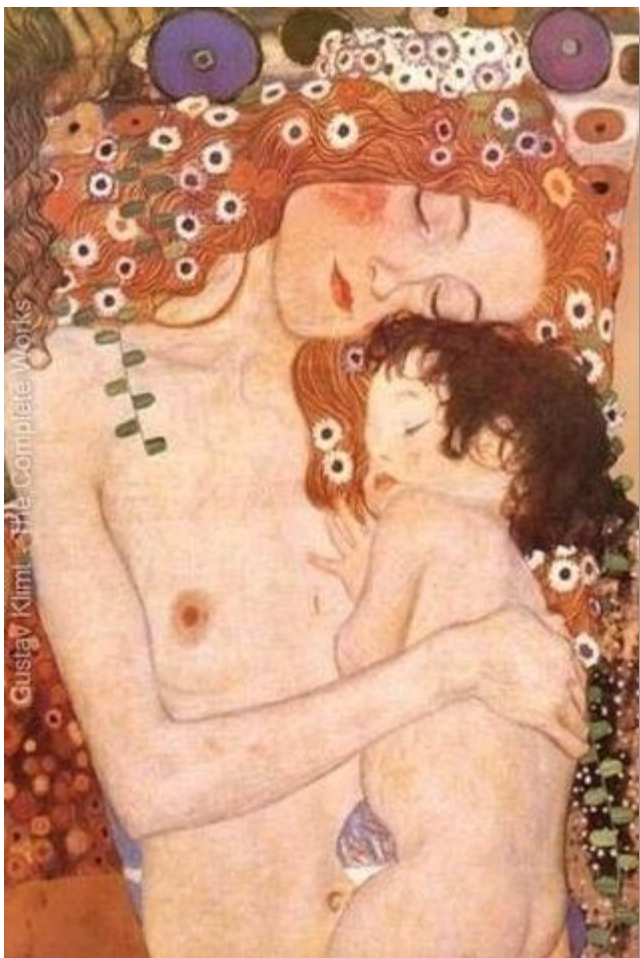




Κύηση και Υποκατάσταση Νεφρικής Λειτουργίας – Μεταμόσχευση

Χ.Ν. Σκαλιώτη

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Perspectives on Pregnancy in Women With CKD: A Semistructured Interview Study

*Allison Tong, PhD,^{1,2} Mark A. Brown, FRACP,³ Wolfgang C. Winkelmayer, MD,⁴
Jonathan C. Craig, PhD,^{1,2} and Shilpanjali Jesudason, PhD⁵*

- 41 ♀ (Αυστραλία)
- ΧΝΝ III-V, Εξωνεφρική κάθαρση, Μεταμόσχευση νεφρού
- Προηγούμενη κύηση: 59%
- Επιπλοκές κύησης: 21%
- Συμβουλευτική πριν τον προγραμματισμό κύησης: 24%

Τι σκέφτονται οι γυναίκες με ΧΝΝ για τη νόσο τους & την κύηση;



Ενημέρωση-αποθάρρυνση από τον θεράποντα
ΧΝΝ: «Σωματική Βλάβη»
Αποστροφή προς τον εαυτό τους
Θλίψη, Ζήλια, Ενοχή
Φόβος μετάδοσης γενετικής ασθένειας
Εμπόδια στην ανεύρεση εναλλακτικής λύσης



Καλύτερη κατάσταση υγείας ή
εγκυμοσύνη?
Αναγνώριση της αξίας της ζωής
Ευγνωμοσύνη για τις διαπροσωπικές
σχέσεις, καριέρα



Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου, ΧΝΝΤΣ

Αιμοκάθαρση

Περιτοναϊκή Κάθαρση



Εξωνεφρική κάθαρση

Βασική αρχή: Διάχυση ουσιών

Αιμοκάθαρση

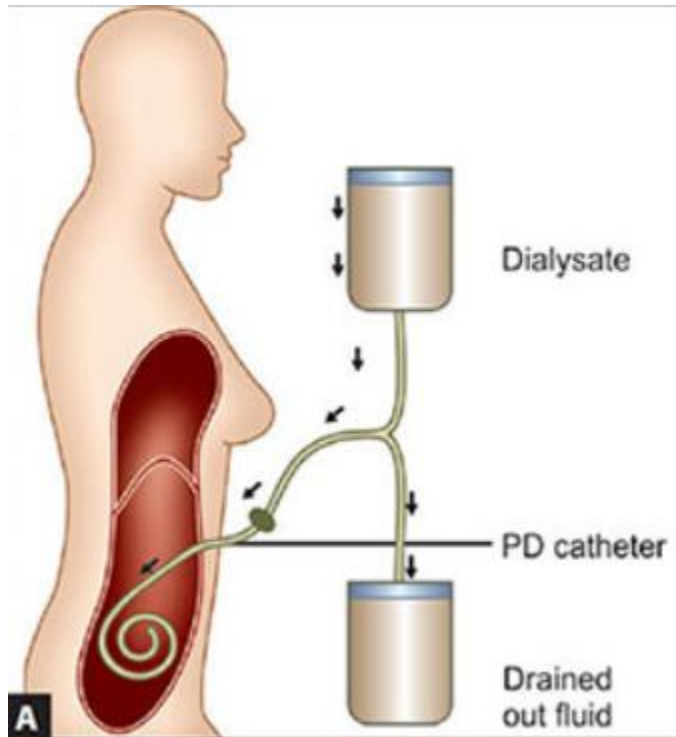
3 φορές / εβδομάδα

4 ώρες / συνεδρία

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού

Αρτηριοφλεβική αναστόμωση ή

Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας



Περιτοναϊκή Κάθαρση

4 αλλαγές των 2 lt / 24h ή
10-12 h κατά τη διάρκεια της νύκτας

Κατ' οίκον

Διάλυμα διαφορετικής
περιεκτικότητας σε γλυκόζη &
διαλυμένες ουσίες

Γονιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ

- Διαταραχές έμμηνου κύκλου

GFR < 15 ml/min

- Αμηνόρροια

GFR < 5 ml/min

- Ανωορρηκτικοί κύκλοι

Αδυναμία κυκλικής έκλυσης LH

Υπερπρολακτιναιμία: ↓ κάθαρσης PRL από τους νεφρούς

- Εμμηνόπαυση

47 έτη (διάμεση ηλικία)

Ατροφία ενδομητρίου: ↓ επίπεδα οιστραδιόλης, προγεστερόνης

- Σεξουαλική δυσλειτουργία, ↓ Libido: 84%

Φάρμακα, αναιμία, κόπωση, κατάθλιψη, αρνητική εικόνα σώματος (καθητήρες, αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις)

ΧΝΝΤΣ & Κύηση

Διάγνωση & Παρακολούθηση Κύησης

β-HCG ορού (serial testing) + υπερηχογραφικός έλεγχος

- Συχνά καθυστερεί λόγω διαταραχών ΕΡ, Αμηνόρροιας
- **Ψευδώς θετικά αποτελέσματα με προσδιορισμό β-HCG ορού**

Νεφρική απέκκριση – Αυξημένη σε ΧΝΝΤΣ

- **Plasma Protein A**

↑ σε ΧΝΝ, χορήγηση ηπαρίνης

Επίπτωση Κύησης στην Εξωνεφρική Κάθαρση

Categories	Pregnancy per 1000 person-years
Overall	2.07
Era	
1966–1975	0
1976–1985	0.54
1986–1995	0.67
1996–2008	3.3

ANZDATA Registry, 1996-2008

**n: 43
κυήσεις**

Επίπτωση Κύησης στην Εξωνεφρική Κάθαρση



↑ επίπτωση κύησης

20-24 έτη: 40.9 per thousand patient years

↓ επίπτωση κύησης

Περιτοναϊκή κάθαρση

Χρόνος παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση >1 έτος

Λευκή φυλή

ΣΔ

Κύηση στην Εξωνεφρική Κάθαρση

Ζώσες Γεννήσεις

- **ANZDATA Registry 2001-2011: 73%**
- **USRDS 2005-2013: 27,1%**

Άγνωστη έκβαση σε 31% του πληθυσμού

Κύηση στην Εξωνεφρική Κάθαρση

Πού οφείλεται ο αυξημένος αριθμός κυήσεων των τελευταίων ετών?

