



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ**  
**ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Γονιμότητα και κύηση στη μεταμόσχευση νεφρού**

Γιακουμή Ηλέκτρα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος 2023



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE  
FACULTY OF MEDICINE



**MASTER PROGRAM IN**  
**«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

MASTER THESIS

**Subject: Fertility and pregnancy in kidney transplantation**

Giakoumi Ilektra

- Daponte Alexandros, Professor of Obstetrics - Gynaecology,,University of Thessaly
- Stefanidis Ioannis, Professor of Internal Medicine-Nephrology, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly

Larissa, January, 2023

*Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.*

# Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> .....	8
1.1 Εισαγωγή – Χρόνια Νεφρική Νόσος .....	8
1.2 Επιπολασμός ΧΝΝ.....	9
1.3 Ταξινόμηση ΧΝΝ .....	9
1.4 Κλινική επιβάρυνση της ΧΝΝ .....	10
1.5 Τρέχουσες στρατηγικές διαχείρισης ΧΝΝ.....	13
1.6 Νέες/αναδυόμενες θεραπείες για τη διαχείριση της ΧΝΝ.....	15
1.7 Μεταμόσχευση νεφρού – Τρέχουσα κατάσταση και στατιστικά στοιχεία.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> .....	24
2.1 Εγκυμοσύνη και μεταμόσχευση νεφρού .....	24
2.2 Γονιμότητα, αντισύλληψη και βέλτιστος χρόνος εγκυμοσύνης.....	25
2.3 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης για τη μητέρα.....	28
2.4 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης για το έμβρυο.....	31
2.5 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης σε γυναίκες δότες νεφρών .....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> .....	36
3.1 Γονιμότητα και μεταμόσχευση νεφρού.....	36
3.2 Προγραμματισμός εγκυμοσύνης μετά τη μεταμόσχευση .....	36
3.3 Ιατρική διαχείριση της μητέρας και αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	39
3.4 Λοιμώξεις .....	41
3.5 Υπέρταση .....	41
3.6 Προεκλαμψία .....	42
3.7 Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια .....	44

3.8 Σακχαρώδης διαβήτης.....	44
3.9 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και εμβρυϊκή έκβαση.....	45
3.9.1 Σχετικά ασφαλή φάρμακα .....	47
3.9.2 Φάρμακα με μη επιβεβαιωμένη ασφάλεια .....	50
3.9.3 Φάρμακα με εμβρυϊκή τοξικότητα .....	51
3.10 Φυσιολογικός τοκετός - Καισαρική τομή .....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> .....	54
4.1 Συμπεράσματα – Επίλογος.....	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	56

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της γονιμότητας και της κύησης στη μεταμόσχευση νεφρού. Αρχικά στο πρώτο κεφάλαιο επεξηγείται η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, γίνεται ανάλυση των αιτιών οι οποίες οδηγούν στην μεταμόσχευση νεφρού και αναλύονται γενικά στοιχεία όπως η ιστορική της εξέλιξη. Επίσης παρουσιάζονται στατιστικά στοιχεία τόσο για την νεφρική ανεπάρκεια όσο και για την μεταμόσχευση νεφρού. Στην συνέχεια στο δεύτερο κεφάλαιο συνδέεται η μεταμόσχευση νεφρού με την κύηση και την γονιμότητα και γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση. Ακολούθως στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι τρέχουσες οδηγίες για την κύηση και την μεταμόσχευση νεφρού, οι επιπλοκές κατά την κύηση, οι επιπτώσεις στην γονιμότητα που σχετίζονται με την μεταμόσχευση νεφρού και τέλος οι μελλοντικές τάσεις που υπάρχουν στον τομέα. Στο τελευταίο κεφάλαιο γίνεται ο επίλογος και παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της διπλωματικής εργασίας.

**Λέξεις κλειδιά:** Χρόνια Νεφρική Νόσος, Εγκυμοσύνη, Μεταμόσχευση, Γονιμότητα

## **ABSTRACT**

The purpose of this thesis is the literature review of fertility and pregnancy in kidney transplantation. Initially, in the first chapter, chronic renal failure is explained, the causes that lead to kidney transplantation are analyzed and general elements such as its historical development are described. Statistics for both kidney failure and kidney transplantation are also presented. Then, in the second chapter, kidney transplantation is linked to pregnancy and fertility and a bibliographic review is carried out. Then the third chapter presents current guidelines for pregnancy and kidney transplantation, complications during pregnancy, effects on fertility related to kidney transplantation and finally future trends in the field. In the last chapter, the epilogue is made and the conclusions of the thesis are presented.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Pregnancy, Transplantation, Fertility

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1 Εισαγωγή – Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι μια πολύπλοκη και πολύπλευρη νόσος, που προκαλεί νεφρική δυσλειτουργία, εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESKD) και καρδιαγγειακή νόσο. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο συμβάλλουν στην επιτάχυνση της εξέλιξης της XNN και στον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσηροτήτων. Παρά τον υψηλό επιπολασμό της και την κλινική και οικονομική επιβάρυνση των συναφών επιπλοκών της, η ευαισθητοποίηση για τη νόσο παραμένει χαμηλή.

Παγκοσμίως, μόνο το 6% του γενικού πληθυσμού και το 10% του πληθυσμού υψηλού κινδύνου γνωρίζουν πράγματα γύρω από την XNN [1]. Επιπλέον, η αναγνώριση της XNN σε χώρους πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι επίσης σε χαμηλά επίπεδα, κυμαίνεται από 6% έως 50%, ανάλογα με την ειδικότητα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, τη σοβαρότητα της νόσου και την εμπειρία. Η διάγνωση της XNN παραμένει εν μέρει χαμηλή επειδή η XNN είναι συνήθως σιωπηλή μέχρι τα τελευταία της στάδια. Ωστόσο, η διάγνωση της XNN στα μεταγενέστερα στάδια έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες ευκαιρίες για την πρόληψη ανεπιθύμητων εκβάσεων. Η ευαισθητοποίηση των ιατρών για τη XNN είναι υψίστης σημασίας για την έγκαιρη εφαρμογή θεραπειών που βασίζονται σε στοιχεία που μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας, να αποτρέψουν μεταβολικές επιπλοκές και να μειώσουν τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις.

Επί του παρόντος, η XNN δεν είναι ιάσιμη και η διαχείριση της νόσου βασίζεται σε θεραπείες που αποτρέπουν την εξέλιξη της XNN και των καρδιαγγειακών νόσων. Παρά τις διαθέσιμες θεραπείες, παραμένει ένας υπολειπόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και εξέλιξης της XNN.



## 1.2 Επιπολασμός ΧΝΝ

Η ΧΝΝ είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Μια ανάλυση μελετών που εκτιμούσαν τον επιπολασμό της ΧΝΝ έδειξε ότι περίπου το 13,4% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει ΧΝΝ [2]. Η πλειονότητα, το 79%, ήταν σε τελικά στάδια της νόσου (στάδιο 3-5). Ωστόσο, το πραγματικό ποσοστό των ατόμων με πρώιμη ΧΝΝ (στάδιο 1 ή 2) είναι πιθανό να είναι πολύ υψηλότερο, καθώς η πρώιμη νεφρική νόσος είναι κλινικά σιωπηλή [3]. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ φαίνεται να αυξάνεται ραγδαία στο δυτικό κόσμο. Αυτή η αύξηση του επιπολασμού της ΧΝΝ οφείλεται στην αυξημένη γήρανση του πληθυσμού και στον επιπολασμό του διαβήτη τύπου 2 (T2DM), της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών παθήσεων που συμβάλλουν στην ΧΝΝ [4-6].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτίμησε ότι ο ετήσιος, παγκόσμιος αριθμός θανάτων που προκαλούνται άμεσα από ΧΝΝ είναι 5-10 εκατομμύρια [7]. Η παρουσία της ΧΝΝ προάγει τη θνησιμότητα από συννοσηρότητες όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και μόλυνση με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), την ελονοσία και τον Covid-19, προσθέτοντας έτσι έμμεσα στη θνησιμότητα από ΧΝΝ [7, 8]. Μια αιτία υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με τη ΧΝΝ είναι η έλλειψη διάγνωσης της νόσου, τόσο από τους ασθενείς όσο και από το νοσηλευτικό προσωπικό [9,10]. Τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ είναι κλινικά σιωπηλά και οι ασθενείς δεν έχουν συμπτώματα. Η έλλειψη θεραπείας σε αυτό το στάδιο επιτρέπει στη ΧΝΝ να προχωρήσει σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όπου οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές ή/και συννοσηρότητες που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα ή ESKD (End stage kidney disease). Η ευαισθητοποίηση για τη ΧΝΝ είναι επομένως υψίστης σημασίας για να επιτραπεί η έγκαιρη παρέμβαση και να μειωθεί ο κίνδυνος συννοσηροτήτων και θνησιμότητας.

## 1.3 Ταξινόμηση ΧΝΝ

Για την καλύτερη διαχείριση των ΧΝΝ και την παροχή καλύτερης φροντίδας στους ασθενείς, η ταξινόμηση των ΧΝΝ αναπτύχθηκε από το National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [11] και τη διεθνή ομάδα κατευθυντήριων

γραμμών Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [12]. Η ταξινόμηση βασίζεται στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) και στη αλβουμινουρία (albuminuria). Υπάρχουν έξι κατηγορίες eGFR. Δείκτης eGFR μικρότερος από 60 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> για περισσότερους από 3 μήνες είναι ενδεικτικό της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και η σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης αυξάνεται με τη μείωση των μετρήσεων του eGFR.

Οι ασθενείς με πρόωμη έναρξη της νόσου, στάδιο 1-2, έχουν φυσιολογικά έως ήπια μειωμένα επίπεδα eGFR (60 έως < 90 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>). Οι ασθενείς με στάδιο 3a-3b έχουν ήπια έως μέτρια μειωμένα επίπεδα eGFR (45-59 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>, αντίστοιχα). Τα σοβαρά μειωμένα επίπεδα του eGFR, σταδίου 4-5 (15-29 έως < 15 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>, αντίστοιχα), είναι ενδεικτικά προχωρημένων σταδίων της νόσου και νεφρικής ανεπάρκειας.

Η ταξινόμηση περιλαμβάνει επίσης τρεις κατηγορίες αλβουμινουρίας. Οι ασθενείς με αναλογία αλβουμινουρίας προς κρεατινίνη (ACR) από 3 έως το πολύ 30 mg/mmol ταξινομούνται ως πάσχοντες από μικρολευκωματινουρία και σε μέτριο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων. Τα άτομα με ACR μεγαλύτερη από 30 mg/mmol ταξινομούνται ως πάσχοντες από μακρολευκωματινουρία και διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμπτωμάτων [13]. Οι ταξινόμηση eGFR και λευκωματουρίας προβλέπουν ανεξάρτητα τις ανεπιθύμητες εκβάσεις για ασθενείς με ΧΝΝ και ο συνδυασμός και των δύο αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο [14]. Το σύστημα ταξινόμησης ΧΝΝ βοηθά τους κλινικούς ιατρούς να πραγματοποιούν ακριβείς εκτιμήσεις της σοβαρότητας της ΧΝΝ και άλλων επιπλοκών, οι οποίες βοηθούν στην ενημέρωση των αποφάσεων που σχετίζονται με τη διαχείριση και την παρακολούθηση των ασθενών [3, 15, 16].

## 1.4 Κλινική επιβάρυνση της ΧΝΝ

Η ΧΝΝ είναι μια σύνθετη νόσος, που περιλαμβάνει τόσο μη τροποποιήσιμους (π.χ. μεγαλύτερη ηλικία, οικογενειακό ιστορικό και εθνικότητα) όσο και τροποποιήσιμους

παράγοντες κινδύνου (π.χ. T2DM, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία) που ευθύνονται για την έναρξη της πρώιμης ΧΝΝ, της εξέλιξης της ΧΝΝ (στάδιο 3–5) και της ESKD.

Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ (στάδιο 1-2), παράγοντες όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και ο ΣΔ2 μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία των νεφρών. Αυτό προκαλεί σπειραματική/διάμεση βλάβη και οδηγεί σε εξασθενημένη σπειραματική διήθηση, οδηγώντας σε μειωμένο eGFR και αυξημένη λευκωματουρία. Σε αυτό το στάδιο, παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα, η παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, υπεργλυκαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και η καρδιαγγειακή νόσος, μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ και να οδηγήσει σε ESKD.

Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η κλινική και οικονομική επιβάρυνση της ΧΝΝ αυξάνεται (Εικ. 1.1) καθώς μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές όπως CKD mineral bone disorder, αναιμία, υπέρταση και υπερκαλιαιμία και ακολουθούν προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, στάδιο 4-5. Κλινικά συμπτώματα, όπως κόπωση, κνησμός του δέρματος, πόνος στα οστά ή στις αρθρώσεις, μυϊκές κράμπες και πρησμένοι αστραγάλοι, πόδια ή χέρια, είναι συχνά παρόντα σε αυτό το στάδιο [17]. Περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας προκαλεί σωληναριακή και σπειραματική υπερτροφία, σκλήρυνση και ίνωση, οδηγώντας σε σημαντική μείωση του eGFR, ακραία λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια.

Παρόλο που η εξέλιξη της ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και νεφρικό θάνατο, οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι πιο πιθανό να πεθάνουν από καρδιαγγειακές επιπλοκές πριν φτάσουν στο ESKD [18]. Μια μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα από μια ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 1,4 εκατομμύρια άτομα βρήκε σημαντικό αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα, ακόμη και στο στάδιο 2 της ΧΝΝ (επίπεδα eGFR\90 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>) [14, 19, 20].

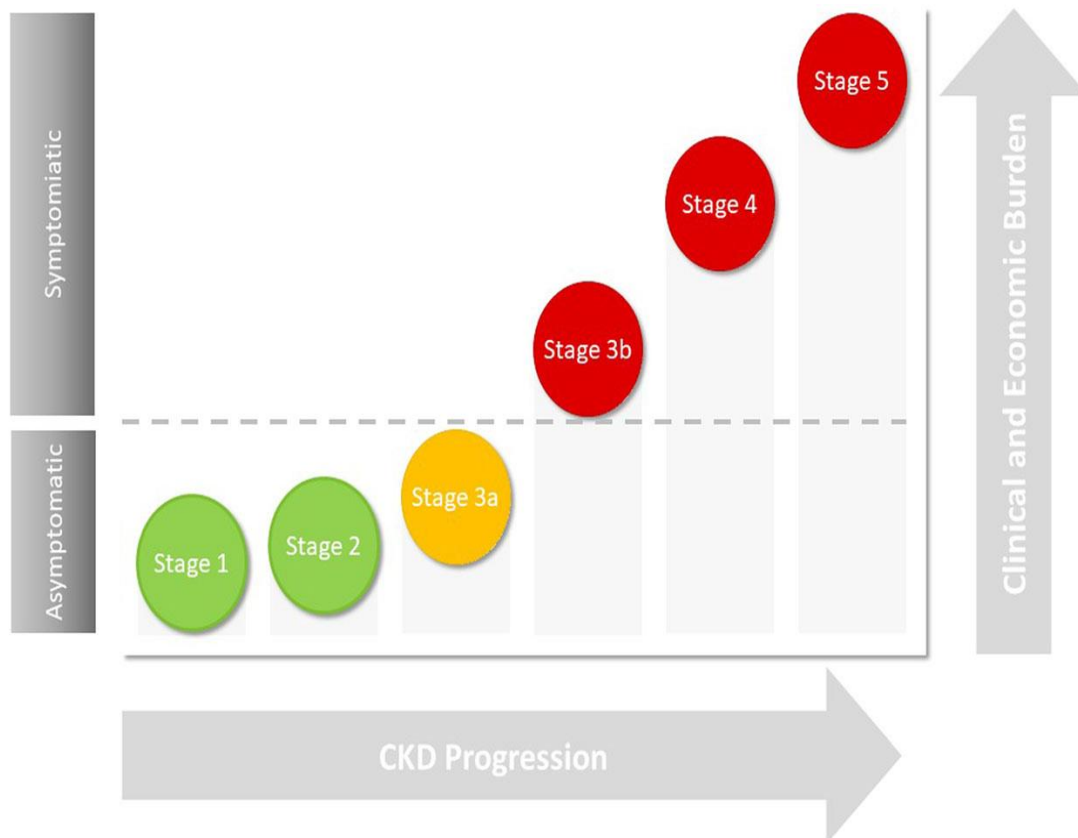
Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται σημαντικά, έτσι ώστε το 50% των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ, στάδιο 4-5, έχουν καρδιαγγειακή νόσο. Ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής (atrial fibrillation AF) και οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (acute coronary syndrome ACS) διπλασιάζεται σε ασθενείς με eGFR\60 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>. Η AF σχετίζεται με τριπλάσιο κίνδυνο εξέλιξης σε ESKD. Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι επίσης τριπλάσια σε ασθενείς με eGFR\60 mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> σε σύγκριση με [90 mL/min ανά 1,73

m2] και η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ, τη νοσηλεία και τον θάνατο [21].

Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ οφείλεται εν μέρει στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η υπέρταση, ο ΣΔ2 και η δυσλιπιδαιμία. Για παράδειγμα, μια μεγάλη μελέτη συνδεδεμένη με βάση δεδομένων παρατήρησης (Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III) βρήκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΧΝΝ και ΣΔ2 συνδυαστικά και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [22]. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς παρατήρησαν ποσοστό θνησιμότητας 31,1% σε ασθενείς με ΧΝΝ και διαβήτη, σε σύγκριση με 11,5% μόνο σε άτομα με διαβήτη. Μια μελέτη παρατήρησης που χρησιμοποιεί συνδεδεμένες βάσεις δεδομένων τόσο στις ΗΠΑ όσο και στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι η παρουσία τόσο της ΧΝΝ όσο και του ΣΔ2 σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων (major adverse cardiac events), καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμογενούς μυοκαρδιοπάθειας (arrhythmogenic cardiomyopathy ACM) [23].

Αυτός ο κίνδυνος ήταν περαιτέρω αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο [23]. Ομοίως, η παρουσία τόσο της ΧΝΝ όσο και του ΣΔ2 οδηγεί σε σημαντικό αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και σχετιζόμενη με καρδιαγγειακή νόσο έναντι του ΣΔ2 μόνο [22].

Η άμεση νεφρική επίδραση στην καρδιαγγειακή νόσο οφείλεται σε γενικευμένη φλεγμονώδη αλλαγή, καρδιακή αναδιαμόρφωση, στένωση των αρτηριών και αγγειακή ασβέστωση, που συμβάλλουν στην επιτάχυνση της αγγειακής γήρανσης και των αθηροσκληρωτικών διεργασιών και οδηγούν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια [24].



Εικ. 1.1 Ένα σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης της ΧΝΝ και της κλινικής και οικονομικής επιβάρυνσης. Τα συμπτώματα της ΧΝΝ συνήθως εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου όπου οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και άλλων συννοσηροτήτων [24]

## 1.5 Τρέχουσες στρατηγικές διαχείρισης ΧΝΝ

Το KDIGO και το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence NICE) έχουν δημιουργήσει λεπτομερείς οδηγίες για την αξιολόγηση και τη διαχείριση της ΧΝΝ [3, 25, 26]. Και οι δύο συνιστούν την εφαρμογή στρατηγικών για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, να αμβλυνηθεί η εξέλιξη της ΧΝΝ και να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης ESKD σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η ΧΝΝ είναι μια πολύπλοκη νόσος και επομένως η θεραπεία απαιτεί πολύπλευρη προσέγγιση που χρησιμοποιεί τόσο μη φαρμακολογικές, π.χ. καθεστώτα διατροφής και

άσκησης και φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως αντιυπερτασικά και αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα [27].

Η επίδραση της παρέμβασης στον τρόπο ζωής στη μείωση της εξέλιξης της νόσου είναι ακόμα ασαφής, αν και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει τον ρυθμό μείωσης του eGFR [28] και της εξέλιξης του ESKD [29], βελτιώνει τα επίπεδα eGFR [28] και τη λευκωματουρία [30] και μειώνουν τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ [28, 31-33]. Ομοίως, διαιτητικά σχήματα όπως η δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες ή η μεσογειακή διατροφή μειώνουν την πτώση της νεφρικής λειτουργίας και το ποσοστό θνησιμότητας στη ΧΝΝ [34, 35]. Ως εκ τούτου, συνιστώνται διατροφικές συμβουλές σύμφωνα με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ για τον έλεγχο της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων, αλατιού, καλίου, φωσφορικών και πρωτεϊνών [3, 26]. Ωστόσο, ασθενείς με σταθερά αυξημένα επίπεδα φωσφορικού ορού ή μεταβολική οξέωση [χαμηλά επίπεδα διττανθρακικών ορού ( $<22$  mmol/l)], που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης και θανάτου ΧΝΝ, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με παράγοντες δέσμευσης φωσφορικών (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου και ανθρακικό ασβέστιο) ή διττανθρακικό νάτριο, αντίστοιχα [3].

Για να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, το KDIGO και το NICE συνιστούν την ενεργή διαχείριση των λιπιδίων και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης [26, 36, 37]. Στα αρχικά στάδια ΧΝΝ 1 και 2, οι στατίνες συνιστώνται για όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών, ενώ στο στάδιο 3 και προχωρημένα στάδια της νόσου, το στάδιο 4-5 (eGFR  $<60$  mL/min ανά 1,73 m<sup>2</sup>), ένας συνδυασμός συνιστάται στατίνες και εξετιμίμπη [36].

Η διαχείριση της υπέρτασης περιλαμβάνει στοχευόμενη αρτηριακή πίεση μικρότερη από 140/90 mmHg για ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση και λιγότερο από 130/80 mmHg για ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2, καθώς και σε ασθενείς με λευκωματουρία [3, 23]. Επίσης, οι αναστολείς RAAS (RAASi) συνιστώνται επί του παρόντος για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη, υπέρταση και λευκωματουρία στη ΧΝΝ [38]. Αυτοί οι αναστολείς της RAAS παρέχουν τόσο νεφρική όσο και καρδιαγγειακή προστασία και συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ [27, 39].

Τα κλινικά οφέλη του RAASi έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ με και χωρίς διαβήτη [40-42]. Αυτά τα κλινικά οφέλη είναι επιπλέον των επιπτώσεών τους στη

μείωση της αρτηριακής πίεσης και της λευκωματουρίας, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της μείωσης του eGFR και ενός μειωμένου κινδύνου καρδιακής νοσηρότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία ESKD [40-42]. Ωστόσο, παρά τα οφέλη τους, η θεραπεία με RAASi μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και συχνά συνιστάται στους ασθενείς να μειώσουν τη δόση του RAASi ή ακόμη και να διακόψουν τη θεραπεία τους, γεγονός που εμποδίζει την επίτευξη των βέλτιστων κλινικών οφελών από τη θεραπεία με RAASi. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστική θεραπεία με παράγοντες δέσμευσης καλίου, όπως πατιμομερές και κυκλοπυριτικό νάτριο ζιρκόνιο, παράλληλα με τη θεραπεία RAASi για τη μείωση της υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με το RAASi.

Ωστόσο, απαιτούνται μακροχρόνιες δοκιμές για να προσδιοριστεί η επίδρασή τους στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στη ΧΝΝ [43-45]. Παρά το γεγονός ότι αυτές οι θεραπείες αποτελούν τον βασικό πυλώνα για τη διαχείριση της ΧΝΝ, εξακολουθεί να υπάρχει ένας υπολειπόμενος κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ και μια ανεκπλήρωτη ανάγκη για νέες θεραπείες.

## **1.6 Νέες/αναδυόμενες θεραπείες για τη διαχείριση της ΧΝΝ**

Τα τελευταία χρόνια, έχουν εμφανιστεί νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη διαχείριση της ΧΝΝ, με ιδιαίτερη προσοχή στους ανταγωνιστές των υποδοχέων των μεταλλοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor antagonists MRAs) και στους αναστολείς συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium–glucose co-transporter 2 SGLT2). Η κλινική αποτελεσματικότητα της φινερενόνης, μιας εκλεκτικής διαστόματος, μη στεροειδούς MRA, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι μειώνει τους κινδύνους εξέλιξης της ΧΝΝ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη διαβητική νεφρική νόσο (DKD) [46]. Η φινερενόνης βρίσκεται υπό εξέταση για έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA).

Από αυτές τις νέες και αναδυόμενες θεραπείες, το SGLT2i προσφέρει το μεγαλύτερο κλινικό όφελος με καρδιαγγειακά και νεφρικά προστατευτικά αποτελέσματα, ανεξάρτητα από τη μείωση της γλυκόζης. Κλινικές δοκιμές του SGLT2 σε ασθενείς με ΣΔ2 με και χωρίς ΧΝΝ συνολικά έδειξαν μείωση 14-31% στα καρδιαγγειακά τελικά

σημεία, συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και 34-37% μείωση στα σκληρά νεφρικά ειδικά κλινικά τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης μιας παρατεταμένης μείωσης του eGFR, εξέλιξη της λευκωματουρία και εξέλιξη σε ESKD [47-51].

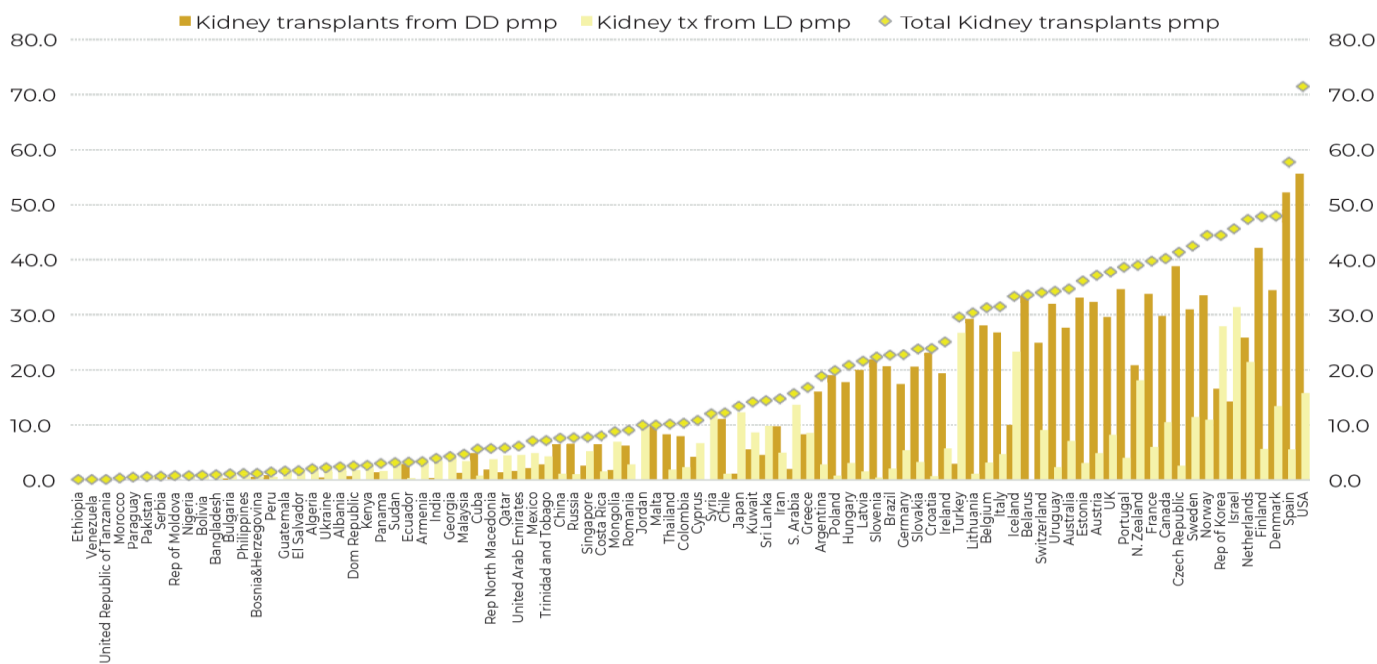
## **1.7 Μεταμόσχευση νεφρού – Τρέχουσα κατάσταση και στατιστικά στοιχεία**

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του 2020 σε συνολικά 93 χώρες πραγματοποιήθηκαν 80.926 μεταμοσχεύσεις νεφρού σε 90 από τις 93 χώρες. Αυτή η παγκόσμια δραστηριότητα μεταμοσχεύσεων νεφρού αντιπροσωπεύει μείωση 21% σε σύγκριση με το 2019. Μεταμοσχεύσεις νεφρού που προέρχονται από ζωντανούς δότες πραγματοποιήθηκαν σε 88 χώρες και μεταμοσχεύσεις νεφρού από αποθανόντες σε 74. Οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντες δότες αντιπροσώπευαν το 32% και οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από αποθανόντες αντιπροσώπευαν το 68% της παγκόσμιας δραστηριότητας μεταμόσχευσης νεφρού.

Ο παγκόσμιος χάρτης η εικόνα 1.2 δείχνει τα ποσοστά μεταμόσχευσης νεφρού ανα εκατομμύριο κατοίκων (per million population pmr) μεταξύ όλων των κρατών μελών που παρείχαν δεδομένα στη GODT για το 2020. Φαίνονται από το σχήμα ακραίες ανισότητες στις δραστηριότητες μεταμόσχευσης νεφρού που αποκαλύπτουν ανισότητες στην πρόσβαση σε αυτή τη θεραπευτική διαδικασία παγκόσμια. Υπήρχαν 16 χώρες που βασιζόνταν αποκλειστικά στη μεταμόσχευση νεφρών από ζώντες δότες (Αλβανία, Αλγερία, Αρμενία, Μπαγκλαντές, Βολιβία, Ελ Σαλβαδόρ, Αιθιοπία, Γεωργία, Γουατεμάλα, Κένυα, Νιγηρία, Πακιστάν, Σουδάν, Συρία, Τανζανία και Βενεζουέλα). Ομοίως, η Μάλτα και η Σερβία ανέφεραν ότι όλες οι μεταμοσχεύσεις νεφρών πραγματοποιήθηκαν με όργανα που ελήφθησαν από αποθανόντες. Η υψηλότερη δραστηριότητα μεταμόσχευσης νεφρού αναφέρθηκε από τις ΗΠΑ και την Ισπανία, με 71,4 και 57,7 μεταμοσχεύσεις νεφρού pmr, αντίστοιχα.

Η διακύμανση στα ποσοστά pmr των ζωντανών μεταμοσχεύσεων νεφρού απεικονίζεται στο Σχήμα 1.4. Από τις 88 χώρες που ανέφεραν μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντες δότες το 2020, το υψηλότερο ποσοστό περιεγράφηκε στο Ισραήλ με 31,4 διαδικασίες pmr (ανά εκατομμύριο πληθυσμού).

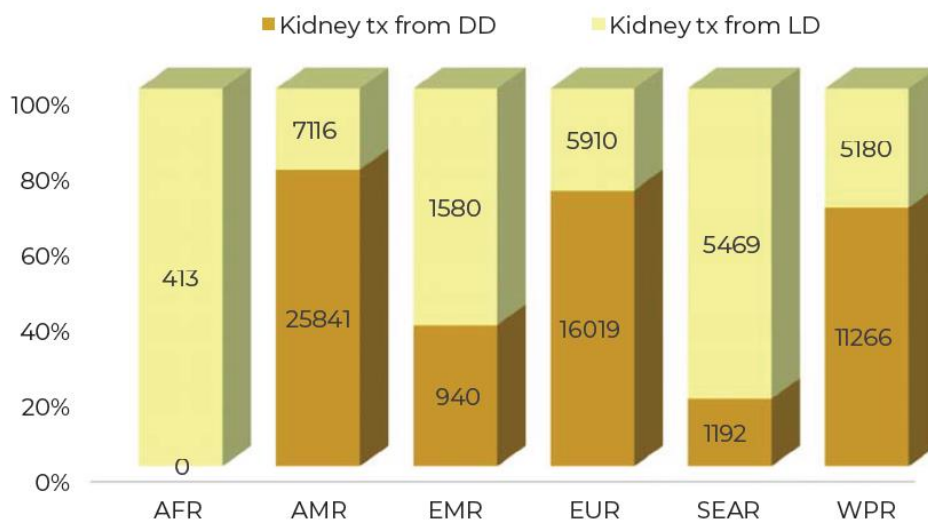




Εικ. 1.2 Δραστηριότητα μεταμόσχευσης νεφρού ανά εκατομμύριο πληθυσμού (pmp) ανά τύπο δότη (ζώντες και αποθανόντες). N= 90 χώρες. Έτος 2020 [52]

Οι παιδιατρικές (<18 ετών) μεταμοσχεύσεις νεφρού αντιπροσώπευαν το 4% των συνολικών μεταμοσχεύσεων νεφρού με 2.836 επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε 64 χώρες. Μεταμοσχεύσεις νεφρού από αποθανόντες δότες αναφέρθηκαν από 23 χώρες. Παγκοσμίως, πραγματοποιήθηκαν 13.015 μεταμοσχεύσεις νεφρού από αποθανόντες δότες το 2020, που αντιστοιχεί στο 16% της συνολικής δραστηριότητας μεταμοσχεύσεων νεφρού.

