

Chronic renal diseases and pregnancy

These guidelines were approved by DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology) in January 2019.

Members of the working group: Andersen Torvin Lise Lotte, Damholt Brimnes Mette (Nephrologist), Eskildsen Morten, Kammerlander Heidi, Ovesen Per, Pedersen Woetmann Berit, Ravn Christine, Scheller Madrid Nikolai, Smed Vibe, Storgaard Lone

Correspondence: Lone Storgaard Lone.Storgaard.01@regionh.dk

-
1. Recommendations in English (4 pages)
 2. Entire guideline in Danish (35 pages)
-

Summary of clinical recommendations:

Chronic Kidney Disease and pregnancy: CKD

Recommendations	Level of evidence	Recommendation
Preconception		
Counselling in cooperation with a nephrologist and an obstetrician with special interest in nephrology		A
Level of renal impairment, presence of hypertension and proteinuria are the strongest prognostics for the outcome of the pregnancy as well as the risk of progression of renal disease /progression of renal impairment		A
Pregnancy		
Depending on the CKD stage, there is a considerable risk of severe preeclampsia, IUGR, preterm delivery and perinatal death. The woman should be monitored closely with ultrasonic assessments of fetal growth and flows, blood pressure and renal function	2a	A
Daily intake of 150 mg of aspirin taken at bedtime is recommended from early pregnancy (from 10 GA) and before 16. GA. Aspirin is ceased at 37+0 GA.	2b	B
Hypertension should be treated with a target of ≤130/80. Hypertension and CKD accelerate decline of renal function and increase the risk of IUGR and preterm delivery.		
If the level of creatinine is 110 to 220 a half maintenance dose of magnesium sulphate (1g/hour) is recommended. Level of creatinine >220 is considered only a loading dose.		C
Close Monitoring of the uremic metabolic condition including hgb, D-vitamin, parathyroid hormone, pH status etc.		
There is a risk of permanent worsening of renal function during pregnancy depending on CKD stage.	2b	B

Thrombosis prophylactic (LMWH) can be considered when proteinuria >5 g/d		B
---	--	---

Renal transplant recipients

Recommendations	Level of evidence	Recommendation
Preconception		
Pregnancy should be postponed until: <ul style="list-style-type: none"> • > 1 year after kidney transplant • Pre-pregnant s-creatinine < 133 umol/L • No or minimal proteinuria. • No episodes of graft rejection within recent year. • No present fetal toxic infections such as CMV • Change of immunosuppressive teratogenic therapy to immunosuppressive therapy that is compatible with pregnancy. • Immunosuppressive regime is stable on maintenance treatment 	2b-3	B-C
Counseling in cooperation with a nephrologist and an obstetrician with knowledge of nephrology		
Immunosuppressive therapy that is a potential teratogenic should be ceased before pregnancy: Mycophenolate (MMF) at least 6 weeks before, sirolimus at least 12 weeks before and everolimus at least 8 weeks before.	2b-3	B
Pregnancy		
Daily intake of 150 mg of aspirin taken at bedtime is recommended from early pregnancy (from 10 GA) and before 16. GA. Aspirin is ceased at 37+0 GA.	2b	A
ACE-inhibitors and angiotensine II receptor antagonists should be ceased when the pregnancy is perceived, i.e. before GA 12, since there is a higher risk of irreversible fetal kidney damage early in the 2 nd trimester.	2b	B
Pregnancy does not increase the risk of graft rejection	2b	B
The risk of preterm delivery is increased	2b	B
Target blood pressure ≤130/80; start treatment with methyldopa	2b	B
Increased risk of IUGR; monitor with ultrasound assessments of fetal growth	2b	B
Risk of infection is increased in renal transplant recipients, especially CMV and urinary tract infections.	2b-3	B
Vaginal delivery does not harm the renal allograft		
Anemia frequently occurs	2b	B
Induction of labor no later than GA 40 and earlier in case of complications		B
Parenteral steroids to cover labour or caesarean section among those women on maintenance steroids		B
Post partum		
Breast feeding is safe when treated with Tacrolimus, Azathioprine and Ciclosporin	2b	B

Pregnancy after kidney donation

Recommendations	Level of evidence	Recommendation
Pregnancy after kidney donation has a higher risk of preeclampsia	3	C
Pregnancy after kidney donation with preeclampsia has a risk of developing ESRD, proteinuria and/or hypertension later in life.	3	C
Pregnancy after kidney donation has a risk of GDM	3	C

Pregnancy and ESRD (End Stage Renal Disease: dialysis)

Recommendations	Level of evidence	Recommendation
<i>Preconception</i>		
Counseling in cooperation with a nephrologist and an obstetrician with knowledge of nephrology. The counseling should contain information about an extremely high risk pregnancy		A
The woman is advised to postpone pregnancy to at least one year after receiving a renal transplant		B
The woman should be informed of a substantial increase in dialysis treatment	2b	B
<i>Pregnancy</i>		
The risk of perinatal death, preeclampsia, preterm delivery and IUGR is substantial.	2b	B
Intensified dialysis (time, flow and filter) is correlated with substantial improvement of obstetric and neonatal outcomes	2b	B
PAPP-A and hCG has high levels in pregnant women with ESRD, so the double test cannot be used in screening for Downs syndrome. Nuchal translucency, NIPT and chorion villous biopsy are recommended.	3	C
Daily intake of 150 mg of aspirin taken at bedtime is recommended from early pregnancy (from 10 GA) and before 16. GA. Aspirin is ceased at 37+0 GA	2b	B
A thorough review of the drug treatment including immunosuppressive therapy, as well as cessation of ACE-inhibitors /ARB and statins. Attention to the timing of drug doses and rise in blood pressure between dialysis since some drugs are dialysed out during treatment	3	B
Double doses of water-soluble vitamins. Supplement of folat 5 mg/dag	2b	B
Ultrasonic fetal weight scan every 2 nd to 3 rd week including amniotic fluid index due to a high risk of polyhydramnios due to uremic toxicity	3	C
Vaginal delivery is not contraindicated. Induce labor no later than GA 37	3	C
Target blood pressure ≤130/80	2b	B
Increased anemia tendency. IV iron and erythropoietin are recommended	3	C
Lower dose of LMWH in dialysis patients due to renal excretion		B

Postpartum		
Breastfeeding is safe on ACE inhibitors: Captopril and Enalapril. Thrombose prophylaxis with LMWH for 6 weeks	3	C

Acute kidney injury

Recommendations	Level of evidence	recommendation
Acute kidney injury is defined by a rise in creatinine above 26.5 µmol from baseline among women with normal creatinine levels or above 1.5 x baseline level over 48 hours	2	A
It is recommended to examine if there is a pre-existing renal impairment	2a	A
Management: measurements of fluid input and output hourly, as well as bladder catheter to measure hourly urine output, blood pressure, and weight. Daily blood samples with kidney function and sodium balance		A
In case of oliguria or anuria, patient should comply with fluid restriction. Acute dialysis can be necessary, but only very rarely does it deteriorate towards chronic dialysis		A

**Below you find the entire Danish
version of the guideline**

Medicinske nyresygdomme og graviditet

Guidelinien er en revision af tidligere Nyresygdomme og graviditet fra 2011. Denne guideline er delt op i 2: medicinske nyresygdomme og graviditet samt urologiske sygdomme og graviditet

Forfattere:

Andersen Torvin Lise Lotte	Overlæge	OUH
Damholt Brimnes Mette	Nefrolog, overlæge	RH
Eskildsen Morten	Reservelæge	Hillerød
Kammerlander Heidi	Hoveduddannelse læge	OUH
Ovesen Per	Overlæge	AUH
Pedersen Woetmann Berit	Overlæge	RH
Ravn Christine	introlæge	Esbjerg
Scheller Madrid Nikolai	PhD stud	RH
Smed Vibe	Introlæge	Slagelse
Storgaard Lone	Overlæge	RH

Korrespondance:

Tovholder: Lone Storgaard Lone.storgaard.01@regionh.dk

Tidligere gruppe: Frank H Pedersen (tovholder), Betina Ristorp Andersen, Tine Dalsgaard Clausen , Anne Dorthe Feldthusen , Dorthe Furstrand, Kristine Juul Hare, Merete Hein, Jeanette Lauritzen, Jacob Alexander Lykke, Lars Henning Pedersen, Peter Toft, Berit Woetmann Pedersen, Marie Bender Rugaard, Allan Ryhammer, Henrik Thomsen

Status

Første udkast:

Diskuteret af Sandbjerg dato: 18.01.2019

Korrigeret udskrift dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indhold

Evidens og resumé af kliniske rekommendationer	3
Kroniske nyresygdomme og graviditet (CKD)	6
Fysiologi	6
Kroniske nyresygdomme (Chronic Kidney Diseases, CKD)	7
Glomerulonefritis	11
Nefrotisk syndrom under graviditet	12
Lupusnefritis	12
Diabetisk nefropati	13
Nyretransplanterede	15
Risiko for nyre-donor	20
Dialyse patienter	21
Akut nedsat nyrefunktionsnedsættelse i graviditeten	25
Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP)	28
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	29
Atypical Hemolytic uremic syndrom (aHUS)	29
Akut Interstiel Nefritis (AIN)	31
Appendix	33
Medicin under graviditet og amning	33
Monosymptomatisk proteinuri	34
Monitoreringsplan for nyretransplanterede gravide	34

Evidens og resumé af kliniske rekommandationer

Kroniske nyresygdomme og graviditet: CKD

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Prækonceptionel		
Rådgivning i samarbejde med nefrolog og obstetriker med nefrologisk interesse		A
Graden af nyreinsufficiens, samt tilstedeværelse af hypertension og proteinuri, er den stærkeste prognostiske faktorer for graviditetsudfaldet samt for risiko for progression af nyresygdommen/progression af nyrefunktionstab		A
Graviditet		
Afhængig af CKD stadie er der betydelig risiko for svær præeklampsia, IUGR, præterm fødsel, og perinatal død. Kvinden bør følges tæt med tilvækst skanninger, BT kontrol og monitorering af nyrefunktion	2a	A
Tbl. Magnyl 150 mg dgl til natten anbefales opstartet tidligt i graviditeten; evt. i forbindelse med første svangrekontrol hos e.l. og helst inden 16. graviditetsuge med seponering ved GA 37+0.	2b	B
Hypertension bør behandles med target $\leq 130/80$. Hypertension+CKD forværret det nyresygdom og øger risiko for IUGR og præterm fødsel		
Ved kreatinin > 110 bør vedligeholdelsesdosis med magnesiumsulfat halveres. Ved kreatinin > 221 overvejes kun bolus		
Monitorering af de uræmisk metaboliske forhold, herunder hgb, D-vitamin, parathyroidea hormon, syre/base status mm.		
Der er risiko for blivende tab af nyrefunktion under graviditeten afhængig af prægravid CKD stadie	2b	B
Trombose profylakse (LMWH) overvejes ved proteinuri $> 5\text{ g/dg}$.		B

