

NYRESYGDOMME OG GRAVIDITET

Sandbjerg 2011

Arbejdsgruppens medlemmer: Frank H Pedersen¹ (tovholder ♦), Betina Ristorp Andersen², Tine Dalsgaard Clausen³, Anne Dorthe Feldthusen⁴, Dorthe Furstrand³ Kristine Juul Hare⁵, Merete Hein¹, Jeanette Lauritzen¹, Jacob Alexander Lykke³, Lars Henning Pedersen¹, Peter Toft⁶, Berit Woetmann Pedersen³, Marie Bender Rugaard⁷, Allan Ryhammer⁸, Henrik Thomsen⁶.

¹ Skejby

² Hillerød

³ Rigshospitalet

⁴ Næstved

⁵ Hvidovre

⁶ Herlev

⁷ Roskilde

⁸ Urologisk afd., AUH Skejby

♦ fp@dadlnet.dk

Godkendt ved Sandbjergmødet Januar 2011

NYRESYGDOMME OG GRAVIDITET	1
KLINISKE REKOMMANDATIONER	2
PRÆGRAVID NYRESYGDOM.....	2
<i>Præ-konceptionelt</i>	2
<i>Behandling og kontrol i graviditeten:</i>	3
<i>Postpartum :</i>	4
NYOPSTÅEDE TILSTANDE I GRAVIDITETEN	4
<i>Nyopstået nyreinsufficiens eller nefrotisk syndrom</i>	4
<i>Hydronefrose:</i>	4
<i>Nyresten:</i>	4
<i>Mikroskopisk hæmaturi</i>	4
<i>Recidiverende cystitis i graviditeten:</i>	5
UNDERSØGELSER	5
GUIDELINES	6
<i>Fysiologi:</i>	6
MEDICINSKE NYRESYGDOMME, (CHRONIC KIDNEY DISEASES, CKD).....	6
DIALYSE PATIENTER.....	8
NYRETRANSPLANTERED PATIENTER	9
REFLUX NEFROPATI.....	13
<i>Graviditet</i>	13
<i>Prægraviditet</i>	14
<i>S-creatinin:</i>	14
<i>Tidl. reflux operation:</i>	14
<i>Tidl. rekonstruktion:</i>	14
INFEKTIONER.....	15
<i>Mikrobiologi hos nyreraske gravide</i>	15
<i>Mikrobiologi og antibiotika:</i>	15
<i>Asymptomatisk bakteriuri</i>	16
<i>Nedre UVI</i>	17
<i>Øvre UVI</i>	17

URINVEJSSTEN OG GRAVIDITET	18
HÆMATURI	20
RADIOLOGISKE UNDERSØGELSER	22
<i>Ultralyd</i>	22
<i>MR-skanning</i>	22
<i>CT</i>	22
<i>Intravenøs urografi</i>	22
<i>Antegrad og retrograd pyelografi</i>	23
<i>Kirurgisk påførte læsioner af urinvejene:</i>	23
<i>Renografi</i>	23
<i>Røntgen af thorax</i>	23
<i>Strålerisici</i>	23
APPENDIX.....	29
<i>Forslag til Plan for kontrol af gravide transplanterede kvinder:</i>	29

KLINISKE REKOMMANDATIONER

Guideline omhandler behandling og kontrol af gravide med prægravid nyresygdom og med nyre- og urinvejs sygdomme opstået i graviditeten samt radiologiske undersøgelser af gravide. (Rekommendationsgrader i parentes [1]).

PRÆGRAVID NYRESYGDOM

Præ-konceptionelt

Overordnet

S-creatinin er sammen med forekomsten af hypertension de vigtigste prädiktorer for det obstetriske udfald ved eksisterende nyresygdom. (B)

Alle med prægravid nyresygdom bør før en eventuel graviditet vurderes ved følgende parametre mhp. planlægning af graviditetskontrol og prognose: creatinin, S-carbamid, S-urat, Hb, S-jern, transferin, s-albumin og døgnurin målinger. (D)

Nyreinsufficiens

Nyreinsufficiens graderes ved s-creatinin niveauet: <125, 125-180, ≥180. (B)

Afhængig af graden af nyreinsufficiens kan kvinden være disponeret til præeklampsia, væksthæmning, preterm fødsel, polyhydramnios og dødsfødsel; yderligere tab af nyrefunktion og udvikling af anæmi, der kan restere post partum og evt. være blivende. (B)

Hypertension

Antihypertensiva bør præ-konceptionelt skiftes til traditionelle obstetriske stoffer: methyldopa, labetalol, nifedipin. (A)

Dialyse

Kvinder i dialyse har svært nedsat fekunditet og høj risiko for præeklampsi, IUGR og preterm fødsel. Prognosen for børnenes overlevelse synes imidlertid forbedret de seneste år og nærmer sig udkommet for kvinder med svær nyreinsufficiens. Gennemførelse af et evt. svangerskab må derfor vurderes individuelt med afvejning af risikofaktorer. Generelt skal man overveje at fraråde graviditet (D)

Nyretransplanterede

Hos kvinder med normal transplantats funktion har graviditet generelt ingen bivirkninger på transplantatets funktion eller indvirkning på dens "overlevelse". (B) Graviditet kan betragtes som sikker 2 år efter transplantation hos kvinder med god nyrefunktion, uden proteinuri, hypertension, igangværende afstødelsesproces og med normal ultralydsundersøgelse af allograften. (B) Graviditet efter transplantation er høj-risiko og skal monitoreres tæt af både obstetriker og nyrekirurg. (D) Maternelle risici er infektion, proteinuri, anæmi, hypertension og akut afstødelse, mens risici for foster er præmaturitet og lav fødselsvægt. (B)

Nyredonorer:

Der er få studier, men de tyder på at nyredonorer har øget risiko for hypertension, Preeklampsi og GDM (D)

Medfødte misdannelser:

Incidensen af komplikationer ved graviditet efter rekonstruktioner i urogenital området er lav og størstedelen har en ukompliceret graviditet og vaginal fødsel. Elektivt sectio forbeholdes de som har fået foretaget rekonstruktion af urethra. (D)

Graviditet kan som regel gennemføres ukompliceret hos patienter med reflux nefropati, normalt BT og bevaret nyrefunktion. Derimod findes dårligere føtal prognose og øget risiko for accelereret forløb af maternel nyresygdom med s-Creatinin > 220 µmol/l.

Det anbefales at kvinder med reflux nefropati har gennemført graviditet mens s-Creatinin er < 220 µmol/l. (B)

Behandling og kontrol i graviditeten:

Svangre kontrol kan ved mild nyresygdom foretages af lokal obstetriker samt nefrolog. (D)

Ved moderat til svær nyresygdom bør svangre kontrol foregå i specielle tværfaglige teams (nefrolog, obstetriker, reumatolog, endokrinolog mv.). (D) Der anbefales tæt kontrol medicinsk såvel som obstetrisk, specielt i sidste halvdel af graviditeten. (D)

UL

Pga. risikoen for IUGR bør gravide med nyresygdom skannes, jf. IUGR guideline.

Dialyse

Indtræffer en graviditet hos en patient i dialyse behandling anbefales 20 timers dialyse om ugen. (D)

Nyretransplanterede

Hos nyretransplanterede anbefales vaginal fødsel. (D) Der ses komplikationer som kan føre til akut sectio i op til 50 % af tilfældene. (D) Fødsel bør ske på afdelinger med ekspertise indenfor området med nyretransplanterede kvinder. (D)

Gravide og nyretransplanterede kvinder er i øget risiko for infektion, især bakteriel UVI og akut pyelonefritis i transplantatet. Urin dyrkning skal udføres en gang om måneden og alle asymptomatiske infektioner skal behandles. Årvågenhed omkring virale infektioner anbefales.

Idet præeklampsi udvikles hos op til 30 % af gravide nyretransplanterede kvinder, især dem med kronisk/prægestationel hypertension, skal blodtryk, nyrefunktion, proteinuri og vægt monitoreres

hver 2-4 uge med tættere kontroller i 3. trimester. ACE-hæmmere og angiotensin-II receptor antagonist er absolut kontraindiceret under graviditet. (B)

Immunsuppressiv behandling baseret på ciclosporin eller tacrolimus med eller uden steroid og azathioprin kan fortsætte under graviditet. (D) Andre stoffer som mycophenolatmofetil og sirolimus anbefales ikke. (D)

S-urat kan ikke bruges som markør for preeklampsi hos nyretransplanterede (D)

Postpartum :

Nyretransplanterede

Akut afstødelse af transplantat kan i sjældne tilfælde optræde post partum, hvorfor nyrefunktion, proteinuri, blodtryk, væskebalance og S-ciclosporin/ S-tacrolimus anbefales monitoreret 3 måneder post partum. (C)

NYOPSTÅEDE TILSTANDE I GRAVIDITETEN

Nyopstået nyreinsufficiens eller nefrotisk syndrom

Nyrebiopsi kan overvejes ved uerkendt nyresygdom i graviditet med akut forværring af nyrefunktion eller tilstedeværelse af nefrotisk syndrom. Komplikationsfrekvensen ved nyrebiopsi er lig ikke-gravide ved GA 28 og derunder. Nogle komplikationer, som perirenalt hæmatom, kan dog have seriøse konsekvenser for mor og barn, hvorfor nyrebiopsi kun bør udføres hvis resultatet vil have en markant indflydelse på behandlingen. (D)

En nyrebiopsi forudsætter et kontrolleret blodtryk, steril urin, 2 anatomisk normale nyrer samt en normal koagulationsstatus. (D)

Hydronefrose:

Indikation for aflastning med JJ-kateter eller nefrostomikateter:

Manglende effekt af konservativ behandling. Dette må bero på individuel vurdering, men en tommelfingerregel er analgetikaresistente smerter med behov for opioider i mere end 2 døgn. (D) Der er dog absolut indikation for aflastning ved infektiøs hydronefrose, urosepsis, påvirket nyrefunktion samt totalt obstrueret afløb. (D)

Nyresten:

Gravide har ikke øget risiko for urinvejssten og der er ingen forskelle i type af sten, sammenlignet med ikke-gravide. (D) (Aflastning som ved hydronefrose).

Mikroskopisk hæmaturi

Diagnosen stilles ved urinstix, +1 for blod (sv.t. 5-10 erythrocytter/ μ l). (C)

Førstevalg i udredning af mikroskopisk hæmaturi er urindyrkning for at udelukke infektion.