- **Αποτελεσματικότερη αιμοκάθαρση**

Βιοσυμβατές μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας, Καθημερινή νυκτερινή αιμοκάθαρση: Αποκατάσταση άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης

- Διόρθωση αναιμίας

Ερυθροποιητίνη, ΕΡΟ

- Ορθότερες πρακτικές συμβουλευτικής από θεράποντες νεφρολόγους, γυναικολόγους ?

Έκβαση Κύησης σε ΧΝΝΤΣ υπό Αιμοκάθαρση

Συγκριτική μελέτη στοιχείων από δύο βάσεις δεδομένων

Toronto Pregnancy and Kidney Disease (PreKid) Clinic and Registry

- Προοπτική συλλογή στοιχείων, 2000-2013
- n: 22 κυήσεις
 - 18 κυήσεις μετά την έναρξη Αιμοκάθαρσης (ΑΙΜΚ)
 - 4 κυήσεις προηγήθηκαν της ένταξης σε ΑΙΜΚ

American Registry for Pregnancy in Dialysis Patients (ARPD)

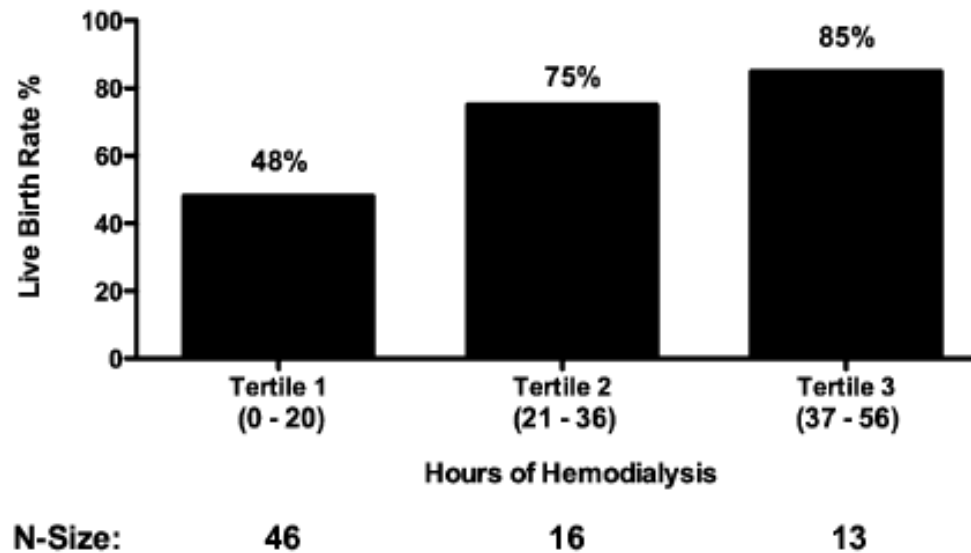
- Αναδρομική συλλογή στοιχείων, 1990-2011
- n: 70 κυήσεις
 - 57 κυήσεις μετά την έναρξη ΑΙΜΚ
 - 13 κυήσεις προηγήθηκαν της ένταξης σε ΑΙΜΚ