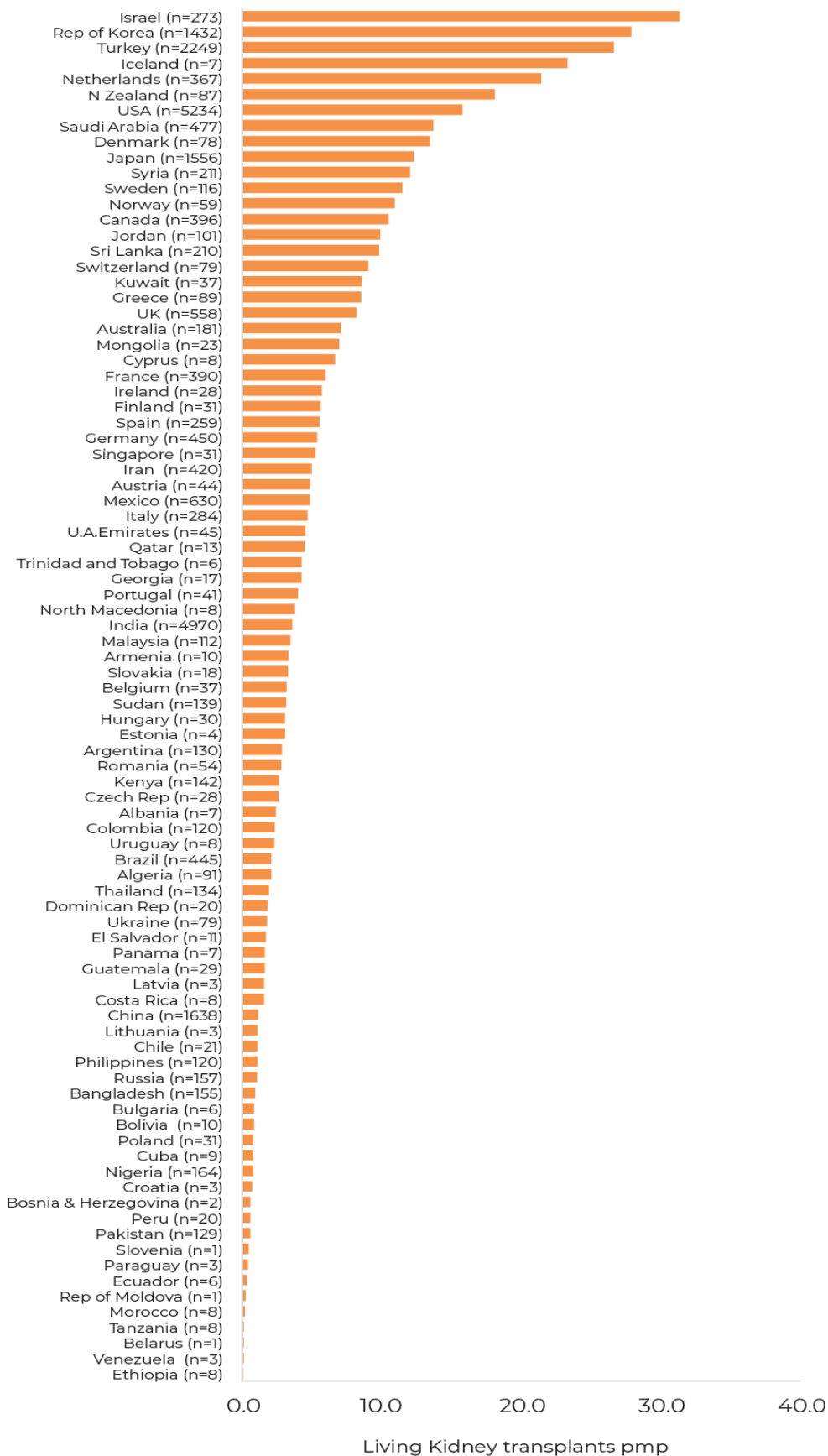
Το Σχήμα 1.3 δείχνει τις δραστηριότητες μεταμόσχευσης νεφρού ανά Περιφέρειες του ΠΟΥ, με βαθιές διακυμάνσεις στις μεταμοσχεύσεις νεφρού pmp, που κυμαίνονται από 0,9 pmp σε AFR (Αφρικάνικη περιοχή) έως 33,5 pmp σε AMR (Αμερική).



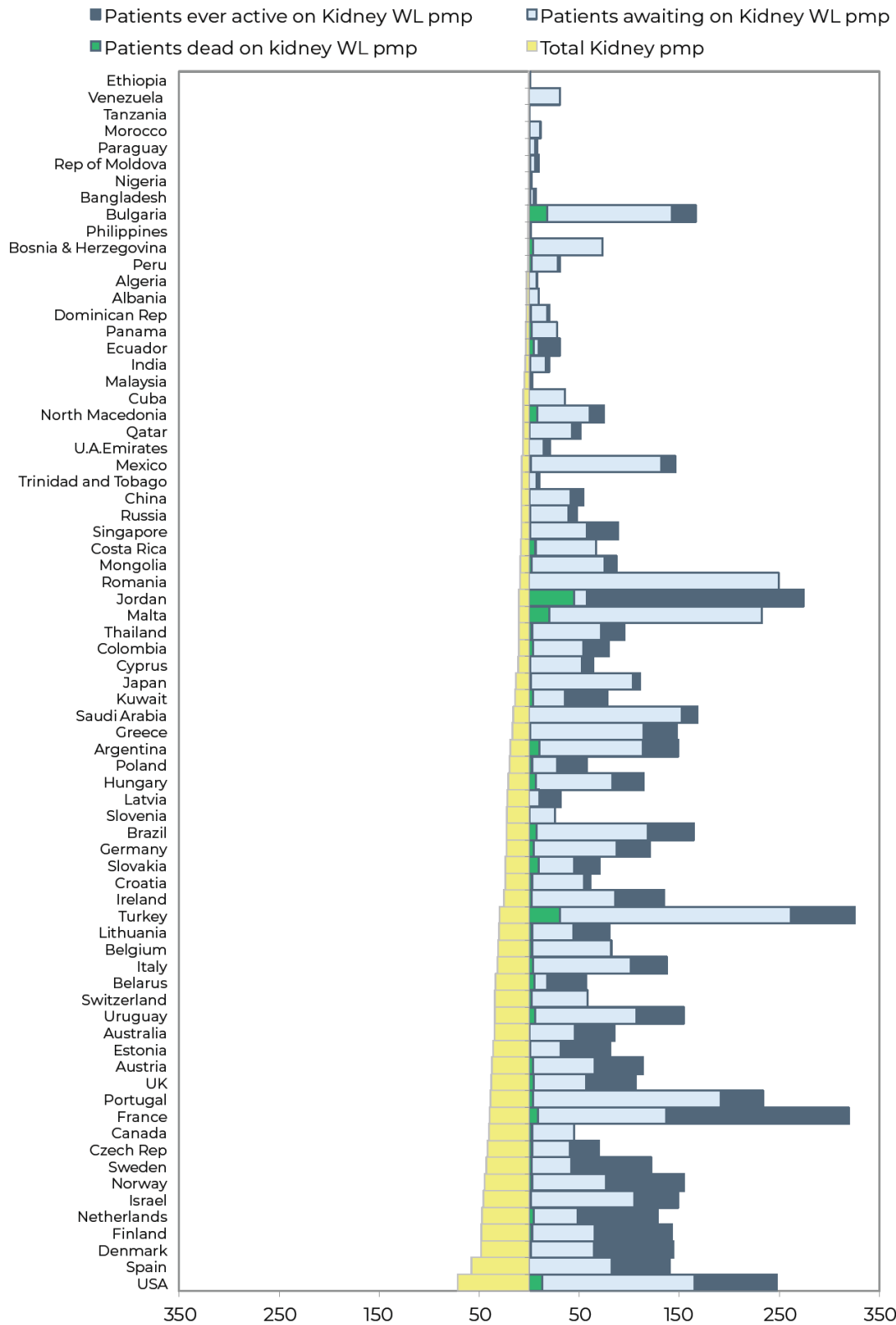
(AFR), Περιφέρεια Αμερικής (AMR), Περιφέρεια Ανατολικής Μεσογείου (EMR), Ευρωπαϊκή Περιφέρεια (EUR), Περιφέρεια Νοτιοανατολικής Ασίας (SEAR) και Περιοχή Δυτικού Ειρηνικού (WPR). [52]

	AFR	AMR	EMR	EUR	SEAR	WPR
Συνολικός αριθμός μεταμοσχεύσεων νεφρού	413	32 957	2 520	21 929	6 661	16 446
Ρυθμός pmr *	0.9	33.5	5.4	25.9	4.1	9.1
% των μοσχευμάτων νεφρού από ζώντες	100	22	63	27	82	32
Χώρες με δραστηριότητες μεταμόσχευσης νεφρού από αποθανόντες	0/5	16/20	7/11	39/44	3/4	9/9
Κέντρα μεταμόσχευσης νεφρού (εκατομμύρια κάτοικοι / κέντρο)**	32 (15.0)	885 (1.1)	75 (6.3)	453(1.9)	623(2.6)	338(5.3)

Εικ. 1.3 Μεταμοσχεύσεις νεφρού ανά περιφέρεια (ΠΟΥ). Έτος 2020. [52]

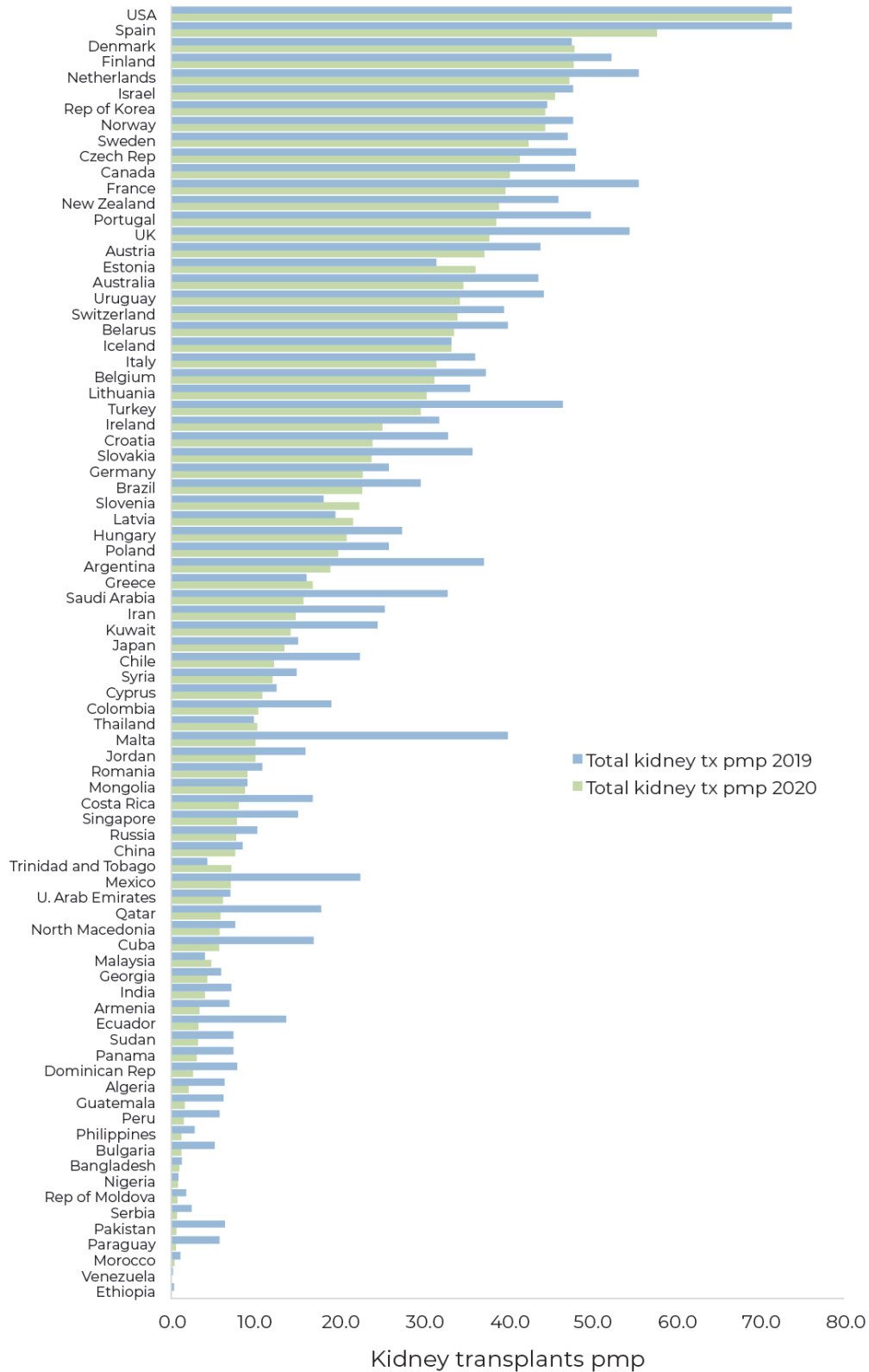


Εικ.1.4. Δραστηριότητες μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντες δότες. Απόλυτος αριθμός (σε παρενθέσεις) και ποσοστά ανά εκατομμύριο πληθυσμού (pmp). N= 88 χώρες. Έτος 2020. [52]

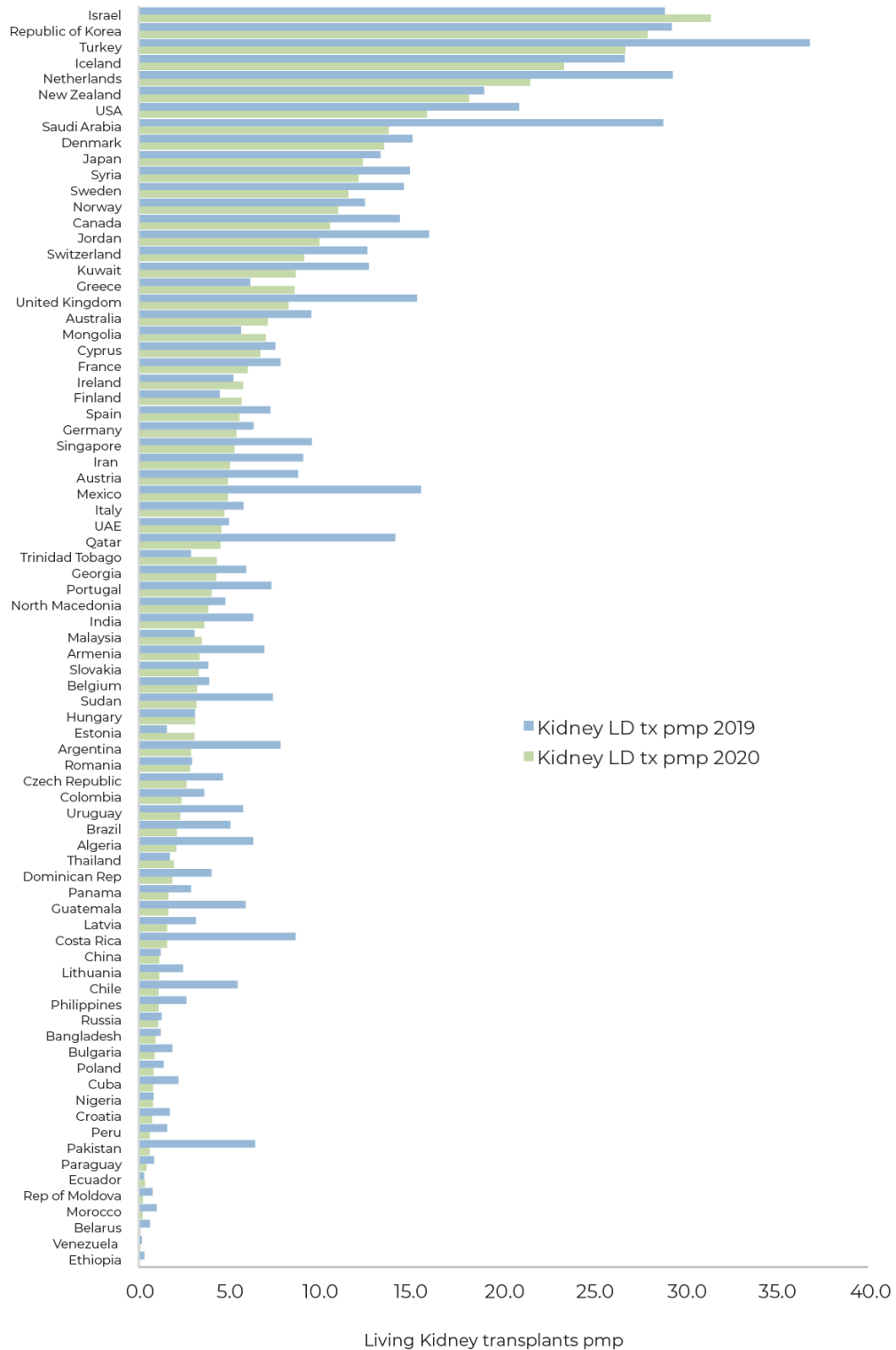


Εικ. 1.5 Συνολικές μεταμοσχεύσεις νεφρού και αριθμός ασθενών στη λίστα αναμονής ανά εκατομμύριο πληθυσμού (pmp). N= 73 χώρες. Έτος 2020. [52]

Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 80.926 μεταμοσχεύσεις νεφρού σε 90 από τις 93 χώρες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια του 2020. Αυτή η παγκόσμια δραστηριότητα μεταμόσχευσης νεφρού αντιπροσωπεύει μείωση 21 % σε σύγκριση με το 2019. Ενώ οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από αποθανόντες μειώθηκε κατά 14%, οι διαδικασίες μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντες δότες μειώθηκαν κατά 33 % παγκοσμίως. Οι διακυμάνσεις στα ποσοστά μεταμοσχεύσεων νεφρού το 2020 έναντι του 2019 ανά χώρα παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 1.6 (συνολικές μεταμοσχεύσεις νεφρού) και στο Διάγραμμα 1.7 (Μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντα δότη). Από τις 82 χώρες που παρείχαν δεδομένα για τα δύο έτη που αναλύθηκαν, 68 (83%) παρουσίασαν μείωση των συνολικών ποσοστών μεταμόσχευσης νεφρού κατά τουλάχιστον 5%.