Ved persisterende mikroskopisk hæmaturi suppleres med døgnurin til proteinbestemmelse og mikroskopi af udstryg. (C)

Ved asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi anbefaler man minimal intervention og undersøgelse under graviditeten, men follow-up ved tilfælde af persisterende hæmaturi post partum (C). Patienter med mikroskopisk hæmaturi og kendte risikofaktorer eller ledsagesymptomer samt gravide med makroskopisk hæmaturi bør dog henvises til urologisk udredning. (C)

Asymptomatisk bakteriuri

Alle gravide bør screenes for asymptomatisk bakteriuri i løbet af første trimester. (C) Antibiotisk behandling vælges ud fra resistenssvar under hensyntagen til graviditeten. (C) Risikoen for pyelonefritis og lav fødselsvægt (men ikke preterm fødsel) er forøget hos kvinder med ubehandlet asymptomatisk bakteriuri, og risikoen reduceres ved behandling. (A)

Nedre urinvejsinfektion

Empirisk behandling af nedre UVI er pivmecillinam 400 mg x 3 i 7 døgn. Alternativt og ved penicillinallergi: Nitrofurantoin 50 mg x 3 i 7 døgn.

Når dyrknings- og resistenssvar foreligger, bør førstevalg være et beta-lactam, dvs. pivmecillinam eller pivampicillin. Ved penicillinallergi nitrofurantoin eller sulfamethizol (sulfamethizol dog ikke i 3. trimester).

Recidiverende cystitis i graviditeten:

Gravide med mere end 3 urinvejsinfektion er i løbet af graviditeten skal tilbydes profylakse. (C)

Profylaktisk behandling kan være:

Nitrofurantoin 50 mg som engangsdosis postcoitalt
eller

Nitrofurantoin 50 mg dgl indtil uge 37.

Øvre urinvejsinfektion

Behandlingen af pyelonefritis bør initielt foregå under indlæggelse. (D)

Empirisk behandling af øvre UVI hos gravide:

Cefuroxim 1,5 g x 3 i.v. + evt. Gentamycin 4 mg/kg x 1 i.v.*

* Gentamycin kan ved længere tids brug være ototoxisk og nefrotoxisk, hvorfor S-Gentamycin bør monitoreres ved behandling udover 3 dage

Ved klinisk bedring, kan man overveje at overgå til peroral behandling ud fra de samme principper som til nedre urinvejsinfektion. Behandlingen kan fortsættes i 10-14 dage, alt efter klinisk bedring. Der anbefales kontrol urin D+R 1 uge efter behandling. (D)

UNDERSØGELSER

Ultralyd-skanning er den primære billeddiagnostiske undersøgelse og kan den ikke give adækvat svar bør MR-skanning være den næste i rækken. Diagnostiske metoder der anvender røntgenstråling eller radioaktivitet bør om muligt undgås hos gravide, hvis fostret ikke kan afskærms for røntgenstrålingen.

GUIDELINES

Fysiologi:

Under den normale graviditet vil der ske flere ændringer af nyrefunktionen og kredsløbet. Disse vil ændre sig over tid; flere lærebøger og reviews har beskrevet dette [2].

Allerede i GA 6 uger vil der være en general vasodilation, der medfører øget et cardiac output (reduceret afterload), samt en øget sympatisk aktivitet, der stimulerer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Specielt i de efferente og afferente nyrearterioler vil der være en stor vasodilatation, der medfører øget renal plasma flow (RPF). Således vil RPF være ca. 80% øget i 2. trimester; i 3. trimester falder RPF dog lidt til en 50% øgning muligvis pga. et øget intra-abdominalt tryk på karrene af uterus. Den glomerulære filtrationsrate (GFR) stiger med ca. 25% i GA 6 uger til ca. 50% i GA 12 uger. I gennem graviditeten øges længde af nyren ca 1 cm og nyrevolumen op til 30%. Calyces, renale pelvis og ureteres dilateres ligeledes.

MEDICINSKE NYRESYGDOMME, (CHRONIC KIDNEY DISEASES, CKD)

Moderat til svær CKD hos kvinder i den fødedygtige alder findes hos ca. 0,4-0,7% [3, 4].

Prævalens af kronisk nyresygdom hos gravide er ca 0,03%-0,2% [5]; af disse tal er ca. 0,1% moderat til svær CKD [6]. Nyreinsufficiensen synes således at være prædikator for fertiliteten.

Graden af nyreinsufficiens samt tilstedeværelse af hypertension synes at være de stærkeste prognostiske faktorer for graviditetsudfaldet samt risikoen for progression af nyresygdommen. Der forefindes dog ikke tilstrækkeligt med data til at man med sikkerhed kan udtale sig herom.

Det er således graden af nyreinsufficiens og ikke grundsygdommen der er prognostiske for udfaldet, dog med undtagelse af diabetisk nefropati samt lupus nefritis.

Nyreinsufficiens gradueres i 3 kategorier på baggrund af s-creatinin [3, 7]. I nogle artikler benyttes 5 kategorier, som dog reduceres til 3 ifm. håndteringen og prognose [3].

Mild insufficiens < 125 µmol/l

Moderat insufficiens 125 - 180 µmol/l

Svær insufficiens > 180 µmol/l

Hertil kommer kategorien ”dialyse krævende”, der ligger i forlængelse af overstående graduering, samt kategorien ”transplanteret”, der prognostisk afskiller sig fra ovenstående graduering.

De ovenfor nævnte cut-offs er i nogle artikler henholdsvis 120 og 220 µmol/l.

Obstetrisk udfald

De obstetriske udfald er bedst korreleret til den prægravide s-creatinin:

Graduering	IUGR	Præterm fødsel	Levende født	Perinatal mortalitet	Pre-eclamps	Hypertension, de novo eller forværring	Proteinuri, de novo eller forværring	Anæmi
Mild	24%	20-30%	95%	1-9%	11-22%	23%	50%	-
Moderat	35-40%	36-61%	92%	5-7%	40-42%	30-56%	29%	73%
Svær	43-63%	73-86%	-	10-36%	60-86%	-	-	100%
Dialyse	> 90%	> 90%	-	50-75%	75%			

Taget fra Vidaeff et al.[7] samt Williams and Davison.[3] Det ser dog ud til at prognosen er forbedret væsentlig i de senere år, hvorfor ovenstående tal især for mild nyreinsufficiens er pessimistiske.

Pato-fysiologi.

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. Dette ses ved at gravide med CDK+hypertension er i øget risiko for forværring af deres nyresygdom og således også i risiko for IUGR samt præterm fødsel. Tilstedeværelse af forhøjet systolisk blodtryk hos gravide med CDK kan være prædikator for forværring af deres hypertension forøge deres risiko for præeklamsi. Således har 50 % af normotensive gravide med CDK risiko for præeklamsi mod 80 % risiko hvis der også er hypertension [8, 9].

Syge nyrer kan have sværere ved at tilpasse sig graviditeten og booste de renale hormoner hvilket kan føre til anæmi, reduceret udvidelse af plasma volumen samt vitamin D-mangel.

Nefrologisk udfald

Risikoen for progression af nyresygdom synes at være afhængig af graden af insufficiens før graviditeten.

Graduering før graviditet	Tab af nyrefunktion i graviditeten	Blivende post partum	Forværring til endstage renal disease (ESRD)
Mild	2-16%	0%	0%
Moderat	40%	20%	2%
Svær	70%	50%	35%

Taget fra Williams and Davison.[3]

Graviditet hos nyresyge kan risikere at forværre nyrefunktionen. Årsagerne er ikke endeligt klarlagt, men kan skyldes forværring af allerede tilstedeværende endothelial dysfunktion, ændringer i immunfunktionen, øget inflammation, platelet aggregation, formation af fibrin thrombi og mikrovasculær koagulation [5].

Diabetisk nefropati

Gravide med kendt insulinkrævende diabetes følges på specielle centre i Danmark; der er udfærdiget en guideline til denne patient-gruppe. [Tryk her!](#)

Ca. 5% af insulinafhængige gravide diabetikere har diabetisk nefropati. Der går i gennemsnit 16 år fra diagnosen insulin afhængig diabetes til udvikling af diabetisk nefropati [10].

Kvinder med proteinuri <1,0g/24t har mindre risiko for præterm fødsel samt præeklamsi.

Mikroalbuminuri, dvs. proteinuri <0,3g/24t, giver i sig selv 62% risiko for præterm fødsel samt 42% risiko for præeklamsi.

Diabetisk nefropati giver 91% risiko for præterm fødsel og 64% risiko for præeklamsi.

Dog er den perinatale overlevelse over 95%. Og hos de fleste kvinder med diabetisk nefropati ser graviditet ikke ud til at accelerere deres sygdom på langt sigt. Dette adskiller diabetisk nefropati væsentligt fra de "almindelige" nyresygdomme [10].

Forhøjet S-creatinin er associeret til præterm fødsel, IUGR og neonatal hypoglykæmi uafhængigt af proteinuri [10].

Lupus

Der diskuteres hvorvidt graviditet giver øget risiko for exacerbation af lupus.

Sygdommen anbefales i ro i min. 6 mdr. forud for forsøg på graviditet.

Der ses tab af foster hos 25-50% af kvinder, der undfanger mens deres sygdom er aktiv (creatinin >106 µmol/l) [5].

Der er risiko for neonatal lupus syndrom (hjerter-blok, midlertidige hudlæsioner).

Lupus øger også risikoen for at have forøgede titre af antiphospholipid antibodies (fosterdød på 50-75%) - hypertensive sygdomme samt tromboemboliske events.

Ved øget titer af antiphospholipid antibodies anbefales aspirin.

Ved tidligere tromboemboliske events eller tidligere tab af foster anbefales aspirin og LMWH.

DIALYSE PATIENTER

Prægravid rådgivning:

Kvinder kan blive gravide som hæmodialysepatienter, men graviditet er forbundet med væsentlig øget risiko, herunder for polyhydramnios, preterm fødsel og føtal død [11].

Fremskridt indenfor dialyse behandling har givet øget livskvalitet for patienterne med kronisk nyresvigt. Der er set en stigning i antallet af graviditeter, men graviditeter opnået hos dialyse patienter er fortsat sjældent forekommende. De opnåede graviditeter er spredt ud over et utal af dialyse behandlingssteder, og deres behandlingsform - daglig dialyse - vanskeliggør centralisering af dialyse behandling og dermed initiere specialist behandling samt udføre prospektive studier af forskellige behandlingsregimer.

Antallet af levendefødte børn født af mødre i hæmodialyse behandling er dog overordnet væsentlig forbedret fra 23% i 1980 [12] til næsten 90% i visse studier [13, 14]. I et belgisk studie var graviditetsraten 0.3/100 kvinder i den fertile alder i dialyse behandling. Ud af kvinderne i dialyse behandling førte 60% af graviditeterne til et levendefødt barn [15]. Et stort studie i USA undersøgte 1000 dialyse afsnit og fandt at 2.2% af kvinderne i den fertile alder blev gravide i forbindelse med hæmodialyse behandling [13]. Graviditeter, hvor dialyse behandling først blev opstartet under graviditeten havde bedste udfald: blandt disse fik 73.6% levendefødt barn mod 40.2% hos gravide der var i dialyse behandling, da de blev gravide.