Έκβαση Κύησης σε ΧΝΝΤΣ υπό Αιμοκάθαρση

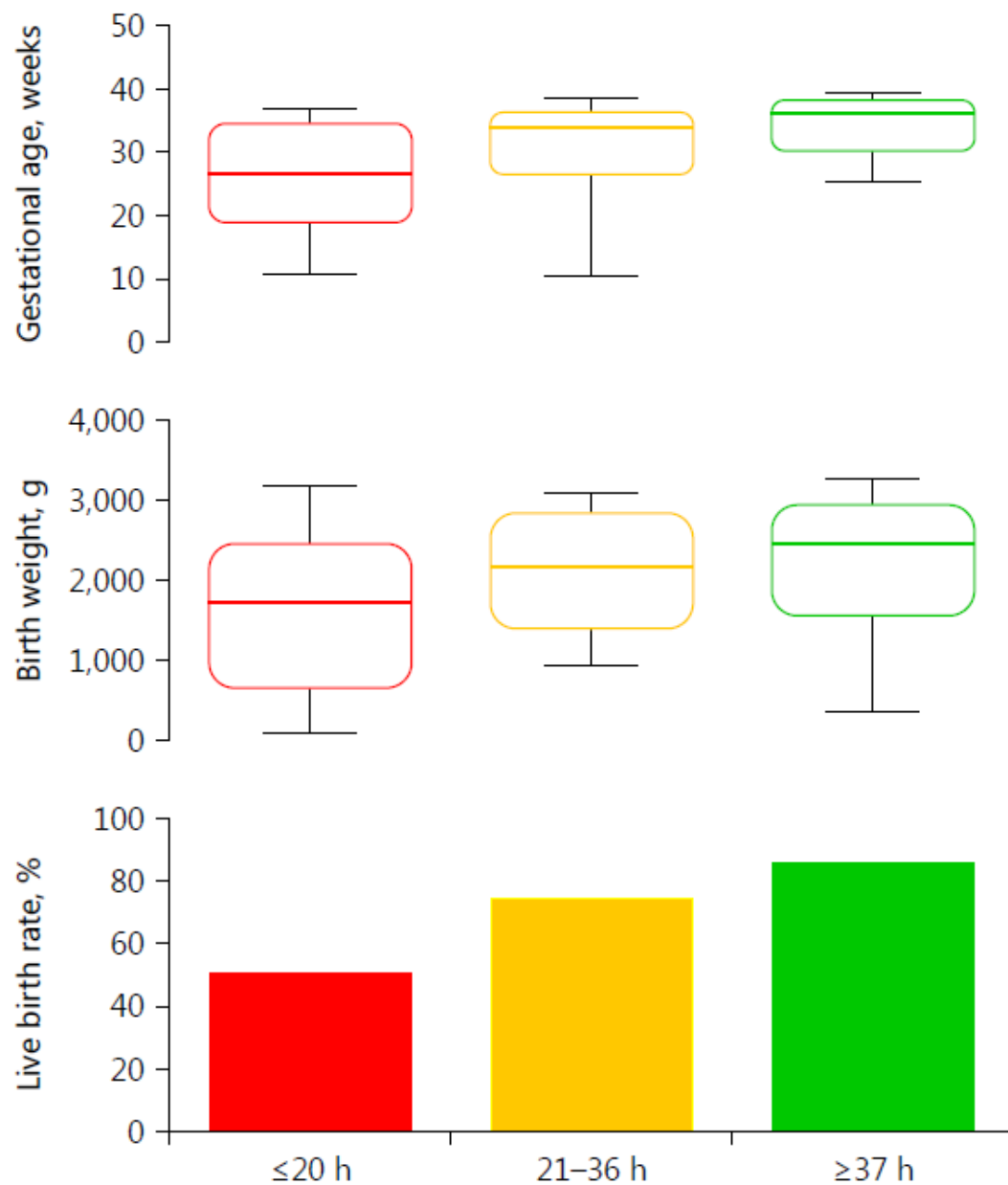
Pregnancy Outcomes	Toronto PreKid Cohort	United States ARPD Cohort	P Value
Live birth rate (entire cohort)	19 (86.4)	43 (61.4)	0.03
Spontaneous abortion, first trimester	1 (4.5)	5 (7.1)	
Spontaneous abortion, second trimester	0 (0)	14 (20.0)	
Neonatal death	1 (4.5)	5 (7.1)	
Still birth	1 (4.5)	3 (4.3)	
Live birth rate (ESRD patients only)	15 (83.3)	30 (52.6)	0.02
Among patients with established ESRD			
Dialysis time (h/wk)	43±6	17±5	<0.001
Gestational age (wk)	36 (32–37)	27 (21–35)	0.002
Among patients with renal failure during pregnancy			
Dialysis time (h/wk)	33±6	15±4	<0.001
Gestational age (wk)	34 (29–37)	33 (31–37)	NS
All pregnancies (except first- and second-trimester spontaneous abortions)			
Dialysis time (h/wk)	42±7	17±5	<0.001
Birth weight (g)	2118±857	1748±949	NS
Among surviving infants in established ESRD patients			
Normal birth weight	8 (50.0)	10 (32.3)	NS
Low birth weight (<2500 g)	7 (43.8)	12 (38.7)	
Very low birth weight (<1500 g)	1 (6.3)	9 (29.0)	

Values are presented as n (%), mean±SD, or median (interquartile range). Values for gestational age are rounded to the nearest week.