Nyretransplanterede gravide

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Prækonceptionel		
Bør afvente graviditet til: <ul style="list-style-type: none"> • > 1 år siden nyretransplantation • prægravid s-kreatinin $< 133 \text{ umol/L}$ • Ingen eller minimal proteinuri. • Ingen episoder af graft-afstødning inden for det seneste år • Ingen nuværende føtotokiske infektioner, såsom CMV • Omstillet teratogen eller føtotokisk medicin til medicin forenelig med graviditet • Immunsuppressiva regime er stabil på vedligeholdelse behandling 	2b-3	B-C

Rådgivning i samarbejde med nefrolog og obstetriker med nefrologisk interesse		
Immunosupresiv medicin der er potentiel teratogen bør seponeres før graviditet: Mycophenolatmofetil (MMF) mindst 6 uger før, sirolimus mindst 12 uger før, everolimus mindst 8 uger før	2b-3	B
Graviditet		
Tbl. Magnyl 150 mg dgl til natten anbefales opstartet tidligt i graviditeten; evt. i forbindelse med første svangrekontrol hos e.l. og helst inden 16. gravidetsuge med seponering ved GA 37+0.	2b	A
ACE-hæmmer og angiotensin II receptor antagonister skal senest seponeres når graviditeten erkendes, dvs. før GA 12, da der er øget risiko for irreversible nyreskade hos fostret tidligt i 2. trimester	2b	B
Graviditet øger ikke risiko for afstødning	2b	B
Øget risiko for præterm fødsel	2b	B
Target Blodtrykket ≤130/80, start med methyldopa	2b	B
Øget risiko for IUGR, bør følges med tilvækst skanninger	2b	B
Risiko for infektioner er øget hos nyretransplanterede kvinder, især CMV og urinvejsinfektioner	2b-3	B
Vaginal fødsel skader ikke transplantatet		
Anæmi er hyppigt forekommende	2b	B
Igangsættelse senest GA 40 og før ved komplikationer		B
Steroid paraly ved fødsel/sectio		B
Post partum		
Amning er ikke kontraindiceret under tacrolimus, Azathioprin og Ciclosporin	2b	B

Donor

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Nyredonerede har en højere relativ risiko for at udvikle præeklampsia	3	C
Nyredonorer der udvikler præeklampsia bør følges da der er risiko for ESRD, proteinuri og/eller hypertension senere i livet	3	C
Nyredonerede har risiko for at udvikle GDM	3	C

Dialyse og graviditet

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Prækonceptionel		
Rådgivning ved nefrolog og obstetriker med kompetence indenfor nefrologi. Rådgivning bør indeholde information om yderst høj risikograviditet		A
Kvinden tilrådes at afvente graviditet 1 år efter nyretransplantation		B

Kvinden bør informeres om betydende intensivering af dialyse behandling.	2b	B
Graviditet		
Risiko for perinatal død, præeklampsia, præterm fødsel og IUGR er betydelig.	2b	B
Øgning af dialyse dosis (tid, flow og filter) er korreleret med betydelig bedring af obstetrisk og neonatal outcome.	2b	B
Double test kan ikke bruges da kvinder i dialyse har høj PAPP-A og høj hCG. Anbefales nakkefold, NIPT eller CVS	3	C
Tbl. Magnyl 150 mg dgl til natten anbefales opstartet tidligt i graviditeten; evt. i forbindelse med første svangrekontrol hos e.l. og helst inden 16. graviditetsuge med seponering ved GA 37+0.	2b	B
Gennemgang af medicamentel behandling herunder evt immunsuppression, samt seponering fx af ACEhæmmer /ARB og statiner. Opmærksomhed på doseringstider og intradialytisk blodtryksstigning, idet en del farmaka dialyseres ud i forbindelse med behandlingen.	3	B
Dobbelts dosis af vandopløselig vitaminer, Følat 5 mg/dag	2b	B
Tilvækst skanning hver 2.-3. uge med AFI, høj risiko for polyhydramnios pga. uræmiske toksicitet	3	C
Fødsel er ikke kontraindiceret. Igangsætning senest uge 37	3	C
Target BT ≤130/80	2b	B
Øget anæmi tendens. Anbefales IV jern og erythropoietin	3	C
Lavere dosis af LMWH hos dialyse patienter pga renal udskillelse		B
Postpartum		
Kan amme på Captopril og Enalapril. Bør have thrombose profylakse i 6 uger	3	C

Akut nyrefunktionsnedsættelse (AKI)

Rekommandationer	Evidensniveau	Anbefaling
Akut nyrefunktionspåvirkning (AKI) defineres ved p-creatininin stigning over 26,5 mikromol fra baseline hos kvinder med normalt creatinin niveau eller over 1,5 x baseline niveau over 48 timer	2	A
Anbefales forsøge at udrede om der er en præeksisterende nedsat nyrefunktion /nyresygdom.	2a	A
Monitorering med: væske-vandladningsskema, blærekateter med måling af time diurese, BT, vægt. Daglige blodprøver med nyre og elektrolyt tal.		A
Såfremt der er aftagende eller ophørte diureser bør patienten overholde væskerestriktion. Akut dialyse kan blive nødvendig, men der bliver yderst sjældent tale om et kronisk dialysebehov.		A

Kroniske nyresygdomme og graviditet (CKD)

Fysiologi

Under den normale graviditet vil der ske flere ændringer af nyrefunktionen og kredsløbet. Disse ændrer sig over tid. Allerede fra GA 6 vil der være en general vasodilation, der medfører øget et cardiac output samt en øget sympathisk aktivitet, der stimulerer renin-angiotensin-aldosteron systemet. Der ses et fald i systemisk blodtryk med nadir omkring GA 18-24. Det systemiske blodtryk returnerer til baseline ved terminen.

Specielt i de efferente og afferente nyrearterioler vil der være en stor vasodilatation, der medfører øget renalt plasma flow (RPF). Således vil RPF være ca. 80% øget i 2. trimester; i 3. trimester falder RPF dog lidt til en 50% øgning i fht baseline muligvis pga. et øget intra-abdominalt tryk på karrene af uterus.

Den glomerulære filtrationsrate (GFR) stiger med ca. 25% i GA 6 til ca. 50% i GA 12. Urin protein udskillelse øges i løbet af en normal graviditet fra 60-90mg/dl til 180-250mg/dl målt over 24 timer. Øgning i proteinudskillelse skyldes dels hyperfiltrationen i løbet af graviditeten, men også en øget glomerulær permeabilitet.

Der sker forskellige skift i immunsystemet i løbet af graviditeten, hvilket kan have indflydelse på, hvordan autoimmune sygdomme opfører sig. I en normal graviditet sker der et skift fra det cellemedierede til humoralt medierede system (skift fra T-helper celle type 1, til type 2). Dette skift er vigtigt for at tolerere de føtale antigener, trofoblastinvasionen og placentadannelsen. Hos gravide med autoimmune sygdomme er forandringer i antal og funktion af regulatoriske T-cellere korreleret med risiko for komplikationer som PE etc. Igennem graviditeten øges længden af nyren ca 1 cm og nyrevolumen op til 30%. Calyces, renale pelvis og ureteres dilateres ligeledes.

(ref:[\(Hladunewich 2017\)](#)[1](#),[\(Gonzalez Suarez et al. 2018\)](#))

Fysiologiske forandringer i graviditeten (ref:[\(Gonzalez Suarez et al. 2018\)](#)):

Øget	Nedsat
Blodvolumen	Systemisk vaskulær modstand
Cardiac output	Systemisk blodtryk
NO og relaxin niveau (vasodilatorer)	Serum creatinin
Relativ modstand mod vasoconstrictorer (som angiotensin II)	
GFR op til 50%	
Urin proteinudskillelse	
T-helper celler type 2	
Regulatoriske T celler	

Kroniske nyresygdomme (Chronic Kidney Diseases, CKD)

Der er ganske få studier, der har undersøgt prævalencen af CKD i graviditeten. Det Norske populationsstudie fra 2009 finder CKD hos 3.3% af gravide ([Munkhaugen et al. 2009](#)). Prævalencen af avanceret CKD stage (3-5) anslås til at være 1:150 kvinder i den fertile alder og 1:750 graviditeter ([Coresh et al. 2007](#)),([Williams and Davison 2008](#)).

Graden af nyreinsufficiens, samt tilstedeværelse af hypertension og proteinuri, synes at være den stærkeste prognostiske faktorer for graviditetsudfaldet samt for risiko for progression af nyresygdommen/progression af nyrefunktionstab ([Gonzalez Suarez et al. 2018](#)). Jo sværere nyreinsufficiens, jo større er risikoen for dårligt obstetrisk og neonatologisk udkomme.

Det er således især graden af nyreinsufficiens og ikke grundsygdommen, der er prognostisk for graviditetsudfaldet. Undtagelser herfra ses fx hos nogle patienter med et nyretransplantat og lupus nefritis ([Zhang et al. 2015](#)). I denne metaanalyse fra 2015 fandt man en signifikant større risiko for præeklampsia og præterm fødsel hos kvinder med non-diabetisk nefropati sammenlignet med diabetisk nefropati. Det samme gjorde sig gældende for kvinder med makroproteinuri sammenlignet med mikroproteinuri.

Nyreinsufficiens kategoriseres på baggrund af GFR (CKD stadie).
(KDIGO CKD guidelines; Kidney international; vol 3, issue 1; 2013)

Stages of chronic kidney disease

Stage	Description	GFR (ml/min per 1.73 m ²)	Treatment
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89	
3	Moderate ↓ GFR	30-59	1-5T if kidney transplant recipient
4	Severe ↓ GFR	15-29	
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	5D if dialysis (HD or PD)

CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; ↑, increased; ↓, decreased.

Nyreinsufficiens graderes og risiko stratificeres på baggrund af GFR og proteinuri.

(KDIGO CKD guidelines; Kidney international; vol 3, issue 1; 2013)

I det daglige anvendes eGFR til klassifikation. Det er vigtigt, at man ikke blot bruger p-creatinin, da alderen spiller ind og gravide jo efterhånden har mange aldre

Persistent albuminuria categories Description and range						
	A1	A2	A3			
	Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased			
	<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol			
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Monitor	Refer*	
	G2	Mildly decreased	60–89	Monitor	Monitor	Refer*
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Monitor	Monitor	Refer
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Monitor	Monitor	Refer
	G4	Severely decreased	15–29	Refer*	Refer*	Refer
	G5	Kidney failure	<15	Refer	Refer	Refer

Referral decision making by GFR and albuminuria. *Referring clinicians may wish to discuss with their nephrology service depending on local arrangements regarding monitoring or referring.

Nyretransplanterede behandles i særskilt afsnit.