Indtrådt graviditet:

Mindre observationelle studier fra USA, Belgien og Saudi Arabien tyder på, at man bør intensivere dialyse behandlingen mhp. at bedre de føtale udfald. Data er dog begrænsede og der mangler målinger af residual nyrefunktion og dialyse effektivitet [16].

Behandlingsvarigheden er en vigtig parameter [17]. Mindre retrospektive amerikanske studier tyder på, at man bør tilstræbe 4 timers dialyse 6 dage om ugen, mhp. at opnå 20 timers dialyse om ugen [18]. I et studie inkluderende kvinder der blev gravide efter påbegyndt dialyse fandt man at dialysevarighed over 20 timer om ugen var associeret med bedre fødselsudfald sammenlignet med dialysevarighed under 20 timer ugentligt [18].

Forandring i hæmodialyse behandling for den gravide er en primært en væsentlig forøgelse i dialyse dosis. Der er fundet en association mellem maternel S-carbamid og fostrets gestationsalder eller fødselsvægt [19]. Der findes ikke tilstrækkelig information til at identificere et clearance mål eller

tilstrækkelig mål for Kt/V dialyse effektivitet for den gravide. Samlet er indgår der kun et meget begrænset antal patienter i de publicerede undersøgelser [11].

Det største enkelte studie har undersøgt 52 graviditeter over en 20 årig periode fra 1988 til 2008., Studiet analyserede maternelle og føtale udfald i forhold til forskellige parametre, herunder præeklamsi, om graviditeten indtraf før eller efter dialyse behandling, hæmodialyse dosering, polyhydramnios, anæmi og prædialyse S-carbamid niveau. I studiet var graviditetsudfald for gravide i hæmodialyse ofte relativt god. Præeklamsi var en stærk prædikator for dårligt outcome (fosterdød og preterm fødsel), polyhydramnios en hyppig komplikation, og man fandt en øget risiko for preterm fødsel [11].

NYRETRANSPLANTEREDE PATIENTER

Patienter med kronisk nyreinsufficiens er ofte infertile. Tab af libido, ovarie dysfunktion, anovulatoriske blødninger, amenorré og højt prolaktin niveau bidrager alle til denne infertilitet, men efter vellykket nyretransplantation genvindes normal menstruations cyklus og derved fertiliteten hurtigt igen (< 6 mdr.). Det er dog fortsat en højrisiko graviditet for både mor og barn med øget risiko for hypertension, anæmi, forværring i nyrefunktion, præeklamsi, infektion (UVI), præterm fødsel, PPRM, IUGR og intrauterin fosterdød samt overhyppighed af kejsersnit. Kongenitte anomalier synes derimod ikke at være højere end blandt baggrundsbefolkningen til trods for den immunsuppressive behandling. Hos langt de fleste har graviditet ingen effekt på transplantat funktionen.

Erfaringer indenfor posttransplantations graviditet er opnået gennem løbende studier og register data. I forsøg på at estimere antallet af graviditeter hos transplanterede kvinder tabulerede Davidson and Baylis (ref) alle graviditeter på verdensplan frem til år 2001. Man fandt frem til 14.000 graviditeter ved gennemgang af case-, center- og register studier. Der eksisterer flere graviditets registre og de tre største er United States National Transplantation Registry (NTRP) – opstartet i 1991 med frivillig indrapportering fra transplantationscentre samt selv-rapportering fra patienterne [20], United Kingdom Registry [21] og European Dialysis and Transplant Association Registry (EDTA) – som indsamler data om udkomme fra de europæiske lande [22]. Derudover er der lavet talrige retrospektive og case-control studier fra flere forskellige lande som dog alle baseres på forholdsvis små populationer.

Fertilitet og optimal planlægning af graviditet

Mange kvinder med kronisk nyresygdom oplever præmatur menopause i gennemsnit 4½ år tidligere end baggrundsbefolkningen [23]. Dette er vigtigt at have in mente når planlægning af graviditet efter transplantation skal optimeres.

Ved gennemgang af litteraturen har der været enighed om at det mest optimale tidspunkt for graviditet efter nyretransplantation er 2 år [24, 25]. Der er flere årsager til dette, bl.a. er kvinden kommet sig efter operationen og eventuelle sequelae, transplantat funktionen vil have stabiliseret sig og den immunsuppressive behandling vil være på vedligeholdelse dosis.

I et studie fra 2000 var et langt interval mellem transplantation og konception en signifikant predikator for et godt udkomme [26]. Frekvensen af præmaturitet er også større når graviditet er opnået < 2 år efter transplantation [26, 27].

Generelt lyder rekommandation fra ”American Society og Transplantation Consensus Opinion”, at så længe transplantat funktionen er optimal, defineret som creatinin <133 mikmol/l (<1,5 mg/dl), med <500 mg/24 t protein udskillelse, normalt BT (eller minimal medicinering med kun ét-stofs-

beh.), normal UL af allograft/transplantatet (ingen pelvicalyceal distension), ingen brug af føtotoxisk medicin og immunsuppressiv behandling i vedligeholdesdosis (prednison 15 mg/dag; azathioprin 2 mg/kg/dag eller mindre; ciclosporin 5 mg/kg/dag eller mindre) [28] er det sikkert at blive gravid [29]. En optimal kontrol af comorbide tilstande som hypertension og diabetes skal optimeres før konception.

Maternel risiko ved graviditet

Generelt er der høj risiko for materielle komplikationer ved en graviditet som nyretransplanteret – en ekstensiv rapport fra 1994 af Davison vurderer risikoen til 49 % under graviditeten og 12 % risiko for langtids sequelae [24]. Hypertension i graviditet enten som kronisk prægravid hypertension eller som hypertension opstået under graviditet udgør nok den hyppigste. Data fra register studier anslår prævalensen af hypertension hos gravide nyretransplanterede som meget høj – op til 73 % i data fra NTPR [21] dog mindre i andre studier 27-50 % [30, 31]. Blodtrykket hos den gravide nyretransplanterede skal behandles ned på et normotensivt niveau omkring 130/80 [29, 32]. Ved mild hypertension er behandling med methyldopa anbefalet af flere konsensus studier, fordi det er veltolereret og ikke influerer på den uteroplacentale eller føtale hæmodynamik. Andre acceptable antihypertensiva inkluderer labetalol og nifedipin, mens ACE-hæmmere og angiotensin II receptor antagonist skal undgås [33, 34].

Nyretransplanterede kvinder med kronisk/prægestational hypertension er i øget risiko for at udvikle præeklamsi med en incidens på 15-25 % sammenlignet med 5 % hos de normotensive gravide [33]. Incidensen af præeklamsi hos nyretransplanterede er 32 % i NTPR register data [20], omtrent samme incidens (30 %) er fundet i et nyere retrospektivt Japansk studie fra 2007 med 52 patienter [35]. Et nyere Australsk/New Zealandsk registerstudie (data fra the Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) inkluderende 577 graviditeter viste en incidens på 27 % for præeklamsi [36]. Præeklamsi diagnosen er meget svær at stille især hos transplanterede kvinder med prægestational hypertension eller med kronisk afstødelse i 3.trimester som præsenterer sig som forringelse af nyrefunktionen og proteinuri. Hos nyretransplanterede kvinder kan S-urat ikke anvendes som indikator for præeklamsi, da hyperurikæmi forårsaget af ciclosporin eller tacrolimus er tilstede under hele graviditeten.

Mange studier har brugt S-creatinin som indeks for transplantatets funktion før og efter graviditet og det har vist sig at mild nyresygdom (creatinin < 115 mikmol/l (< 1,3 mg/dl)) ikke risikerer forværring af nyrefunktionen, mens patienter med moderat (creatinin ml. 115-169 mikmol/l (1,3-1,9 mg/dl)) til svær nyresygdom (creatinin > 169 mikmol/l (1,9 mg/dl)) ofte oplever faldende nyrefunktion som kan ende med irreversibel afstødelse af transplantatet [29].

Under graviditet stiger blodvolumen og derved er der en teoretisk mulighed for et fald i serumniveau af den immunsuppressive behandling. Det er derfor vigtigt at holde dette niveau under nøje overvågning i forhold til at varetage transplantat funktionen.

Nyretransplantatet (allograften) undergår samme anatomiske forandringer som en normal nyre under en graviditet med stigning i GFR på 30-50-70 % over det prægravid niveau (dvs. fald i S-Cr) og senere et fald på 15-20 % (dvs. stigning S-Cr) tæt ved termin (16,26), derfor er afsløringen af en eventuel afstødelse af transplantatet yderst vanskelig ved blot at monitorerer S-creatinin, da S-creatinin stadig kan være < 125 mikmol/l ved et 50 % funktionstab. En mistanke om afstødelse (fald i nyrefunktion, feber, oligouri, forstørrelse eller ømhed af nyre) bør føre til en nyrebiopsi [32] og en verificeret afstødningsproces bør behandles med høj dosis steroid [27, 32].

Generelt er der god "overlevelse"/funktion af nyretransplantatet efter en graviditet [21, 22, 37]. Afstødelsesfrekvensen er af Davison et al. i 2005 ved gennemgang af 7510 graviditeter efter nyretransplantation fundet til 15 % [25]. Det er omtrent samme tal Toma et al. får i deres retrospektive undersøgelse fra 1999 af 194 gravide nyretransplanterede kvinder med forringelse af transplantat funktionen hos 20 % efter fødslen, resulterende i reel afstødning hos de 10 % [38]. Således reduceres nyrefunktionen med ca. 15-20 % efter en graviditet og man anbefaler derfor at antallet af graviditeter hos transplanterede begrænses til én eller to af frygten for vedvarende nedsat nyrefunktion.

I et retrospektivt koreansk case-kontrol studie fra 2008 undersøgte man 475 kvinder som havde fået en nyretransplantation – de 48 blevet gravide – afstødelsesfrekvensen var ens hos gravide – ikke-gravide, nemlig henholdsvis 19 % og 21 %, en statistisk non-signifikant forskel [39].

To faktorer synes at have afgørende effekt på langtidsprognosen for maternel nyrefunktion og graviditetsudkomme nemlig S-creatinin niveauet og tidsrummet fra transplantation til konception [21, 22, 27]. I tal fra *United Kingdom Transplant Pregnancy Registry* er afstødelse af transplantat desuden hyppigere forekommende hos kvinder, der før og under graviditet udvikler behandlingskrævende hypertension [21]. 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) [40]. Samme resultat gen fandt Kim et al. i et case-kontrol studie i 2008 [39].

Screening for UVI med dertil følgende aggressiv behandling samt undersøgelse for opportunistiske infektioner er essentiel [32], da transplanterede i behandling med immunsuppressiv medicin er i øget risiko. Flere studier har sågar behandlet profylaktisk for UVI undervejs i graviditeten [35]. Hyppigheden af UVI er 12-42 % har, hvilket kan være associeret med præterm fødsel [31, 35, 41]. Davison et al. anbefaler urindyrkning en gang om måneden og ved asymptomatisk bakteriuri behandling i 14 dage og herefter profylaktisk beh. i resten af graviditeten [30]. Tilstedeværelsen af hydronefrose ved konception øger risikoen for UVI og lithiasis [27].