Διάρκεια ΑΙΜΚ & Έκβαση Κύησης



Σημαντική αύξηση στις **ζώσες γεννήσεις** όσο αυξάνεται ο **αριθμός των ωρών ΑΙΜΚ** ανά εβδομάδα



Διάρκεια ΑΙΜΚ & Έκβαση Κύησης

Adapted from Hladenuwich MA et al, *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1103-1109

ΧΝΝΤΣ υπό Αιμοκάθαρση & Κύηση

- **Αρτηριακή Υπέρταση**

20-70% των εγκύων υπό ΑΙΜΚ

↓ επίπτωση ΑΥ σε ασθενείς υπό εντατική ΑΙΜΚ: Καλύτερη ρύθμιση όγκου

- **Προεκλαμψία (5-20% των κυήσεων)**

Δυσχερής η αναγνώριση της προεκλαμψίας

ΑΥ που επιδεινώνεται μετά τις 20 εβδ κύησης

Αξιολόγηση εξωνεφρικών εκδηλώσεων

Καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου

Διαταραχές πλακουντιακής ροής αίματος

- **Αναιμία – Αυξημένες ανάγκες σε ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ) – Fe**

Ανάπτυξη πλακούντα-εμβρύου, πιθανή απώλεια αίματος στην ΑΙΜΚ

ΧΝΝΤΣ υπό Αιμοκάθαρση & Κύηση

- Πολυϋδράμνιο (5-53%)

↓ επίπτωση σε εντατική ΑΙΜΚ λόγω διατήρησης ↓ ουρίας και ιακνοποιητικού όγκου υγρών

- Καλύτερη έκβαση κύησης σε ασθενείς που συλλαμβάνουν πριν την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση: **↑ επιβίωσης εμβρύου κατά 30%**

Υπολειμματική νεφρική λειτουργία

ΧΝΝΤΣ υπό Αιμοκάθαρση & Κύηση

Συστηματική ανασκόπηση μελετών 2000-2014

(Ευρώπη, ΗΠΑ, Ασία, Αυστραλία, Αφρική)

n: 664 κυήσεις σε 647 ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση

- **Θνητότητα μητέρας : 0.4%** (2/543 κυήσεις)
- **Περιγεννητική Θνητότητα: 18%**
- **Πρόωρος τοκετός: 80%**
- **Διάμεση Ηλικία γέννησης: 33 (26-39) weeks**
- **Διάμεσο βάρος γέννησης: 1700 g**
- **Συγγενείς δυσπλασίες: ανάλογα με τον γενικό πληθυσμό**

ΧΝΝΤΣ υπό Περιτοναϊκή Κάθαρση & Κύηση

Περιτοναϊκή κάθαρση

- 1^η επιτυχής κύηση το 1983

Ηλικία κύησης 33 εβδομάδες

- Μειωμένη επίπτωση κυήσεων σε σύγκριση με την ΑΙΜΚ

Επεισόδια περιτονίτιδας, υπέρτονα δ/τα επηρεάζουν

την εμβρυϊκή εμφύτευση, μηχανικά εμπόδια στην ωορρηξία?

Hou S, *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 235–252

Manisco G et al, *Clin Kidney J* 2015; 0: 1–7

Holley JL, Reddy SS, *Semin Dial* 2003;16(5):,384–388

Asamiya Y et al, *Kidn Int* 2009; 75 (11): 1217-1222

ΧΝΝΤΣ υπό Περιτοναϊκή Κάθαρση & Κύηση

Περιτοναϊκή κάθαρση

Πλεονεκτήματα

- Καθημερινή μέθοδος
- Σταδιακή υπερδιήθηση
- Απουσία αιμοδυναμικών - μεταβολικών διαταραχών

Μειονεκτήματα

- Απώλεια παραγόντων θρέψης

Περιτοναϊκή Κάθαρση & Κύηση

- Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης

66,7% στην Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΠΚ) έναντι 31% στην ΑΙΜΚ

- Περιτονίτιδα

Πρόωρη ρήξη υμένων

Θνησιγενές νεογνό

- Τραυματισμός μήτρας από τον καθετήρα
- Πρόσμιξη αίματος στο διάλυμα

Αντιπηκτικά

- Αλλαγή θέσης καθετήρα λόγω πίεσης – δυσκοιλιότητας, Προβλήματα εκροής διαλύματος, Πολυϋδράμνιο

