Den moderna läkemedelsbehandlingen är så effektiv att akut rejektion förekommer bara hos ett fåtal patienter (färre än 10 procent). Dessa rejektioner är dessutom vanligen lindriga och går att behandla med glukokortikoider intravenöst. Å andra sidan utvecklas kronisk transplantatnefropati hos många patienter långsamt under årens eller decenniernas lopp, och man kan inte helt förhindra den med nuvarande läkemedelsbehandling. Vid sidan av cellmedierad rejektion kan kroppen dessutom utveckla en antikroppsmedierad immunreaktion, som yttrar sig som akut eller kronisk antikroppsmedierad rejektion. Först de senaste åren har man börjat förstå vikten av detta fenomen, och det

Tabell II.

Klinisk undersökning i samband med årskontroll (status).

Allmäntillstånd, vikt, längd, viktindex, bukomfång

Hudundersökning

Mun, svalg, tänder, tandkött, läppar

Palpation av halsen (sköldkörteln, lymfknutor)

Auskultation av hjärta och lungor, puls, blodtryck

Bukpalpation, palpation och auskultation av transplantatet

Perifera pulser, fötternas hud, svullnader

Hos diabetiker undersökning av neuropati (senreflexer, monofilametprov, vibrationskänsla)

Tabell III.

Minimiundersökningar enligt uppföljningsprogrammet för njurtransplantationspatienter.

Vid varje kontrollbesök:

Fullständig blodstatus, CRP, ALAT, kreatinin, K, Ca, ciklosporin A- eller takrolimuskoncentration, urinstatus

Vid årskontroll:

De ovannämnda + AFOS, lipider, Mg, Pi, urat, glukosbelastning (enligt övervägande) eller HbA1c (diabetiker), estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), bakterieodling på urinen, celler i urinen, EKG, ultraljudundersökning av egna njurar och transplantat (1–2 års intervall), toraxbild enligt övervägande.

tycks också vara en viktig orsak till förlorad transplantatfunktion flera år efter transplantationen (7). Med modern teknik kan man i transplantatrecipientens blod konstatera antikroppar mot donatorns HLA-antigener (s.k. donatorspecifika antikroppar), som kan tyda på eventuell antikroppsmedierad rejektion.

Immunsuppressionen är som starkast genast efter transplantationen och under de första veckorna, när akut rejektion är vanligast. Medicineringen minskas under det första året efter transplantationen för att minimera biverkningarna. Medicineringen består nu för tiden oftast av en kombination av tre läkemedel: en kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), mykofenolat och en glukokortikoid (metylprednisolon). Man försöker vanligen långsamt sätta ut glukokortikoiden under det första året efter transplantationen pga. biverkningarna som är allmänt kända. Vid laboratoriekontrollerna följer man regelbundet halterna av kalcineurinhämmare i blodet, eftersom deras absorption varierar och det finns individuella skillnader. Den nivå man eftersträvar sjunker stadigt under det första året (Tabell IV). Både ciklosporin och takrolimus är nefrotoxiska, höjer blodtrycket och lipidnivåerna, ökar risken för perifer neuropati samt inverkar ofördelaktigt på sockermetabolismen och eventuellt också på skelettet. Biverkningarna är dosberoende. Ciklosporin kan också orsaka hyperplasi av tandköttet. Mykofenolatets vanligaste biverkningar är magbesvär och förändringar i blodbildningen. Mykofenolat ökar risken för missbildningar, så om graviditet planeras måste mykofenolatet ersättas med andra läkemedel.

Till de nyaste läkemedlen mot rejektion hör mTOR-hämmarna (mammalian target of rapamycin), dvs. de så kallade PSI-läkemedlen (proliferation signal inhibitor) sirolimus och everolimus. Av dessa ger för närvarande bara sirolimus rätt till specialersättning. I teorin har de många fördelar jämfört med kalcineurinhämmarna (de är inte nefrotoxiska och de minskar incidensen av virusinfektioner och eventuellt av maligniteter), men talrika andra biverkningar (proteinuri, förändringar i blodbildningen, kolesterohlöjande effekt, lungreaktioner, fördröjd sårhäkning) gör att de trots allt inte har lyckats infria förväntningarna. Därför kommer användning av sirolimus på fråga bara i speciella situationer. Ciklosporin och takrolimus har många interaktioner via enzymsystemet CYP3A4, och det gäller att alltid komma ihåg detta när njurtransplantationspatienter ordineras nya läkemedel. Ef-