Anæmi er ligeledes en ganske hyppig maternel risiko faktor op til 60 %. Flere studier beskriver brug af erythropoietin (rhEPO) ved en persisterende lav Hb < 10 mg/dl og normal S-ferritin [35].

Hyppigheden af gestationel diabetes er op til 14 % hos gravide nyretransplanterede som er i behandling med kortikosteroider [37], men også immunsuppressive stoffer er associeret med glukose intolerance.

Hvad angår fødselsmåde skader en vaginal fødsel ikke nyretransplantatet selvom det ligger i det lille bækken og trods beliggenheden er det sjældent at det skaber dystoci. Vaginal fødsel er at foretrække for derved at reservere kejsersnit til obstetriske komplikationer [20, 25, 32]. Der er dog alligevel en overhyppighed i kejsersnit ved nyretransplanterede på mellem. 27-50 % [31, 35, 41, 42]. Enkelt mindre retrospektivt studie med 13 graviditeter fandt op til 80 % sectiofrekvens [43]. Profylaktisk antibiotika ved fødslen eller 1 time før sectio (ampicillin 1,5 g iv) er nævnt under flere studier [35, 41] sidstnævnte sågar hver 12. time i 5 dage.

Danovitch et al. anbefaler at øge steroid dosis (til 100 mg hydrocortison under fødslen) for at imødekomme det stress-respons en fødsel udløser og for at undgå akut afstødelse post-partum. Tæt kontrol af den transplanterede kvinde 3 mdr. post partum er vigtig, da tilfælde med akut nyresvigt pga. hæmolytisk-uræmisk syndrom er set.

Risiko for foster

Der er ligeledes øget risiko for foster, herunder øget risiko for præterm fødsel 30-66 % [30, 31, 35] som kan skyldes påvirket nyrefunktion, UVI/pyelonefrit, graviditetsbetinget hypertension mm. samt IUGR på op til 20-40 % [30, 31, 35, 38, 41] betinget af maternel hypertension (og dermed vaskulær effekt på placenta) og dårlige/påvirkede nyrefunktion.

Transplanterede patienter kan blive smittet med cytomegalovirus (CMV) på tidspunktet for transplantation eller kan få infektionen reaktiveret sekundært til immunsystemets undertrykkelse. Aktiv CMV-infektion under graviditet er associeret med medfødte misdannelser og intrauterin død.

Immunsupprimerende terapi efter nyretransplantation er en nødvendighed for at undgå afstødelse af transplantat og skal fortsættes under graviditet. Cortikosteroider, ciclosporin, tacrolimus og azathioprin er ikke fundet associeret med medfødte misdannelser (se bl.a. [31]), men der foreligger dog meget begrænsede data på bl.a. tacrolimus. Ciclosporin er blevet forbundet med IUGR [44], mens azathioprin kan give anledning til neonatal leukopeni og trombocytopeni med mindre moderens leucocytantal holdes over 10.000 celler/mm³ [45].

Mycophenolatmofetil (MMF) og sirolimus potentielt teratogene [31, 41, 46]. Kvinder i behandling med MMF eller sirolimus, som ønsker at blive gravide, skal skiftes over på anden immunsupprimerende terapi minimum 6 uger før antikonceptionen stoppes. I nye data fra NTPR hvor gravide har taget MMF under graviditet er der fundet en overhyppighed af microtia (øre deformiteter) samt spontane aborter [46, 47].

Et nyt Canadisk studie fra 2010 har undersøgt langtidseffekten på børn af nyretransplanterede mødre, som under graviditet blev behandlet med ciclosporin, uden påviselig forskel i den kognitive udvikling på eksponerede og ikke-eksponerede børn. Studiet fandt dog en højere forekomst af præterm fødsel, hvilket i selv er en prædikator for lavere kognitiv performance [48].

Generelt har det ikke været anbefalet at amme på immunsuppressiv behandling, da der for flere af stofferne (ciclosporin og tacrolimus) ses samme niveau i mælken som i plasma [43]. De potentielle langtidseffekter er ikke undersøgt og der er beskrevet terapeutisk niveau af ciclosporin hos et diende barn [49].

Obstetrisk kontrol

OGGT bør overvejes hvert trimester for at udelukke gestationel eller steroidudløst diabetes [32]. Hyppige vægtskanninger anbefales p.gr risiko for væksthæmning [32]. Der er risiko for præterm fødsel, men gennemsnitlige gestationsalder ved forløsning er beskrevet til ca 34 uger [32]. Omkring 50 % af børnene er beskrevet som værende SGA [50]. På grund af risikoen for præterm fødsel har lungemodnende behandling mellem uge 28 og uge 34 været anbefalet i to studier [32].

Risiko for Donor

Marginalt forhøjet blodtryk og mindsket nyrefunktion er objektive fund hos nyredonorer. Man kan derfor få betænkeligheder omkring hvorledes en graviditet kan påvirke kvindelige nyredonorerers risici.

I et stort retrospektivt registerstudie fra Norge af Reisæter et al. [51] fandtes ingen forskel i kronisk hypertension, gestationsalder, fødselsvægt eller spædbarns dødelighed, men derimod fandt man en signifikant højere incidens af præeklampsi i post-donations graviditeterne (5,7 % vs. 2,6 %).

Ifølge et amerikansk studie (spørgeskemaundersøgelse) fra 2009 af Ibrahim et al. [52] var der en overhyppighed af præterm fødsler hos donor-gravide og der var ligeledes øget risiko for udvikling af gestationel diabetes post-donation (2,7 % vs. 0,7 %, $P=0,0001$), gestationel hypertension (5,7 % vs. 0,6 %, $P<0,0001$), præeklampsi (5,5 % vs. 0,8 %, $P<0,0001$) og proteinuri (4,3 % vs. 1,1 %, $P<0,0001$). Disse to studier ser umiddelbart ud til, at en gravid kvinde som tidligere har doneret sin ene nyre er at betragte som høj-risiko graviditet. Det kræver dog flere undersøgelser for endeligt at kunne beskrive dette emne.

REFLUX NEFROPATI

Graviditet kan som regel gennemføres ukompliceret hos patienter med reflux nefropati, normalt BT og bevaret nyrefunktion. Derimod findes dårligere føtal prognose og øget risiko for accelereret forløb af maternel nyresygdom med s-Creatinin $> 220 \mu\text{mol/l}$.

Det anbefales at kvinder med reflux nefropati har gennemført graviditet mens s-Creatinin er $< 220 \mu\text{mol/l}$ [53].

I et 10 årigt langt studie af 20 kvinder med reflux nefropati og p-Creatinin i intervallet 0,2-0,4 mmol/l gennemførte 6 kvinder en graviditet. For alle 6 kvinder medførte graviditeten en hastig progression af nyrefunktionsnedsættelsen, og 4 af de 6 kvinder havde end-stage nyresvigt inden 2 år post partum trods hyppig BT-kontrol.

Af de 14 kvinder som ikke gennemførte graviditet, havde 4 perioder med ukontrolleret hypertension pga. non-compliance eller manglende opfølgning og dermed accelereret fald af nyrefunktion. De 10 kvinder som fulgte kontrolprogrammet havde langsomt faldende funktion og ingen fik end-stage nyresvigt tidligere end 7 år efter studiets begyndelse.

Forfatterne konkluderer at kvinder med reflux nefropati og p-Creatinin $> 200 \mu\text{mol/l}$ bør advares om øget risiko for nyresvigt ved graviditet [54].

Graviditet.

Akut pyelonephritis opstår i op til 1-2% af alle graviditeter. Risikofaktorerne er asymptomatisk bakteriuri, cystitis, nyresten samt misdannelser i urinvejene. Da UVI er associeret med præterm fødsel og nedsat fostertilvækst bør man hos kvinder med kendt risikofaktor overveje profylaktisk antibiotisk behandling [54, 55]

Vesico-ureteral reflux kan medføre reflux nefropati med ardannelse i parenchymet, nedsat GFR, recidiverende urinvejsinfektioner, proteinuri og hypertension.

Øvre UVIER forekommer hyppigere hos kvinder med anamnestisk pyelonephritis og de som har persisterende vesiko-ureteral reflux. Derfor bør alle kvinder med reflux nefropati screenes for asymptomatisk bakteriuri hver 4-6 uge gennem graviditeten (evt. foretages ureter-reimplantation før graviditet for at reducere såvel maternel som føtal morbiditet).

Desuden forekommer præeklampsi langt hyppigere hos kvinder med s-Creatinin $> 110 \mu\text{mol/l}$ (57%) end $< 110 \mu\text{mol/l}$ (6,4%) [56, 57].

Mange kvinder med reflux nefropati eller ureteropelvin obstruktion har i barndommen fået foretaget urologiske operationer som rekonstruktion eller nefrektomi. Ved graviditet har disse kvinder har en øget risiko for UVI og øvre urinvejsobstruktion som kræver aflastning med nefrostomi eller JJ-kateter. Gennem graviditeten bør der være en tæt kontrol af nyrefunktion, midtstråleurin, BT og ved flanksmerter eller påvirket nyrefunktion ultralydsscanning af nyrer. Ved recidiverende UVI bør lavdosis profylaktisk antibiotika startes. Antibiotika vælges efter seneste dyrknings- og resistenssvar. Derved forebygges yderligere UVI og beskyttes nyrefunktionen [56, 57].

Nyere studie af 20 kvinder som alle er behandlet med rekonstruktion af kongenit misdannelse af nedre urinvejene viser at graviditet ikke har nogen postpartum effekt på nyrefunktion eller rekonstruktionen. Der findes markant øget komplikationsrate og øget frekvens af sectio, dog er det sikkert for såvel mor som barn at gennemføre en graviditet. Det kræver dog samarbejde på tværs af specialer for optimalt outcome [58].

Prægraviditet

S-creatinin:

Ved s-creatinin < 200 µmol/l og normalt BT kan graviditet oftest gennemføres ukompliceret. Ved s-creatinin > 200 µmol/l bør patienten informeres om risiko for accelereret progression af nefropati.

Tidl. reflux operation:

Graviditet kan gennemføres med øget risiko for UVI samt obstruktion medførende aflastning (JJ-kateter eller nefrostomi)

Tidl. rekonstruktion:

Graviditet kan gennemføres som oftest ukompliceret.

1.-3. Trimester:

Kontrol hver 4-6 uge med nyrefunktion, midtstråleurin og BT.
Ved mistanke om påvirket funktion UL-scanning af nyrer og urinveje og evt aflastning.
Ved recidiverende UVI profylaktisk antibiotisk behandling.
Obs: Øget risiko for præeklamsi ved s-creatinin > 110 µmol/l.

