

ZWANGERSCHAP EN NIERFUNCTIEVERVANGENDE THERAPIE EEN EVIDENTIE? EEN RISICO?

auteur: **Miranda Van Hullebusch**

1 Inleiding.

Een Belgisch artikel omtrent dit onderwerp leidt haar studie als volgt in: "The outcome of pregnancy in patients with end-stage renal failure has long been considered to be extremely poor, and the literature concerning pregnancy while on dialysis rather scarce." (1).

Internationale medische publicaties lieten me toe een algemeen beeld te vormen van de huidige situatie.

De behandeling van een zwangere dialysepatiënt is een zware belasting voor de moeder, haar omgeving en de maatschappij. Vandaar het belang vooraf de mogelijke risico's en complicaties voor moeder en foetus te bespreken.

De prognose voor de foetus is de laatste decennia verbeterd, maar toch als we de vooruitzichten voor het kind op middenlange termijn bekijken, is er nog een hele weg af te leggen (5).

Daar we een veel betere prognose zien voor de foetus bij een getransplanteerde vrouw, zou deze situatie steeds de voorkeur moeten genieten.

Na transplantatie, vooral vanaf het 2^{de} jaar, als de immunosuppressieve medicatie lager gedoseerd is, houdt een zwangerschap minder risico's in.

Een zwangerschap bij een vrouw met niervervangende therapie verdient de opvolging van een gespecialiseerd multidisciplinair team. De nauwe samenwerking binnen dit team is een absolute must, alsook de opvolging van de pasgeborene door een hoog gespecialiseerde neonatale afdeling.

Dan pas zal een risicovolle zwangerschap bij een vrouw met niervervangende therapie het meest kans op slagen hebben.

2. Zwangerschap en hemodialyse.

Bij vrouwen met ESRD zien we door de verstoring van de gonadotropine productie en LH-productie een toestand van "relatieve" onvruchtbaarheid. (2)

De kans dat een vrouw die in hemodialyse is, zwanger wordt, is klein. Afhankelijk van de studie variëren de getallen tussen 0,5% en 7%.

Dit is niet alleen het gevolg van de fysische toestand van verminderde vruchtbaarheid. Ook psychische factoren als een minder gunstig zelfbeeld, minder interesse in seks en een verminderd libido zijn medeoorzaken.

Zwangerschap wordt vaak laattijdig vastgesteld (3). De verschillende redenen hiervoor zijn: onregelmatige cycli, urinetest vaak onmogelijk en de kans op zwangerschap is heel klein.

Bij een goed geregelde hematocriet en Epo-toediening kan plotse daling van hematocriet een indicatie zijn voor zwangerschap. Bij een verhoging van het aantal bloeddrukvalen alsook een hogere gewichtstoename die niet alleen kan verklaard worden door andere

eetgewoonten, moet men bij een vrouw op vruchtbare leeftijd aan een mogelijke zwangerschap denken. Zeker wanneer er geen contraceptiemiddelen gebruikt worden. In 1971 in Londen heeft voor de eerste maal een vrouw in hemodialyse een zwangerschap tot een goed einde gebracht.

In Japan was dit in 1977.

2.1 Een Japanse studie (4).

In een verslag van een Japanse studie zien we dat er al een hele weg is afgelegd.

De eerste nationale studie vond plaats in 1981, ze omvatte 78 zwangerschappen, 9% waren succesvol, 64% ondergingen een vrijwillige abortus en 27% een spontane abortus. Deze cijfers wijzen erop dat anticonceptiebegeleiding en gezinsplanning geen onderdeel vormde van de nefrologische en gynaecologische behandeling van vrouwen met niervervangende therapie. Hierop kom ik later terug.

Einde 1996 werd er in Japan een tweede studie uitgevoerd. Dialyse had gedurende de voorbije 15 jaar een enorme vooruitgang gekend, denken we maar aan bicarbonaaldialyse, high-fluxnieren, Epo, ...