ΧΝΝΤΣ & Κύηση

Αντιμετώπιση

Διακοπή φαρμάκων που αντενδείκνυνται: Αναστολείς RAAS, Διουρητικά, Στατίνες

Στόχος: sUrea < 75 mg/dl πριν την κάθαρση

Αιμοκάθαρση

- 5-7 συνεδρίες /εβδ, 6-8 ώρες/συνεδρία
- Καθημερινή νυκτερινή αιμοκάθαρση
- Ένταξη σε ΑΙΜΚ όταν sUrea> 100 mg/dl σε ΧΝΝ σταδίου 4 ή 5

Περιτοναϊκή Κάθαρση

- Δεν είναι σαφές αν χρειάζεται αλλαγή της μεθόδου στην κύηση

Προτείνεται μετάβαση σε εντατική ΑΙΜΚ

- Μικρότερος όγκος αλλαγών (~ 800ml)
- Διακοπή για 72h μετά τον τοκετό

ΧΝΝΤΣ & Κύηση

Αντιμετώπιση

- Στόχος ΑΠ < 140/90 mmHg μετά τη συνεδρία
- Αντιμετώπιση αναιμίας (Hb: 10-11 g/dl, Ferr: 200-300 µg/ml)
 - Αύξηση δόσης EPO (50-100%)
 - IV Σίδηρος, Φολικό οξύ
- Δ/μα ΑΜΚ
 - ↓ Διττανθρακικών: 18-25 mEq/l
 - ↑ Καλίου: 3 mEq/L, Ασβεστίου: 1,5 - 1,75 mmol/L
- Χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D, φωσφόρου
 - Πρόσληψη 800 mg ασβεστίου με την τροφή
- Προσοχή σε χορήγηση Mg IV: ↓ δόσης & ρυθμού χορήγησης 50%

ΧΝΝΤΣ & Κύηση

Αντιμετώπιση

- **↑ πρόσληψη πρωτεϊνών: 1,5-1,8 g/kg/d**
- **Ασπιρίνη (75-150 mg) – έναρξη πριν τις 12 εβδ**
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα
- **Παρακολούθηση σωματικού βάρους**
1^ο τρίμηνο: ↑ κατά 1-1,5 kg
2^ο – 3^ο τρίμηνο: 0,3-0,5 kg/εβδομάδα
- **Παρακολούθηση εμβρύου/ 2-4 εβδ**
Εβδομαδιαίος έλεγχος με υπερηχογράφημα μετά τις 26 εβδ
- **Φυσιολογικός τοκετός στις 37-38 εβδ**
- **Καισαρική τομή μόνο επί γυναικολογικών ενδείξεων**