Forløsningsmetode:

Ved tidl. operation med rekonstruktion af urethra anbefales elektivt sectio ellers vaginal fødsel. Dog er der øget frekvens af sectio.

Opfølgning post partum:

Ved reflux nefropati: Kontrol af BT og s-creatinin.

INFEKTIONER

Mikrobiologi hos nyreraskede gravide

Infektion i urinvejene opdeles i *asymptomatisk bakteriuri*, som dækker fund af bakterier tilfældigt eller ved screening, *nedre urinvejsinfektion*, som dækker cystitis og uretritis samt *øvre urinvejsinfektion*, som dækker pyelonefritis og cystopyelitis.

Bakteriologi og virulens, samt indgangsporten for infektion er ens hos gravide og ikke gravide kvinder [59].

E. coli er det hyppigste fund i urindyrkninger, efterfulgt af andre gram-negative stave fra tarmen (*Klebsiella*, *Proteus* o.lign) samt *Enterococcus faecalis*, *Streptokokker* og *Staphylococcus saprophyticus* [60]. Generelt er de fleste gram-negative stave og streptokokker følsomme for Pivmecillinam [61]. *Enterokokker* er altid resistente overfor Pivmecillinam og bør behandles med Ampicillin eller Nitrofurantoin.

Mht. fund af grp B-streptokokker i urinen henvises til: *Sandbjerg guideline "GBS screening"* fra 2004.

Mikrobiologi og antibiotika:

Pivmecillinam: Sikkert i brug af gravide [62, 63]. Dækker bredt med meget lille resistens. Dækker dog ikke *Enterococcus faecalis* [61].

Pivampicillin: Sikkert i brug af gravide. Ikke førstevalg, da der ses ca 40 % resistens hos *E. Coli*, men relevant førstevalg når der er tale om *Enterokokker* [61].

Nitrofurantoin: Sikkert i brug af gravide. Opkoncentreres i urinen, men er ikke sufficient ved ascenderende infektioner, da denne effekt ikke når nyrerne [64]. Meget lidt resistens hos bakterier involveret i UVI. Lille risiko for kemisk pneumoni samt muligvis problematik i forbindelse med glycolose-6-fosfat dehydrogenase mangel, hvor der kan ses hæmolytisk anæmi [64]. Disse problematikker er dog ikke graviditetsrelaterede [61]. Der er i et nyligt stort case-kontrol studie set en øget forekomst af enkelte fødselsdefekter ved brug af nitrofurantoin, men det står hidtil alene [65].

Sulfamethizol: Bør undgås i slutningen af graviditeten, da det er toksisk for nyfødte pga. risiko for akut hæmolytisk anæmi [64, 66]. Der er desuden set øget risiko for enkelte fødselsdefekter, senest i et stort case-kontrol studie i USA [65]. Bør derfor bruges med forsigtighed i 1. trimester og præconceptionelt. Der ses stigende resistens gennem de senere år mod en række af de bakterier der findes i urinen, f.eks. 40 % resistens mod *E. Coli* [67]. Resistens mod Sulfamethizol har krydsresistens mod flere antibiotika, herunder 79,6 % for Ampicillin og 47,6 % for Trimethoprim [68].

Trimethoprim: Anbefales ikke til gravide.

Cefalexin: 1. generations cefalosporin. Sikkert i brug af gravide. Opkoncentreres i urinen. Optages dog dårligt ved peroral brug og er derfor ikke anbefalet standartbehandling [69]. Ikke virksomt overfor enterokokker.

Cefuroxim: 2. generations cefalosporin. Godt tolereret og der ses kun lidt resistens. Dækker de

hyppigst fundne uropatogener på nær Enterokokker og er effektivt til i.v. behandling af urinvejsfokus. Cefuroxim virker hurtigere end mecillinam, og er derfor det bedste stof til iv behandling.

Gentamycin: Optages stort set ikke fra blodbanen og er derfor effektivt til at klare blodbanen ved sepsis. Der er meget lille resistensudvikling overfor Gentamycin [67, 70].

Brug af antibiotika til gravide i forskellige trimestre:

Antibiotika gruppe	Trimester			Laktation
	I	II	III	
Pivmecillinam	++	++	++	++
Ampicillin	++	++	++	++
Cefuroxim	++	++	++	++
Ciprofloxacin	-	-	-	-
Gentamicin	+	+	+	+
Nitrofurantoin	+	++	+	+
Sulfamethizol	+	++	-	-
Trimetoprim	-	-	-	-

++ *Velegnet*
 + *Kan benyttes*
 - *Bør ikke benyttes*

Asymptomatisk bakteriuri

Baggrund: Gravide forventes at have samme frekvens af asymptomatisk bakteriuri som ikke-gravide kvinder [71], men med en betydelig øget risiko for ascenderende infektion heraf, pga de fysiologiske forandringer der sker under graviditeten [64]. Ifølge sundhedsstyrelsens vejledning i svangreomsorg, er prævalensen af asymptomatisk bakteriuri 5-10 %, og ubehandlet vil 20-30 % af disse udvikle pyelonefrit. Derimod vil kvinder, der har en negativ bakteriescreening, kun udvikle pyelonefrit hos 1 % [71].

Asymptomatisk bakteriuri og pyelonefrit er set associeret til præterm veer, præterm fødsel og lav fødselsvægt hos børnene [72, 73]. Et Cochrane review af Smaill et al fandt i 2007 at behandling af asymptomatisk bakteriuri resulterede i en reduktion af pyelonefrit samt lav fødselsvægt hos børnene, men der kunne ikke vises en forskel i præterm veer [74]. Litteraturen er imidlertid inkonsistent [75-77].

Urindyrkning med resistensbestemmelse er set som golden standard indenfor bakteriuribestemmelse [78]. Flere cost-benefit analyser har vist at det pga. forebyggelse af tilfælde med pyelonefritis er rentabelt at screene for og behandle asymptomatisk bakteriuri [79]. Dette er tilfældet uanset om man screener med D+R eller urinstix [79]. Det er dog usikkert hvor mange man overser ved brug af urinstix. I en undersøgelse af asymptomatiske gravide, fandt Eigbefoh et al, at specificiteten var høj. Var leukocytter til stede, var positiv prædiktiv værdi på 98%. Derimod var negativ prædiktiv værdi på 89,8%, med en falsk negativ rate på 43,2%, bakteriuri-tilfælde, der i så fald overses ved screening med stix [71].

Det er almindeligt internationalt accepteret at benytte $\geq 10^5$ CFU (Colony Forming Units)/ml som grænsen for signifikant asymptomatisk bakteriuri [64, 80].

Nedre UVI

Cystitis og urethritis defineres som overfladisk infektion i blærens og uretras slimhinde. Forekomsten af cystitis estimeres så lavt som 1-2 % af alle gravide kvinder [73], men er et velkendt fænomen i graviditeter.

I graviditeten påvirkes den glatte muskulatur af progesteron, således at muskulaturen afslappes. Dette medfører let uretral dilatation og derfor øget risiko for ascenderende infektion gennem urinrøret. Samme mekanisme giver øget risiko for ascenderende infektion fra blære til nyrepelvis og derfor øget hyppighed for pyelonephritis hos gravide kvinder i forhold til ikke-gravide [74]. Hydronephrose og hydroureter i graviditeten kan ses allerede i 8 graviditetsuge [64] og senere i graviditeten kompromitteres afløbet pga. kompression af uterus. Blæren displaceres opad og fremad og komprimeres, hvorfor risikoen for residualurin og infektion øges [81].

Behandling af recidiverende cystitis

Recidiverende cystitis ses hos 10-20% af alle kvinder men hyppigheden hos gravide er ikke opgjort. Profylaktisk behandling kan forebygge 95% af disse infektioner, men infektionen recidiverer hos 50% når behandlingen stoppes [82].

Pfau et al undersøgte 33 kvinder med tidligere recidiverende UVI. Disse kvinder gennemførte tilsammen 39 graviditeter. Alle fik postcoital behandling med nitrofurantoin 50 mg eller cefuroxim 250 mg, hvilket signifikant reducerede incidensen af UVI [83].

Øvre UVI

Pyelonefrit og cystopyelit, involverer ofte nyreparenkymet og er en alvorlig infektion i graviditeten, specielt med hensyn til risikoen for urosepsis. Patogenesen er primært ascenderende infektion med egne tarmbakterier – sjældent er genesen hæmatogen spredning til nyrepelvis.

Forekomst:

Akut pyelonefritis ses hos 0,3-2% af gravide [73, 75, 76] hyppigere i 2. og 3. trimester pga. kompression/obstruktion af urinvejene samt blandt nullipara og unge gravide [76, 84]. E. Coli er den hyppigste bakterie (70%) [76].

Ved ubehandlet asymptomatisk bakteriuri er risikoen for pyelonefrit ca. 25% [85], og forekomsten synes faldende efter indførsel af screening for asymptomatisk bakteriuri [75, 76].

Disponerende/risiko faktorer:

- Diabetes, asymptomatisk bakteriuri, tidligere UVI/pyelonefrit, hydronephrose og hydroureter, sten, medfødte misdannelser, infrekvent vandladning, seglcelle anæmi

Symptomer/fund:

Almen symptomer, kvalme, opkastninger, feber, kulderystelser, flanksmerter, bankeømhed svt nyreløge, evt cystitis symptomer (kun ca. 1/3 har det), leukocytose, høj CRP, leucocyturi, proteinuri, hæmaturi, pos. nitrit.. Føtal tackycardi som følge af feber.

Ved sepsis ses bakteræmi, hypotension og evt. påvirkning af multiple organer (lunger, hjerte, nyrer, leve, kredsløb). I forbindelse med maternal hypothermi udløst af gram-neg sepsis kan ses forbigående føtal bradycardi, som muligvis er induceret af cardiotoxiske endotoxiner [86].

Diagnostik/udredning:

Symptomer, stix på midtstråleurin, urin D+R, S-creatinin, hgb. Ved mistanke om sepsis desuden: levertal, saturationsmåling, bloddyrkning

Ved et enkeltstående tilfælde af pyelonefrit med godt behandlingsrespons er billeddiagnostik ikke indiceret

Behandling:

I et RCT fra 1998 inkluderende 179 gravide < 24 ugers GA sammenlignede man 3 forskellige behandlingsregimer for pyelonefritis : 1) IV Ampicillin 2g x 6+ IV genta 1,75mg/kg x3 efter loading dosis på 2mg/kg, 2) IV Cefalocin 1g x3, 3) IM ceftriaxon 1gx1 i 2 døgn efterfulgt af 500mg x4 PO. Man fandt ingen forskel mht. følgende outcome i de 3 grupper :indlæggelses tid, tid til afebril, tid til klinisk bedring, gestationsalder, fødselsvægt, sepsis eller recidiv af infektion [87]. I et prospektivt studie sammenlignede man behandlingsrespons og komplikationsrate i 2 grupper gravide med pyelonefritis – hhv +/- ampicillinresistente bakterier. Der blev fundet identisk outcome i de 2 grupper uanset at begge modtog samme behandling med ampicillin+genta [88]. Sædvanligvis ses behandlingsrespons indenfor 48-72 timer ellers må overvejes: resistens problematik, urolithiasis, perinefritisk abces, obstruktion [73]. Der anbefales, pga. stor risiko for komplikationer, som udgangspunkt antibiotisk behandling under indlæggelse – og de fleste referencer anbefaler intravenøs behandling til den gravide er afebril og i klinisk bedring [73, 76, 81].