tersom kalcineurinhämmarna är nefrotoxiska och eftersom många patienter har varierande grad av njursvikt, finns det skäl att undvika nefrotoxiska läkemedel efter en njurtransplantation. Den viktigaste läkemedelsgruppen som bör undvikas är NSAID-medel. Man bör vara försiktig också med röntgenkontrastmedel och sörja för tillräckligt vätskeintag för att skydda transplantatet. Att justera den immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen pga. biverkningar eller infektioner kräver stor sakkunskap, och man bör ha låg tröskel för att konsultera nefrolog eller transplantationskirurg vid immunsuppressiv behandling. Forskningen på området är livlig, och det utvecklas ständigt nya läkemedel mot rejektion. Det återstår att se om dessa läkemedel lämpar sig för långvarig behandling för våra patienter.

Infektioner

Immunsuppressiv läkemedelsbehandling ökar infektionsbenägenheten genom att försvaga speciellt det cellmedierade immunförsvaret, vilket ökar förekomsten av främst virusinfektioner. De viktigaste är virus i herpesgruppen (HSV-1, HSV-2, varicella zostervirus, cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus), som gömmer sig i kroppen som latent infektioner och som ofta aktiveras hos patienter med immunsuppression. Det rekommenderas att man under de sex första månaderna använder sulfametoxazol-trimetoprimprofylax mot *Pneumocystis jiroveci*. Ett alternativ är pentamidinhalationer för sulfaallergiker. Incidensen för s.k. opportunistiska infektioner är som störst under de första månaderna efter transplantationen. Detta beror på den kraftigare medicineringen mot rejektion genast efter transplantationen men också på att organismen anpassar sig till det immunsuppressiva tillståndet (8). Efter det första året efter transplantationen är de vanligaste infektionerna bakterie- och virusinfektioner (pneumonier, urinvägsinfektioner, övre luftvägsinfektioner, virusgastroenteriter) orsakade av sedvanliga patogener.

Till de viktigaste patogenerna hos organtransplantationspatienter hör cytomegalovirus (CMV), som vid sidan av problem i samband med den akuta infektionen också verkar minska njurtransplantatets funktion och prognos (9). Symtomfri CMV-infektion konstateras hos mer än hälften av njurtransplantationspatienterna och symptomgivande infektion hos 10–20 procent (9, 10). De vanligaste symtomen är feber, illamående, värk

Tabell IV.

Immunsuppressiv läkemedelsbehandling för njurtransplantationspatienter vid olika tidpunkter efter transplantationen. Doseringen gäller patienter med normalvikt som inte har läkemedelstolerans. (Uppgjord 2010 av Kaija Salmela, Lauri Kyllönen och Petri Koskinen). CyA = 0-halt av ciklosporin, MMF = mykofenolatmofetil, MP = metylprednisolon

A) Ciklosporinbaserad immunsuppression (icke-immuniserade patienter som kommer för första transplantation)

A)	1 mån	2 mån	3 mån	6 mån	9 mån	12 mån	2 år
CyA ug/l	150–190	140–180	130–160	120–150	100–120	90–120	80–110
MMF	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	0,5–1g x 2
MP	12 mg	12–10 mg	8 mg	4 mg	4 mg	→0	-

B) Takrolimusbaserad immunsuppression (patienter som kommer för retransplantation, som är immuniserade, som snabbt har förlorat ett tidigare transplanterat eller som har speciella kontraindikationer för kortison).
Tako = 0-halt av takrolimus