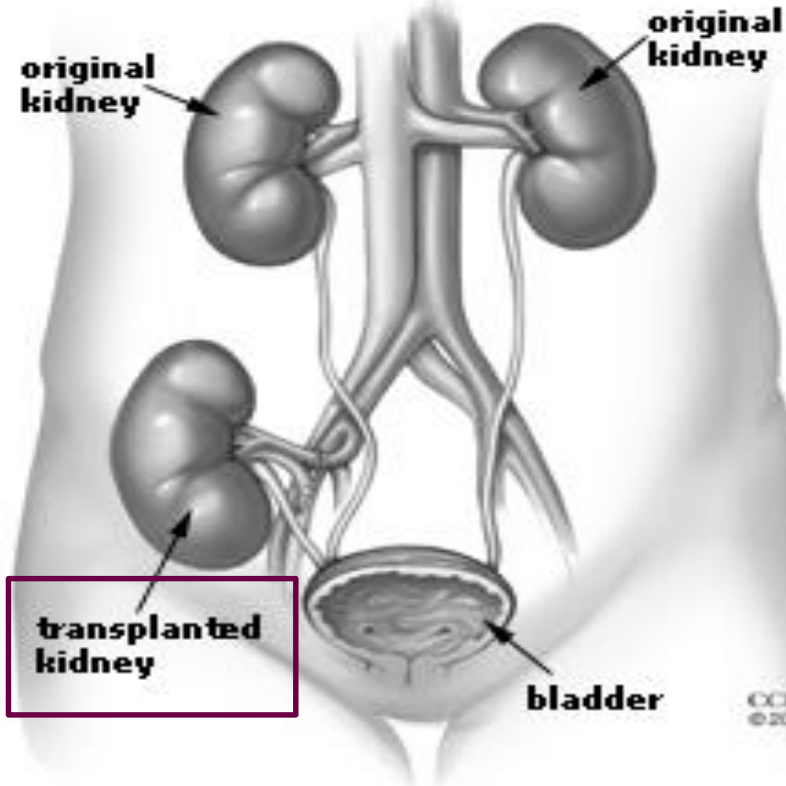
Συμβουλευτική σε ασθενή με ΧΝΝΤΣ

υπό εξωνεφρική κάθαρση που επιθυμεί κύηση

- **Περιορισμένη εμπειρία** στην κύηση σε εξωνεφρική κάθαρση
- Συστήνεται **αναμονή για τεκνοποίηση μετά τη μεταμόσχευση** νεφρού
(Ηλικία ασθενούς, αναμονή για μεταμόσχευση)
- Σύσταση για **αντισυλληπτικές μεθόδους**
Ενδομήτριο σπείραμα, Εμφυτεύματα, Χάπια - προγεστερόνη μόνο

Ενημέρωση για:

- **Ανάγκη εντατικής εξωνεφρικής κάθαρσης σε κύηση**
- **Επιπλοκές μητέρας - εμβρύου**



Μεταμόσχευση Νεφρού

Από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη
Χρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικής
αγωγής

Mycophenolic Acid + Αναστολέας
Καλσινευρίνης + Κορτικοειδή

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

- >50% των μεταμοσχευμένων νεφρού είναι στην αναπαραγωγική ηλικία
Μόνο 2-5 % προχωρούν σε εγκυμοσύνη
- Βελτίωση σεξουαλικής λειτουργίας
Βελτίωση γονιμότητας: 36 - 90% σε περιορισμένο αριθμό μικρών μελετών
- Χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων τουλάχιστον για 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση
Αντισυλληπτικά δισκία σε ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ, φυσ/κή νεφρική λειτουργία, απουσία πρωτεϊνουρίας (προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τα ανοσοκατασταλτικά)
Μέθοδοι φραγμού-Ενδομήτριο σπείραμα-Χάπια (προγεστερόνη)

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Κύηση > 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση

- Απουσία επεισοδίου απόρριψης το τελευταίο έτος
- Κρεατινίνη ορού < 1,5 mg/dl
- Πρωτεϊνουρία < 500 mg/ 24ωρο
- Απουσία λοιμώξεων που μπορούν να βλάψουν το έμβρυο
6-12 μήνες μετά CMV λοίμωξη
- Ασφαλής για την κύηση φαρμακευτική αγωγή 3-6 μήνες πριν
- Σταθερά επίπεδα ανοσοκατασταλτικού σχήματος συντήρησης
Azathioprine + CNI (αναστολέας καλσινευρίνης) + MP

Επίδραση ανοσοκατασταλτικών στο έμβρυο

Φάρμακο	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Azathioprine	Καμία πλην προωρότητας
Κορτικοστεροειδή	Αναφορές φλοιεπινεφριδικής ανεπάρκειας στο έμβρυο
Αναστολείς Καλσινευρίνης (Κυκλοσπορίνη, Tacrolimus)	Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, Μειωμένο βάρος γέννησης, Προωρότητα
Mycophenolic Acid	Αυτόματη αποβολή Συγγενείς ανωμαλίες
mTOR inhibitors	Περιορισμένη εμπειρία
Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη	Ανεπαρκή δεδομένα
Rituximab	Ανεπαρκή δεδομένα
IV ανοσοσφαιρίνη	Καμία

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Κίνδυνοι για τη μητέρα

- Παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της κύησης
Προϋπάρχουσα ΑΥ, Πρωτεϊνουρία, sCr >1,5 mg/dl πριν την εγκυμοσύνη
- sCr >1,5 mg/dl: μακροπρόθεσμη επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας στο 1/3 των ασθενών
- Πρωτοεμφανισθείσα ή επιδεινούμενη ΑΥ: 58-72%
- Προεκλαμψία: 27% των ασθενών έναντι 3,8% στο γενικό πληθυσμό
- Διαβήτης κύησης: 8% έναντι 3,6% στο γενικό πληθυσμό
- Πολύ υψηλός κίνδυνος λοιμώξεων (UTI, CMV)
- Οξεία απόρριψη μοσχεύματος