Εικ. 1.6. Συνολικές μεταμοσχεύσεις νεφρού ανά εκατομμύριο πληθυσμού (pmp) το 2019 έναντι του 2020. N= 82 χώρες. [52]



Εικ. 1.7. Μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντες δότες ανά εκατομμύριο πληθυσμού (pmp) το 2019 έναντι του 2020. N=79 χώρες. [52]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1 Εγκυμοσύνη και μεταμόσχευση νεφρού

Η νόσος των οργάνων τελικού σταδίου διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία των γονάδων. Κατά συνέπεια, οι εγκυμοσύνες σε ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου εξακολουθούν να είναι σχετικά ασυνήθιστες [53]. Η γονιμότητα βελτιώνεται μέσα σε μήνες μετά την επιτυχή αντικατάσταση ενός οργάνου [54]. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι αυξανόμενοι αριθμοί κήσεων αναφέρονται σε ασθενείς με μεταμοσχευμένους νεφρούς, ήπαρ, καρδιά, πνεύμονες και λεπτό έντερο, ακόμη και σε ασθενείς με μεταμοσχεύσεις πολλαπλών οργάνων. Ο αριθμός των κήσεων που έχουν συμβεί σε μητέρες ή πατρικές λήπτες μοσχευμάτων δεν έχει ποσοτικοποιηθεί.

Σε μια προσπάθεια να υπολογίσουν τον αριθμό των κήσεων που έχουν συμβεί σε λήπτες μοσχευμάτων, οι Davison και Baylis [55] κατέγραψαν όλες τις εγκυμοσύνες που αναφέρθηκαν στην παγκόσμια βιβλιογραφία μέχρι το έτος 2001. Αναφορές 14.000 κήσεων αποκτήθηκαν μέσω ανασκόπησης περιστατικών και μέσω αναφορών. Σίγουρα αυτός ο αριθμός είναι υποεκτίμηση, γιατί η αναφορά όλων των κήσεων σε λήπτες μοσχευμάτων δεν είναι πλέον διαδεδομένη πρακτική. Υπάρχουν πολλά μητρώα εγκυμοσύνης και έχουν δημοσιεύσει πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της μητέρας, του πατέρα και του βρέφους.

Τρία από αυτά τα μητρώα έχουν αναφέρει τους μεγαλύτερους αριθμούς μέχρι σήμερα και περιλαμβάνουν τις Ηνωμένες Πολιτείες το Εθνικό Μητρώο Μεταμοσχεύσεων (NTPR), ένα εθελοντικό μητρώο που ξεκίνησε το 1991 και βασίζεται στο κέντρο μεταμοσχεύσεων ή στην αυτοαναφορά ασθενών [56]. Το Μητρώο του Ηνωμένου Βασιλείου, το οποίο έχει συλλέξει πληροφορίες για την πλειονότητα των μεταμοσχευτικών μονάδων στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 1997 έως το 2002 [57,58], και το Μητρώο της Ευρωπαϊκής Ένωσης Αιμοκάθαρσης και Μεταμοσχεύσεων, το οποίο συνέλεξε πληροφορίες για τα αποτελέσματα από ευρωπαϊκές χώρες [59]. Το μητρώο NTPR έχει αναφέρει περίπου 1500 αποτελέσματα σε γυναίκες και 1000 αποτελέσματα σε άνδρες λήπτες μοσχευμάτων [56], η Ευρωπαϊκή Ένωση Αιμοκάθαρσης και Μεταμοσχεύσεων έχει αναφέρει περίπου 400 εγκυμοσύνες σε



λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και το Μητρώο του Ηνωμένου Βασιλείου έχει αναφέρει δεδομένα για αποτελέσματα περίπου 200 μοσχευμάτων αποδέκτες. Αν και αυτά τα μητρώα παρέχουν βασικές πληροφορίες, μια σύγκριση του συνολικού αριθμού κήσεων που καταγράφονται στα τρία μητρώα με τον συνολικό αριθμό ασθενών που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία μέχρι το έτος 2001 δείχνει ότι τα τρία μητρώα έχουν καταγράψει μόνο μια μείωση των κήσεων σε λήπτες μεταμόσχευσης.

## 2.2 Γονιμότητα, αντισύλληψη και βέλτιστος χρόνος εγκυμοσύνης

Άνδρες και γυναίκες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου εμφανίζουν συνήθως σεξουαλική δυσλειτουργία και στειρότητα ως αποτέλεσμα ενδοκρινικών εκτροπών, αγγειοκινητικής δυσλειτουργίας, συνταγογραφούμενων φαρμάκων και ψυχολογικών παραγόντων [60,61]. Η σεξουαλική λειτουργία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες βελτιώνεται μετά τη μεταμόσχευση [60,62-64], αν και μια αναφορά πρότεινε ότι το ένα τέταρτο των ασθενών παρέμεινε σεξουαλικά δυσλειτουργικό 3 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση [64]. Η γυναικεία υπογονιμότητα προκύπτει από τη μεταβολή της λειτουργίας του υποθαλάμου και σχετίζεται με υψηλά επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου (FSH), ωχρινότροπου ορμόνης (LH) και προλακτίνης [60]. Οι ορμονικές εκτροπές συνήθως αντιστρέφονται μετά τη μεταμόσχευση, με αποτέλεσμα φυσιολογικούς κύκλους ωορρηξίας και κανονική έμμηνο ρύση [60,65,66]. Πολλές γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) εμφανίζουν πρόωρη εμμηνόπαυση, κατά μέσο όρο 4,5 χρόνια νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό [67]. Ως εκ τούτου, η χρονολογική ηλικία και ο κίνδυνος για πρόωμη εμμηνόπαυση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο βέλτιστο χρονοδιάγραμμα της εγκυμοσύνης μετά τη μεταμόσχευση.

Η ανδρική υπογονιμότητα κατά τη διάρκεια της ESRD σχετίζεται με χαμηλή τεστοστερόνη. Υψηλά επίπεδα FSH, LH και προλακτίνης, και υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, με αποτέλεσμα ανικανότητα καθώς και σπερματογόνες ανωμαλίες [60,67]. Τα ανδρικά γενετικά όργανα χαρακτηρίζονται από πολλά σημάδια ιστολογικού τραυματισμού, συμπεριλαμβανομένης της βλαστικής απλασίας και της καταστροφής του σπερματοφόρου σωληναρίου, η έκταση των οποίων καθορίζει την αναστρεψιμότητα μετά τη μεταμόσχευση [60,68]. Η μεταμόσχευση αποκαθιστά την ισορροπία στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και κατά συνέπεια σχετίζεται με

βελτιώσεις στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων αλλά όχι στον αριθμό ή τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων [69]. Η πραγματική επίπτωση και ο επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί και είναι άγνωστο εάν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν ανεξάρτητη επίδραση στη γονιμότητα του λήπτη, αν και οι αναστολείς καλσινευρίνης (CNI) και η αζαθειοπρίνη δεν φαίνεται να αλλάζουν την ανδρική γονιμότητα μετά τη μεταμόσχευση [70]. Έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές ανδρικής υπογονιμότητας που σχετίζεται με το σιρόλιμους, που χαρακτηρίζονται από χαμηλή ελεύθερη τεστοστερόνη και σημαντικά αυξημένα επίπεδα LH και FSH [71]. Το σιρόλιμους φαίνεται να προκαλεί παρεμπόδιση της σύνθεσης τεστοστερόνης είτε στο επίπεδο του υποδοχέα είτε στο μεταυποδοχέα, όπου ο μετασχηματισμός της χοληστερόλης σε τεστοστερόνη μπορεί να ανασταλεί [70].

Ένας πιθανός τρόπος για να μετρηθεί ο επιπολασμός της υπογονιμότητας στον πληθυσμό μετά τη μεταμόσχευση είναι η καταγραφή της χρήσης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής από τους λήπτες μεταμόσχευσης. Πράγματι, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις γυναικών ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού που έχουν υποβληθεί σε επιτυχείς θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης [72-76].

Ως προειδοποίηση, αυτές οι θεραπείες μπορεί να οδηγήσουν σε εγκυμοσύνες που είναι πιο περίπλοκες από τις φυσικές εγκυμοσύνες, ιδιαίτερα λόγω του κινδύνου πολύδυμων τοκετών [76,77]. Η κυριαρχία των αναφορών για εγκυμοσύνες μετά τη μεταμόσχευση υποδηλώνει αποκατάσταση της γονιμότητας σε βαθμό που τουλάχιστον θα πρέπει να εμπνεύσει τον ιατρό που ασκεί τη μεταμόσχευση να συμβουλευτεί την ασθενή με νέο μόσχευμα να χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη.

Η βέλτιστη αντισύλληψη είναι σημαντικό να ξεκινήσει πριν από τη μεταμόσχευση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται πριν από τη μεταμόσχευση, επειδή έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές για γυναίκες που ήταν έγκυες στην περίοδο κοντά στην μεταμόσχευση [78-81]. Η περίοδος εκείνη δεν είναι η βέλτιστη περίοδος για εγκυμοσύνη, επειδή αυτή είναι η περίοδος της υψηλότερης χρήσης δυνητικά εμβρυοτοξικών ή τερατογόνων φαρμάκων και μια περίοδος κατά την οποία η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής είναι απαραίτητη. Η καλύτερη αντισύλληψη θεωρήθηκε ιστορικά ως μέθοδος φραγμού, αλλά λόγω της πιθανότητας αποτυχίας αντισύλληψης, η έκθεση της American Society of Transplantation Consensus Conference συνέστησε να ενημερώνονται οι λήπτες μοσχευμάτων ότι οι

μέθοδοι φραγμού και οι ενδομήτριες συσκευές δεν είναι βέλτιστες μορφές αντισύλληψης [82]. Οι ενδομήτριες συσκευές δεν είναι βέλτιστες επειδή απαιτούν ένα άθικτο ανοσοποιητικό σύστημα για αποτελεσματικότητα [83].

Τα αντισυλληπτικά τα οποία λαμβάνονται δια στόματος με προγεστίνη καθώς και τα οιστρογόνα/προγεστίνη είναι πιθανώς αποδεκτά για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, εφόσον η υπέρταση ελέγχεται καλά [84-86].

Ο καλύτερος αντισυλληπτικός παράγοντας για χρήση μετά τη μεταμόσχευση εξαρτάται από τις εκτιμήσεις που γίνονται μεταξύ της ασθενούς και του γιατρού της, σχετικά με το επιθυμητό της εγκυμοσύνης και τις εκτιμήσεις για τους κινδύνους και τα οφέλη κάθε μεθόδου αντισύλληψης [82]. Ο βέλτιστος χρόνος εγκυμοσύνης εξαρτάται κάπως από τις ατομικές περιστάσεις του λήπτη του μοσχεύματος. Ιστορικά, η σύσταση ήταν να περιμένουμε 2 χρόνια μετά την επιτυχή μεταμόσχευση [85]. Αυτή η σύσταση έχει αντικατασταθεί από την άποψη της American Society of Transplantation Consensus ότι εφόσον η λειτουργία του μοσχεύματος είναι βέλτιστη η ασθενής μπορεί να προχωρήσει με ασφάλεια στην εγκυμοσύνη [82]. Δεδομένης της αυξανόμενης ηλικίας του πληθυσμού των μοσχευμάτων, αυτές οι συστάσεις μπορεί ακόμη και να απελευθερωθούν 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση σε συγκεκριμένες καταστάσεις [82,87]. Δεν έχουν γίνει ειδικές συστάσεις για άντρες λήπτες μοσχευμάτων σχετικά με τα μεσοδιαστήματα μετά τη μεταμόσχευση και την απόκτηση παιδιού.

Μια κοινή ανησυχία κατά την περίοδο κοντά στην εκτέλεση της μεταμόσχευσης είναι η βέλτιστη επιλογή ανοσοκατασταλτικών παραγόντων για τις γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες. Ο ιατρός μεταμόσχευσης έρχεται συχνά αντιμέτωπος με ένα δίλημμα: Να συνεχίσει τη μυκοφαινόλη ή τη ραπαμυκίνη σε μια σταθερή λήπτη μοσχεύματος έγκυο και να κινδυνεύσει εμβρυϊκές ανωμαλίες ή να αλλάξει το ανοσοκατασταλτικό σχήμα (π.χ. σε αζαθειοπρίνη). Οι εμβρυϊκοί κίνδυνοι που σχετίζονται με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συζητούνται παρακάτω στην ενότητα Κίνδυνοι εγκυμοσύνης για το έμβryo, αλλά πρέπει να αναφερθεί ότι οι τρέχουσες συστάσεις είναι να αποφεύγεται η mycophenolate mofetil (MMF) και η ραπαμυκίνη για 6 εβδομάδες πριν από την εγκυμοσύνη [82,87,88]. Η αλλαγή των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων είναι ιδιαίτερα ανησυχητική στον σταθερό ασθενή στον οποίο έχει συνταγογραφηθεί ένα σχήμα δύο ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

χωρίς στεροειδή. Δυστυχώς, υπάρχουν λίγα δεδομένα στα οποία μπορούμε να βασίσουμε σταθερές συστάσεις αυτήν τη στιγμή.

### **2.3 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης για τη μητέρα**

Τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης για τη μητέρα στην οποία εκτελείται η μεταμόσχευση πρέπει να εστιάζονται στην επίδραση της εγκυμοσύνης στη λειτουργία του μοσχεύματος και στο εάν η εγκυμοσύνη προκαλεί συννοσηρότητες ανεξάρτητες από το μόσχευμα. Η προϋπάρχουσα νεφρική νόσος είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και νεογνικό θάνατο [89,90]. Στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης, η επίδραση της νεφρικής νόσου σε αυτά τα αποτελέσματα επηρεάζεται από τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, την προϋπάρχουσα υπέρταση και την έκταση της πρωτεϊνουρίας [90].

Μια σημαντική ανησυχία για την πιθανή μητέρα είναι η επίδραση της εγκυμοσύνης στη μακροχρόνια λειτουργία του μοσχεύματος. Αρκετές μελέτες συνέκριναν την κρεατινίνη ορού ως δείκτη της λειτουργίας του μοσχεύματος πριν και μετά την εγκυμοσύνη [57,91-95]. Παρατηρήσεις από έγκυες ασθενείς με ΧΝΝ έδειξαν ότι η ήπια νεφρική νόσος (κρεατινίνη 1,3 mg/dl) δεν φαίνεται να κινδυνεύει με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας [90,96]. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική νόσο (που ορίζεται ως κρεατινίνη ορού 1,3 έως 1,9 mg/dl) ή σοβαρή νεφρική νόσο (κρεατινίνη 1,9 mg/dl) συχνά παρουσιάζουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να προχωρήσει σε ESRD [90].

Ένας άλλος σημαντικός κίνδυνος που πρέπει να ληφθεί υπόψη για τη μητέρα είναι η απόρριψη του μοσχεύματος. Ως αποτέλεσμα των αλλαγών στον όγκο του αίματος, η διατήρηση της δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων μπορεί να είναι δύσκολη και συνιστάται έλεγχος των ανοσοκατασταλτικών επιπέδων στον ορό [88,97,98]. Τα δεδομένα από το NTPR υποδηλώνουν ότι απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για τη διατήρηση της λειτουργίας του μοσχεύματος [99]. Αντίθετα, άλλοι δεν έχουν τροποποιήσει την ανοσοκατασταλτική δόση και δεν βρήκαν προκύπτουσα δυσλειτουργία του μοσχεύματος [100]. Ωστόσο, η

έλλειψη αρνητικών συνεπειών δεν θα πρέπει να ερμηνεύεται ότι δεν ενέχει κίνδυνους. Η American Society of Transplantation Consensus Conference προτείνει ότι για να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος, η ανοσοκατασταλτική δόση θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα προ της εγκυμοσύνης μέσω συχνής παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό [88,82,98,101].

Η εγκυμοσύνη προκαλεί υπερδιήθηση σε μεταμοσχευμένους νεφρούς, όπως συμβαίνει στους φυσιολογικούς νεφρούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [102]. Επομένως, η ανίχνευση της απόρριψης μπορεί να είναι πολύ δύσκολη κατά την παρακολούθηση για αλλαγές στην κρεατινίνη ορού. Εάν υπάρχει υποψία απόρριψης, τότε ο νεφρός μπορεί να υποβληθεί σε βιοψία με ασφάλεια με υπέρηχο [103]. Εάν συμβεί απόρριψη, τότε μπορεί να αντιμετωπιστεί με κορτικοστεροειδή [103-104]. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα στα οποία μπορούν να βασιστούν οι συστάσεις για τη θεραπεία της απόρριψης με άλλους παράγοντες, όπως το OKT3 ή η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη [98].

Ένα άλλο σύμπτωμά για μια μητέρας είναι η υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είτε λόγω προϋπάρχουσας χρόνιας υπέρτασης είτε λόγω ανάπτυξης υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεδομένα από αναφορές μητρώου υποδηλώνουν υψηλό επιπολασμό υπέρτασης σε εγκύους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (έως 73% στο NTPR) [58,104-105]. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, η πίεση είναι χαμηλότερη στο πρώτο τρίμηνο, αλλά επιστρέφει αργά στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα στο τέλος της κύησης. Ο λήπτης του μοσχεύματος συχνά βιώνει ένα παρόμοιο αλλά αμβλύ μοτίβο διακύμανσης της πίεσης [103]. Οι θεραπευτικοί στόχοι για την ήπια έως μέτρια υπέρταση στον πληθυσμό της ΧΝΝ δεν είναι γνωστοί, αν και έχουν γίνει συστάσεις για θεραπεία σε επίπεδα 150/90 mmHg [107]. Οι συστάσεις θεραπείας στον λήπτη νεφρικού μοσχεύματος ήταν πιο επιθετικές, με συμβουλές τώρα για επίτευξη φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης [82,103]. Η βέλτιστη επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Για την ήπια υπέρταση, η methylodopa συστήθηκε από αρκετές μελέτες, επειδή δεν μεταβάλλει την μητροπλακουντιακή ή εμβρυϊκή αιμοδυναμική [108].