Sepsis behandles og monitoreres i henhold til lokale retningslinier mht. væske, inotropica, steroid og evt. overflytning til intensivt afsnit.

Efter den initiale behandling anbefales fra flere sider – profylaktisk behandling med nitrofurantoin 100mg daglig resten af graviditeten, for at forebygge recidiv [73, 76] alternativt hyppig urin dyrkning [73].

Komplikationer:

- recidiv af pyelonefritis trods behandling – 3-25% [73, 76, 87]
- sepsis – 17% [76]
- septisk shock – 1% [73].

Tilstanden er alvorlig og kan accelerere indenfor få timer [89]

- Påvirket nyrefunktion – 2- 21% [73]
- Anæmi – 23% [76], muligvis som følge af endotoxin induceret hæmolyse.
- ARDS – 7% [76]

Metaanalyser har vist at behandling af asymptomatisk bakteriuri nedsætter risikoen for pyelonefritis og lav fødselsvægt [90] - en ældre metaanalyse viste desuden nedsat risiko for preterm fødsel [72]. Risikoen for preterm fødsel ved ubehandlet pyelonefritis er ca. 30% [Whaley 1967]. Mht. risikoen for føtale komplikationer i graviditeter kompliceret af pyelonefritis, som er behandlet, har ældre studier fra før man anbefalede screening for asymptomatisk bakteriuri vist øget risiko for såvel preterm fødsel som lav fødselsvægt [73]. Denne forøgede risiko genfindes ikke i nyere studier [75, 76, 91], hvilket kan være udtryk for såvel bedre diagnostik som behandling.

Opfølgning:

Pga. den store risiko for recidiv (3-23%) anbefales enten profylaktisk behandling med nitrofurantoin jf. ovenfor eller hyppige urindyrkninger

Generelt anbefales urologisk udredning ved ≥ 2 tilfælde af pyelonefritis, men om muligt først efter fødslen. Da kan overvejes UL, CT urografi, sten-CTog evt cystoskopi.

URINVEJSSTEN OG GRAVIDITET

Urinvejssten hos gravide er en sjælden tilstand, rapporteres hos 0.25 – 0.5% af alle graviditeter. Gravide har ikke øget risiko for urinvejssten og der er ingen forskelle i type af sten, sammenlignet med ikke-gravide [92].

Sten forekommer lige hyppigt i højre og venstre side, uretersten dobbelt så hyppigt som nyresten. Forekommer hyppigst i 2. og 3. trimester [93, 94].

Symptomer

Flankesmerter, oftest koliksmarter, persisterende bakteriuri. 90% af patienterne har hæmaturi. Komplikationer til ubehandlet urinvejssten kan være alvorlige, såsom preterm fødsel [95].

Indikation for kirurgisk intervention

Manglende effekt af konservativ behandling. Dette må bero på individuel vurdering, men en tommelfingerregel er analgetikaresistente smerter med behov for opioider i mere end 2 døgn) infektøs hydronefrose, sepsis

totalt obstrueret afløb

påvirket nyrefunktion

analgetikaresistente smerter

Problemet er at gravide har flere gener fra JJ, som bør skiftes hver 6. uge (på grund af inkrustationer og aflukning)

Behandling af urinvejssten

Patienten bør behandles i samarbejde mellem gynækolog/obstetiker og urolog, med henblik på at tilrettelægge den optimale behandling for den enkelte.

Generelt gælder at de fleste (80%) af alle sten passerer spontant, men som hos ikke-gravide skal der i vurderingen af sandsynlighed for spontan afgang indregnes hvor stor(e) stenen(e) er, samt hvor de(n) er placeret. Jo mere distalt i ureter stenen er placeret på diagnosetidspunktet og jo mindre stenen er, jo større sandsynlighed for spontan afgang.

Drænage som ved hydronefrose se nedenfor.

Primær ureteroskopi sten fjernelse

Ureteres er fysiologisk dilaterede under graviditet og ureteroskopi kan udføres i lokal analgesi (hos compliant patient), spinal anæstesi eller generel anæstesi. Bør kun udføres af endourologisk specialist og under obstetrisk overvågning., som ved andre abdominal kirurgiske indgreb (overvej tractocile drop, celeston og CTG) Fordelen ved primær sten fjernelse er at patienten får løst sit problem og slipper for periode med kateterisering, og indgrebet kan foretages med meget lav komplikationsrate (perforation, sepsis). Indgrebet kan teknisk være vanskeligt i tredje trimester grundet stor uterus, og større stenmanipulation bør undgås tæt på termin [96].

ESWL og perkutan sten fjernelse

er kontraindiceret under graviditet af hensyn til risiko for preterm fødsel [96].

HYDRONEFROSE

Da diagnostik af obstruktiv hydronefrose er vanskelig hos den gravide vil behandling oftest ske på smerteindikation. Asymptomatiske gravide kan have hydronefrose på højre side i op til 60% og 30 % på venstre side.

Konservativ behandling

lejrning på modsatte side af symptomer, analgetika (NSAID på nær i sidste trimester, opioider) [97].

I særlige tilfælde kan epidural kateter som smertebehandling overvejes [98]. Dette kan for eksempel komme på tale i tilfælde hvor konservativ behandling ikke lykkes og kirurgisk behandling enten ikke er mulig eller patienten ikke ønsker dette.

Antibiotisk behandling skal institueres ved samtidig infektion
Indikation for aflastning med JJ-kateter eller nefrostomikateter
manglende effekt af konservativ behandling. Dette må bero på individuel vurdering, men en
tommefingerregel er analgetikaresistente smerter med behov for opioider i mere end 2 døgn)
absolut indikation: infektiøs hydronefrose, urosepsis , påvirket nyrefunktion, totalt obstrueret afløb

Drænage: JJ-kateter eller nefrostomi. Fordel ved JJ-kateter er at det er et lille indgreb, og det giver
umiddelbar aflastning. Ulemper er irritative blæregener, bakteriuri, inkrustationer (hvor mange %
for de forskellige gener?) som kræver skift hver 4. – 6. uge.

Nefrostomi: fordel: giver umiddelbar og prompte drænage. Giver mulighed for direkte monitorering
af urinoutput. Ulemper: gener fra nefrostomien, infektion, obstrueres af debris, derfor behov for
hyppige skift.

Generel anbefaling:

Før uge 22: nefrostomi

Efter uge22: JJ-kateter

Har patienten ledsagende pyonefrose, febril urinvejsinfektion eller urosepsis vælges nefrostomi
[99].

Skift af nefrostomikateter eller JJ-kateter bør foretages cirka hver 6. uge.

Videre forløb og kontrol

Hvis patienten igen får smerter må der undersøges for malfunktion af kateteret, placering eller
tilstopning).

Hvis der er anlagt nefrostomi kan denne afklemmes post partum, når det passer patienten. Tåles
afklemning et par timer kan kateteret seponeres. Tåles afklemning ikke, åbnes for kateteret igen og
der bestilles antegrad pyelografi med henblik på nedløb.

JJ-kateter kan fjernes et par uger post partum, når amningen er veletableret. Er patienten uafklaret
med hensyn til stenstatus skal der bestilles CT scanning af urinvejene uden kontrast.

Videre kontrol og behandling post partum må ske i samarbejde mellem urologisk og gynækologisk
obstetrisk afdeling.

Hvis der har været påvirket se-creatinin eller der er set nedsat parenkymbremme ved
ultralydsscanning foretages renografi cirka 3 måneder post partum

HÆMATURI

Ved mikroskopisk hæmaturi forstås enten mere end 2-3 erythrocytter per synsfelt ved fuld
forstørrelse eller 5-10 erythrocytter pr mikroliter (sv.t. +1 for blod på urinstix) [100].

Ved stix undersøgelse er det afgørende at urinen er frisk ladt og at teststrimlen aflæses korrekt
eventuelt standardiseret med maskinel aflæsning [101].

Ætiologien ved mikroskopisk hæmaturi varierer fra ubetydelige infektioner til cancersygdomme.
Årsagerne er de samme hos gravide som ikke gravide kvinder. Hyppigst ses infektion, efterfulgt af
nyresten, underliggende nyresygdom, medicin, traume, tumorer og obstruktion. Nogle årsager
forårsages af komplicerede graviditeter med præeklampsi og placenta percreta [102].

Prævalensen af idiopatisk hæmaturi i graviditet er 3-20 %.

I et prospektivt kohortestudie havde 132 (3 %) af 4307 gravide idiopatisk hæmaturi under graviditeten. Diagnosen idiopatisk hæmaturi blev stillet ved minimum +1 for blod på midtstråleurin, hvor anden årsag (urolithiasis, UVI indenfor 7 dage, aktiv fødsel og PE) var udelukket [103]. Et andet prospektivt case-kontrol studie viste at 178 (20 %) ud af 902 gravide havde hæmaturi på stix af midtstråleurin ved minimum +1 for blod og positivt fund ved besøg i 1.trimester og 3.trimester før uge 32, hvor UVI var udelukket ved urindyrkning [104].

Forbigående hæmaturi kan være forårsaget af hård sportsudøvelse, seksuel aktivitet og milde traumer.

En grundig anamnese indeholdende information om smerter, nedsat strålekraft, feber, urgency og flankesmerter kan give information om årsagen til hæmaturi. Hypertension og ødem i kombination med mikroskopisk hæmaturi kan være forårsaget af nephrotisk syndrom [102].

Risikofaktorer

I første trimester ses mikroskopisk hæmaturi oftest forårsaget af hyperemesis og septisk abort [102]. I tilfælde af placenta percreta hos gravide med placenta prævia, gravide med tidligere operation i uterus samt gravide med makroskopisk hæmaturi [105].

I 2 og 3 trimester er differentialdiagnoserne: trombotisk microangiopati, nekrose af nyrebarken, akut pyelonephritis, trombotisk trombopenisk purpura (TTP), hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), svær præeklampsi eller HELLP [102].

Opmærksomhed på traume forårsaget af hustruvold. Gravide kvinder har dobbelt så stor risiko for udsættelse for vold [106].

Behandling

Første valg i udredning af mikroskopisk hæmaturi er urindyrkning for at udelukke infektion.

Døgnurinundersøgelse med udskillelse af mere end 1 g/24 t indikerer parenchymal nyresygdom [107].