De studie behandelt 172 zwangerschappen waarvan er 90 succesvol verliepen.

Fig.1. Outcome of pregnancy in women on renal replacement therapy in Japan.



Er werd geen verband vastgesteld tussen hoe lang men reeds in dialyse was en de overlevingskansen voor de foetus, er waren vrouwen bij die reeds 10 jaar in dialyse waren. Het dialyseregime echter had wel een grote invloed. Het langer en frequenter dialyseren gaf betere resultaten. De gemiddelde dialyseduur bedroeg 22 uren met een frequentie van 3 tot 5 maal per week. De serumwaarden waren bepalend voor het aantal dialyses, het ureum hield men beneden 21 mmol/L en het creatinine beneden 531 $\mu\text{mol/L}$. 70% van de vrouwen kreeg EPO toegediend.

De belangrijkste complicaties die we hier aantreffen waren: vroegtijdige contracties (85%), polyhydramnion (50%) en ernstige hypertensie (40%). De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg 32 weken en het geboortegewicht 1550 gram.

2.2 Een Italiaanse studie (5).

Een recente Italiaanse studie gaf echter een negatief beeld vooral wat betreft de prognose. De studie omvatte 5 zwangerschappen, één ervan startte dialyse na conceptie. Er werd gebruik gemaakt van bicarbonaaldialyse, high-fluxnieren en volume controlerende Ultrafiltratie. Drie patiënten kwamen 6 maal per week en de 2 andere 3 à 4 maal per week. De ureum- en creatininespiegel in het bloed was bepalend voor het

aantal dialyses per week. De patiënten werden SC met Epo behandeld. De getolereerde gewichtstoename bedroeg in het eerste trimester 0,5 à 1,2 kg, in het tweede en derde trimester mocht de vrouw 0,5 kg per week bijkomen. De vrouwen kregen extra ijzersupplementen en foliumzuur. Hun dieet was calorie- en proteïnerijk.

De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg 28,6 weken en het gemiddelde geboortegewicht 1430 gram.

Ondanks de nauwe samenwerking tussen nefroloog, verloskundige en pediater, was de prognose van de baby's niet gunstig. Er werd extra aandacht besteed aan de bloeddrukcontroles tussen de dialyses, monitoring van het hartje van de foetus na de dialyse en opvolging van de foetale groei door tweewekelijkse ultrasonografie.

Fig. 2 Anemia Characteristics and Its Management.

Patient No.	Hb [g/dL] Beginning	Hb [g/dL] End	Previous Blood Transfusion	Blood Transfusion During Pregnancy	Erythropoietin [UI/Kg/Week]
1	9.3	10.2	Yes	No	200
2	6.5	8.4	Yes	7 units	-
3	7.1	9.7	Yes	No	127-170
4	8.5	10.6	Yes	No	125
5	7.0	8.9	Yes	No	218

Eén baby werd dood geboren, 2 hadden een abgar score van 0 en diende beademd te worden, geen enkele baby was "klein voor zwangerschapsduur".

Als we naar de verdere evolutie kijken, zien we nog minder gunstige cijfers.

Fig. 3 Characteristics of Pregnancy.

Patient No.	Treathened Abortion	Preten Labor	Hydramnios [Week of Appearance]	Mode of Delivery	Reason for Delivery	Gestional Age [Week]	Pregnancy Outcome
1	No	Yes	Yes (26)	Cesarean	Abruptio Placentae	26	Surviving Infant
2	No	Yes	Yes (21)	Cesarean	Elective for Fetal Distress	32	Surviving Infant
3	No	No	Yes (15)	Cesarean	Fetal Distress	29	Surviving Infant
4	Yes	Yes	Yes (19)	VD*	PROM**	23	Stillbirth
5	No	Yes	Yes (24)	Cesarean	Elective for Fetal Distress	33	Surviving Infant

*VD: vaginal delivery, **PROM: premature rupture of membranes.