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που θεωρούνται αποδεκτοί περιλαμβάνουν τη labetalol, τη nifedipine και τα thiazide διουρητικά [108]. Για τον επείγοντα έλεγχο της

αρτηριακής πίεσης, η hydralazine, η labetalol και η nifedipine έχουν θεωρηθεί τα καταλληλότερα φάρμακα [108].

Οι μητέρες που υπόκεινται σε μεταμόσχευση νεφρού με υπέρταση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη υπερτιθέμενης προεκλαμψίας, με συχνότητα εμφάνισης 15 έως 25% σε σύγκριση με το 5% των φυσιολογικών κύσεων [107]. Η προεκλαμψία είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη υπέρτασης σε συνδυασμό με νεοεμφανιζόμενη πρωτεϊνουρία κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης.

Η συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας είναι έως και 32% σε λήπτες νεφρών/παγκρέατος στα δεδομένα μητρώου του NTPR [56]. Υψηλότερα ποσοστά αναφέρθηκαν σε πρόσφατες εκθέσεις του [109-110]. Η προεκλαμψία προκαλεί σοβαρές μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές, όπως νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και θρομβοπενία), επιληπτικές κρίσεις, ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο της μητέρας. Για το έμβρυο, η προεκλαμψία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ηλικία κύησης, τον πρόωρο τοκετό, τον υποξικό νευρολογικό τραυματισμό ή τον θάνατο [111]. Η διάγνωση της προεκλαμψίας είναι δύσκολη στον λήπτη του νεφρού που έχει λάβει μόσχευμα επειδή η αρτηριακή πίεση συνήθως αυξάνεται αργά στην εγκυμοσύνη και πολλοί ασθενείς έχουν προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία [112]. Επιπρόσθετα, τα σχετικά χαρακτηριστικά υπερουριχαιμίας και οιδήματος συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [113]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ιστολογικές και μοριακές πληροφορίες δείχνουν ότι η προεκλαμψία είναι μια διαταραχή της υποξίας του πλακούντα και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αν και πολλοί μηχανισμοί είναι ακόμη άγνωστοι [111,114]. Το εάν οι δείκτες της προεκλαμψίας, όπως οι αγγειογόνες ή οι αντιαγγειογενείς πρωτεΐνες, θα παρέχουν συγκεκριμένους δείκτες για την προεκλαμψία είναι άγνωστο, αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύ σημαντική περιοχή για μελλοντική μελέτη.

Άλλες συννοσηρότητες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη μητέρα η οποία λαμβάνει μόσχευμα περιλαμβάνουν διαβήτη κύησης, αναιμία και λοιμώξεις όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος [109,110,115-117]. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος εμφανίζονται σε έως και 42% των εγκύων ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού [115] αν και η πυελονεφρίτιδα είναι σπάνια [103].

Επίσης οι μητέρες μετά από μεταμόσχευση νεφρού τίθεται σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης ως αποτέλεσμα της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ως εκ τούτου, η μετάδοση μολυσματικών παραγόντων από τη μητέρα στο έμβρυο πρέπει να θεωρείται πιθανός κίνδυνος όχι μόνο για τη μητέρα αλλά και για το έμβρυο. Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό είναι ιδιαίτερα σοβαρή γιατί σχετίζεται με απώλεια ακοής/όρασης και νοητική υστέρηση και μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω διαπλακουντιακής οδού, καθώς και κατά τον τοκετό ή τον θηλασμό [103,118]. Δυστυχώς, η παρουσία μητρικής ανοσίας δεν προστατεύει απόλυτα το έμβρυο, αν και μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης [119-120]. Η αντιική φαρμακευτική προφύλαξη δεν συνιστάται γενικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [121]. Άλλες λοιμώξεις που μπορεί να θέτουν πρόσθετους κινδύνους στην ανοσοκατεσταλμένη μητέρα περιλαμβάνουν τοξοπλάσμωση, πρωτοπαθή λοίμωξη από απλό έρπητα, πρωτοπαθή λοίμωξη από ανεμοβλογιά, λοίμωξη HIV και μόλυνση είτε με τον ιό της ηπατίτιδας Β είτε με C [122-123]. Ο προγεννητικός έλεγχος μπορεί να ανιχνεύσει καθεμία από αυτές τις λοιμώξεις, αν και σε πολλές περιπτώσεις η μητέρα εμφανίζεται πριν από τον προγεννητικό έλεγχο, όταν δεν μπορεί πλέον να ληφθεί υπόψη η μητρική προφύλαξη.

Είναι ενδιαφέρον ότι τα περισσότερα βρέφη γεννιούνται με καισαρική τομή [58] αν και η παρουσία του μεταμοσχευμένου νεφρού στην ψευδοπέλο δεν υποδηλώνει από μόνη της την ανάγκη για καισαρική τομή [103,124]. Η κοινή γνώμη των ειδικών ήταν ότι, εκτός εάν υπάρχει μαιευτικός λόγος που να υποδεικνύει τοκετό με καισαρική τομή, προτιμάται ο κολπικός τοκετός [82].

## **2.4 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης για το έμβρυο**

Ο προσδιορισμός των κινδύνων της εγκυμοσύνης από την οπτική γωνία του εμβρύου απαιτεί την εξέταση της διάρκειας της κύησης, της υγείας της μητέρας, της μετάδοσης λοιμώξεων και των κινδύνων που σχετίζονται με την ενδομήτρια ανοσοκατασταλτική έκθεση στην οργανογένεση και την ωρίμανση.

Οι δημοσιευμένες αναφορές μητρώου, καθώς και οι αναφορές περιστατικών και κέντρων, υποδεικνύουν σταθερά υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (37 εβδομάδες) και χαμηλό βάρος γέννησης (2500 g). Τα ποσοστά πρόωρου τοκετού έχουν αναφερθεί ότι είναι περίπου 50% στα μητρώα των ΗΠΑ και της Ευρώπης και του Ηνωμένου Βασιλείου [98] και ακόμη υψηλότερα (64%) στις πρόσφατες εκθέσεις [116].

Οι περισσότεροι τοκετοί γίνονται νωρίς λόγω του ότι βρίσκονται σε κίνδυνο η μητέρα ή /και έμβryo, παρά αυθόρμητου πρόωρου τοκετού [103]. Οι λήπτες μεταμόσχευσης διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, γεγονός που συμβάλλει επίσης στον αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, όπως και η πυελονεφρίτιδα και η οξεία απόρριψη αλλομοσχεύματος [103].

Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού είναι 34 εβδομάδες [103] και περίπου το 50% των βρεφών γεννιούνται με χαμηλό βάρος γέννησης [98]. Λόγω της πιθανότητας πρόωρου τοκετού, οι συστάσεις είναι να χορηγούνται στεροειδή αργά στην εγκυμοσύνη (μεταξύ 28 και 34 εβδομάδων) για την προώθηση της ωριμότητας των πνευμόνων, εάν υπάρχει οποιοδήποτε σημάδι κινδύνου για το έμβryo [103,125]. Αυτή η σύσταση ισχύει για το έμβryo με περιορισμό ενδομήτριας ανάπτυξης (intrauterine growth restriction IUGR), επειδή υπάρχει υψηλό ποσοστό σχετικής περιγεννητικής θνησιμότητας [103]. Ο ορισμός για το IUGR περιλαμβάνει το 10ο εκατοστημόριο του βάρους για την ηλικία κύησης, υποδηλώνοντας μια παθολογική αλλοίωση στον πλακούντα. Η συχνότητα του IUGR είναι τόσο υψηλή όσο 30 έως 50% σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, και πιστεύεται ότι είναι η δεύτερη σε σειρά μετά την υπέρταση και στην τάση αυτών των γυναικών να αναπτύξουν προεκλαμψία [103,112,126]. Συνίστανται σειριακές υπερηχογραφικές αξιολογήσεις της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυες λήπτες μοσχευμάτων για να βοηθήσουν στην εκτίμηση για ενδείξεις διαταραχής της εμβρυϊκής ανάπτυξης [103].

Οι συνέπειες του χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης για το έμβryo είναι σημαντικές και περιλαμβάνουν ποικίλες νευρολογικές, ενδοκρινικές, καρδιακές και νεφρικές ανωμαλίες [127-134]. Προοπτικές αξιολογήσεις της παιδικής ανάπτυξης δεν έχουν διεξαχθεί σε βρέφη που γεννήθηκαν από λήπτες μεταμόσχευσης. Τα δεδομένα από το NTPR είναι περιορισμένα, αλλά υποδηλώνουν ότι έχουν παρατηρηθεί



αναπτυξιακές καθυστερήσεις σε έως και 26% των παιδιών μετά την ηλικία των 5 ετών [135].

Η σημασία αυτού του ευρήματος, ωστόσο, δεν είναι γνωστή, επειδή οι προοπτικές νευρογνωστικές δοκιμές δεν έχουν πραγματοποιηθεί τακτικά σε παιδιά που γεννήθηκαν από λήπτες μοσχευμάτων. Μια σημαντική ανησυχία για το έμβρυο είναι οι πιθανές επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης σε φάρμακα κατά την οργανογένεση και την ανάπτυξη. Στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης, δεν υπάρχει άλλη επιλογή από το να εκτεθεί το έμβρυο σε ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, επειδή όλα τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα περνούν από τη μητρική-εμβρυϊκή κυκλοφορία σε διάφορους βαθμούς [98].

Δεν υπάρχουν αξιόπιστες πληροφορίες που να μπορούν να προκύψουν από την επισήμανση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων για τον προσδιορισμό της ασφάλειας πολλών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [108]. Περαιτέρω περιπλέκοντας την κατάσταση είναι το γεγονός ότι υπάρχουν άγνωστες αλλαγές στη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, στην αποβολή του φαρμάκου και στη δραστηριότητα των φαρμάκων εντός του πλακούντα και του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [136]. Όλα τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν ανιχνευθεί σε διάφορους βαθμούς είτε στην πλακουντιακή είτε στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Ο πλακούντας μεταβολίζει την πρεδνιζόνη. Επομένως, μόνο χαμηλά επίπεδα έχουν ανιχνευθεί στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η αζαθειοπρίνη είναι ένα προφάρμακο που μεταβολίζεται ταχέως σε 6-μερκαπτοπουρίνη. Αυτό το τμήμα περνάει στο έμβρυο. Ωστόσο, μια σχετική εμβρυϊκή έλλειψη του ενζύμου πυροφωσφορυλάση της ινοσίνης το εμποδίζει να μετατραπεί στη δραστική του μορφή, το θειοϊνοσινικό οξύ [137]. Το CNI διασχίζει εύκολα τον πλακούντα και εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Στην πραγματικότητα, σε μια μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η κυκλοσπορίνη στο εμβρυϊκό αίμα ήταν σε θέση να αναστείλει τη λειτουργία των T κυττάρων στον ίδιο βαθμό με αυτόν που βρέθηκε στον μητρικό ορό [138]. Πολύ λιγότερα είναι γνωστά για τη μεταφορά του MMF και του sirolimus από τη μητέρα προς το έμβρυο.

Η έκθεση σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να συνεχιστεί μετά τον τοκετό εάν η μητέρα επιλέξει να θηλάσει. Οι περισσότεροι γιατροί συμβουλεύουν να μην θηλάζουν [82], αν και αυτό δεν έχει πείσει όλες τις νέες μητέρες με μεταμόσχευση

νεφρού. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής υποστηρίζει τον θηλασμό για μητέρες που λαμβάνουν πρεδνιζόνη και συμβουλεύει να μην τον θηλάζουν σε εκείνες που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη [139]. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής για μητέρες που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη ή tacrolimus [139]. Η πρεδνιζόνη και η αζαθειοπρίνη ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα (σε μικρές ποσότητες) [140]. Απαιτούνται μελέτες για τη φαρμακοκινητική και τη μεταφορά ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο μητρικό γάλα. Μέχρι να είναι διαθέσιμες αυτές οι μελέτες, η συναίνεση των ειδικών είναι ότι ο θηλασμός δεν χρειάζεται να θεωρείται απαγορευτικός [82].

Ο αντίκτυπος της ανοσοκατασταλτικής έκθεσης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο μετριέται συχνά από την παρουσία μεγάλων δομικών δυσπλασιών κατά τη γέννηση. Τα δεδομένα από το μητρώο NTPR καθώς και πολλές αναφορές περιστατικών και κέντρων υποδηλώνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης μεγάλων δυσπλασιών δεν είναι πολύ υψηλότερη από αυτή στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, έχει δημιουργηθεί μια ανησυχία για την έκθεση της μήτρας σε MMF, η οποία μπορεί να σχετίζεται με σοβαρές δομικές δυσμορφίες στις αναφορές περιστατικών και στα δεδομένα του μητρώου NTPR [141-143]. Οι πληροφορίες σχετικά με το sirolimus εξακολουθούν να είναι πολύ περιορισμένες για να γίνουν συστάσεις. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι είναι συχνά δύσκολο να διακρίνει κανείς ποιος παράγοντας είναι υπεύθυνος για γενετικές ανωμαλίες επειδή οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν περισσότερους από έναν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Δεν είναι γνωστό εάν τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες λήπτες μοσχευμάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο για πιο ανεπαίσθητα νοσήματα. Αυτά μπορεί να μην είναι εμφανή κατά τη γέννηση και είναι δύσκολο να εντοπιστούν και απαιτούν μεγαλύτερες αξιολογήσεις από αυτές που μπορούν να ληφθούν με μελέτες παρατήρησης.

Δεν είναι γνωστό εάν προκαλούνται ανεπαίσθητα νοσήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης των μητρικών ληπτών μοσχευμάτων. Ως εκ τούτου, αυτός είναι ένας τομέας που απαιτεί περισσότερη μελέτη, βέλτιστα με προοπτική ανάλυση των παιδιών που γεννιούνται για λήπτες μεταμόσχευσης. Ενώ σχεδιάζονται αυτές και άλλες κατάλληλες μελέτες, είναι εξαιρετικά σημαντικό όλες οι εγκυμοσύνες να αναφέρονται στα υπάρχοντα μητρώα μεταμοσχεύσεων, έτσι ώστε να συνεχιστεί η συσσώρευση

πληροφοριών σχετικά με τα αποτελέσματα των μητρικών και πατρικών ληπτών μοσχευμάτων και των απογόνων τους.

## **2.5 Κίνδυνοι εγκυμοσύνης σε γυναίκες δότες νεφρών**

Το θέμα της δωρεάς νεφρού και της επακόλουθης εγκυμοσύνης έχει ως επί το πλείστον αγνοηθεί, αλλά είναι ένα αναπόσπαστο μέρος της ιστορίας της εγκυμοσύνης με μεταμόσχευση. Η πρώτη γυναίκα με μεταμόσχευση νεφρού που γέννησε έλαβε το νεφρό της από ένα πανομοιότυπο δίδυμο [144]. Όχι μόνο αυτό το άτομο έμεινε έγκυος μετά την επέμβαση μεταμόσχευσης, αλλά και η αδερφή της επίσης [144]. Αρκετές μικρές αυτοαναφερόμενες έρευνες γυναικών που έμειναν έγκυες μετά τη δωρεά έδειξαν ελάχιστους λόγους ανησυχίας [145,146]. Θα πρέπει να υπάρξει πρόσθετη έρευνα σε αυτόν τον τομέα, ιδιαίτερα όταν από τα στατιστικά η δωρεά νεφρού από ζώντα δότη αυξάνεται και οι γυναίκες αποτελούν σχεδόν το 60% των ζώντων δωρητών νεφρού παγκόσμια [147].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Γονιμότητα και μεταμόσχευση νεφρού

Στις περισσότερες γυναίκες με επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, η γονιμότητα αποκαθίσταται αυθόρμητα μέσα σε λίγους μήνες, με αποτέλεσμα φυσιολογικούς κύκλους ωορρηξίας και κανονική έμμηνο ρύση. Αυτό προσφέρει μια ευκαιρία στις μεταμοσχευμένες γυναίκες να αποκτήσουν παιδιά. Η εγκυμοσύνη μπορεί να είναι μια λογική επιλογή για γυναίκες με καλή λειτουργία της μεταμόσχευσης νεφρού. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη σε μεταμοσχευμένες ασθενείς παραμένει υψηλού κινδύνου κύηση. Μια συστηματική ανασκόπηση 6712 κύσεων σε 4174 λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού ανέφερε ότι το ποσοστό ζώντων γεννήσεων ήταν 72,9%. Τα άλλα αποτελέσματα εγκυμοσύνης περιπλέκονταν με καισαρική τομή (62,6%), πρόωρο τοκετό (43,1%), υπέρταση λόγω εγκυμοσύνης (24,1%), προεκλαμψία (21,5%), αποβολές (15,4%), αμβλώσεις (12,4%), διαβήτη κύησης (5,7%), θνησιγένεια (5,1%) και εξωμήτριες κυήσεις (2,4%) [148].