Obstetrisk udfald

De obstetriske udfald er bedst korreleret til den prægravide p-creatinin/CKD-stadie. De absolutte rater varierer mellem de tilgængelige studier pga cohortestørrelse, grænsen for iatrogen intervention og neonatal håndtering. Er forsøgt samlet i nedenstående tabel:

CKD stadie (prægravid creatinin µmol/L)	SGA	Præterm <GA34	Præterm <GA37	Levende født	Perinatal mortalitet	Præ- eklampsi	Reduktion i nyrefunktion (eGFR) 6 mdr post partum
*Mild (<125)	18%	5-18%	15%	95%	1-9%	12-18%	10%
Moderat (125-220)	5-18%	18%	40%	92%	5-7%	18-22%	18%
Svær (>220)	25-50%	42%	44-89%	45-80%	10-36%	40%	22%
ESRD	32-66%	52%(++)	80%	45-80%	50-75%	75%	65%

(Wiles, Nelson-Piercy, and Bramham 2018).

***Mild** insufficiens creatinin < 125 µmol/l, creatinin clearance >70ml/min (CKD stage 1-2); **Moderat** insufficiens creatinin 125 - 220 µmol/l creatinin clearance 40-70ml/min (CKD 2-3); **Svær** insufficiens > 220 µmol/l creatinin clearance < 40ml/min (CKD 4-5), indelt efter (Tangren, Nadel, and Hladunewich 2018),(Williams and Davison 2008)) (Vidaeff, Yeomans, and Ramin 2008), ++ se afsnittet om transplantation og dialyse

CKD og hypertension

Høj perinatal mortalitet er som oftest en konsekvens af lav fødselsvægt og præmaturitet.

Tilstedeværelse af især forhøjet diastolisk blodtryk giver anledning til forøget føto-maternel risiko i forhold til gravide med normotensiv nyresygdom. Således har gravide med CKD+hypertension øget risiko for forværring af deres nyresygdom og øget risiko for IUGR samt præterm fødsel.

Tilstedeværelse af forhøjet systolisk blodtryk hos gravide med CKD kan være prædiktor for forværring af deres hypertension og forøge deres risiko for præeklampsia. Således har 50 % af normotensive gravide med CKD risiko for præeklampsia mod 80 % risiko, hvis der også er hypertension ([Vidaeff, Yeomans, and Ramin 2008](#)),([Hladunewich 2017](#)).

Under graviditeten er der behov for monitorering af de uræmisk metaboliske forhold, herunder hgb, D-vitamin, parathyroidehormon, syre/base status mm.

Nefrologisk udfald

Risikoen for forværring af nyrefunktionen pga graviditeten er en bekymring. Evidensen er sparsom. En metaanalyse inkluderende 23 studier og 500.000 graviditeter ([Zhang et al. 2015](#)) fandt ikke nogen association mellem graviditet og forværring af nyrefunktion uanset ætiologien eller baseline CKD stage ved graviditetsstart. Der var dog kun ganske få af studierne, der inkluderede avancerede CKD gravide. Piccoli et al ([Piccoli et al. 2015](#)) observerede at 7.6% af kvinderne med CKD stage 1 skiftede til højere-stadie og dermed fik forværrret nyrefunktion efter graviditet, og 20% af kvinder med CKD 4-5 ligeledes blev forværrede. Et lille men hyppigt refereret studie fra Imbasciati fandt at prægraviditets eGFR < 40ml/min/1.73 m² OG proteinuri var prædiktor for forværring af nyrefunktion efter graviditeten ([Imbasciati et al. 2007](#)). Årsagerne er ikke endeligt klarlagte, men kan skyldes forværring af allerede tilstedeværende endothelial dysfunktion, ændringer i immunfunktionen, øget inflammation, trombocyt aggregation, formation af fibrin thromber og mikrovaskulær koagulation ([Podymow, August, and Akbari 2010](#)). ([Fitzpatrick, Mohammadi, and Jesudason 2016](#)). Data fra de nævnte studier er forsøgt samlet i nedenstående tabel:

Graduering før graviditet (prægravid p-creatinin μ mol/L)	Tab af nyrefunktion i graviditeten	Blivende postpartum	Forværring til ESRD
Mild (<125)	2-16%	0%	0%
Moderat (125-180)	40%	20%	2%
Svær (>180)	70%	50%	35%

Da magnesium udskilles i nyrene skal man være opmærksom på denkrampe og krampeprofylaktisk behandling ved svær præeklampsia med magnesium sulfat. Selve bolus infusion kan gives i vanlig dosering men vedligeholdelsesdosis bør halveres ved kreatinin 110 -220. Ved kreatinin >220 bør man overveje kun at holde sig til bolus (ACOG 2019 Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia)

Rerefencer

- Coresh, Josef, Elizabeth Selvin, Lesley A. Stevens, Jane Manzi, John W. Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, and Andrew S. Levey. 2007. "Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 298 (17): 2038–47.
- Fitzpatrick, Alyssa, Fadak Mohammadi, and Shilpanjali Jesudason. 2016. "Managing Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Improving Outcomes for Mother and Baby." *International Journal of Women's Health* 8 (July): 273–85.
- Gonzalez Suarez, Maria L., Andrea Kattah, Joseph P. Grande, and Vesna Garovic. 2018. "Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019." *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, August. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.006>.
- Hladunewich, Michelle A. 2017. "Chronic Kidney Disease and Pregnancy." *Seminars in Nephrology* 37 (4): 337–46.
- Imbasciati, Enrico, Gina Gregorini, Gianfranca Cabiddu, Linda Gammaro, Giancarlo Ambroso, Antonio Del Giudice, and Pietro Ravani. 2007. "Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes." *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 49 (6): 753–62.
- Munkhaugen, John, Stian Lydersen, Pål Richard Romundstad, Tor-Erik Widerøe, Bjørn Egil Vikse, and Stein Hallan. 2009. "Kidney Function and Future Risk for Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study from HUNT II, Norway." *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (12): 3744–50.
- Piccoli, Giorgia Barbara, Gianfranca Cabiddu, Rossella Attini, Federica Neve Vigotti, Stefania Maxia, Nicola Lepori, Milena Tuveri, et al. 2015. "Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 26 (8): 2011–22.
- Podymow, Tiina, Phyllis August, and Ayub Akbari. 2010. "Management of Renal Disease in Pregnancy." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 37 (2): 195–210.
- Tangren, Jessica, Molly Nadel, and Michelle A. Hladunewich. 2018. "Pregnancy and End-Stage Renal Disease." *Blood Purification* 45 (1-3): 194–200.
- Vidaeff, Alex C., Edward R. Yeomans, and Susan M. Ramin. 2008. "Pregnancy in Women with Renal Disease. Part I: General Principles." *American Journal of Perinatology* 25 (7): 385–97.
- Wiles, Kate S., Catherine Nelson-Piercy, and Kate Bramham. 2018. "Reproductive Health and Pregnancy in Women with Chronic Kidney Disease." *Nature Reviews. Nephrology* 14 (3): 165–84.
- Williams, David, and John Davison. 2008. "Chronic Kidney Disease in Pregnancy." *BMJ* 336 (7637): 211–15.

Zhang, Jing-Jing, Xin-Xin Ma, Li Hao, Li-Jun Liu, Ji-Cheng Lv, and Hong Zhang. 2015. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10 (11): 1964–78.

Glomerulonefritis

Flere mindre studier har undersøgt associationen mellem gravide kvinder med glomerulonefritis og fødselsudfald. Studierne er små og heterogene i deres opsætning; patienterne lider af forskellige sværhedsgrader af sygdom, sygdomsundergruppe, baseline karakteristika og har forskellige outcome mål.¹

IgA glomerulonefritis er den mest beskrevne glomerulonefritis. På tværs af 12 studier var procentdelen af levendefødte børn mellem 70% og 100% og fødselsvægten mellem 2911 g og 3200 g. Andelen af kvinder med hypertension blev fundet til at være imellem 9 og 40%.¹ I et andet studie, der omfattede 118 gravide kvinder, fandt man en perinatal mortalitet på 33% i gruppen af hypertensive gravide ($BT > 140/90$), sammenlignet med 1% i gruppen af normotensive. Samt en perinatal mortalitet på 14% hos kvinder med påvirket nyrefunktion ($eGFR < 70 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$) sammenlignet med 3% hos kvinder med normal nyrefunktion^{2,3}. Faldende nyrefunktion og øget mængde proteinuri har vist sig at være omvendt proportionelt med faldende gestationsalder og fødselsvægt.⁴ For de andre glomerulære sygdomme findes meget sparsom viden omkring graviditetsudfald. For gravide med focal segmental glomerulosclerose (FSGS) fandt man andelen af levendefødte til 55-94%, samt stor risiko for andre graviditets- og fødselsrelaterede komplikationer (prætermidts fødsel, SGA, spontan abort, perinatal død) især hos kvinder med hypertension, proteinuri og nedsat nyrefunktion¹. Hos kvinder med minimal change sygdom og membranøs glomerulonefritis fandt man, at nedsat nyrefunktion, hypertension og svær proteinuri var associeret med de største risici for dårlige fødselsudfald. Hos kvinder med membranøs glomerulonefritis og proteinuri over 5 g/døgn var kun 2 ud af 10 børn levendefødte⁵.

Studierne er formodentlig ikke repræsentative for dele af verden med intensiv obstetrisk og nefrologisk kontrol gennem graviditeten.

Referencer

1 Blom K, Odutayo A, Braham K, Hladunewich MA: Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*; 12(11):1862-1872, 2017

2 Abe S: Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int* 40: 1098–1102, 1991

3 Liu Y, Ma X, Lv J, Shi S, Liu L, Chen Y, Zhang H: Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: A matched cohort study. *Am J Kidney Dis* 64: 730–736, 2014

4 Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 2007; 49: 753–762

5 Packham DK, North RA, Fairley KF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P: Membranous glomerulonephritis and pregnancy. Clin Nephrol 28: 56–64, 1987

Nefrotisk syndrom under graviditet

Nefrotisk syndrom er karakteriseret ved ødemer, hypoalbuminæmi, hyperlipidæmi og hyperkoagulopati. Både ødemer og hypoalbuminæmi forekommer hyppigt under normale graviditeter, hvorfor det kan være svært umiddelbart at skelne mellem den normale graviditet og nefrotisk syndrom¹. Det er derfor helt afgørende at få karakteriseret, i hvilken grad, der foreligger proteinuri.

Nefrotisk syndrom med serum albumin under 25/g/L hos gravide er associeret med en øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Derfor bør man overveje at give antikoagulationsbehandling ved proteinuri over 5g/døgn samt ved svær hypoalbuminæmi (<20-25 g/L). Herudover bør antikoagulationsbehandling overvejes ved mildere nefrotisk syndrom og risikofaktorer som overvægt og immobilisering. Hvis proteinurien er ukontrollerbar med antihypertensiva kan steroid behandling være nødvendigt. Hyperlipidemi er en kendt komplikation til nefrotisk syndrom. Hyperlipædemi bør karakteriseres. Hypertriglyceridæmi kan i nogen udstrækning kontrolleres med fiskeolie terapi. Der findes ikke øvrige sikre lipidsænkende medikamenter under graviditeten, hvorfor andre former for hyperlipidæmi typisk ikke behandles medikamentelt.² I svære tilfælde (fx arvelige former for hyperkolesterolæmi) kan plasmaferese komme på tale under graviditeten for at kontrollere kolesterol niveau.

Referencer

1 Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG et al: Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114:1326-31.