Tilstedeværelse af dysmorfe erythrocytter giver mistanke om glomerulær sygdom og skal medføre henvisning til nefrolog. Hypercalcuri og hyperuricosuri giver mistanke om nyresten. S-creatinin skal altid måles mhp nyreinsufficiens og urinen skal sendes til cytologi ved mistanke om cancer.

Malignitet er sjældent hos kvinder under 40 år, men er observeret hos gravide kvinder, specielt dem med kendte risikofaktorer (ex. rygning, irritative vandladningsgener, tidligere makroskopisk hæmaturi, tidligere urologisk sygdom) [108]. Patienter med mikroskopisk hæmaturi og ledsagesymptomer (trykken eller smerter bag symfyen eller irritative vandladningsgener (urge og dysuri) samt recidiverende cystitis) har omkring 10 % risiko for at have tumor i urinvejene og bør derfor henvises til urologisk udredning [109].

Opfølgning post partum

Hos de fleste gravide kvinder forsvinder mikroskopisk hæmaturi post partum. Et prospektivt case-kontrol studie viste at 178 (20 %) ud af 902 gravide havde hæmaturi på stix af midtstråleurin.

Heraf blev hæmaturi bekræftet mikroskopisk hos 40 og kun 15 havde persisterende hæmaturi ved follow-up 3 måneder post partum. Heraf havde enkelte mild glomerulonefrit, ingen tilfælde af malignitet. Man anbefaler derfor minimal intervention og undersøgelse under graviditeten, men follow-up ved tilfælde af persisterende hæmaturi post partum [104].

RADIOLOGISKE UNDERSØGELSER

Ultralyd

Der er ingen kendt skade ved ultralydskanning af gravid/foster.

Undersøgelsen er velegnet til vurdering af: hydronefrose, hydroureter, tumorer, fri væske, punktur.

Ultralydkontrast: Erfaring mangler.

MR-skanning

Der er ingen kendt skade, men anbefales ikke i 1 trimester (pgr manglende viden). Ved MR-skanning afsættes der varme i kroppen. Kan bruges til udredning af urinvejene (nyreparenchym, pelvis og ureter). Bruges også til foster diagnostik (misdannelser). Vandskanning (hydrografi) fremstiller ansamlinger af vand (urin, fostervæske, cerebrospinalvæske) hvidt på en sort baggrund uden anvendelse af kontraststof.

MR-kontrast: Erfaring mangler. Må kun bruges på vital indikation og da kun kontraststoffer med intermediær og lav risiko for Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF), uanset nyrefunktion. Man kan ofte nå langt uden anvendelse af kontrast. For så vidt angår amning kan man fortsætte som intet var sket hvis man har brugt intermediær eller lav risiko NSF stoffer, men moderen skal orienteres. Hvis stedet bruger højrisiko stoffer skal amningen stoppes i 24 timer.

CT

CT af urinveje ("tom-skanning") og CT-urografi er hovedundersøgelserne i dagens urologiske udredning. Sensitivitet og specificitet ligger i næsten alle arbejder over 95%. Hverken MR eller UL har så høj sensitivitet. Er der meget stærk mistanke om sten i urinvejene, bør CT-af urinveje overvejes; manglende hydronephrose ved ultralyd udelukker ikke sten sygdom.

CT af urinveje er blot en skanning oftest ved lav kilovolt for at påvise sten eller afkræfte sten. Der bruges hverken peroral and intravenøs kontrast. Jo lavere kilovolt jo mere grynedede er billederne, des dårligere fremstilles bløddele, men sten ses lige godt. Hvis situationen tillader det, bør man vente med undersøgelsen til efter fødslen.

CT-urografi indebærer langt større stråledosis idet man anvender to "runs" og kontraststof. Samme oplysninger bør man kunne få med MR. Indikationer i graviditet er alvorlige traumer og svær mistanke om kræft, hvor moderen kun kan ligge kortvarigt på ryggen og Ul ikke er sufficient. Traume CT-skanning er nok den vigtigste indikation. Moderens overlevelse på grund af traume er truet og hurtigt overblik over situationen er vigtig.

Jod-kontrast: Ingen kendt bivirkning; dog anbefales det at kontrollere thyreoidea parametre efter fødslen (sker automatisk i DK). Generelt er det opfattelsen at strålerne er mere farlige for fostret end jod kontrast. For så vidt angår amning er det kun minimale mængder der går over i mælken og kun en brøkdel går over tarmbarrieren. Derfor anbefales det at fortsætte amningen, da risikoen for at barnet stopper amning efter 24 timers pause med flaske anses som større end en reaktion på kontraststoffet .

Intravenøs urografi

Obsolet.

Antegrad og retrograd pyelografi

Undersøgelserne benyttes til vurdering af afløbshindring i urinvejene. Retrograd pyelografi hører ikke hjemme hos gravide og antegrad pyelografi bør om muligt udskydes til efter fødslen. Amning kan fortsætte uhindret.

Kirurgisk påførte læsioner af urinvejene:

- Ved mistanke om blære læsion: cystografi med begrænset gennemlysning.
- ved mistanke om ureterlæsion (enten ligering eller hul): UL (obs hydronefrose, obs ansamling), CT-urografi (obs hydronefrose samt lækage)

Renografi

Det bør altid og særlig ved graviditet overvejes, om metoder uden brug af ioniserende stråling kan anvendes.

En standard renografi med Tc-99m mærket MAG3 giver en effektiv dosis til kvinden på ca. 7 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$. Dosis til fostret kan anslås til (3 mdr: 6.6 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$; 6 mdr: 2.7 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$; 9 mdr: 2.6 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$). I praksis ved injektion af max 50 MBq holdes dosis til fostret under 1 mSv.

Amning er ikke kontraindiceret, men det anbefales at første udmalkning efter undersøgelsens afslutning kasseres.

Røntgen af thorax

Ved afskærmning af abdomen er uterus dosis ringe. Til gengæld giver røntgenundersøgelse af columna lumbalis en stor stråledosis. En røntgenundersøgelse af thorax giver i stråledosis hvad der svarer til den stråling som man får ved en transatlantisk flyvetur.

Strålerisici

Har en gravid kvinde været udsat for røntgenstråler, f.eks. på grund af manglende viden om graviditet har de aldrig fået så mange stråler at stråledosis overstiger grænsen for hvornår der anbefales abort.

REFERENCER

1. Sackett DL, S.S., Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. , *Evidence-based medicine; how to practise and teach EBM*. 2nd ed2000, Edinburgh: Churchill Livingstone.
2. Monga, M., *Chapter 7. Maternal cardiovascular, respiratory, and renal adaptation to pregnancy*, in *Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine*, R.K. Creasy, et al., Editors. 2009.
3. Williams, D. and J. Davison, *Chronic kidney disease in pregnancy*. *BMJ*, 2008. **336**(7637): p. 211-215.
4. Williams, D.J. and J.M. DAvison, *Chapter 44. Renal disorders*, in *Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine*, R.K. Creasy, et al., Editors. 2009.
5. Podymow, T., P. August, and A. Akbari, *Management of Renal Disease in Pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2010. **37**(2): p. 195-210.
6. Ramin, S., et al., *Chronic renal disease in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(6): p. 1531-1539.
7. Vidaeff, A.C., E.R. Yeomans, and S.M. Ramin, *Pregnancy in Women with Renal Disease. Part I: General Principles*. *Amer J Perinatol*, 2008. **25**(07): p. 385,397.
8. Vidaeff, A.C., E.R. Yeomans, and S.M. Ramin, *Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles*. *Am J Perinatol*, 2008. **25**(7): p. 385-97.
9. Vidaeff, A.C., E.R. Yeomans, and S.M. Ramin, *Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions*. *Am J Perinatol*, 2008. **25**(7): p. 399-405.
10. Landon, M.B., *Diabetic Nephropathy and Pregnancy*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2007. **50**(4): p. 998-1006.
11. Luders, C., et al., *Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(1): p. 77-85.
12. *Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1980. **87**(10): p. 839-45.
13. Okundaye, I., P. Abrinko, and S. Hou, *Registry of pregnancy in dialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **31**(5): p. 766-73.
14. Chou, C.Y., et al., *Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. **136**(2): p. 165-70.
15. Bagon, J.A., et al., *Pregnancy and dialysis*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **31**(5): p. 756-65.
16. Shemin, D., *Dialysis in pregnant women with chronic kidney disease*. *Semin Dial*, 2003. **16**(5): p. 379-83.
17. Barua, M., et al., *Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(2): p. 392-6.
18. Hou, S., *Daily dialysis in pregnancy*. *Hemodial Int*, 2004. **8**(2): p. 167-71.
19. Asamiya, 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): p. 1217-22.
20. Armenti, V.T., et al., *Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation*. *Clin Transpl*, 2005: p. 69-83.
21. Sibanda, N., et al., *Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry*. *Transplantation*, 2007. **83**(10): p. 1301-7.
22. Rizzoni, G., et al., *Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: report from the EDTA Registry*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. **7**(4): p. 279-87.

23. Holley, J.L., et al., *Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis*. Am J Kidney Dis, 1997. **29**(5): p. 685-90.
24. Davison, J.M., *Towards long-term graft survival in renal transplantation: pregnancy*. Nephrol Dial Transplant, 1995. **10 Suppl 1**: p. 85-9.
25. Davison, J.M. and D.J. Bailey, *Pregnancy following renal transplantation*. J Obstet Gynaecol Res, 2003. **29**(4): p. 227-33.
26. Bar, J., et al., *Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease*. Clin Nephrol, 2000. **53**(6): p. 437-44.
27. Hou, S., *Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(2): p. 235-52.
28. Ghandour, F.Z., T.C. Knauss, and D.E. Hricik, *Immunosuppressive drugs in pregnancy*. Adv Ren Replace Ther, 1998. **5**(1): p. 31-7.
29. McKay, D.B., et al., *Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*. Am J Transplant, 2005. **5**(7): p. 1592-9.
30. Davison, J.M. and J.E. Milne, *Pregnancy and renal transplantation*. Br J Urol, 1997. **80 Suppl 1**: p. 29-32.
31. Byrd, L., P. Donnai, and R. Gokal, *Outcome of pregnancy following renal transplantation*. J Obstet Gynaecol, 2000. **20**(1): p. 15-8.
32. del Mar Colon, M. and J.U. Hibbard, *Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients*. Adv Chronic Kidney Dis, 2007. **14**(2): p. 168-77.
33. Podymow, T. and P. August, *Hypertension in pregnancy*. Adv Chronic Kidney Dis, 2007. **14**(2): p. 178-90.
34. Umans, J.G., *Medications during pregnancy: antihypertensives and immunosuppressives*. Adv Chronic Kidney Dis, 2007. **14**(2): p. 191-8.
35. Oliveira, L.G., et al., *Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience*. Clin Transplant, 2007. **21**(3): p. 301-4.
36. Levidiotis, V., S. Chang, and S. McDonald, *Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(11): p. 2433-40.
37. Tan, P.K., et al., *Pregnancy after renal transplantation: experience in Singapore General Hospital*. Ann Acad Med Singapore, 2002. **31**(3): p. 285-9.
38. Toma, H., et al., *Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(6): p. 1511-6.
39. Kim, H.W., et al., *The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable*. Transplantation, 2008. **85**(10): p. 1412-9.
40. Armenti, V.T., et al., *Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation*. Clin Transpl, 2000: p. 123-34.
41. Ghanem, M.E., et al., *Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **121**(2): p. 178-81.
42. Yildirim, Y. and A. Uslu, *Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation*. Int J Gynaecol Obstet, 2005. **90**(3): p. 198-202.
43. Di Loreto, P., et al., *Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers--Vicenza-Udine experience*. Transplant Proc, 2010. **42**(4): p. 1158-61.
44. Pickrell, M.D., R. Sawers, and J. Michael, *Pregnancy after renal transplantation: severe intrauterine growth retardation during treatment with cyclosporin A*. Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6625): p. 825.