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα συζητηθούν τα κύρια πιθανά ζητήματα εγκυμοσύνης στη μεταμόσχευση νεφρού. Ιδιαίτερη προσοχή θα δοθεί σε τρία βασικά θέματα: τη συμβουλευτική για την αντισύλληψη, την ιατρική διαχείριση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την επιλογή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για την πρόληψη της εμβρυϊκής τοξικότητας.

### 3.2 Προγραμματισμός εγκυμοσύνης μετά τη μεταμόσχευση

Η εγκυμοσύνη οδηγεί σε φυσιολογικές αλλαγές στα νεφρά και στη συστηματική αιμοδυναμική που προκαλούν σημαντικές αλλαγές στην οξεοβασική, ηλεκτρολυτική και νεφρική λειτουργία. Η πειραματική υπερδιήθηση εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μια αύξηση στην κάθαρση κρεατινίνης 24 ωρών κατά 25% εμφανίζεται τις πρώτες 4 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση και κατά 45% στις 9 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, υπάρχει κάποια μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης με μια μικρή αύξηση τις πρώτες ημέρες της λοχείας. Μια αύξηση

στη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο πλάσμα κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη προεκλαμψίας. Η πρωτεϊνουρία μπορεί να αναπτυχθεί σε σχεδόν 40% των ασθενών βραχυπρόθεσμα, αλλά εξαφανίζεται μετά τον τοκετό. Ο παροδικός διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί αργά στην εγκυμοσύνη. Εξαφανίζεται με τη λοχεία, αλλά μπορεί να ευθύνεται για υποογκαιμία και ανισορροπία ηλεκτρολυτών. Η κατανόηση αυτών των αλλαγών είναι απαραίτητη κατά την αξιολόγηση εγκύων γυναικών με μεταμόσχευση νεφρού, αναφέροντας ότι οι μεταμοσχευμένες έγκυες γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται στενά από μια ομάδα ειδικών νεφρολόγων και γυναικολόγων.

Τα πιθανά ζητήματα της εγκυμοσύνης θα πρέπει να συζητούνται, κατά προτίμηση πριν από τη μεταμόσχευση, από τις γυναίκες και τους συντρόφους τους με μια διεπιστημονική ομάδα ειδικών νεφρολόγων και μαιευτηρίων. Τέτοια ζητήματα περιλαμβάνουν την παροχή συμβουλών πριν από τη σύλληψη, τη γνώση των παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την επιτυχία της εγκυμοσύνης, το χρονοδιάγραμμα της εγκυμοσύνης και τον πιθανό αντίκτυπο της ιατρικής διαχείρισης στα αποτελέσματα της μητέρας και του εμβρύου.

Η έγκαιρη παροχή συμβουλών για την αντισύλληψη είναι σημαντική για τη μείωση του κινδύνου μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και τη μείωση των μητρικών επιπλοκών. Οι ορμονικές μέθοδοι μπορεί να είναι ασφαλείς σε γυναίκες με σταθερή λειτουργία μοσχεύματος, αλλά δεν συνιστώνται σε γυναίκες με υπέρταση ή κίνδυνο θρόμβωσης. Πράγματι, η αρτηριακή υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο αρτηριακό θρομβωτικό κίνδυνο. Όλα τα συνδυασμένα (δια στόματος) αντισυλληπτικά που ερευνήθηκαν σε μια ανάλυση συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Το μέγεθος της επίδρασης εξαρτιόταν τόσο από το προγεσταγόνο που χρησιμοποιήθηκε όσο και από τη δόση της αιθινυλοιστραδιόλης. Οι ενδομήτριες συσκευές, τα δια στόματος αντισυλληπτικά και τα υποδερμικά εμφυτεύματα έχουν αποδειχθεί ότι έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα καθώς και χαμηλή συστηματική απορρόφηση φαρμάκων, επιτρέποντας στους κλινικούς ιατρούς να παρέχουν ένα ευρύ φάσμα επιλογών για μεταμόσχευση γυναικών στην αναπαραγωγική τους ηλικία [149-151]. Η συμβουλευτική πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη μεταμόσχευση. Η επείγουσα αντισύλληψη με υψηλές δόσεις προγεστίνης ή ενδομήτριες συσκευές δεν

αντενδείκνυται, αλλά θα πρέπει να αποφεύγονται όποτε είναι δυνατόν, ακόμη και αν είναι πολύ προτιμότερο από την άμβλωση.

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, όπως η απόρριψη, η κακή λειτουργία του μοσχεύματος, το νεφρωσικό σύνδρομο, η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης και οι λοιμώξεις. Σύμφωνα με το Εθνικό Μητρώο Κύησης Μεταμοσχεύσεων (NTPR), η ιδανική υποψήφια για μεταμοσχευτική εγκυμοσύνη δεν θα έπρεπε να είχε απόρριψη τον τελευταίο χρόνο, θα πρέπει να έχει επαρκή και σταθερή λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος (κρεατινίνη ορού < 1,5 mg/dl και εξαίρεση πρωτεΐνης < 500 mg/ 24ωρη απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα), φυσιολογική αρτηριακή πίεση (με ή χωρίς θεραπεία) και σταθερή ανοσοκαταστολή. Δεν πρέπει να υποφέρει από άλλα νοσήματα που μπορεί να επιδεινώσουν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, όπως χρόνια δυσλειτουργία μοσχεύματος, καρδιοπνευμονικές παθήσεις, σοβαρή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρωτική πρωτεϊνουρία, νοσογόνο παχυσαρκία, μητρική λοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ο χρόνος σύλληψης μπορεί να εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ασθενούς. Το NTPR πρότεινε ότι μια ασθενής μπορεί να προχωρήσει με ασφάλεια στην εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από την ημερομηνία μεταμόσχευσης, εάν η λειτουργία του μοσχεύματος είναι η βέλτιστη. Ωστόσο, μπορεί να μην είναι ασφαλές να προγραμματιστεί η σύλληψη νωρίς μετά τη μεταμόσχευση. Η περίοδος κοντά στην μεταμόσχευση είναι μια περίοδος της υψηλότερης χρήσης δυνητικά εμβρυοτοξικών ή τερατογόνων φαρμάκων και μια περίοδος κατά την οποία η βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής είναι απαραίτητη για την πρόληψη της απόρριψης [152]. Μια μελέτη 729 κήσεων αποκάλυψε αυξημένο κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος λόγω θανάτου κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου έτους μετά τη μεταμόσχευση (αναλογία κινδύνου 1,25 και 1,26, αντίστοιχα), ενώ η εγκυμοσύνη στο τρίτο έτος δεν συσχετίστηκε πλέον με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας του μοσχεύματος [153]. Έτσι, είναι ασφαλέστερο να προγραμματιστεί η εγκυμοσύνη τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση [154-156].

Η ασθενής πρέπει να εμβολιαστεί πριν την εγκυμοσύνη. Τα περισσότερα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια αντενδείκνυται μετά τη μεταμόσχευση. Έτσι, οι γυναίκες που δεν έχουν ανοσία στην ερυθρά θα πρέπει να λαμβάνουν το εμβόλιο κατά της ερυθράς

πριν από τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, υπάρχουν αναδυόμενα προφίλ ασφάλειας και δεδομένα αποτελεσματικότητας για την υποστήριξη της χρήσης συγκεκριμένων ζωντανών εξασθενημένων εμβολίων. Μετά τη μεταμόσχευση, μπορούν να χορηγηθούν αδρανοποιημένα εμβόλια ξεκινώντας από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, εκτός από τη γρίπη, η οποία μπορεί να χορηγηθεί ήδη από ένα μήνα. Οι στενές επαφές των ασθενών με μεταμόσχευση μπορούν να λάβουν τα περισσότερα ζωντανά εμβόλια ρουτίνας, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων για τον πνευμονιόκοκκο, τη γρίπη, την ηπατίτιδα Β, τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και τα εμβόλια μηνιγγιτιδοκοκκικού.

Γενικά, τα εμβόλια συνιστώνται περισσότερο από δύο εβδομάδες πριν από τη μεταμόσχευση ή ξεκινώντας 1-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί η νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) η οποία σχετίζεται με υψηλό ποσοστό νοσηλείας και εισαγωγής σε μονάδες εντατικής θεραπείας σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Δεδομένου ότι τα άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή COVID-19, συνιστάται τα άτομα αυτά να λαμβάνουν εμβόλιο για τον COVID-19 μαζί με συμβουλές ότι τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εμβολίου είναι άγνωστα και ότι υπάρχει πιθανότητα μειωμένων ανοσολογικών αποκρίσεων.

### **3.3 Ιατρική διαχείριση της μητέρας και αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**

Οι στόχοι της θεραπείας είναι η διατήρηση της ηρεμίας της αλλοανοσίας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη και η βελτίωση της έκβασης του εμβρύου. Η επίτευξη αυτών των στόχων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνθήκες της ασθενούς κατά τη σύλληψη. Εκτός από τις συστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με οξεία απόρριψη τους τελευταίους 12 μήνες πριν από τη σύλληψη και σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του μοσχεύματος. Σε έγκυες γυναίκες με διάφορα στάδια ΧΝΝ, ο κίνδυνος ανεπιθύμητης έκβασης αυξήθηκε από 34% σε 90% από το στάδιο 1 στο 4 .

Σε πολλές περιπτώσεις, η πρόωρη γέννηση και το χαμηλό βάρος γέννησης προκαλούνται από τη μαιευτική αντιμετώπιση για να ευνοήσουν τον πρόωρο τοκετό σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ ή προεκλαμψία. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι δύσκολο

να εξισορροπηθεί το ενδιαφέρον της εγκύου και του εμβρύου της. Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει ότι η μητρική αυτονομία πρέπει να είναι το κυρίαρχο μέλημα στη λήψη αποφάσεων, ενώ άλλοι έχουν καθιερώσει το έμβρυο ως ασθενή που πρέπει να αντιμετωπίζεται.

Οι πιο συχνοί κίνδυνοι για τη μητέρα περιλαμβάνουν μόλυνση, υπέρταση, προεκλαμψία, διαβήτη κύησης και οξεία απόρριψη (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1 Συχνότεροι κίνδυνοι [157]

Επιπλοκή	Επίπτωση	Συνέπειες
Μόλυνση	Πολύ κοινό. Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (συχνά ασυμπτωματικό) μπορεί να επηρεάσει τους περισσότερους μεταμοσχευμένες γυναίκες	Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Η πυελονεφρίτιδα είναι μια ασυνήθιστη αλλά σοβαρή επιπλοκή. Ο κίνδυνος ιογενούς λοίμωξης είναι αυξημένος σε περίπτωση πρώιμης εγκυμοσύνης. Η μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του μοσχεύματος.
Υπέρταση	Πολλές γυναίκες που έχουν ήδη μεταμοσχευθεί έχουν υπέρταση πριν την εγκυμοσύνη.	Η υπέρταση μπορεί να προδιαθέσει σε προεκλαμψία και αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, εγκεφαλοαγγειακή νόσο και δυσλειτουργία του μοσχεύματος
Προεκλαμψία	Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κακή λειτουργία του μοσχεύματος ή υπέρταση.	Η προεκλαμψία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα νεφρά, το συκώτι, τους πνεύμονες, την καρδιά ή τα μάτια και μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό ή άλλο εγκεφαλικό τραυματισμό.
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης	Περίπου 16%	Μητρικός και νεογνός παράγοντας κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
Οξεία απόρριψη	Περίπου 10%	Παράγοντας κινδύνου για δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Η μόλυνση μπορεί να αναπτυχθεί μετά από επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία



### 3.4 Λοιμώξεις

Η ανοσολογική απόκριση του πλακούντα και ο τροπισμός του για συγκεκριμένους ιούς και παθογόνα επηρεάζουν την έκβαση της ευαισθησίας και της σοβαρότητας της εγκύου σε ορισμένες μολυσματικές ασθένειες. Η προφύλαξη και η θεραπεία βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων είναι σημαντικές σε έγκυες λήπτες μοσχευμάτων. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, ιδιαίτερα βακτηριακών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και οξείας πυελονεφρίτιδας του μοσχεύματος. Οι καλλιέργειες ούρων πρέπει να γίνονται κάθε μήνα και όλες οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Το εάν η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος επηρεάζει το μόσχευμα και την επιβίωση του ασθενούς είναι ακόμα αβέβαιο. Μια ανάλυση σε μη μεταμοσχευμένες έγκυες γυναίκες ανέφερε ότι η ουρολοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Συνιστάται η αντιβιοτική προφύλαξη για όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Ο κίνδυνος μόλυνσης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι χαμηλός στις μεταμοσχευμένες γυναίκες, καθώς η εγκυμοσύνη προγραμματίζεται συνήθως 1-2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, συνιστάται η παρακολούθηση των λοιμώξεων από CMV, επειδή ο συγγενής CMV είναι η κύρια μη γενετική αιτία συγγενούς νευροαισθητήρια απώλεια ακοής και νευρολογικής βλάβης [158].

### 3.5 Υπέρταση

Ως υπέρταση εγκυμοσύνης ορίζεται η συστολική αρτηριακή πίεση 140 mmHg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση 90 mmHg. Περίπου το 70-90% των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού έχουν είτε αρτηριακή υπέρταση είτε χρειάζονται αντιυπερτασική θεραπεία. Η υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, όταν η μέση αρτηριακή πίεση υπερβαίνει τα 140 mmHg (που ισοδυναμεί με 180), υπάρχει σημαντικός κίνδυνος μητρικής εγκεφαλικής αγγειακής βλάβης.

### 3.6 Προεκλαμψία

Στις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, οι εγκυμοσύνες παραμένουν υψηλού κινδύνου με αυξημένο επιπολασμό προεκλαμψίας. Μια νορβηγική μελέτη κοόρτης που βασίστηκε σε 1.272.000 τοκετούς ανέφερε μια προσαρμοσμένη αναλογία ποσοστού επίπτωσης 6,06 %. Η προεκλαμψία προκαλείται από αγγειακή δυσλειτουργία του πλακούντα και της μητέρας και δεν πρέπει να συγχέεται με περιπτώσεις κληρονομικής υπέρτασης ή πρωτεϊνουρίας. Σήμερα, η προεκλαμψία θεωρείται μια συστηματική νόσος με εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη και δυνατότητα να επηρεάσει μελλοντικές καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν μηχανισμούς οξυγενάσης της αίμης και υδρόθειου, αυτοαντισώματα, μονοξειδίο του αζώτου, οξειδωτικό στρες, εξωκυτταρικά κυστίδια που περιέχουν miRNA και άλλα σημαντικά νουκλεοτίδια.

Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε ανωμαλία στον πλακούντα, ανεπαρκή αναδιαμόρφωση σπειροειδούς αρτηρίας, ανεπάρκεια εισβολής τροφοβλάστης, μειωμένη μητρική ροή αίματος στον πλακούντα και απελευθέρωση σημάτων ή/και φλεγμονωδών μεσολαβητών στη μητρική κυκλοφορία, πυροδοτώντας τις συστηματικές εκδηλώσεις προεκλαμψίας. Ο κίνδυνος προεκλαμψίας σε έγκυες μεταμοσχευμένες γυναίκες μπορεί να σχετίζεται με κακή λειτουργία του μοσχεύματος, υπέρταση και ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε έγκυες γυναίκες, τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται κυρίως με τη δοσολογία και τη διάρκειά τους, αλλά παραμένει αβέβαιο εάν η χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Σε έγκυες ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που έπαιρναν γλυκοκορτικοειδή, οι συγχυτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας της πρεδνιζόνης και της φύσης και της σοβαρότητας της υποκείμενης αυτοάνοσης νόσου, δεν αναφέρθηκαν λεπτομερώς [159-161].

Η μόνη μελέτη που προσαρμόστηκε για τη νόσο και τη σοβαρότητα της νόσου δεν βρήκε στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της χρήσης πρεδνιζόνης και της προεκλαμψίας [162]. Η υπέρταση και η προεκλαμψία έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε υψηλότερη συχνότητα σε μεταμοσχευμένες γυναίκες που λαμβάνουν αναστολείς

καλσινευρίνης [163-164]. Μια συστηματική ανασκόπηση και ανάλυση δεν μπόρεσε να βρει καμία διαφορά στο ποσοστό προεκλαμψίας μεταξύ μεταμοσχευμένων εγκύων γυναικών που λάμβαναν κυκλοσπορίνη ή tacrolimus [165].

Τα σημεία και τα συμπτώματα της προεκλαμψίας περιλαμβάνουν υπέρταση, πρωτεϊνουρία, οίδημα, κοιλιακό άλγος στην άνω δεξιά πλευρά, γαστρικά προβλήματα και αλλαγές στην όραση. Σε μια μελέτη από τη Νορβηγία, οι μεταμοσχευμένες γυναίκες με προεκλαμψία είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού μετά τον τοκετό και υψηλότερους κινδύνους πρόωρου τοκετού. Σε τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο, η χρόνια υπέρταση, η προηγούμενη προεκλαμψία και η αυξημένη κρεατινίνη ορού στην αρχή της εγκυμοσύνης ήταν προγνωστικοί παράγοντες για την προεκλαμψία. Στις πιο σοβαρές μορφές, η προεκλαμψία μπορεί να οδηγήσει σε εκλαμψία, που ορίζεται ως η νέα έναρξη γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων. Η εκλαμψία είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση για τη μητέρα και το έμβρυο. Η έγκαιρη θεραπεία της οξείας υπέρτασης, η χρήση θεικού μαγνησίου και η έγκαιρη νοσηλεία μπορεί να αποτρέψουν την ανάπτυξη εκλαμψίας, αλλά η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι ο τοκετός.