De studie besluit met de vaststelling dat maternale prognose goed is, doch wat de toekomst van de foetus betreft, zal er nog heel wat studiewerk verricht moeten worden. De grote uitdaging is om de zwangerschapsduur te verlengen en aldus de prematuur gerelateerde complicaties te reduceren.

De invloed van de uremische omgeving en de schommelingen van vocht- en elektrolytenbalans op de foetus is nog onduidelijk.

2.3 Een Amerikaanse studie (6).

Een artikel van dr. Hou geeft advies betreffende het dialyseregime. Dr. Hou is een begrip binnen deze problematiek en is al jaren bezig met de studie hieromtrent.

De kans dat een hemodialysepatiënt zwanger wordt, is ongeveer 0,5%, voor PD is dit nog kleiner namelijk 0,25%. 59% van de zwangerschappen die het tweede trimester halen, resulteren in een levend geboren kind. Waarvan 75% voor de 37 weken bevalt en 25% voor de 28 weken. Een dialyseregime van minstens 20 uren geeft 75% kans op gunstige afloop, 15 à 19 uren daarentegen slechts 33%. Dagelijkse hemodialyse (6 maal per week) wordt meer en meer de tendens, dit houdt toch enkele nadelen in.

2.3.1 Hypofosfatemie.

Om dit te voorkomen gebruikt men best fosforrijk dialysaat en stopt men fosfaatbinders.

2.3.2 Calcium.

Om verkalking van de weke delen tegen te gaan en toch voldoende calcium aan te krijgen voor de foetus zal een dialysaatbad van 2,5 mEq/L volstaan.

2.3.3 Hypokaliëmie.

Dit wordt voorkomen door dialysaat met 3 à 3,5 mEq/L.

2.3.4 Alkalose.

Bij een gewone zwangerschap stellen we een respiratoire alkalose vast die de nier gaat opvangen.

Bij zwangere patiënten in hemodialyse wordt de uremische acidose gecorrigeerd door de bicarbonaatdialyse van het dialysaat. Daar een zwangere in het begin van de zwangerschap nogal eens braakt zal de uremische acidose evolueren naar metabole alkalose, waardoor een laag bicarbonaatbad wenselijk is.

2.3.5 Natrium.

134 mEq/L is de meest wenselijke concentratie, doch deze zal aangepast worden aan de controles.

2.3.6 Voeding.

Onbeperkte eiwittoename is mogelijk door dagelijkse dialyse.

Door het dagelijks dialyseren gaan er ook meer wateroplosbare vitamines verloren, deze dienen gecompenseerd worden door een verhoogde dosering. Vooral foliumzuur is belangrijk voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel van de foetus.

2.3.7 Het "ideale gewicht".

Het inschatten van het ideale gewicht van een zwangere onder dialyse is niet evident.

De gemiddelde gewichtstoename tijdens een normale zwangerschap varieert tussen 11,5 en 16 kg, waarvan 1,6 kg in het eerste trimester gebeurt.

Tijdens de zwangerschap zien we een toename van het bloedvolume met 50%, door de vasodilatatie gaat dit niet gepaard met bloeddrukverhoging.

Hoe de situatie bij een zwangere dialysepatiënt is, weet men niet juist, men vermoedt dat dit niet gebeurt. De optimale gewichtstoename tijdens het eerste trimester bedraagt

0,9 tot 2,3 kg. Het tweede en derde trimester is een toename van 0,3 tot 0,5 kg per week toegestaan, afhankelijk van de BMI.

Door de dagelijkse dialyse moet de gewichtstoename tussen twee dialyses beperkt blijven. Volume gerelateerde hypertensie zou niet aanwezig mogen zijn. Er moet nauw toegezien worden op overvulling. Bij bloeddrukstijging moet pre-eclampsie geëvalueerd worden.