2 Hladunewich MA, Bramham K, Jim B, Maynard Set al: Managing glomerular disease in pregnancy; *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(suppl_1):i48-i56.

Lupusnefritis

Graviditet

En ny metaanalyse af håndtering og graviditets udkomme på 1760 gravide kvinder med SLE med og uden lupusnefritis (LN) har afdækket den relative betydning af LN.

Hos gravide med lupus nefritis var forekomsten af gestational hypertension (OR=5.65, 95% CI=2.94–10.84), præeklampsi (OR=2.84, 95% CI=1.87–4.30), exacerbation af SLE (OR=2.66, 95% CI=1.51–4.70), forværring af nyrefunktion (OR=15.18, 95% CI=5.89–39.14), proteinuri (OR=8.86,

95% CI=4.75–16.52), reducerede komplementfaktorer (C3/C4) (OR=2.86, 95% CI=1.68–4.87) signifikant øget.

Forekomst af SSA/Ro og SSB/La antistoffer var signifikant nedsat hos gravide med LN (OR=0.57, 95% CI=0.33–0.98). Gravide med LN havde signifikant færre levendefødte (OR=0.62, 95% CI=0.49–0.80), signifikant flere præsterne fødsler (OR=1.92, 95% CI=1.49–2.49) og tilfælde af IUGR (OR=1.43, 95% CI=1.08–1.91). Der var større behov for behandling med steroid (OR=2.48, 95% CI=1.59–3.87) og immunosuppressiva (OR=6.77, 95% CI=3.30–13.89) hos gravide med LN [1]

Post partum

Patienter med LN på konceptionstidspunktet har højere risiko for exacerbation under graviditeten i forhold til kvinder med Lupus uden renal affektion, selv hos kvinder i remission. Et studie af 113 graviditeter hos 81 kvinder med præeksisterende LN fandt 30 % forekomst af exacerbation post partum. [2], andre foreslår op til 60 % [3]

Langtidsprognosen for nyrefunktionen i forbindelse med graviditet hos kvinder med tidligere LN er afhængig af creatinins niveau, des højere creatinin ved baseline jo højere risiko er der for forringelse af nyrefunktionen [2] Således har kvinder med creatinin > 220-250 mmol/L (>2.5-2.8 mg/dL) størst risiko for forværring af nyrefunktionen post partum [3]

Referencer:

1. Wu JY, Ma JH, Zhanb WH, Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:885–901.
2. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):519–525.
3. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*. 2006;15(3):148–155.

Diabetisk nefropati

Gravide med kendt insulinkrævende diabetes følges på specielle centre i Danmark¹.

Diabetisk nefropati defineres som øget udskillelse af albumin i urinen (UAE (Urine Albumin Excretionrate) > 300 mg/24 timer eller en urin-albumin/kreatinin-ratio 300 mg/g) hos patienter med diabetes i fravær af anden nyresygdom. Tilstanden rammer 5-20 % af patienter med diabetes 1 og 5-10 % med diabetes 2 og udvikles hos type 1 diabetes efter 10-30 års sygdom, mens det er mere uklart hvornår den udvikles hos type 2 diabetes patienter (Sundhed.dk: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/diabetisk-nefropati/>)

En Finsk undersøgelse har vist, at blandt gravide med type 1 diabetes er andelen af kvinder med diabetisk nefropati mere end halveret gennem de sidste decader (14,7% i 1988-1999 til 6,5% 2000-

2011), sandsynligvis pga. tidlig anvendelse af ACE hæmmere, antihypertensiva, og aggressiv blod glukose kontrol². Et Dansk studie har vist at andelen med nyrekomplikation blandt gravide kvinder med diabetes er helt ned til 3%³.

Det er velkendt, at kvinder med prægravid diabetes og dårligt reguleret blod glukose har en øget risiko for misdannelser hos fosteret⁴. En undersøgelse fra 2012 har vist, at tilstedeværelsen af nefropati giver yderligere risiko for medfødte misdannelser hos fosteret af kvinder med diabetes. Derfor anbefales kvinder med diabetisk nefropati at tage folysyre før graviditet for at reducere risikoen for misdannelser hos et kommende foster⁵. Der er dog ikke konsensus om dosis, der svinger mellem 400 µg/dag til 5 mg/dag⁶.

Gravide med diabetisk nefropati har en betydelig risiko for komplikationer, herunder præeklampsia, der forekommer hos mindst 40%, og præterm fødsel, der forekommer hos op til 82%³. Blandt gravide diabetiske kvinder med forhøjet serum kreatinin er der risiko for nogen tab af nyrefunktion under graviditeten. Hos kvinder med diabetisk nefropati er det derfor særdeles vigtigt at planlægge graviditeten.

I følgende gældende guideline¹ følges den gravide med hyppige kontroller i hele graviditeten inklusiv måling af urin-albumin/kreatinin ratio ved hvert besøg. Ved blodtryk $\geq 135/85$ mmHg eller urin-albuminuri (urin-albumin/kreatinin ratio) ≥ 300 mg/g påbegyndes behandling med Methyldopa. Der kan suppleres med Labetalol (Trandate) eller Nifedipin (Adalat Oros) ved behov. Målet er konsultationsblodtryk under 135/85 mmHg og urin-albumin (urin-albumin/kreatinin ratio) under 300 mg/døgn med henblik på at forebygge præeklampsia og/eller svær nefrotisk proteinuri. Hvis kvinden forud for graviditet er i antihypertensiv behandling er der ofte behov for at dette fortsættes. Medicin liste bør gennemgås nøje. Behandling med ACE-hæmmer eller Angiotensin Receptor Blokkere skal ændres til Methyldopa så snart graviditeten erkendes. Der kan om nødvendigt suppleres med trandate og/eller nifedipin behandling. Kvinder, der allerede er i behandling med diureтика (Eurosemid eller Thiazid) før graviditeten, kan ofte med fordel fortsætte denne behandling, ellers bør diureтика behandling så vidt muligt undgås⁷

Under amning anbefales Enalapril og Captopril ved forventet fortsat længerevarende behandlingsbehov, især hvis der er persistende albuminuri. Nifedipin og Labetalol kan også anvendes under amning. Methyldopa kan anvendes, men bør undgås så vidt muligt pga risiko for post partum depression.

Der anbefales behandling med magnyl 150 mg med opstart omkring uge 10⁸

Referencer:

1. Ringholm L. Diabetes og graviditet NBV. <http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/8-diabetes-og-graviditet>. Updated 2017.
2. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. *Diabetologia*. 2015;58(4):678-686.

3. Damm JA, Asbjørnsdóttir B, Callesen NF, et al. Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: Prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3489-3494.
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1046-1048.
5. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012.
6. Capel I, Corcoy R. What dose of folic acid should be used for pregnant diabetic women? *Diabetes Care*. 2007;30(7):e63-0200.
7. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Diabetic nephropathy in women with preexisting diabetes: From pregnancy planning to breastfeeding. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):12-015-0705-3.
8. DSOG. Præeklampsie og hypertension. <http://www.dsog.dk/obstetrik/>. Updated 2018.

Nyretransplanterede

Nyretransplanterede patienter, anses for at være høj-risiko obstetriske patienter, grundet en øget risiko for komplikationer hos både den gravide kvinde og fosteret. Det er derfor vigtigt, at patienter, der er nyretransplanteret og ønsker at blive gravide, modtager prægravid rådgivning. Ud fra en gennemgang af litteraturen, bør sådan en rådgivning indeholde

1. Information om maternelle risci
2. Information om føtale risci
3. Optimalt tidspunkt for graviditet
4. Graviditetens effekt på nyre-graften
5. Rådgivning om immunsuppresiv behandling i forbindelse med graviditet
6. Maternal og fetal behandling/monitorering under graviditeten og fødsel
7. Amning

Maternelle Risci

Patienter, der er nyretransplanterede, har en øget forekomst af hypertensio arterialis og er i øget risiko for præeklampsie, gestationel diabetes, anæmi, forværring i nyrefunktion og infektion (UVI). Tillige er der en overhyppighed af kejsersnit i gruppen.

Hypertensio arterialis (kronisk)

Er langt hyppigere hos nyretransplanterede end i den generelle befolkning. En metaanalyse fra 2011, der inkluderede 4706 graviditeter blandt 3570 nyretransplanterede kvinder fandt, at hypertensio arterialis forekom før og under graviditeten hos ca. 54.2% af kvinderne (95% CI; 52.0-56.4%)¹. Lignende resultater er fundet i mindre studier².

Præeklampsie

Ovenstående meta-analyse finder også en øget incidens af præeklampsia på mellem 25.2-28.9%, sammenlignet med 3 til 4% i den generelle befolkning¹. Grundet den høje risiko for præeklampsia bør patienter opstarte med 150 mg magnyl behandling gerne før 12 graviditetsuge (DSOG obtetrisk guideline Præeklampsia og hypertension (2018)). ³.

Gestationel diabetes

Et studie har beskrevet incidens af gestationel diabetes blandt nyretransplanterede kvinder på 7 – 9 %, hvilket er højere end baggrundsrate på 2 -5%¹. Et andet studie fra England har dog vist at rate til svarer baggrundsbefolkningens rate (ca. 3%)⁴. Specielt kvinder i immunsuppressiv behandling med prednisolon og tacrolimus er i øget risiko for diabetes⁴.

Infektioner

Risiko for infektioner er øget hos nyretransplanterede kvinder. Årsagen til dette er primært behandling med immunsuppressiva. De fleste studier har fokuseret på en øget risiko for urinvejsinfektioner og CMV-infektion.

Urinvejsinfektioner

Er hyppigere hos gravide nyretransplanterede kvinder, og er i et case-serie studie, der inkluderede 52 graviditeter, blevet opgjort til frekvens på 42%⁵. Derudover er der en øget risiko for ascenderende infektioner grundet de anatomiske ændringer efter en nyretransplantation.

CMV-infektion

Er associeret med misdannelser og intrauterin fosterdød. Nyretransplanterede patienter er i risiko for CMV infektion, dels på transplantations tidspunktet pga risiko for at blive inficeret via transplantatets CMV status og dels efterfølgende på grund af risiko for reaktivering af nyrrRecipientens egen latente CMV pga behandling med immunsuppresiva⁶.

Anæmi

Er hyppigere hos nyretransplanterede patienter, dette skyldes oftest jern-mangel, nyre-insufficiens per se og immunosuppresiva. I et studie med 52 nyretransplanteret patienter i calcineurin behandling havde 59,6% anæmi⁵.

Kejsersnit

Nyretransplantation er generelt ikke en kontraindikation for vaginal fødsel. Trods dette er de i høj risiko for at få kejsersnit i løbet af graviditeten, og studier har rapporteret at mellem 43 til 72% af nyretransplanterede gravide ender med at få kejsersnit^{1, 4, 7, 8}. Et studie baseret på UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) fandt, at frekvensen af kejsersnit var 5 gange højere hos nyretransplanterede gravide i forhold til baggrundsrekvensen⁴.