Αν και η προεκλαμψία δεν έχει βρεθεί να έχει επιβλαβή επίδραση στη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος σε γυναίκες που έχουν μεταμοσχευθεί, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό [166-167]. Το φάρμακο για τη θεραπεία και την πρόληψη της εκλαμψίας είναι το θεικό μαγνήσιο. Το ενδοφλέβιο θεικό μαγνήσιο θα πρέπει να είναι το αρχικό φάρμακο που χορηγείται για τον τερματισμό των επιληπτικών κρίσεων. Θα πρέπει να χορηγείται δόση 4 mg (15–20 λεπτά) και δόση συντήρησης 1–2 g την ώρα ως συνεχές ενδοφλέβιο διάλυμα [168].

Η αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης (170/110 mm Hg) μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση υδραλαζίνης ή λαβεταλόλης. Η από του στόματος χορήγηση νιφεδιπίνης μπορεί να είναι μια εναλλακτική θεραπεία. Η αρτηριακή πίεση δεν πρέπει να μειώνεται υπερβολικά για να αποφευχθεί η ανεπαρκής μητροπλακουντιακή αιμάτωση και ο κίνδυνος του εμβρύου. Ο στόχος είναι η διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 140 και 160 mm Hg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης γύρω στα 90-110 mm Hg. Εφόσον απαιτείται πρόωρος τοκετός σε γυναίκες με εκλαμψία, μπορεί να χορηγηθεί ένας μόνο κύκλος θεραπείας με βηταμεθαζόνη (12 mg IM q24h 2 δόσεις) για την επιτάχυνση της ωριμότητας των πνευμόνων του εμβρύου.

Μια συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι τα προγεννητικά στεροειδή στην 34η εβδομάδα κύησης μπορούν να μειώσουν τη νεογνική αναπνευστική νοσηρότητα [169]

### **3.7 Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια**

Αυτή η επιπλοκή είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση που μπορεί να περιπλέξει την πορεία της εγκυμοσύνης ή την περίοδο μετά τον τοκετό. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και οξεία νεφρική βλάβη. Τα συμπτώματα της μοιάζουν με προεκλαμψία. Η διάγνωση μπορεί να είναι πολύ δύσκολη να γίνει. Δυστυχώς, οι καθυστερήσεις στην κατάλληλη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μια διεθνής επιστημονική ομάδα πρότεινε μια προσέγγιση που λαμβάνει υπόψη το χρονοδιάγραμμα των γεγονότων στην εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό, τα συνυπάρχοντα συμπτώματα, την εργαστηριακή εξέταση και την αξιολόγηση βάσει πιθανοτήτων των πιθανών αιτιών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη [170-171].

### **3.8 Σακχαρώδης διαβήτης**

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν μεταβολικές ανωμαλίες όπως αυτές των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη κυτταρική αντιστάθμιση για αυτήν την αντίσταση. Αυτός ο διαβήτης κύησης μπορεί να οριστεί ως αύξηση στο επίπεδο γλυκόζης του πλάσματος κατά 6,9 mg/dL, αύξηση στο επίπεδο γλυκόζης 1 ώρας κατά 30,9 mg/dL και αύξηση στο επίπεδο γλυκόζης 2 ωρών κατά 23,5 mg/dL. dL [172]. Σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού, ο διαβήτης κύησης αναπτύσσεται στο 16% των κυήσεων [173]. Μια συστηματική ανασκόπηση δεν βρήκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη κύησης μεταξύ μεταμοσχευμένων κυήσεων που έλαβαν tacrolimus και κυκλοσπορίνη [161]. Αρκετές μελέτες σε μη μεταμοσχευμένες γυναίκες ανέφεραν ότι ο διαβήτης κύησης σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης [174-175]. Όλες οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης θα πρέπει να λαμβάνουν διατροφική συμβουλευτική, να λαμβάνουν οδηγίες για την αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης στο

αίμα και να αυξάνουν τη σωματική δραστηριότητα σε μέτριας έντασης επίπεδα εάν δεν αντενδείκνυται. Ο στόχος της θεραπείας είναι να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (χωρίς πρόσληψη τροφής σε <95 mg ανά dL και 1 ώρα μεταγευματικά <140 mg/dL. Περίπου το 15-30% των ασθενών που δεν επιτυγχάνουν αυτούς τους στόχους θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία με ινσουλίνη [176].

Συνοπτικά, παρά τον κίνδυνο αρκετών επιπλοκών, οι αναφορές του κέντρου και του μητρώου [177-182] και της ανάλυσης [183] διαπίστωσαν ότι οι εγκυμοσύνες σε λήπτες νεφρού με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν επηρέασαν βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος. Ωστόσο, ο κίνδυνος δυσλειτουργίας του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά την περίοδο μετά τον τοκετό μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που έμειναν έγκυες χωρίς μετά τη μεταμόσχευση και σε εκείνους με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού. Προσοχή θα πρέπει να υπάρχει στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε έναν ασθενή που αναπτύσσει προεκλαμψία. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σε μη μεταμοσχευμένες γυναίκες ανέφερε ότι η προεκλαμψία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου [184].

### **3.9 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και εμβρυϊκή έκβαση**

Ένα σημαντικό ζήτημα προκύπτει από τις πιθανές τερατογόνες ή τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο (Πίνακας 3.2). Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη μεταμόσχευση νεφρού μπορούν να χωριστούν σε τρεις κύριες κατηγορίες: φάρμακα που είναι σχετικά ασφαλή, νέα φάρμακα με αβέβαιη ασφάλεια και φάρμακα με μέτριο έως υψηλό εμβρυϊκό κίνδυνο (Πίνακας 3.2).

Πίνακας 3.2. Πιθανές τερατογόνες επιδράσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.[157]

<p>Γλυκοκορτικοειδή (GC)</p>	<p>Τα GC μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα αλλά μεταβολίζονται από το 11 - HSD2 σε ανενεργά προϊόντα με εξαίρεση τη δεξαμεθαζόνη και τη βηταμεθαζόνη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμβρυϊκή τοξικότητα (κατηγορία C σύμφωνα με τον FDA).</p>	<p>Είναι απίθανο οι μέτριες δόσεις GC να οδηγούν σε δυσλειτουργία του εμβρυϊκού άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ή να παρεμβαίνουν στον προγραμματισμό της πρώιμης ζωής, καθώς η αφυδρογονάση 11-υδροξυστεροειδούς 2 αποτελεί σημαντικό εμπόδιο κατά της μεταφοράς κορτιζόλης στο έμβρυο. Παραμένει ανησυχία για την εμβρυϊκή τοξικότητα όταν οι μητέρες λαμβάνουν παρατεταμένες θεραπείες με υψηλή δόση GC.</p>
<p>Αναστολείς καλσινευρίνης (CNI)</p>	<p>Οι μεταβολίτες του CNI μπορούν να παρατηρηθούν στον πλακούντα. Η CNI μητρική-εμβρυϊκή διαπλακουντιακή δίοδος επηρεάζεται από τη δραστηριότητα της P-γλυκοπρωτεΐνης που αντλεί το CNI από τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα και περιορίζει τη διέλευσή του μέσω του φραγμού του πλακούντα. Οι CNI αναφέρονται στην Κατηγορία Γ.</p>	<p>Ο σχετικά υψηλός αριθμός πρόωρων τοκετών που έχει αναφερθεί μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από μια μαιευτική πολιτική που ευνοεί τον πρόωρο τοκετό. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε ανθρώπους που εκτίθενται προγεννητικά σε CNI απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση.</p>
<p>Αζαθειοπρίνη (AZA)</p>	<p>Ο πλακούντας είναι φραγμός στην 6-μερκαπτοπουρίνη, τον κύριο μεταβολίτη του AZA. Αυτό εξηγεί την έλλειψη τερατογένεσης προερχόμενης από το AZA. Ο FDA ταξινόμησε το AZA ως φάρμακο με δυνητικό κίνδυνο τερατογόνων επιδράσεων (κατηγορία C) με βάση μελέτες σε ζώα.</p>	<p>Ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους είναι παρόμοιος με αυτούς που συναντώνται στο γενικό πληθυσμό, αλλά υπάρχει υψηλότερη συχνότητα προωρότητας και χαμηλότερο βάρος κατά τη γέννηση σε έγκυες γυναίκες που έλαβαν AZA. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος μητρικών-εμβρυϊκών λοιμώξεων, ιδιαίτερα λοίμωξης από CMV. Η χρήση του AZA θεωρείται ασφαλής.</p>
<p>Μυκοφαινολικό οξύ (MPA)</p>	<p>Το MPA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Το MPA θεωρείται ως κατηγορία D από τον FDA.</p>	<p>Οι γυναίκες που εξετάζονται για θεραπεία με MPA θα πρέπει πάντα να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος απώλειας εγκυμοσύνης και συγγενών δυσπλασιών με τη χρήση του MPA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν συμβεί εγκυμοσύνη, το MPA θα πρέπει να διακοπεί. Όσο πιο αργά διακόπτεται η MPA τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος επιπλοκών.</p>

Αναστολείς mTOR (mTORi)	Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν δείξει δυσμενή επίδραση στο έμβryo. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, αλλά τα πιθανά οφέλη μπορεί να δικαιολογούν τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες παρά τους πιθανούς κινδύνους. Τα mTORi θεωρούνται ως κατηγορία C από τον FDA.	Η έκθεση στο mTORi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ή ένα πρότυπο γενετικών ανωμαλιών.
Rituximab (RTX)	Τα δεδομένα για το RTX κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια. Το RTX περιέχει IgG και μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα. Το RTX κατατάσσεται στην κατηγορία C.	Η χορήγηση RTX σε έγκυο γυναίκα αποθαρρύνεται εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου για το έμβryo.
Eculizumab	Υπάρχει μια επιλεκτική μεταφορά μη δεσμευμένης εκουλιζουμάμπης μέσω του πλακούντα. Ωστόσο, τα επίπεδα που παρατηρούνται σε δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις του συμπληρώματος στα νεογνά.	Η χρήση του eculizumab σε έγκυες γυναίκες με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία σχετίζεται με υψηλό ποσοστό εμβρυϊκής επιβίωσης και χαμηλό ποσοστό μητρικών επιπλοκών. Επομένως, η εκουλιζουμάμπη μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη.
Belatacept	Δεν υπάρχουν επίσημες μελέτες για τη χρήση του Belimumab σε έγκυες γυναίκες.	Έχουν αναφερθεί ανέκδοτες περιπτώσεις επιτυχούς εγκυμοσύνης με τη χρήση του belatacept σε μεταμοσχευμένες γυναίκες

### 3.9.1 Σχετικά ασφαλή φάρμακα

Τα γλυκοκορτικοειδή διασχίζουν εύκολα τον πλακούντα [185] αλλά μεταβολίζονται εντός του πλακούντα από την 11-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάση-2 (11-HSD2) η οποία μετατρέπει την κορτιζόλη και τα συνθετικά γλυκοκορτικοειδή σε ανενεργά προϊόντα [186-187]. Μια σύντομη πορεία κακώς μεταβολιζόμενης βηταμεθαζόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της αναπνευστικής δυσχέρειας του εμβρύου σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Μόνο η υπερβολική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου [188] και να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του

εμβρύου [189]. Αυτό το φαινόμενο, που ονομάζεται προγραμματισμός της πρώιμης ζωής, μπορεί μακροπρόθεσμα να σχετίζεται με εξασθενημένη ανάπτυξη του εγκεφάλου και αυξημένη ευαισθησία σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, δεδομένου ότι μόνο το 3% της μητρικής κορτιζόλης μεταφέρεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία [190], είναι απίθανο μέτριες δόσεις εξωγενών γλυκοκορτικοειδών να επηρεάσουν τον προγραμματισμό της πρώιμης ζωής, εκτός εάν υπάρχουν αλλαγές στις δραστηριότητες της 11-HSD2, όπως στην περίπτωση προεκλαμψίας [191].

Υπήρξε ανησυχία για πιθανή αύξηση των στοματοπροσωπικών σχισμών σε νεογνά από μητέρες που λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή. Αυτός ο κίνδυνος είναι 1,3 έως 3,3 για κάθε 1000 εγκυμοσύνες που εκτίθενται σε γλυκοκορτικοειδή έναντι επιπολασμού του πληθυσμού των γεννήσεων 1 ανά 1000 [192]. Περαιτέρω μελέτες επιβεβαίωσαν ότι ο κίνδυνος στοματοπροσωπικών σχισμών που σχετίζεται με την προγεννητική έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή είναι ελάχιστος [193].

Μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, χαμηλό βάρος γέννησης και σκελετική καθυστέρηση, καισαρική τομή και υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης έχουν συχνά αναφερθεί σε εγκύους μεταμοσχευμένες γυναίκες που έλαβαν CNI [194]. Ωστόσο, οι λήπτες μοσχεύματος υποβάλλονται σε θεραπεία με πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, που μπορεί να οδηγήσουν σε συγκεκριμένα αποτελέσματα.

Τα CNI μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα [195]. Η διαπλακουντιακή δίοδος μητέρας-εμβρύου μπορεί να επηρεαστεί από τη λειτουργική δραστηριότητα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης [196]. Κλινικές μελέτες ανέφεραν ότι η κυκλοσπορίνη δεν φαίνεται να είναι τερατογόνος [197-198].

Ο FDA ταξινομεί την κυκλοσπορίνη στην κατηγορία C, πράγμα που σημαίνει ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τον άνθρωπο. Δεν έχουν βρεθεί παρατεταμένες επιδράσεις λόγω του θηλασμού σε βρέφη που θήλαζαν ενώ οι μητέρες τους έπαιρναν κυκλοσπορίνη.

Η Tacrolimus διασχίζει τον πλακούντα με την έκθεση στη μήτρα να είναι περίπου το 71% των συγκεντρώσεων της μητέρας στο αίμα. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα του εμβρύου είναι πιθανό να οφείλονται στην ενεργή μεταφορά εκροής της τακρόλιμους από το έμβryo προς τη μητέρα μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης του



πλακούντα [199]. Στα νεογνά από λήπτες μοσχευμάτων, ο κίνδυνος μεγάλων δυσπλασιών ήταν χαμηλός.

Τα CNI μπορούν να προκαλέσουν αναστρέψιμη νεφροτοξικότητα και υπερκαλιαιμία στο νεογνό. Συνοπτικά, στις έγκυες γυναίκες, τα αποτελέσματα του εμβρύου δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από τα CNI. Μεγάλες ανασκοπήσεις εγκύων μεταμοσχευμένων γυναικών που λάμβαναν CNI έδειξαν ότι τα αποτελέσματα του εμβρύου των μεταμοσχευμένων ασθενών ήταν συγκρίσιμα με αυτά των μη μεταμοσχευμένων ασθενών με παρόμοια επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας [200].

Ο σχετικά μεγάλος αριθμός πρόωρων τοκετών που έχει αναφερθεί από ορισμένες σειρές μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από μια μαιευτική πολιτική που ευνοεί τον πρόωρο τοκετό [201]. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε ανθρώπους που εκτίθενται προγεννητικά σε CNI απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση. Η αζαθειοπρίνη (AZA) είναι ένα προφάρμακο που απορροφάται από το στόμα, καθώς είναι μια τροποποίηση της 6-μερκαπτοπουρίνης, η οποία είναι ανάλογο της υποξανθίνης με βάση την πουρίνη. Με βάση μελέτες σε ζώα, ο FDA κατέταξε το AZA στην κατηγορία C, ως φάρμακο με δυνητικό κίνδυνο τερατογόνου δράσης.

Ο ανθρώπινος πλακούντας είναι ένας φραγμός για την 6-μερκαπτοπουρίνη και μαζί με τον ανεπαρκή εμβρυϊκό μεταβολισμό της 6-μερκαπτοπουρίνης μπορεί να εξηγήσει την έλλειψη αποδεδειγμένης τερατογένεσης στους ανθρώπους [202]. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους, καθώς και ο κίνδυνος υπογονιμότητας, είναι παρόμοιοι με εκείνους του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, υπάρχει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πρόωρων γεννήσεων, χαμηλότερου βάρους κατά τη γέννηση και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σε έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με AZA [203]. Έτσι, η χρήση του AZA στην εγκυμοσύνη φαίνεται να είναι σχετικά ασφαλής.

Το Sirolimus και το παράγωγό του everolimus είναι δύο ανοσοκατασταλτικά φάρμακα με παρόμοια χημική δομή που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων παρεμβαίνοντας σε μια κινάση σερίνης-θρεονίνης, που ονομάζεται mTOR [204]. Σύμφωνα με τον FDA, το sirolimus και το everolimus ταξινομούνται στην κατηγορία C. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν δείξει δυσμενή επίδραση στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, αλλά τα πιθανά οφέλη μπορεί να δικαιολογούν τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες παρά τους

πιθανούς κινδύνους. Αναφορές επιτυχών εκβάσεων εγκυμοσύνης με έκθεση σε σιρόλιμους [205-206] ή εβερόλιμους [207-209] έχουν δοθεί σε έγκυες λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού.