B)	1 mån	2 mån	3 mån	6 mån	9 mån	12 mån	2 år
Takro ug/l	7–10	6–9	5–8	5–7	5–7	4–7	4–6
MMF	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5–0,25 g x 2
MP	8 mg	4 mg	4 mg	4 mg varannan dag	0	-	-

i extremiteterna, förändringar i blodbildningen (leukopeni, trombocytopeni) och gastroenteritsymtom. Den största infektionsrisken har CMV-seronegativa patienter som får ett transplanterat av en CMV-seropositiv donator. För dessa riskpatienter rekommenderas profylax med valganciklovir under sex månader efter transplantationen. Efter avslutad profylax får dock upp till 40 procent av patienterna primärinfektion med CMV (11), varför undersökning av CMV med antigenemitest eller kvantitativ PCT rekommenderas åtminstone fram till 12 månader efter transplantationen. Också för CMV-positiva patienter rekommenderas bestämning av CMV-nukleinsyror åtminstone vid tre och sex månader efter transplantationen, samt vid behov enligt den kliniska situationen. CMV-infektioner behandlas vanligen med valganciklovir *per os*, men vid allvarigare infektioner behövs ibland intravenöst ganciklovir (12).

De humana polyomavirusen BK och JC kvarblir latent i urinvägarnas epitelceller, och symptomfri utsöndring av virus i urinen förekommer också hos friska människor, men hos njurtransplantationspatienter i upp till 30–50 procent (13). I samband med viremin kan en del av patienterna utveckla polyoma-

virusnefropati, som i värsta fall kan leda till förlust av transplanterat. Det finns ingen effektiv behandling mot polyomavirusnefropati utom att minska den immunsuppressiva behandlingen, och därför är viruscreening att rekommendera (6). Om transplanteratets funktion försämras är det skäl att misstänka BK-virus speciellt under det första året. Diagnosen grundar sig på kvantitativ PCR-undersökning av BK-virus i blodet; ett negativt resultat utesluter i praktiken möjligheten av polyomavirusnefropati. JC-virus hittas också ofta i njurtransplanteratpatienters urin, men dess betydelse för polyomavirusnefropati är antagligen liten (13).

Det finns all anledning att inte tveka att konsultera nefrolog eller infektionsläkare när det gäller infektionsproblem speciellt under det första året efter transplantationen. Transplanteratets funktion kan lätt tillfälligt försämras också vid vanliga bakterie- och virusinfektioner pga. dehydrering, det är därför nödvändigt att sörja för tillräcklig vätsketillförsel. Urinvägsinfektioner är vanliga efter njurtransplantation. Under de första sex månaderna bör man vid sidan av symptomgivande infektioner också behandla signifikant bakterieväxt i förening med pyuri också hos

symtomfria patienter. Senare räcker det att enbart behandla symtomgivande infektioner. Antibiotikabehandlingen bör vara tillräckligt lång, 1–2 veckor vid symtomgivande infektioner och 2–4 veckor vid pyelonefrit. Antibiotikaproylax rekommenderas före tandingrepp (amoxicillin 2 g eller för penicillinallergiska klindamycin 600 mg en timme före ingreppet) (HUCS Kliniken för mun- och tandsjukdomar).

Hjärt-kärlsjukdomar

Njursvikt är en självständig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar, och många njurtransplantationspatienter har bakom sig njursjukdom som kan ha varat i decennier med dialysbehandling av varierande längd, ibland i årtal. Läkemedelsbehandlingen mot rejektion inverkar på många sätt ofördelaktigt på cirkulationsorganen (bl.a. hypertension, hyperlipidemi och hyperglykemi). Dessutom är cirka 30 procent av njurtransplantationspatienterna i Finland diabetiker. Det gör att njurtransplantationspatienter har kraftigt ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdomar, som utgör den klart vanligaste orsaken till förtidig död (14). I och med förbättrade njurtransplantationsresultat har det blivit allt viktigare att förhindra hjärt-kärlsjukdomar. Också efter njurtransplantation är viktkontroll, motion, hälsosamma levnadsvanor och rökfrihet viktiga vid behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar. Användning av acetylsalicylsyra rekommenderas för alla patienter.