2.3.8 Anemie.

Bij een gewone zwangerschap merken we een toename van het aantal RBC en een nog grotere toename van het plasmavolume, waardoor er een verlaging van het hemoglobinegehalte met 1 à 2 gram normaal is.

Onverklaarbare verlaging van hematocrietwaarde, gecombineerd met bloeddrukvalen die vroeger minder frequent voorkwamen, zijn vaak een indicatie voor zwangerschap.

Het EPO gebruik moet meestal verdubbeld worden.

De ijzerbehoefte is meestal 1 mg/dag hoger dan normaal.

2.3.9 Verloskundige beschouwing.

De aanwezigheid van gespecialiseerd verloskundig en verpleegkundig personeel alsook de aanwezigheid van een gespecialiseerde premature-afdeling is onontbeerlijk. De optimale samenwerking van de verschillende disciplines is een "must".

Magnesium, gebruikt voor de behandeling van de premature-arbeid en pre-eclampsie, vereist een extreem nauwkeurige monitoring.

Prenatale monitoring is wenselijk, vanaf het moment de foetus levensvatbaar is. Sectio is enkel vereist bij de normale indicaties.

2.3.10 Pasgeborene.

Deze dient naar een gespecialiseerde premature-afdeling verwezen te worden. Ook bij een goed geboortegewicht dient er extra aandacht uit te gaan naar diurese, gewicht en bloedwaarden. Bij de lange-termijn follow-up zien we het frequent voorkomen van ontwikkelingsproblemen. Of deze het gevolg zijn van de prematuriteit dan wel van de intra-uteriene omgeving zijn niet duidelijk.

2.3.11 Besluit.

Zwangerschap is meestal onverwacht, daar de vruchtbaarheid bij deze groep vrouwen eerder laag is. Toch zou er meer aandacht moeten gaan naar conceptie- en contraceptiebegeleiding.

Indien een gedialyseerde zwanger wordt, dient deze begeleidt te worden door een hooggespecialiseerd multidisciplinair team, opdat prognose voor moeder en kind optimaal zouden zijn.

2.4 Medicatie.

Voorts wil ik nog even de aandacht vestigen op het medicatiegebruik tijdens de zwangerschap.

Een hoge bloeddruk wordt vaak behandeld met ACE-inhibitoren. (7) (11)

Gebruik van deze medicatie tijdens de zwangerschap zou de oorzaak kunnen zijn voor de volgende ernstige problemen bij de foetus: vasculaire misvorming ter hoogte van ductus-arteriosus, pulmonaire hypoplasie, anurie en zelfs overlijden. Vandaar dat ACE-inhibitoren uit den boze zijn tijdens de zwangerschap.

3. Zwangerschap en transplantatie.

3.1 Algemene informatie.

Een gedialyseerde vrouw die na verloop van tijd een niertransplantatie ondergaat, krijgt na enige tijd haar normale vruchtbaarheid terug, ze moet hierover ingelicht worden. Doch een zwangerschap houdt voor deze getransplanteerde vrouw meer risico's in, ze dient extra opgevolgd worden door haar gynaecoloog en nefroloog.

Volgens dr. Hou (7) heeft deze vrouw een verhoogd risico op infecties zoals CMV, herpes simplex, toxoplasmose en andere, dit als rechtsreeks gevolg van haar immunosuppressiva. Daarom wordt er aangeraden ongeveer een jaar te wachten na de transplantatie, de doseringen zijn dan minder hoog dan in de beginperiode.

Voorals cyclosporine zou als nevenwerking een "small for age" baby hebben.

Uit een Japanse studie (4) blijkt dat de vooruitzichten voor baby en moeder gunstiger zijn. De baby heeft 82% kans op overleven. Pre-eclampsie, voortijdige contracties en achteruitgang van de graftfunctie kwam in 20% van de gevallen voor, met 14% graftverlies, deze nieren hadden vaak vooraf reeds een verminderde functie.