Graft rejection

Risikoen for evt afstødelse af nyretransplantatet er betinget af flere faktorer. Men generelt synes risiko for graft-rejection hos kvinder med et velfungerende transplantat inden graviditeten, at svare til risiko blandt ikkegravide nyretransplanterede. I en analyse af ANZDATA, hvor man matchede 120 gravide nyretransplanterede med 120 ikke-gravide nyretransplanterede kvinder, fandt man, at den første levende fødsel ikke var associeret med dårligere graft-funktion eller

overlevelse efter 20 år⁹. Lignende resultater er fundet i et mindre studie, der sammenlignede 39 kvinder, der blev gravide med en velfungerende allograft med 117 matchede nyretransplanteret kontroller. Her fandt man 15 år efter transplantationen at allograft overlevelse og recipient overlevelse var ens for de to grupper (hhv 72 og 85 % i gravide nyretransplanterede versus hhv 69 og 79% i kontrolgruppen)¹⁰.

Kvinder med dårligt fungerende nyregraft synes dog at være i en øget risiko for afstødelse af transplantatet. Data fra United Kingdom Transplant Pregnancy Registry viser, at afstødelse af transplantat er hyppigere forekommende hos kvinder, der før og under graviditet udvikler behandlingskrævende hypertension og S-kreatinin >150 mikromol/L⁸. United States National Transplantation Pregnancy Register (NTPR) fandt at gravide nyretransplanterede med prægravid S-creatinin>223 mikmol/l (2,5 mg/dl) havde 3 gange øget risiko for tab/afstødelse af transplantat end prægravid S-creatinin < 133 mikmol/l (1,5 mg/dl)¹¹. Samme resultat genfandt Kim et al. i et case-kontrol studie i 2008¹².

Tiden fra transplantation til graviditet spiller også ind i risikoen for graft-rejection frekvensen. I et studie fra 2000 var et langt interval mellem transplantation og konception en signifikant prediktor for et godt udkomme¹³. Et andet studie baseret på data fra the United States Renal Data System (USRDS), viste at der var en øget risiko for graft rejection (allograft failure including death + death censored graft loss) i både første (HR 1.18; 95 % CI 1.00-1.40) og andet år post nyretransplantation (HR 1.25; 95% CI 1.04-1.50)¹⁴. Disse resultater kunne dog ikke genfindes i et studie af Kim et al., der sammenlignede 48 graviditeter hos nyretransplanterede med 187 ikke-gravide nyretransplanterede kontroller. Her fandt man, at graft-rejection raten ikke var forskellige fra kontrollerne (19% vs. 21%, P=0.69). Yderligere fandt de, at transplantat overlevelsersaten over 10 år ikke var forskellig for kvinder, der blev gravide < 12 måneder efter transplantation vs. > 12 måneder efter transplantation (78.8% vs. 78.6%, P=0.94)¹².

Præterm fødsel

Er hyppigt forekommende hos nyretransplanterede kvinder. En meta-analyse, der inkluderede 4705 graviditeter i 3570 nyretransplanterede kvinder, fandt at præterm fødsel forekom i 46% af graviditeterne, hvilket er højere end baggrundsraten¹. I et andet mindre studie, der inkluderede 105 graviditeter blandt 101 transplanterede kvinder, endte 52% i præterm fødsel. De fandt således, at odds ratioen for præterm fødsel var 13 gange højere end i den generelle befolkning.

Lav fødselsvægt og IUGR

Lav fødselsvægt synes at være meget hyppigt hos børnene af nyretransplanterede kvinder. Ovenstående metanalyse fandt rapporterede frekvenser mellem 20 til 50% for lav fødselsvægt. Til svarende fandt UKOSS studiet en 12 gange øget risiko for lav fødselsvægt⁴.

Spontane aborter

Raterne for spontane aborter blandt nyretransplanterede kvinder synes at være sammenlignelige med baggrundsraten. Et eksempel på dette er en meta-analyse, der fandt at abort raten var 14% blandt nyretransplanterede og 17.1 % i den generelle population¹. Lignende resultater er fundet i andre studier^{4, 8}. Dog har en analyse af over 16,000 nyretransplanterede mellem 1990 og 2003,

vist at raten er afhængig af tiden siden nyretransplantation; risiko for spontan abort 23.7% i 1. posttransplantations år, 20.7% i 2. posttransplantations år, og 18.7% i 3. posttransplantations år.

Risikofaktorer for føtale udfald

Flere faktorer synes også at have indvirkning på risikoen for graviditets udfald, specielt præ-gravid hypertension og forhøjet p-creatinin. Den tidligere beskrevet metaanalyse har fundet at prægravid hypertension er associeret med en øget risiko for FGR, lav fødselsvægt, abort og præterm födsel. Ligeledes prægravid s-kreatinin > 133 umol været associeret med præterm födsel, lav fødselsvægt og abort¹. Lignende resultater er fundet i en analyse af UKOSS kohorten⁴.

Immunsuppresiv behandling

Immunsupprimerende terapi efter nyretransplantation er en nødvendighed for at undgå afstødelse af transplantat og skal fortsættes under graviditet. Men flere af stofferne, der bruges, er kontraindiceret under graviditeten grundet en øget risiko for misdannelselser. Cortikosteroider, ciclosporin, tacrolimus og azathioprin er ikke fundet associeret med medfødte misdannelser (se bl.a. ⁶), men der foreligger dog meget begrænsede data for bl.a tacrolimus. Mycophenolatmofetil (MMF) og sirolimus og everolimus er potentielteratogene og kontraindiceret i graviditeten^{6, 15, 16}. Baseret på den farmakologiske profil anbefales det, at mycophenolatmofetil udskiftet **mindst 6 uger før graviditet**. Sirolimus bør udskiftes **mindst 12 uger inden graviditet** og everolimus **mindst 8 uger inden graviditet**.

Monitorering

Under graviditeten kan der ske ændringer i optagelsen af stoffet både grundet hyperemesis og ændringer i nyrefunktionen. Det er derfor vigtigt at den immunsuppressive terapi monitoreres løbende under graviditeten. Man forventer et ganske øget behov for i særdeleshed calcinurin hæmmere (ciclosporin og tacrolimus) fra start 2. trimester og til födsel. I ugerne efter graviditeten er afsluttet reduceres behov for calcinurinhæmmerne igen til oftest svarende til præ-graviditets niveau.

Patienten bør monitoreres tæt efter födsel mhp dette.

Timing of konception

Er et kontroversielt emne, da evidensen inden for området er af lav til middel kvalitet. The American Society of Transplantation har dog ved en gennemgang af litteraturen anbefalet følgende kriterier for at afgøre hvornår det er sikrest at blive gravid¹¹:

- Mere end 1 år siden nyretransplantation
- Optimal graft-funktion, defineret som en prægravid s-kreatinin < 133 umol/L
- Ingen eller minimal proteinuri.
- Ingen episoder af graft-afstødning inden for det seneste år
- Ingen nuværende føtotokiske infektioner, såsom CMV
- Patient bør ikke tage teratogen eller føtotokisk medicin
- Immunsupresiva regime er stabil på vedligeholdelse behandling.

Prænatal og post partum contraception

Antikontraceptionsrådgivning er vigtigt både før og efter graviditet.

- Østrogen: kan øge serumniveau af immunosupprimerende midler og bør undgås hos dem med hypertension, vaskulær sygdom samt rygere og diabetikere på grund af forøget risiko for tromboembolisk event og AMI¹⁷
- Depot medroxyprogesteronacetat anbefales ikke hos kvinder med lav BMD¹⁸
- IUD kan anvendes, påvirker ikke immunsuppimerende midler og er ikke associeret med øget risiko for PID^{19,20}
- Nødcontraception kan anvendes²¹
- Minipiller kan anvendes^{22,23}

Referencer

1. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA and Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11:2388-404.
2. Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, Martins LS, Fonseca I, Braga J and Henriques AC. Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplantation proceedings*. 2013;45:1088-91.
3. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizuranson S, Maclagan K and Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2017;377:613-622.
4. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ and Knight M. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8:290-8.
5. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS and Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. *Clinical transplantation*. 2007;21:301-4.
6. Byrd L, Donnai P and Gokal R. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2000;20:15-8.
7. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, Doria C, McGrory CH and Armenti VT. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clinical transplants*. 2010:65-85.
8. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ and Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 2007;83:1301-7.

9. Levidiotis V, Chang S and McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20:2433-40.
10. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafter U, Hod M and Bar J. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation*. 2006;81:660-4.
11. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, Davison JM, Easterling T, Friedman JE, Hou S, Karlix J, Lake KD, Lindheimer M, Matas AJ, Moritz MJ, Riely CA, Ross LF, Scott JR, Wagoner LE, Wrenshall L, Adams PL, Bumgardner GL, Fine RN, Goral S, Krams SM, Martinez OM, Tolkkoff-Rubin N, Pavlakis M and Scantlebury V. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5:1592-9.
12. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS and Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation*. 2008;85:1412-9.
13. Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, Orvieto R, Boner G and Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clinical nephrology*. 2000;53:437-44.
14. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A and Gill JS. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16:2360-7.
15. Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA and Ghoneim MA. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005;121:178-81.
16. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ and Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2008;22:223-40.
17. Iidegaard O et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66
18. Harel Z et al Biopsyhosocial variables associated with substantial BMD loss during the use of depot medroxyprogesterone. *Contraception* 2010;82:503-12
19. Ramhendar T et al Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in renal transplant recipients *Contraception* 2012;86:288-9
20. Estes CM et al Contraception for transplant patients *semin Perinatol*.2007;31:372-7
21. Paulen et al .*Contraception* 2010;82:102
22. Paternoster. *Transplant proc* 2010;42:1162
23. Kralewski *Transplantation* 2013;95(10):1183-6

Risiko for nyre-donor

Antallet af nyredonationer I DK er på ca 250/år, hvoraf ca 1/3 er levende donorer, og har ligget stabilt de sidste år (1). Det er relevant, at kunne rådgive både potentielle donorer, men også de der har doneret vedrørende obstetriske komplikationer, samt komplikationer på længere sigt. Et stor review og metaanalyse fra 2018 inkluderende 118000 donorer og det samme antal kontroller fulgt

mellem 1-24 år viste at nyredonation er associeret med en højere relativ risiko for ESRD (8.83 [95% CI, 1.02 to 20.93) og præeklampsia (RR, 2.12 [CI, 1.06 to 4.27]), men den absolute risiko er lav. Der er i donorgruppen en højere livstidsrisiko for hypertension, lavere GFR og ERSD end i kontrolgruppen men ikke en øget risiko for type 2 diabetes eller andre kroniske sygdomme(2).