Med avseende på blodtrycket ligger målet under 130/80 mmHg för alla patienter. Förutom risken för hjärt-kärlsjukdom verkar förhöjt blodtryck också försämra prognosen för transplantatet (15). Förstahandsläkemedel vid behandling av blodtryck är ACE-hämmare eller AT II-hämmare, som troligen har också andra fördelaktiga effekter på transplantatet än enbart via blodtrycket (16). Dessa läkemedel rekommenderas dock inte under de första 3–6 månaderna efter transplantationen, och då de sätts in eller dosen ökas måste man komma ihåg att kontrollera kreatinin- och kaliumnivån. Vid dehydreringstillstånd måste det göras uppehåll i medicineringen. Också kalciumhämmare har eventuellt en fördelaktig inverkan på transplantatet (14). Andra alternativ för behandling av hypertension är betablockerare, diuretika, moxonidin och prazosin. Ofta behövs en kombination av flera läkemedel.

Man har visat att statiner minskar sjukligheten i hjärt-kärlsjukdomar hos njurtransplantationspatienter, men inte hos dialyspatienter (17). Vid användningen av statiner måste man beakta interaktionerna med ciklosporin och takrolimus, vilket gör att de doser som tryggt kan användas antagligen är mindre än normalt. Alla statiner kan komma i fråga, men i teorin är fluvastatin och pravastatin de tryggaste preparaten med avseende på interaktioner (14). Erfarenheten av ezetimib för njurtransplantationspatienter är också begränsad (18).

Målet för HbA1c hos diabetiker är under 7,0 procent. Förutom de patienter som har diabetes före transplantationen får dessutom ca 10–15 procent sjukdomen efter transplantationen. Medicineringen mot rejektion och riskfaktorerna som ingår i det metabola syndromet predisponerar för diabetes. Speciellt glukokortikoiderna orsakar hyperglykemi och viktökning, men också kalcineurinhämmarna (speciellt takrolimus och i mindre utsträckning ciklosporin) ökar risken för diabetes efter transplantationen (19). Diabetes efter transplantation påminner till sjukdomsbilden och behandlingen om typ 2-diabetes med sin insulinresistens. En minskning av immunsuppressionen gör det oftast lättare att uppnå god sockerbalans. Det har rekommenderats att man både före och efter transplantationen sällar patienterna genom att mäta fastesocker och/eller med två timmars oral sockerbelastning.

Skelettet

Till slutskedet av njursvikt hör hos nästan alla patienter en kronisk störning i skelett- och mineralmetabolismen (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disease, CKD-MBD), vars spektrum varierar mellan skelettsjukdom med snabb metabolism och s.k. adynamisk skelettsjukdom. Båda är förknippade med problem från både skelettet och blodkärlen redan under dialysskedet. Efter transplantationen minskar bentätheten snabbt under de första 3–6 månaderna, främst pga. medicineringen med glukokortikoider. Jämfört med en frisk befolkning har njurtransplantationspatienter en 5–34-falt ökad frakturrisik beroende på ålder och kön (20). Värdet av bentäthetsmätningar är antagligen mindre hos njursvikts- och transplantationspatienter än hos normalbefolkningen, och den uppmätta bentätheten korrelerar dåligt med

frakturfrekvensen (21), varför man inte rekommenderar rutinmässiga mätningar (6). För de flesta patienter rekommenderas kalcium- och D-vitaminpreparat för skeletthälsan. Bifosfonater ska man å andra sidan se upp med pga. risken för adynamisk skelettsjukdom; det finns inte heller övertygande forskningsvidens för dessa läkemedels frakturprebyggande effekt hos njurtransplantationspatienter (22). Den sekundära hyperparatyreos som ofta förekommer vid njursvikt före en transplantation korrigeras ibland bara långsamt efter transplantationen, och kräver då behandling med t.ex. alfakalcidol, parikalcitol eller cinacalcet.

Maligniteter

Långvarig medicinering mot rejektion predisponerar för maligna tumörer, och 10 år efter njurtransplantationen har någon malignitet konstaterats hos ca 10–20 procent av patienterna (23, 24). De överlägset vanligaste tumörerna är maligna hudförändringar samt deras förstadier – upp till tiotals sådana kan påträffas hos en del patienter. Den mest förhöjda risken gäller spinocellulärt karcinom i huden; också risken för basaliom är väsentligt ökad medan melanom uppvisar en mindre riskökning. På läkarmottagningen bör man minst en gång om året inspektera huden på hela kroppen och patienterna uppmanas undvika solexponering, använda solskyddskrämer samt granska sin hud regelbundet. Maligna hudförändringar kan ha ett atypiskt utseende hos dessa patienter, så man bör remittera dem för bedömning hos dermatolog på lätta indikationer.