Als immunosuppressiva werden cyclosporine en azathioprine toegediend. De gemiddelde zwangerschapsduur was 36 weken, het geboortegewicht 2360 gram. De oorzaken van premature bevallingen waren: te vroege arbeid, slechte algemene toestand foetus, ernstige hypertensie, slechte graftfunctie en intra-uteriene groeiachterstand.

Voor een zwangere getransplanteerde vrouw is het belangrijk dat er een evenwicht gezocht wordt tussen enerzijds de efficiëntie van de immunosuppressiva voor de nier en anderzijds de nadelige gevolgen voor de foetus (8). Wat de effecten van cyclosporine, azathioprine en steroïden zijn op de foetus is bekend, over de nieuwe immunosuppressieve medicatie is nog weinig geweten.

Het is daarom belangrijk om een getransplanteerde vrouw met een kinderwens voldoende te informeren over de risico's voor moeder, foetus en graft.

Regelmatige controle van de zwangere door een multidisciplinair team dat vertrouwd is met de problematiek is een must. Bloeddruk, labo's, groei foetus, anemie, infecties en afstoting van graft dienen extra aandacht te krijgen. Het minste probleem moet dadelijk behandeld worden.

Borstvoeding wordt afgeraden, doch uit een Amerikaanse studie (9) (10) bleek cyclosporine wel aantoonbaar in de moedermelk, doch niet aantoonbaar bij de baby. Zijn ontwikkeling en groei verliepen normaal.

4. Zwangerschap en peritoneaal dialyse.

Daar de peritoneale dialyse steeds meer in belang toeneemt en meer en meer aanzien wordt als een volwaardige niervervangende therapie, zal het belang van zwangerschap binnen deze groep van patiënten toenemen (9) (12).

De nefroloog die een vrouwelijke patiënt behandelt in haar vruchtbare periode zal hiervoor aandacht moeten hebben.

Een eisprong gaat vaak gepaard met een weinig bloedverlies via het peritoneale spoelvocht, dit bloedverlies vindt meestal plaats 2 à 3 dagen voor de menstruatie en houdt op wanneer de vrouw orale contraceptiva neemt.

Hemoperitoneum moet steeds nagezien worden daar het veroorzaakt kan worden door verschillende factoren zoals o.a. maligniteiten, ruptuur van ovariumcyste, enz. De kans op zwangerschap tijdens PD wordt door dr. Hou ingeschat op 0,25%, dus heel klein.

Bij navraag in de grootste PD-centra in Vlaanderen kon men mij geen enkele persoonlijk patiënten melden met een zwangerschap tijdens PD.

Bij kinderwens wordt de patiënt aangeraden te wachten tot transplantatie.

Een zwangerschap tijdens PD heeft dezelfde prognose als tijdens HD, er treden nagenoeg dezelfde complicaties op.

In praktijk ziet men het aantal wisselingen verdubbelen en wordt in het 3^{de} trimester gebruik gemaakt van kleinere hoeveelheden spoelvolumes.

5. Slotbeschouwing.

Daar de kans op zwangerschap tijdens dialyse heel klein is, staat men vaak niet stil bij de risico's die een mogelijke zwangerschap met zich meebrengt.

Doch, door de enorme evolutie die de dialyse heeft doorgemaakt waardoor de efficiëntie erg verbeterd is, en door het Epo-gebruik, is de algemene toestand van de patiënt en de vruchtbaarheid van de behandelde vrouw in het bijzonder, verbeterd.

Contraceptie en gezinsplanning zijn onderwerpen die tussen nefroloog en patiënt minder aanbod komen.

De behandeling van een zwangere dialysepatiënt is een zware belasting voor de moeder, haar omgeving en de maatschappij. Vandaar het belang vooraf de mogelijke risico's en complicaties voor moeder en foetus te bespreken.