Den eksisterende litteratur tyder på at graviditetskomplikationer er hyppigere i postdonor gruppen end prædonor grupper af gravide, samt sammenlignet med gravide i baggrundsbefolkningen i USA. I et amerikansk survey bestående af 1589 kvinder, der donerede en nyre mellem 1963-2007, hvor man sammenligner outcome før og efter donation, var der 490 ud af 3213 graviditeter (15%) efter donation. PE rater var højere i graviditetsgruppen efter donation (5.5%) end i gruppen før donation (0.8%)(3). I et norsk register studie med 326 kvindelige nyredonorer så man ligeledes en højere rate af PE efter donation end før (5.7% vs.2.6%)(4)

Det nyeste studie fundet fra 2015, så man i en gruppe af 85 nyredonorer med 131 graviditeter at raten af PE var højere sammenlignet med 510 kontroller matchede med alder, paritet, graviditetsår og socioøkonomisk status (6% vs 3%)(5) I dette studie var raten af gestationel hypertension ligeledes højere (5% vs 2%) i modsætning til det norske registerstudie hvor raten ikke var ændret, hvilket blev tolket som værende pga det lille antal.

Der fandtes en overhyppighed(NS) af præterm fødsel hos donorgravide, og en signifikant øget risiko for GDM i postdonorgruppen (2.7% vs 0.7%)(2)

Der anbefales i litteraturen at der laves opfølgning på de donorer der udvikler præeklampsia, idet man i det store amerikanske survey fandt at 36% af de donorer der havde PE før eller efter donation udviklede proteiniuri 1 år efter donation, og knapt 60% udviklede hypertension indenfor 10 år efter donationen og dermed en højere rate end ikke-donorer med PE(3)

1. www.organdonor.dk/tal-og-statistik/
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29379948>
3. Ibrahim H.N., Akkina S.K., Leister E., Gillingham K., Cordner G., Guo H., et al: Pregnancy outcomes after kidney donation. Am J Transplant 2009; 9: pp. 825-834
[View In Article](#) | [Cross Ref](#)
4. Reisaeter A.V., Roislien J., Henriksen T., Irgens L.M., and Hartmann A.: Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. Am J Transplant 2009; 9: pp. 820-824
[View In Article](#) | [Cross Ref](#)
5. Garg A.X., Nevis I.F., McArthur E., Sontrop J.M., Koval J.J., Lam N.N., et al: Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. N Engl J Med 2015; 372: pp. 124-133
[View In Article](#) | [Cross Ref](#)

Dialyse patienter

Prægravid rådgivning:

Dialyse og graviditet er en yderst højrisiko graviditet, kvinden skal følges af nefrolog og obstetriker med nefrologisk erfaring. Kvinder i den fertile alder i dialyse behandling bør have rådgivning

vedrørende graviditet, der gives både af nefrolog og obstetriker. Forud for graviditetsønske diskuteses med kvinden at afvente til evt nyretransplantation. Velvidende at dette kan være svært at imødekomme pga af venteliste, kvindens alder samt generel anbefaling om, at afvente graviditet 1 år efter nyretransplantation.

Den prægravide rådgivning bør indeholde information om risici for præterm fødsel, IUGR, præeklampsi, samt omstilling af medicin især evt immunsuppressiv behandling, ACE/ARB, seponering af statiner. Dertil kommer instituering af behandling med magnyl. Der bør endvidere informeres om en ganske betydende intensivering af dialyse behandling er stærkt tilrådeligt under graviditet. Intensivering af dialysebehandlingen kan være socialt invaliderende og for de allerfleste vil den være uforeneligt med erhvervsarbejde. Lav dialyse dosis under graviditet kan medføre fosterskade.

Fertilitet:

Fertilitet hos kvinder med kronisk nyresygdom falder jo lavere GFR kvinden har. Kvinder med ESRD (End Stage Renal Disease GFR<15 mL/min eller dialyse) har næsten alle anovulation⁹. Uræmi fører til dysregulation af hypotalamus – hypofyse-gonade akse, hvor især LH er forhøjet, hvilket medfører manglende LH stigning, der er nødvendig for ovulationen.

Det er svært at estimere den præcise fertilitetsrate hos kvinder med CKD (Chronic Kidney Disease) generelt. UKOSS (UK Obstetrical Surveillance Study) fandt ved en opgørelse af nyretransplanterede og hæmodialyse (HD) behandlede kvinder en fertilitetsrate på 7.6/1000pt/år(transplanterede) vs 1.4/1000/år(dialyse). Til sammenligning er den nationale konceptionsrate 79.1-79.5/1000/år i UK. Nogenlunde samme frekvens/rate er fundet i en italiensk opgørelse. Om disse data repræsenterer den sande fertilitetsrate, eller om, det er kvindens manglende lyst til at få børn med en kronisk sygdom, er uvist¹⁰. For peritonealdialyse (PD) er fertilitetsraten beskrevet til ca 50% af, hvad den er for hæmodialyse. Nogle af de store centre, der håndterer gravide i dialyse, anbefaler ~~at~~ skifte fra PD til HDhæmodialyse ved ønsket graviditet. Årsagen til den lavere fertilitetsrate hos kvinder i PD er uvis. Det kan skyldes, at dialyse væsken influerer på oocytens transport til æggelederen, samt forekomsten af peritonitis, som kan påvirke fimbrieapparatet¹¹.

Dialyse i graviditet:

Det præcises antal af graviditeter blandt kvinder i hæmodialyse behandling er ikke kendt. Dog er antallet af rapporterede graviditeter under hæmodialyse stigende gennem de sidste årtier. I et systematisk review (fra 2008) beskrives 90 graviditeter i perioden 2000-2008¹². Forfatterne gentog et review for perioden 2010 til 2014 og fandt 614 graviditeter¹³. En stigning, der kan skyldes øget brug af ertropoietin, rådgivning, men især intensivering af HD under graviditeten. Øget frekvens og længde af HD (dvs øget dialysedosis) er associeret til færre føtale dødsfald, færre præterm fødsel og mindre risiko for SGA (se skema 1). Jo længere HD, jo bedre er den maternelle BT regulation og først og fremmest, jo bedre er den metaboliske regulation. Graviditet under HD er dog fortsat en ekstrem højrisiko graviditet, der kræver tæt kontrol i et center med obstetrisk/nekrologisk ekspertise.

Indikation for HD i graviditeten er som uden for graviditeten. Derudover er der i graviditet en indikation for HD for at kontrollere den uræmiske intoksikation, aht. fostervækst og fostervand. Hvornår dialyse behandlingen hhv. institueres og intensiveres hos den gravide kvinde med nedsat nyrefunktion har været diskuteret, men der er en tendens til tidlige interventioner, som konsekvens af den nyeste viden om bedre obstetrisk outcome med øget dialyse¹⁴.

Der er i Danmark ingen erfaring med hjemmedialyse, der er så vidt vides kun få tilfælde med levende outcome. I bl.a. Canada er hjemme HD beskrevet og anvendt, men der findes ingen opgørelser over outcome.⁹

Hæmodialyseadgange

Hæmodialyse adgangen er af den største betydning i forbindelse med graviditeten. Generelt hæmodialyseres enten på arteriovenøs fistel eller på et mere permanent liggende hæmodialyse katheter enten i v. Jugularis eller i v. femoralis. Man må stærkt tilråde den gravide at få anlagt arteriovenøs fistel. Graviditet er en tilstand med øget koagulabilitet og der er en betydende risiko for thrombedannelse ved katetre. Yderligere vides det ikke, om det er muligt at yde en tilstrækkelig dialyse dosis via v. femorales under graviditet ifald øvre adgange kompromitteres.

Risici

Risiko for perinatal død, præeklampsi, præterm fødsel og IUGR er betydelig. Der er mange studier der har vist at dialyse dosis (beregnet af tid, flow og filter) er direkte korreleret med det obstetriske og neonatale outcome. De største studier fra USA og Canada har vist at livebirth rate øges betydeligt og risiko for præterm fødsel og IUGR mindskes jo større dialyse dosis, der gives, hos de der dialyseres før graviditeten (tabel 1)

Tabel 1(Outcome ved HD): fra¹⁵

Dialyse tid	Live birth rate	Fødselsvægt(g)	Gestationsalder
<20 t/uge	48%	1800 (900-2300)	26
20-36 t/uge	75%	2200 (16-2800)	33
>37 t/uge	85%	2600 (18-2900)	35

Øvrige obstetriske komplikationer er svær hypertension, præeklampsi, hæmolyse, HELLP, polyhydramnios der skyldes den uræmiske intoksikation og der anbefales yderligere intensivering af HD da de uræmiske stoffer er føtotokskisk¹¹. Cervix insufficiens er hyppigere blandt ESRD

patienter, hvorfor der bør udføres cervix skanning i 2. trimester¹⁵. Behandling med Arabinpessar eller cerklage er ikke kontraindiceret.

Der er fortsat sparsom data på graviditeter gennemført under peritoneal dialyse, de fleste data kommer fra case reports, en del inkluderer ikke data på kvinder der var på PD inden graviditet. Ved PD er der de velkendte risici som exit site infektion, kateter malposition, dræningsproblemer og peritonitis. Derudover er der beskrevet øget risiko for polyhydramnios og komplikationer som abruptio og læsion af uterus. Der er ved peritonitis en øget risiko for præterm fødsel, PPROM og dødfødsel.

Der er sammenlignet med HD en signifikant større risiko for SGA ved PD (67% vs 31%, p=0.015)
^{11,13}

Håndtering af graviditeten; rekommendationer¹¹:

Medicin: Gennemgang af enhver medikamentel behandling herunder evt immunsuppression, samt seponering fx af ACEhæmmer /ARB, metoprolol, methyldopa og statiner. Man bør være opmærksom på doseringstider og intradialytisk blodtryksstigning, idet en del farmaka dialyseseres ud i forbindelse med behandlingen. Dobbelt dosis af vandopløselig vitaminer, Folat 5 mg/dag, magnyl 150 mg x 1 vesp

Dialyse: intensivering af dialyse under hensyntagen til residual nyrefunktion

Blodtryk: Target BT <140/90

Anæmi: IV jern, Erythropoietin

Diæt: Daglig protein intagelse 1,5-1,8 g/kg/dag

Foster overvågning:

Første trimester: pga høj PAPP-A og høj hCG kan risikoberegning være vanskelig. Brug nakkefold, NIPT eller CVS.

2. trimester: cervix længde sammen med gennemskanning (Misdannelsesskanning). A. uterina flow i GA 20/23,

Tilvækst skanning hver 2.-3. uge med flow, AFI da der er høj risiko for polyhydramnios.

Fødsel: Ingen kontraindikationer for vaginal fødsel, sectio på obstetrisk indikation. Induktion af fødsel tilstræbes efter GA 37.

Post Partum: gennemgang af medicin, undgå væskemangel for at sikre amning, Kan amme på Captopril og Enalapril. Bør have thrombose profylakse i 6 uger.

Ved behandling med LMWH skal der tages højde for en langt mindre dosis pga den renale udskillelse.

Ved magnesium infusion skal dosis sættes betydeligt ned se præeklampsia guideline

Referencer:

1. Lin CT, Liu XN, Xu HL, Sui HY. Menstrual disturbances in premenopausal women with end-stage renal disease: A cross-sectional study. *Med Princ Pract.* 2016;25(3):260-265.
2. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):165-184.
3. Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Pregnancy and end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):194-200.
4. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al. Pregnancy in dialysis patients: Is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):62-71.
5. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: A systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1915-1934.
6. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int.* 2009;75(11):1217-1222.
7. Piccoli GB, Gaglioti P, Attini R, et al. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? the flow hypothesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1199-1206.
8. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: A canadian and united states cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1103-1109.
9. Hladunewich MA, Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International* 2016;20

Akut nedsat nyrefunktionsnedsættelse i graviditeten

Akut nyrefunktionspåvirkning (AKI) foreligger efter gældende konvention, når p-creatinin stiger over 26,5 mikromol fra baseline hos kvinder med normalt creatinin niveau eller over 1,5 x baseline niveau over 48 timer (1).