Εγκυμοσύνη: κατάσταση ανοσολογικής ανοχής

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Κυήσεις > 12 εβδ: 90% επιτυχής έκβαση

Κίνδυνοι για το έμβρυο

- Πρόωρος τοκετός: 45,6% (μέσος χρόνος 35.6 εβδ)
- Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης: 30-50%
- Χαμηλό βάρος γέννησης : μέσο βάρος ~2400 g

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

- Προσδιορισμός ΑΠ: Καθημερινή καταγραφή ασθενούς, Holter ΑΠ
- Γυναικολογική παρακολούθηση: < 20 εβδ / 15 – 21 ημέρες
20-28 εβδ / 15 ημέρες
> 28 εβδ / 7 ημέρες
- Έλεγχος αναιμίας: Σίδηρος, Φυλλικό, ESA
- sCr, eGFR, sUrea, Πρωτεΐνη ούρων 24ώρου, PLTs, Δείκτες αιμόλυσης
Επίπεδα αναστολέα καλσινευρίνης (CNI) (μειώνονται στην κύηση)
Κίνδυνος απόρριψης, προεκλαμψίας
- Γενική και κ/α ούρων: ↑ κίνδυνος λοιμώξεων ουροποιητικού

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

- Έλεγχος ηπατικής βιοχημείας: Azathioprine, προεκλαμψία
- Τεστ ανοχής Glu / τρίμηνο: Στεροειδή, CNIs
- CMV IgM, Toxo IgM / τρίμηνο αν IgG (-): αποφυγή προσβολής εμβρύου
- Βιοψία νεφρού (σε οποιοδήποτε τρίμηνο)

Οξεία απόρριψη, τοξικότητα από CNI, προεκλαμψία

Κύηση στη Μεταμόσχευση Νεφρού

Τοκετός

- Φυσιολογικός τοκετός
- Καισαρική τομή μόνο επί γυναικολογικών ενδείξεων

Πρακτικά γίνεται 2 φορές συχνότερα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

- Χορήγηση αντιμικροβιακών πριν

Θηλασμός

Μειωμένη έκθεση στα ανοσοκατασταλτικά σε σύγκριση με την περίοδο της κύησης

Mc Kay DB et al, *Am J Transpl* 2005; 5: 1592

Mc Kay DB et al, *CJASN* 2008; 3:S117-S125

Bramham K et al, *JASN* 2013; 8 (2): 290-98

Bramham K et al, *JASN* 2013; 8 (4): 563-567

Κύηση σε Δότριες Νεφρικού Μοσχεύματος

Συστηματική ανασκόπηση 16 μελετών, 1399 κυήσεις

- **Υψηλότερη επίπτωση Υπέρτασης Κύησης (11% vs. 5%) & Προεκλαμψίας (4-10% vs 1-3%)** στις δότριες νεφρικού μοσχεύματος
- Ανάλογη επίπτωση καισαρικής τομής, πρόωρου τοκετού, ↓ βάρους γέννησης

Συμβουλευτική σε λήπτρια νεφρικού μοσχεύματος που επιθυμεί κύηση

- Σύσταση για αντισυλληπτικές μεθόδους 1-2 έτη μετά τη μεταμόσχευση
- **Αυστηρός προγραμματισμός** της κύησης >1 έτος – 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση
- **Απαραίτητη η αλλαγή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος 3-6 μήνες πριν** τη προσπάθεια σύλληψης
- Ενημέρωση της ασθενούς για τα ↓ ποσοστά κυήσεων και τον ↑ κίνδυνο προεκλαμψίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

Συμπεράσματα

- Οι κυήσεις γυναικών υπό εξωνεφρική κάθαρση-μεταμόσχευση νεφρού είναι **κυήσεις υψηλού κινδύνου**
- **Η ενταντική ΑΙΜΚ** σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ζωσών γεννήσεων
- Απαιτείται συνεργασία ενδιαφερόμενου ζευγαριού – νεφρολόγου – γυναικολόγου
- **Απαιτείται ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ** κύησης
Προσεκτική ενημέρωση της ασθενούς για τους κινδύνους μη
προγραμματισμένης εγκυμοσύνης
- **Σύσταση για τεκνοποίηση στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ**
ή μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