Efter njurtransplantation är risken speciellt stor för tumörer där virusinfektioner har en roll i patogenesen. Den viktigaste sjukdomen i denna grupp är en lymfoproliferativ störning efter transplantation (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) orsakad av Epstein-Barrvirus, med spektrum som varierar från hyperplasi av lymfknutor till malignt lymfom. Andra är t.ex. gynekologiska och anogenitala cancersjukdomar, tumörer i urinvägarna, Kaposis sarkom samt levertumörer. Å andra sidan är risken för bröst- och tjocktarmscancer, som är vanliga i den övriga befolkningen, bara något förhöjd efter njurtransplantation.

Också om njursvikten har utvecklats med andra mekanismer än polycystisk njursjukdom uppstår ofta förvärvade degenerativa

cystor i de egna njurarna. Det finns en risk att dessa maligniseras. Efter njurtransplantation följer man därför regelbundet de egna, ofta betydligt förminskade njurarna med ultraljud med 1–2 års intervall.

Akutsituationer

Orsaken till akut njursvikt i ett transplanterat måste alltid snabbt utredas. I de flesta fall krävs sjukhusundersökningar. Till de viktigaste undersökningarna hör ultraljud med doppler av transplantatet för att konstatera eventuellt flödeshinder och kontrollera transplantatets blodcirkulation, samt vid behov en brådskande njurbiopsi. Förutom akut rejektion kan biopsin avslöja glomerulonefrit antingen som recidiv i transplantatet eller som en ny sjukdom. I en akutsituation är det bra att på lätta indikationer konsultera nefrolog eller transplantationskirurg.

Avslutning

Trots att resultaten vid njurtransplantation ständigt har förbättrats, försämrar kronisk rejektion transplantatets funktion under årens lopp, och det finns fortfarande ingen effektiv behandling för tillståndet. En betydande del av njurtransplantationspatienterna lider också av åtminstone lindrig eller medelsvår njursvikt, som bör behandlas minst lika effektivt som före transplantationen. Andra viktiga faktorer som vid sidan av njurfunktionen bör beaktas vid uppföljningen är den kraftigt ökade risken för hjärt-kärlsjukdomar, maligniteter och infektioner, samt att sköta skelettet och kalcium-, fosfor- och D-vitaminmetabolismen.

Ilkka Helanterä
HUCS Nefrologiska kliniken
PB 372
00029 HNS

ilkka.helantera@helsinki.fi

Petri Koskinen
HUCS Nefrologiska kliniken
petri.koskinen@hus.fi

Referenser

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
2. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35:629-37.
3. Salonen T, Reina T, Oksa H, Sintonen H, Pasternack A. Cost analysis of renal replacement therapies in Finland. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1228-38.
4. Salmela KT, Kyllönen LE. Two decades of experience with cyclosporine in renal transplantation in Helsinki. *Transplant Proc* 2004;36(Suppl 2):94-8.
5. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015-26.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):1-155.
7. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;90(1):68-74.
8. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
9. Helanterä I, Egli A, Koskinen P, Lautenschlager I, Hirsch HH. Viral impact on long-term kidney graft function. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:339-71.
10. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;70:1166-74.
11. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, Salmela K, Koskinen P. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2010;10:2026-32.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.
13. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-86.
14. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:491-504.
15. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-31.
16. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889-99.
17. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-36.
18. Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:770-4.
19. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
20. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999;14:456-63.
21. Mitterbauer C, Oberbauer R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:615-24.
22. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45:638-49.
23. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80(Suppl 2):254-64.
24. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int*. 2000;13(Suppl 1):394-8.

Summary

Follow-up of the kidney-transplantation patient

Although the results of kidney transplantation have improved markedly, the long-term survival of renal allografts is still a major challenge. The long-term exposure of their recipients to chronic renal failure and chronic immunosuppression leads to an increased burden of infections, cardiovascular diseases, malignancies, and renal bone disease. The prevention and adequate treatment of these complications have become increasingly important.