For at vurdere en creatinin stigning, er det nødvendigt at kende et troværdigt baseline niveau. Et troværdigt baseline niveau foreligger ofte ikke i obstetrikken. Når man vurderer en mulig akut nyrefunktions påvirkning, er det derfor væsentligt, at man overvejer, om der alternativt kunne være tale om en påvisning af en præeksisterende nedsat nyrefunktion /nyresygdom.

Akut nyrefunktions påvirkning inddeltes i tre stadier. Der er for alle disse stadier, også de tidlige, dokumenteret relation til udkomme, således at dette forværres ved højere grad af akut nyrefunktions påvirkning.

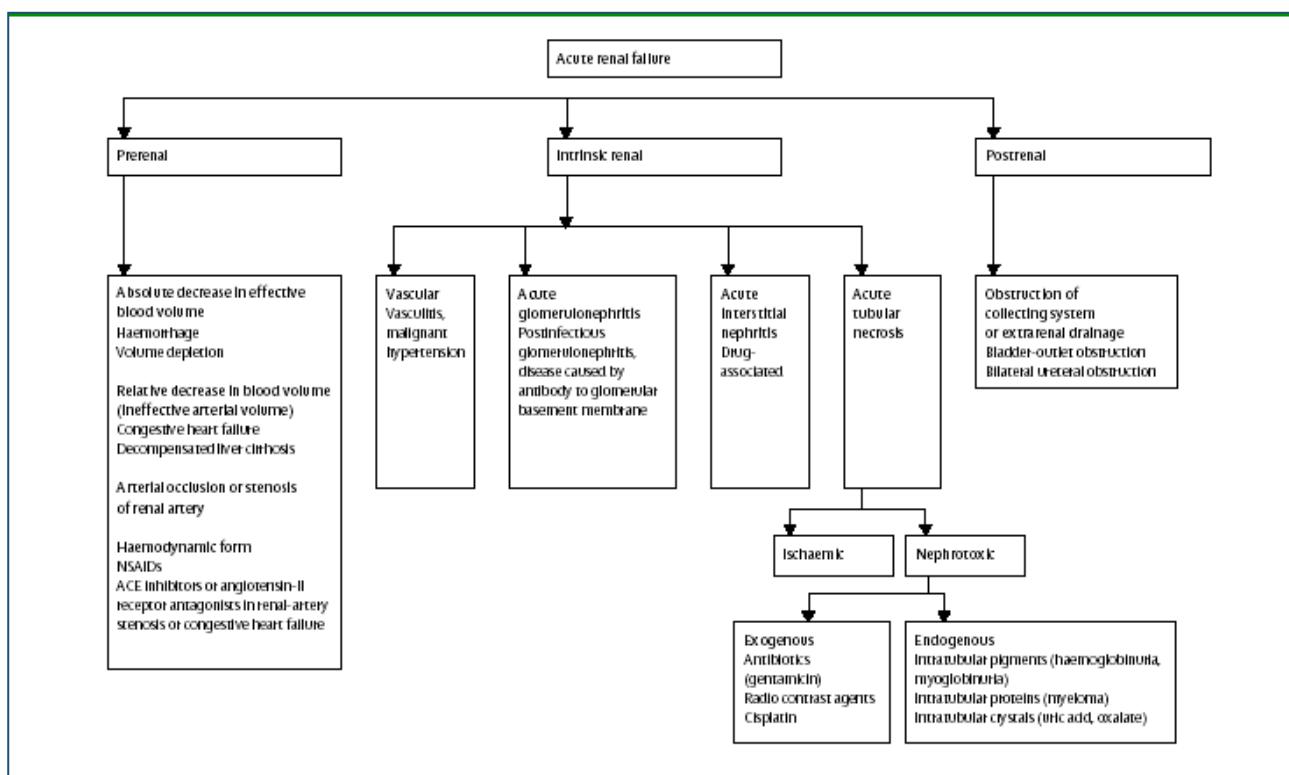
Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR $\geq 0.3 \text{ mg/dl} (\geq 26.5 \mu\text{mol/l})$ increase	$<0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	$<0.5 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to $\geq 4.0 \text{ mg/dl} (\geq 353.6 \mu\text{mol/l})$ OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to $<35 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	$<0.3 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

(www.KDIGO.com ; Kidney International Supplements (2012) 2, 19–36)

Årsager til akut nyrefunktions påvirkning i graviditeten er mange, nogle er generelle tilstænde, som også forekommer hos ikke gravide, andre er mere graviditetsspecifikke.

De kan inddeltes i prærenale, renale og postrenale tilstænde (se figur)



I obstetrisk regi vil de **prærenale** årsager til akut nyrefunktions påvirkning formentlig være dominerende, herunder hyperemesis, sepsis, blødning, og acute fatty liver of pregnancy.

Renale årsager kan omfatte pyelonefritis, HELLP/svær præeklampsia, thrombotiske mikroangiopathier og interstiel (fx medikamentelt udløst) nefritis.

Postrenale årsager er obstruktive (herunder ureterskade)

Ikke sjældent vil der foreligge en blandet genese.

Akut nedsat nyrefunktion i graviditeten er sjælden (1%-2%) og ofte underdiagnosticeret (2). ACOG's nylige Task Force on Hypertension in Pregnancy definerer nedsat nyrefunktion i forbindelse med præeklampsia ved en serum creatinin på mere end 98 µmol/L (1.1 mg/dL) (3)(4)

Tabel 1: Graviditetsspecifikke tilstande med akut nedsat nyrefunktion

Tidlig graviditet	Sen graviditet
Urosepsis	Urosepsis
Hyperemesis	Akut interstiel nephritis
Septisk abort	Thrombotisk mikroangiopati (TMA)
	Akut fedtlever (AFLP)
	Præeklampsia/HELLP
	Abruptio placenta
	Postpartum blødning
	HUS

Når nyrefunktionspåvirkningen konstateres, er det væsentligt at gøre sig klart, om det drejer sig om en akut opstået nyrefunktions påvirkning (dvs at man ved at nyrefunktionen er akut ændret fra et tidligere kendt niveau) eller om der er tale om en "akut påvisning" af en præeksisterende/ mere kronisk nyrefunktions påvirkning.

Til udredningen af ikke tidligere kendt nyrefunktions påvirkning hører akut ultralyd af nyrene mhp hydronefrose, størrelse og gennembrødning. Dertil kommer måling af urin albumin/creatinin ratio og er denne høj fortsættes med døgnurin for protein måling mhp at karakterisere evt glomerulær skade

Håndtering af AKI afhænger af den udløsende årsag, men for alle tilstade bør væskebalancen monitoreres med væske-vandladningsskema og et blærekateter med måling af time diurese. Dertil registreres BT, vægt og tages daglige blodprøver med nyre og elektrolyt tal. Såfremt der er aftagende eller ophørte diureser bør patienten overholde væskerestriktion. Akut dialyse kan blive nødvendig, men der bliver yderst sjældent tale om et kronisk dialysebehov.

Vi har valgt at uddybe udvalgte graviditetsspecifikke samt enkelte sjældne tilstade, der erfaringsmæssig er en udfordring at diagnosticere i graviditeten. Vedrørende øvrige graviditetsspecifikke tilstade med nedsat nyrefunktion henvises til relevante guidelines.

Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) (2,5,6)

Acute fatty liver of pregnancy er en sjælden, men meget alvorlig tilstand. Incidensen er 1 ud af 10.000 fødsler og finder normalt sted i 3. trimester. Tilstanden er primært akut leversvigt medførende sekundært akut nyresvigt af prærenale hæmodynamiske årsager.

Patogenese:

Defekt fedtoxidation grundet føtal mangel på long-chain 3-hydroxyl coenzym A dehydrogenase (LCHAD), som er årsag til at føtale frie fedtsyrer krydser placenta og medfører levertoksitet hos moderen.

Symptomer:

Madlede, opkast (60%), mavesmerter (60%), hovedpine, svær hypoglykæmi (70%), ikterus (ofte 2 uger efter symptom debut), laktat acidose og DIC (90%). Ofte ses det sammen med let til moderat præeklampsji. Der kan være symptomer på hepatisk encephalopati. Symptomer på diabetes insipidus med polyuri og polydipsi ses ligeledes ved AFLP. Dette skyldes nedsat metabolisme af placental vasopressinase.

Paraklinik:

Forhøjede levertal inkl bilirubin, ammonia, lekocytose, trombocytopeni, lavt blodsukker, laktat og DIC. Der kan være forhøjet kreatinin og proteinuri.

Det kan være svært at differentiere AFLP fra PE/HELLP. Således er hypoglykæmi karakterisk og trombocytopeni mindre udtalt ved AFLP. Abdominal ascites kan ligeledes bruges differentialdiagnostisk (Se tabel 2).

Behandling:

Forløsning og understøttende behandling i form af væsketerapi. Det er vigtigt ved hypoglykæmi at behandle aggressivt med 10% eller i svære tilfælde 50% glucose i.v. Antibiotisk behandling ved svær sygdom, da AFLP kan fører til sepsis. De bedste markører for sværhedsgrad af sygdommen er protrombin tid, blodsukker, acidose og laktat, samt encephalopati. Svært syge patienter kræver intensiv pleje.

Ubehandlet ses stor mortalitet hos både mor og barn.

[Trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\) \(5,7\)](#)

Patogenese:

Nedsat aktivitet af ADAMTS-13, som har til formål at spalte von Willebrand faktor. Dette kan skyldes genuin mangel på ADAMTS-13, funktionel mangel betinget af abnormt forbrug eller dannelse af antistoffer mod stoffet. Ved diagnostik måles både ADAMTS-13 niveau samt antistoffer.

TMA kan ses i graviditeten særligt i 2. og 3. Trimester, men kan også forekomme post partum. Forekommer i ca. 1 ud af 25.000 fødsler.

Symptomer:

Mikrovaskulære tromber giver et bredt symptombilled. Ofte vil der være nyre- sjældnere cerebral påvirkning. Der kan også forekomme hudblødninger og feber

Paraklinik:

Hæmolytisk anæmi med signifikant antal schistocytter (oftest > 5%) ved blodudstryg, thrombocytopeni og LDH forhøjelse. Kan være ledsaget af forhøjet creatinin, frit hgb i serum og forhøjet bilirubin. De tre første er definerende for tilstanden, de sidste parakliniske fund kan være ledsagende.

Behandling:

Behandlingen afhænger af formodet genese og kan omfatte steroid behandling, transfusion af friskfrosset plasma og/eller plasmaferese evt med friskfrosset plasma.