45. Davison, J.M., H. Dellagrammatikas, and J.M. Parkin, *Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. **92**(3): p. 233-9.
46. Armenti, V.T., et al., *Pregnancy after transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2008. **22**(4): p. 223-40.
47. Sifontis, N.M., et al., *Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus*. Transplantation, 2006. **82**(12): p. 1698-702.
48. Nulman, I., et al., *Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant*. Paediatr Drugs, 2010. **12**(2): p. 113-22.
49. Moretti, M.E., et al., *Cyclosporine excretion into breast milk*. Transplantation, 2003. **75**(12): p. 2144-6.
50. McKay, D.B. and M.A. Josephson, *Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child*. N Engl J Med, 2006. **354**(12): p. 1281-93.
51. Reisaeter, A.V., et al., *Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience*. Am J Transplant, 2009. **9**(4): p. 820-4.
52. Ibrahim, H.N., et al., *Pregnancy outcomes after kidney donation*. Am J Transplant, 2009. **9**(4): p. 825-34.
53. Jungers, P., et al., *Pregnancy in women with reflux nephropathy*. Kidney Int, 1996. **50**(2): p. 593-9.
54. Fiadjoe, P., K. Kannan, and A. Rane, *Maternal urological problems in pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **152**(1): p. 13-7.
55. Vordermark, J.S., G.E. Deshon, and R.E. Agee, *Management of pregnancy after major urinary reconstruction*. Obstet Gynecol, 1990. **75**(3 Pt 2): p. 564-7.
56. David, J.W., *Renal disease in pregnancy*. 2004. **14**(3): p. 166-174.
57. Williams, D., *Renal disease in pregnancy*. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2007. **17**(5): p. 147-153.
58. Greenwell, T.J., et al., *Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities*. BJU Int, 2003. **92**(7): p. 773-7.
59. Stenqvist, K., et al., *Virulence factors of Escherichia coli in urinary isolates from pregnant women*. J Infect Dis, 1987. **156**(6): p. 870-7.
60. Ronald, A., *The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 14S-19S.
61. Kern, M.B., et al., *Susceptibility of Danish Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance*. J Antimicrob Chemother, 2002. **50**(4): p. 513-6.
62. Guinto, V.T., et al., *Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD007855.
63. Nicolle, L.E., *Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46 Suppl 1**: p. 35-9; discussion 63-5.
64. Schnarr, J. and F. Smail, *Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy*. Eur J Clin Invest, 2008. **38 Suppl 2**: p. 50-7.
65. Crider, K.S., et al., *Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(11): p. 978-85.
66. Duff, P., *Antibiotic selection in obstetrics: making cost-effective choices*. Clin Obstet Gynecol, 2002. **45**(1): p. 59-72.

67. Jensen, V.F. and A.M. Hammerum, *DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. 2009.
68. Kerrn, M.B., et al., *Control of resistance to sulphonamides*. *Lancet*, 2001. **358**(9283): p. 761-2.
69. Sader, H.S., et al., *Comparative activities of cefepime and piperacillin/tazobactam tested against a global collection of Escherichia coli and Klebsiella spp. with an ESBL phenotype*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007. **57**(3): p. 341-4.
70. Højby, N. and P. Skinhøj, *Klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin*. 3 ed.
71. Eigbefoh, J.O., et al., *The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy*. *J Obstet Gynaecol*, 2008. **28**(5): p. 490-5.
72. Romero, R., et al., *Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight*. *Obstet Gynecol*, 1989. **73**(4): p. 576-82.
73. Gilstrap, L.C., 3rd and S.M. Ramin, *Urinary tract infections during pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001. **28**(3): p. 581-91.
74. Smaill, F. and J.C. Vazquez, *Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD000490.
75. Chen, Y.K., et al., *No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010. **89**(7): p. 882-8.
76. Hill, J.B., et al., *Acute pyelonephritis in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(1): p. 18-23.
77. Armenti, V.T., et al., *Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health*. *Drugs*, 2002. **62**(16): p. 2361-75.
78. McNair, R.D., et al., *Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. **182**(5): p. 1076-9.
79. Rouse, D.J., et al., *Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **86**(1): p. 119-23.
80. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. *Clin Infect Dis*, 2005. **40**(5): p. 643-54.
81. Thomas, A.A., et al., *Urologic emergencies in pregnancy*. *Urology*, 2010. **76**(2): p. 453-60.
82. Lindsay, E.N., *Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies*. *The American journal of medicine*, 2002. **113**(1): p. 35-44.
83. Pfau, A. and T.G. Sacks, *Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy*. *Clin Infect Dis*, 1992. **14**(4): p. 810-4.
84. Stray-Pedersen, B., M. Blakstad, and T. Bergan, *Bacteriuria in the puerperium. Risk factors, screening procedures, and treatment programs*. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **162**(3): p. 792-7.
85. Gilstrap, L.C., 3rd, F.G. Cunningham, and P.J. Whalley, *Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study*. *Obstet Gynecol*, 1981. **57**(4): p. 409-13.
86. Buhimschi, C. and C.P. Weiner, *Endotoxemia causing fetal bradycardia during urosepsis*. *Obstet Gynecol*, 2001. **97**(5 Pt 2): p. 818-20.
87. Wing, D.A., et al., *A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1998. **92**(2): p. 249-53.
88. Greer, L.G., et al., *Ampicillin resistance and outcome differences in acute antepartum pyelonephritis*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2008. **2008**: p. 891426.

89. Mabie, W.C., J.R. Barton, and B. Sibai, *Septic shock in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1997. **90**(4 Pt 1): p. 553-61.
90. Smaill, F., *Asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007. **21**(3): p. 439-50.
91. Fan, Y.D., et al., *Acute pyelonephritis in pregnancy*. *Am J Perinatol*, 1987. **4**(4): p. 324-6.
92. McAleer, S.J. and K.R. Loughlin, *Nephrolithiasis and pregnancy*. *Curr Opin Urol*, 2004. **14**(2): p. 123-7.
93. Biyani, C.S. and A.D. Joyce, *Urolithiasis in pregnancy. II: management*. *BJU Int*, 2002. **89**(8): p. 819-23.
94. Biyani, C.S. and A.D. Joyce, *Urolithiasis in pregnancy. I: pathophysiology, fetal considerations and diagnosis*. *BJU Int*, 2002. **89**(8): p. 811-8; quiz i-ii.
95. Stothers, L. and L.M. Lee, *Renal colic in pregnancy*. *J Urol*, 1992. **148**(5): p. 1383-7.
96. Lifshitz, D.A. and J.E. Lingeman, *Ureteroscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy*. *J Endourol*, 2002. **16**(1): p. 19-22.
97. Fainaru, O., et al., *The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy*. *BJOG*, 2002. **109**(12): p. 1385-7.
98. Scherer, R. and W. Holzgreve, *Influence of epidural analgesia on fetal and neonatal well-being*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995. **59 Suppl**: p. S17-29.
99. Joshi, H.B., et al., *Nephrostomy tube or 'JJ' ureteric stent in ureteric obstruction: assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis*. *Eur Urol*, 2001. **39**(6): p. 695-701.
100. Mariani, A.J., et al., *The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis*. *J Urol*, 1989. **141**(2): p. 350-5.
101. Flyger, H.L., et al., *[Usefulness of urine dipsticks in the diagnosis of microscopic hematuria]*. *Ugeskr Laeger*, 1996. **158**(47): p. 6759-62.
102. Sandhu, K.S., et al., *Gross and microscopic hematuria: guidelines for obstetricians and gynecologists*. *Obstet Gynecol Surv*, 2009. **64**(1): p. 39-49.
103. Stehman-Breen, C.O., et al., *Increased risk of preeclampsia among nulliparous pregnant women with idiopathic hematuria*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **187**(3): p. 703-8.
104. Brown, M.A., et al., *Microscopic hematuria in pregnancy: relevance to pregnancy outcome*. *Am J Kidney Dis*, 2005. **45**(4): p. 667-73.
105. Washecka, R. and A. Behling, *Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature*. *Hawaii Med J*, 2002. **61**(4): p. 66-9.
106. *American Medical Association Diagnostic and Treatment Guidelines on Domestic Violence*. *Arch Fam Med*, 1992. **1**(1): p. 39-47.
107. Tapp, D.C. and J.B. Copley, *Effect of red blood cell lysis on protein quantitation in hematuric states*. *Am J Nephrol*, 1988. **8**(3): p. 190-3.
108. Grossfeld, G.D., et al., *Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology*. *Urology*, 2001. **57**(4): p. 599-603.
109. Hedelin, H., H. Boman, and S. Holmang, *[When is it meaningful to investigate hematuria? Macroscopic hematuria--investigate always. Microscopic hematuria--symptoms and age decide]*. *Lakartidningen*, 2001. **98**(48): p. 5498-500, 5503.

APPENDIX

Forslag til Plan for kontrol af gravide transplanterede kvinder:

Præ-transplantation

Rubella vaccine (levende viral vaccine er kontraindiceret efter transplantation).

Præ-konception (hos kvinder som opfylder fastsatte kriterier før-graviditet)

Rh kompatibilitet hos patient og transplantat.

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

Normalt blodsukker.

Seponere ACE hæmmere eller angiotensin II receptor antagonist.

Seponere MMF og sirolimus.

Kontrol gennem graviditeten

Daglig

BT

Hver 14.dag/hver måned

Check hos nyremediciner og obstetriker.

Blodprøver inkl. terapeutisk niveau af den immunsuppressive beh.

S-Cr og CCr (creatinin clearance).

Elektrolytter og døgnurinopsamling (mhp. 24 t protein).

Urindyrkning.

Hver måned

Ultralydsscanning af transplantatet.

Hvert trimester

CMV og toxoplasmose IgM hos seronegative kvinder.

OGTT.

3. trimester

Herpes simplex IgM hos seronegative kvinder.

Ultralydsscanning m. tilvækst og flow mm. hver 14.dag.

Tæt monitorering af BT.