De prognose voor de foetus is de laatste decennia verbeterd, maar toch als we de vooruitzichten voor het kind op middenlange termijn bekijken, is er nog een hele weg af te leggen (5).

Daar we een veel betere prognose zien voor de foetus bij een getransplanteerde vrouw, zou deze situatie steeds de voorkeur moeten genieten.

Na transplantatie, vooral vanaf het 2^{de} jaar, als de immunosuppressieve medicatie lager gedoseerd is, houdt een zwangerschap minder risico's in.

Een zwangerschap bij een vrouw met niervervangende therapie verdient de opvolging van een gespecialiseerd multidisciplinair team. De nauwe samenwerking binnen dit team is een absolute must, alsook de opvolging van de pasgeborene door een hoog-gespecialiseerde neonatale afdeling.

Dan pas zal een risicovolle zwangerschap bij een vrouw met niervervangende therapie het meest kans op slagen hebben.

6. Bronvermelding.

1. Bagon, J.A., Vernaeve, H., De Muylder, X., Lafontaine, J.J., Martens, J. en Van Roost, G., Pregnancy and dialysis, Internet, mei 1998.

- (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=968915&dopt=Abstrac)
2. Schmidt, R.J. en Holley, J.L., Fertility and contraceptie in end-stage renal disease, Internet, januari 1998. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?SUBMIT=y>)
 3. Maruyama, H., Shimada, H., Obayashi, H., Nakamaru, T., Mikakawa, Y., Goto, S., Ogihara, T., Tanaka, K., Kishimoto, H., Yuasa, Y., Sakai, S., Okajima, H., Suzuki, S. en Arakawa, M., Requiring higher doses of erythropoietin suggests pregnancy in hemodialysis patients, Internet, augustus 1998. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=968915&dopt=Abstrac)
 4. Hiroshi, T., Kazurani T., Tadahiko T., Chika K. en Takashi Y., Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide Survey., Nephrology Dialysis Transplantation, 1999, nr. 14, blz. 1511-1516.
 5. Luciani, G., Bossola, M., Tazza, L., Panocchia, N., Liberatori, M., De Carolis, S., Picconi, E., De Carolis, M.P., Caruso, A. en Castagneto, M., Case report: pregnancy during chronic hemodialysis: a single dialysis-unit experience with five cases., New York, Marcel Dekker, Inc., 2002, 10 blz.
 6. Hou, S., Modification of dialysis regimens for pregnancy, The International Journal of Artificial Organs, jaargang 25, nr. 9, 2002, blz. 823-826.
 7. Hou, S., Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease., Internet, februari 1999. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=968915&dopt=Abstrac)
 8. Ghandour, F.Z., Knauss, T.C. en Hricik, D.E., Immunosuppressive drugs in pregnancy, Internet, januari 1998. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?SUBMIT=y>)
 9. Hussey, M.Y. en Pombar, X., Obstetric care for renal allograft or for women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy., Internet, januari 1998. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?SUBMIT=y>)
 10. Munoz-Flores-Thiagarajan, K.D., Easterling, T., Davis, C. en Bond, E.F., Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother., Internet, mei 2001. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=968915&dopt=Abstrac)
 11. Keller, F., Grieshammer, M., Häussler, U., Paulus, W. en Schwarz, A., Pregnancy and renal failure. The case for application of dosage guidelines., Drugs 2001, blz. 1901-1920.
 12. Castillo, A.A., Lew, S.Q., Smith, A.M. en Bosch, J.P., Women issues in female patients receiving peritoneal dialysis., Advances in renal replacement therapy., jaargang 6, nr. 4, 1999, blz. 327-334.

Over de auteur

Miranda Van Hullebusch werkt in in een high-care dialyse afdeling in Antwerpen. Voordien werkte ze in het Bloedtransfusiecentrum van Antwerpen op de diensten bloedafname, plasmaferese en cytaferese.