[Atypical Hemolytic uremic syndrom \(aHUS\) \(5,8\)](#)

Patogenese:

Dysreguleret komplement aktivering. Kan ses omkring termin, især post partum.

Symptomer:

Hæmolytisk anæmi og nyrepåvirkning. Sjældnere multiorganpåvirkning med cerebral påvirkning. Der ses ofte hypertension.

Paraklinik:

Hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, proteinuri og hæmaturi. Normalt ADAMTS-13 niveau

Behandling:

Behandlingen kan afhængigt af sværhedsgrad omfatte akut plasmaferese, evt. suppleret med Eculizumab.

Table 2 (7)

Differential diagnosis of acute kidney injury with Thrombotic microangiopathy during pregnancy					
Disease Manifestations and Management	Severe Preeclampsia/ HELLP	AFLP	TTP/ HUS	SLE/ APLS	aHUS
Timing of onset					
2nd trimester	+		++	+	+
3rd trimester	++		+	+	+
Postpartum	+	-	+	+	++
Signs and symptoms					
Fever	-	-	+	+	+
HTN	+++		++	+	++
Neurologic symptoms	+		+	++	+
Purpura	-	-	++	+	++
Laboratory abnormalities					
AKI	+		++	+++	++
Hemolytic anemia	++		+	+++	++
Thrombocytopenia	++		+	+++	+
Transaminitis	++		+++	+	+
DIC	+		++	-	+
Elevated PT	++		+++	-	-
Hypoglycemia	-		++	-	-
ADAMTS13 deficiency	+		-	++	-
Treatment					
Delivery/supportive	+++		+++	-	-
Plasmapheresis	-		-	+++	++
Steroids	+ ^a		+ ^a	+/-	+++

+ indicates mild/occasionally; ++ indicates moderate/sometimes; +++ indicates severe/always; +/- indicates limited data.

Abbreviations: HTN, hypertension; PT, prothrombin time; SLE/APLS, systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome.

^a Indicated for fetal lung maturation.

From Acharya A, Santos J, Linde B, et al. Acute kidney injury in pregnancy—current status. Adv Chronic Kidney Dis 2013;20(3):218; with permission.

Referencer:

1. (www.KDIGO.com ; Kidney International Supplements (2012) 2, 19–36)
 2. Nelson-Piercy C, Obstetric Medicine. 5. th edition
 3. ACOG. Hypertension Pregnancy induced – Practice Guideline 2013
- 4: Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2014;57:851-61
on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Ther Apher Dial 2018
- 5: Balofsky A, Fedarau M. Renal failure in Pregnancy. Crit Care Clin 2016;32:73-83
- 6: Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. Semin Nephrol 2017;37:378-385
- 7: Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. Obstet Gynecol Clin North Am 2016; 43:747-765
- 8: Rania R, Krishnappa V, Bkaha T, Kann T et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update

Akut Interstiel Nefritis (AIN)

Akut interstiel nefritis kan resultere i nedsat nyrefunktion og er karakteriseret ved udbredt inflammation i nyreparenkymet. AIN er sjælden hos gravide og der er ikke reelle tal eller opgørelser over incidensen. Litteraturen er primært kasuistikker og derfor er nedenstående primært baseret på den generelle litteratur vedrørende AIN.

Oftest er AIN medikamentelt udløst, men kan også skyldes autoimmune lidelser, systemiske sygdomme, infektioner. Dertil kommer en meget sjældent tilstand med samtidig tubulointerstitial nefritis og uveitis, hvis genese ikke kendes. I litteraturen ses i 1-3 % af alle (ikke gravide) renale biopsier, men ved tilstede værelsen af AKI, da stiger det til 13-27 % (1-2).

Symptomer:

De fleste har ikke kliniske symptomer på AKI. Ved symptomer ses akut eller subakut debut af kvalme, opkast og generel sygdomsfølelse. I hovedreglen har patienterne kun let proteinuri og oftest under 1 gr /dg og under 1 % har nefrotisk syndrom (3). Udover de ovenstående uspecifikke symptomer kan patienterne også have symptomer relaterende til den udløsende årsag til AIN. Ved AIN udløst af NSAID kan der fx være symptomer på allergisk reaktion i anamnesen (udslæt 15 %, feber 27 %, eosinifili 23 %) (3).

Biokemi og paraklinik:

Patienter med AIN vil formentlig have nogle eller en kombination af nedenstående fund:

- Stigning i creatinin (4,5).
- Plasma eosinofili og forhøjet IgE
- Urin med leukocytter og debris fra disse og muligvis eosinophile celler.

AIN skal mistænkes hos patienter, der præsenterer sig med ovenstående, hvor der ikke er andre oplagte forklaringer på AKI eller hvor der nyligt er tillagt ny medicin.

Behandling:

Medicinudløst, ofte NSAID: Seponer det udløsende medikament.

Infektionsudløst: Behandling af udløsende infektion.

Andre samt ved manglende bedring efter ovenstående intervention: Konfereres med nefrologisk specialist mhp. videre plan. Man kan overveje behandling med glukokortikoider, men der er divergerende resultater samt pro et cons ift. graviditet og steroidbehandling.

Referencer:

- 1: Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:112.
- 2: Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:433.
- 3: Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77:956.
- 4: Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2778.
- 5: González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73:940.

Appendix

Medicin under graviditet og amning

Baggrund

Behandling af nyresyge gravide med blandt andet immunosupprimerede medicin indebærer risiko for øget sygdomsaktivitet, men også frygten for teratogenicitet og manglende viden om langtidsfølger som medicin kan have på det uføde barn. Oftest er det vigtigt at den gravide er velbehandlet for sin nyresygdom og dermed undgå præmatur fødsel pga opblussende i nyresygdommen.

Tabel: Medicinsk behandling under graviditet og amning

Medikament	Indikation	Graviditet	Amning	Kommentar
Tracolimus ¹	Immunosupprimering, Nyretransplantation	Kan bruges Monitoreres med s-tracolimus	Kan bruges	Risiko for diabetes hos mor, der bør udføres OGTT
ACR/ARB hæmmere	Hypertension Diabetisk nefropati	Kan IKKE bruges	Kun Enalapril og Captopril kan bruges	Bør seponeres senest første trimester
Azathioprin	Nyretransplantation	Kan anvendes	Kan anvendes ^{1,2}	Monitorering med leucocyt tal
Ciclosporin	Nyretransplantation Nefrotisk syndrom	Kan anvendes	Kan anvendes ³	
Hydroxychloroquin ¹	Lupus nefrit	Kan anvendes	Kan anvendes	
Erytropoietin	Anæmi	Kan anvendes	Kan anvendes	Passere ikke placenta
Mycophenolat mofetil ¹	Nyretransplantation	Kan IKKE anvendes	Kan IKKE anvendes	teratogen
Sirolimus ¹	Nyretransplantation	Kan IKKE anvendes	Kan IKKE anvendes	Tertogen i dyreforsøg.
Eculizumab ¹	aHUS	Kan anvendes	Kan IKKE anvendes	Lav placenta passage
Methotrexat	Lupus nefrit	Kan IKKE anvendes	Kan IKKE anvendes	Teratogen
Cyclophosphamid ⁴	Immunosuppresiv	Kan IKKE anvendes i første trimester. Kan anvendes om nødvendigt i 2. og 3. trimester.	Kan IKKE anvendes	Teratogen i første trimester. Skal pauseres 3 uger før forløsning

Referencer:

1. Colla L, Diena D, Rossetti M, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: Review of the latest evidence in the biologics era. *J Nephrol.* 2018;31(3):361-383.
2. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: Serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):563-567.
3. Cyclosporine. In: *Drugs and lactation database (LactMed)*. Bethesda (MD): ; 2006. NBK501683 [bookaccession].
4. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(5):580-586.

[Monosymptomatisk proteinuri](#)

I en normal graviditet øges proteinudskillelsen. Hvor man hos ikke-gravide vanligvis ser en døgn-udskillelse af albumin på < 30 mg, og en samlet proteinudskillelse på < 150 mg/dag, så vil dette øges under graviditet. For singleton-gravide vil niveauerne for den totale proteinudskillelse typisk være 150 – 250 mg/døgn, og for tvillingegravide endnu højere (1). Total proteinudskillelse pr. døgn for en singleton-gravid anses for at være normalt op til 260 - 300 mg/døgn (1). Bemærk, der her er tale om total proteinudskillelse og altså ikke kun albumin-udskillelsen.

På urin-stix svarer 300 mg/døgn nogenlunde til 1+ på stix. Stixen bestemmer oftest albumin snarere end total protein.

Monosymptomatisk proteinuri kan udvikle sig til præeklampsia, være et symptom på underliggende nyresygdom (nefrotisk syndrom, lupus nephritis) eller forsvinde igen efter endt graviditet.

Håndtering: Ved vedvarende monosymptomatisk proteinuri, dvs urin stix positiv for >1+ eller >300mg/ døgn ved 3 uafhængige urin undersøgelser. Der bør tages væsketal, spot urin og evt henvises til nefrolog afhængig af sværhedsgraden af protein udskillelse.

Reference:

- 1) UpToDate. Proteinuria in pregnancy. Evaluation and management. Updated 2017-06-15

[Monitoreringsplan for nyretransplanterede gravide](#)

Monitorering under graviditeten

Obstetriker sikrer ved 1.kontrol

Status vedr. hepatitis B, C, herpes simplex, CMV, toxoplasmose, rubella og variceller.

Normalt blodsukker.

Profylaktisk behandling med Magnyl 150 mg dgl til natten fra GA 8 uger.

Ambulant kontrol program

Graviditetsuge	Tidligt	12-13	16	18-20	22-23	24-25	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Obstetriker	X			X	X		X				X				X		X	
Jordemoder			X												X			
UL nakkefold		X																
UL misdannelser				X														
UL aa.uterinae					X													
UL tilvækst					X		X				X				X		X	
Nefrolog	X	X	X		X		X				X		X		X		X	X
Egen læge	X					X								X				

Daglig

Hjemme-BT, target ≤ 130/80, konsultations-BT ≤ 135/85.

Antihypertensiv beh med Methyldopa, Trandate, Adalat oros

Blodprøver x 1 månedlig

Hgb og væsketal samt spoturin til alb/crea-ratio samt tæt monitorering af B-Tacrolimus eller B-Cyclosporin via nefrolog.

Urindyrkning ved leukocyturi og cystit symptomer og/eller nitrit i urinen. Antibiotisk behandling i 10-14 dage og herefter stillingtagen til evt. behov for profylaktisk behandling i tilfælde af recidiverende UVI.

Hver trimester

CMV og toxoplasmose IgM hos seronegative kvinder.

OGTT hver trimester

3.trimester

Herpes simplex IgM hos seronegative kvinder.

Ultralydsscanning mhp føtal tilvækst og flow hver 14.dag

Tæt monitorering af BT.

P.p.med Tilstræbes ca. GA 40+0; før ved evt. komplikationer. Husk detaljeret fødeplan inkl evt steroid-paraply.

I tilfælde af sectio, skal man sikre sig graftens beliggenhed ve UL.