Οι αντιθυμοκυτταρικές σφαιρίνες (ATG) είναι σχετικά ασφαλή φάρμακα με παρενέργειες που σχετίζονται κυρίως με αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία, έμετο και διάρροια. Δεν υπάρχουν αναφορές εμβρυϊκών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από ATG σε ανθρώπους. Σε μια μελέτη σε ζώα, το ATG προκάλεσε μειωμένη ανάπτυξη πλακούντα σε ποντίκια [210]. Το ATG έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία της απόρριψης σε έγκυες γυναίκες [211].

Το Belatacept είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της συνδιέγερσης των T κυττάρων που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης στη μεταμόσχευση οργάνων. Σε μελέτες σε ζώα, αυτό το φάρμακο, όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, δεν ήταν τερατογόνο. Η έκθεση στο belatacept κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών. Έχουν αναφερθεί ανέκδοτες περιπτώσεις επιτυχούς εγκυμοσύνης και τοκετού με τη χρήση ανοσοκαταστολής που βασίζεται στο belatacept [212,213].

### **3.9.2 Φάρμακα με μη επιβεβαιωμένη ασφάλεια**

Το Rituximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20 με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα. Το RTX μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και να αυξήσει τον κίνδυνο εξάντλησης των B κυττάρων και άλλων κυτταροπενιών στο νεογνό. Σύμφωνα με τον FDA, δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος τερατογένεσης για το RTX (κατηγορία C). Οι γυναίκες μπορεί να μείνουν κατά λάθος έγκυες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με RTX. Σε μια αναδρομική μελέτη, 153 γυναίκες με κακοήθεια ή αυτοάνοση νόσο έλαβαν RTX κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Από αυτές, οι 90 (59%) οδήγησαν σε γεννήσεις ζωντανών εμβρύων, και υψηλό ποσοστό αποβολών (22%) αποδόθηκε σε ταυτόχρονη θεραπεία. Εντοπίστηκαν δύο συγγενείς δυσπλασίες [214].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση 102 κυήσεων, δεν παρατηρήθηκε κανένα σημαντικό θέμα ασφάλειας με τη χρήση RTX εντός 6 μηνών από τη σύλληψη [215]. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ενδομήτριας έκθεσης σε RTX είναι άγνωστες.

Υπάρχει συμφωνία ότι η χορήγηση RTX σε έγκυο γυναίκα θα πρέπει να αποθαρρύνεται, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο [217,217].

Το Eculizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση νεφρού για την πρόληψη και τη θεραπεία της άτυπης HUS και της απόρριψης που προκαλείται από αντισώματα. Υπάρχει μια επιλεκτική μεταφορά μη δεσμευμένης εκουλιζουμάμπης μέσω του ανθρώπινου πλακούντα. Τα επίπεδα που παρατηρούνται σε δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις του συμπληρώματος στα νεογνά [218]. Υπάρχει μικρή εμπειρία με τη χρήση του eculizumab σε έγκυες γυναίκες. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από εγκυμοσύνες σε γυναίκες με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία.

Σε 75 εγκυμοσύνες δεν σημειώθηκαν μητρικοί θάνατοι και τρεις θάνατοι εμβρύων (4%). Έξι αποβολές (8%) συνέβησαν κατά το πρώτο τρίμηνο [219]. Θεωρητικά, η εκουλιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει αναστολή του τερματικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Ωστόσο, σε μια μελέτη σε δύο νεογνά από μητέρες που έλαβαν θεραπεία με eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το αντίσωμα ούτε συσσωρεύτηκε στο εμβρυϊκό πλάσμα ούτε εμπόδισε τη λειτουργία του συμπληρώματος στο νεογνό [220]. Το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν τα οφέλη μπορεί να δικαιολογήσουν τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο για το έμβρυο.

### **3.9.3 Φάρμακα με εμβρυϊκή τοξικότητα**

Μυκοφαινολικά άλατα. Η χρήση μυκοφαινολικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης πρώτου τριμήνου και αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών [221-223]. Ο FDA ταξινομεί αυτά τα φάρμακα στην κατηγορία D, δηλαδή, με θετικά στοιχεία κινδύνου για το ανθρώπινο έμβρυο. Συνιστάται να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη από γυναίκες που λαμβάνουν MPA. Οι γυναίκες που εξετάζονται για θεραπεία με MPA θα πρέπει πάντα να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και θα πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον δύο μεθόδους αντισύλληψης κατά τη χρήση του [224-227]. Εάν συμβεί εγκυμοσύνη, το MPA θα πρέπει να διακόπτεται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Όσο αργότερα διακοπεί η

χορήγηση της μυκοφαινολικής, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος επιπλοκών. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν εκτεθεί στη μυκοφαινολάτη.

Η βορτεζομίμη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας του συμπλόκου πρωτεασώματος 26S που εμπλέκεται στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που έχουν υποστεί ουμικιτινοποίηση. Στη μεταμόσχευση νεφρού, η βορτεζομίμη χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της απόρριψης που προκαλείται από αντισώματα. Αυτό το φάρμακο έχει προκαλέσει θνησιμότητα εμβρύου σε μελέτες σε ζώα σε δόσεις χαμηλότερες από την κλινική δόση. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη. Η χρήση του στην εγκυμοσύνη δεν συνιστάται.

Η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται σπάνια στη μεταμόσχευση νεφρού. Η τερατογένεση του είναι καλά αποδεδειγμένη στα ζώα. Το φάρμακο είναι μεταλλαξιογόνο και μπορεί να προκαλέσει δυσπλασίες του ουρογεννητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της μονόπλευρης νεφρικής αγένεσης [228]. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις που προκαλούνται από την κυκλοφωσφαμίδη είναι δόσο-εξαρτώμενες και αθροιστικές. Το φάρμακο θεωρείται ως κατηγορία D από τον FDA. Έχουν αναφερθεί αποβολές και πρόωροι τοκετοί σε μητέρες που λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη. Περιπτώσεις δυσπλασίας έχουν περιγραφεί σε νεογνά μητέρων που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης. Το φάρμακο αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο [229,230].

### **3.10 Φυσιολογικός τοκετός - Καισαρική τομή**

Η καισαρική τομή χρησιμοποιείται συχνά για τη διαχείριση μητρικών προβλημάτων, όπως ο διαβήτης, η σοβαρή υπέρταση και ο παρατεταμένος τοκετός ή διαταραχές του εμβρύου, όπως κακή παρουσίαση, μη καθησυχαστικός καρδιακός ρυθμός και περιορισμός ανάπτυξης. Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέφερε ότι οι επιπλοκές που σχετίζονται με την καισαρική τομή σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν 56,9%, υψηλότερες από το 31,9% στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ.

Ο φυσιολογικός κολπικός τοκετός είναι ίσως η ασφαλέστερη μέθοδος τοκετού σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και η καισαρική τομή πρέπει να γίνεται μόνο για

αυστηρές ιατρικές ή μαιευτικές ενδείξεις. Η προσεκτική προετοιμασία για καισαρική τομή σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι επιβεβλημένη. Οι πάροχοι υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν την ανατομία ενός μεταμοσχευμένου νεφρού και την αγγειακή αναστόμωση. Σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή τραυματισμού του ουρητήρα του αλλομοσχεύματος νεφρού, ο οποίος μπορεί να βρίσκεται μπροστά από τη μητριαία αρτηρία [231]. Ένα διακοιλιακό υπερηχογράφημα θα πρέπει να γίνει για τον εντοπισμό του νεφρού πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η σαφής κατανόηση των ανατομικών αλλαγών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου τραυματισμού [232].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Συμπεράσματα – Επίλογος

Στην αρχή της παρούσας διπλωματικής εργασίας συνοψίστηκαν μερικές από τις βασικές προκλήσεις που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Τα πρώιμα στάδια της νόσου είναι κλινικά σιωπηλά, γεγονός που εμποδίζει την έγκαιρη παρέμβαση για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και επιτρέπει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα, οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ως εκ τούτου, τα προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ σχετίζονται με κακή έκβαση και σημαντική κλινική και οικονομική επιβάρυνση.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν θεραπείες για τη θεραπεία της ΧΝΝ. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές για τη διαχείριση της ΧΝΝ για τη στόχευση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ και να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της ΧΝΝ σε ESKD. Ωστόσο, παρά τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, ο υπολειπόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και η εξέλιξη της ΧΝΝ παραμένει.

Στην συνέχεια και όσον αφορά την εγκυμοσύνη, αυτή δεν αντενδείκνυται σε μεταμοσχευμένες γυναίκες, αλλά θα πρέπει να προγραμματιστεί με μαιευτήρα και νεφρολόγο. Ιδανικά, η ασθενής δεν θα πρέπει να μείνει έγκυος 1-2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και θα πρέπει να έχει φυσιολογική αρτηριακή πίεση και νεφρική λειτουργία. Οι μητρικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν υπέρταση, προεκλαμψία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, δυσλειτουργία μοσχεύματος, διαβήτη κύησης και λοίμωξη. Οι κύριοι κίνδυνοι για το έμβρυο περιλαμβάνουν την προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και την άμβλωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακή λειτουργία του μοσχεύματος. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ορισμένοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η μυκοφαινόλη, η βορτεζομίμη και η κυκλοφωσφαμίδη, είναι τερατογόνες και δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε έγκυες γυναίκες. Εάν τηρηθούν αυτές οι συστάσεις, η εγκυμοσύνη μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής επιλογή σε γυναίκες που έχουν μεταμοσχευτεί νεφρό.

Υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν σχετικά με την ασφάλεια της εγκυμοσύνης στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης νεφρού. Οι λήπτες μεταμοσχεύσεων και οι δότες κυοφορούν για περισσότερα από 50 χρόνια, ωστόσο υπάρχουν μόνο περιορισμένα, αναδρομικά δεδομένα σχετικά με τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για τη μητέρα και το βρέφος της.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307–19.
- [2]. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
- [3]. Kidney International Organisation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). 2012. Accessed May 2021.
- [4]. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–72.
- [5]. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–305.
- [6]. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Primary care Clin Office Pract*. 2008;35(2):329–44.
- [7]. World Health Organization. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/6/17-206441/en/>. 2018. Accessed Apr 2021.
- [8]. Pecky IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383–99.
- [9]. Tuot DS, Wong KK, Velasquez A, et al. CKD awareness in the general population: performance of CKD-specific questions. *Kidney Med*. 2019;1(2): 43–50.
- [10]. Plantinga LC, Tuot DS, Powe NR. Awareness of chronic kidney disease among patients and providers. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(3):225–36.
- [11]. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
- [12]. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6): 2089–100.
- [13]. Darlington O, Dickerson C, Evans M, et al. Costs and healthcare resource use associated with risk of cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney Disease: evidence from a systematic literature review. *Adv Ther*. 2021;38(2):994–1010.
- [14]. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339–52.
- [15]. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1): 12–21.
- [16]. Levey AS, Tangri N, Stevens LA. Classification of chronic kidney disease: a step forward. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):65–7.
- [17]. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1057–64.
- [18]. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with se. *Heart*. 2017;103(23):1848–53.
- [19]. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731): 2073–81.



- [20]. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341–52.
- [21]. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4): 1307–15.
- [22]. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302–8.
- [23]. Cherney DZ, Repetto E, Wheeler DC, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2020;51(1):74–82.
- [24]. Stevens P, O’Donoghue D, De Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int.* 2007;72(1):92–9.
- [25]. National Institute for Health Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>. 2014. Accessed Apr 2021.
- [26]. National Institute for Health and Care Excellence. Guideline chronic kidney disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10118/documents/draft-guideline>. 2021. Accessed June 2021.
- [27]. National Institute for Health Care Excellence: Management of chronic kidney disease. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-kidney-disease>. Accessed Apr 2021.
- [28]. Chen I-R, Wang S-M, Liang C-C, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3–5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1183–9.
- [29]. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):399–406.
- [30]. Hellberg M, Höglund P, Svensson P, Clyne N. Randomized controlled trial of exercise in CKD—the RENEXC study. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):963–76.
- [31]. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, et al. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Therap Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):209–26.
- [32]. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1901–6.
- [33]. Clarke AL, Zaccardi F, Gould DW, et al. Association of self-reported physical function with survival in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):122–8.
- [34]. Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):725–35.
- [35]. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):235–45.
- [36]. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303–9.
- [37]. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardio-vascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997>. 2014. Accessed Apr 2021.
- [38]. de Boer IH, Caramori ML, Chan JC, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1–115.
- [39]. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.
- [40]. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):73–87.

- [41].Evans M, Bain SC, Hogan S, Bilous RW. Irbesartan delays progression of nephropathy as measured by estimated glomerular filtration rate: post hoc analysis of the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2255–63.
- [42].Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):728–41.
- [43].Wai H-T, Meah N, Katira R. Novel potassium binders: a clinical update. <https://bjcardio.co.uk/2021/04/novel-potassium-binders-a-clinical-update-3/>. Accessed June 2021.
- [44].National Institute for Health and Care Excellence. Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance TA599. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA599> (2019). Accessed April 2021.
- [45].National Institute for Health and Care Excellence. Patiromer for treating hyperkalaemia. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/chapter/1-Recommendations>. 2020. Accessed May 2021.
- [46].Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29.
- [47].Zinman B, Wanner C, Lachin J. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- [48].Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
- [49].Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
- [50].Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24): 2295–306.
- [51].Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
- [52].GLOBAL REPORT ON ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION 2020 World Health Organization
- [53].Reddy SS, Holley JL: Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 146–155, 2007
- [54].Davison JM: Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 17: 127–132, 1991
- [55].Davison JM, Baylis C: Renal disease. In: *Medical Disorders in Medical Practice*, 4th Ed., edited by De Swiet M, Malden, Blackwell Publishing, pp 198–266, 2002
- [56].Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH, Coscia LA: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 103–119, 2005
- [57].Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ: Outcomes of pregnancy after renal transplantation: A report of UK Transplant Pregnancy Registry. *Hypertens Pregnancy* 23[Suppl 1]: 136, 2004
- [58].Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ: Pregnancy after organ transplantation: A report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 83: 1301–1307, 2007
- [59].Rizzoni G, Ehrlich JH, Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ: Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 7: 279–287, 1992
- [60].Anantharaman P, Schmidt RJ: Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 119–125, 2007
- [61].Palmer BF: Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 10: 1381–1388, 1999
- [62].Raiz L, Davies EA, Ferguson RM: Sexual functioning following renal transplantation. *Health Soc Work* 28: 264–272, 2003
- [63].Ghahramani N, Behzadi A, Gholami S, Salahi H, Rais-Jalali GA, Malek-Hosseini SA, Ahmad E, Behzadi S, Jan-Ghorban P: Postrenal transplant improvement of sexual function. *Transplant Proc* 31: 3144, 1999

- [65]. Schover LR, Novick AC, Steinmuller DR, Goormastic M: Sexuality, fertility, and renal transplantation: a survey of survivors. *J Sex Marital Ther* 16: 3–13, 1990
- [66]. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI: Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 92: 735–737, 2002
- [67]. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA: Ovarian function in chronic renal failure: Evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 93: 21–27, 1980
- [68]. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M: Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 29: 685–690, 1997
- [69]. Zeyneloglu HB, Oktem M, Durak T: Male infertility after renal transplantation: Achievement of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Transplant Proc* 37: 3081–3084, 2005
- [70]. Akbari F, Alavi M, Esteghamati A, Mehrsai A, Djaladat H, Zohrevand R, Pourmand G: Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. *BJU Int* 92: 281–283, 2003
- [71]. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, Nanni G, Favi E, Brescia A, Castagneto M: Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Transplant Proc* 37: 1915–1917, 2005
- [72]. Kaczmarek I, Groetzner J, Adamidis I, Landwehr P, Mueller M, Vogeser M, Gerstorfer M, Uberfuhr P, Meiser B, Reichart B: Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 4: 1084–1088, 2004
- [73]. Tamaki M, Ami M, Kimata N, Tsutsui T, Watanabe Y, Saito T, Muto J, Kumagai N, Shimizu A, Saito K, Takahashi K: Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation* 75: 1082–1083, 2003
- [74]. Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A, Braude P: Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: Case report. *Hum Reprod* 15: 1275–1277, 2000
- [75]. Furman B, Wiznitzer A, Hackmon R, Gohar J, Mazor M: Multiple pregnancies in women after renal transplantation: Case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 84: 107–110, 1999
- [76]. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH: Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following invitro fertilization. *Hum Reprod* 10: 1528–1530, 1995
- [77]. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P: The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 17: 945–949, 2002
- [78]. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS: Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103: 551–563, 2004
- [79]. Hold PM, Wong CF, Dhanda RK, Walkinshaw SA, Bakran A: Successful renal transplantation during pregnancy. *Am J Transplant* 5: 2315–2317, 2005
- [80]. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL Jr, Brennan DC: Renal transplantation one week after conception. *Transplantation* 60: 1353–1354, 1995
- [81]. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ: Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: Immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 71: 994–997, 2000
- [82]. Kenny LC, Baker PN, Venning M, Parrott N: Successful renal transplant during the first trimester of pregnancy. *Transpl Int* 20: 390–391, 2007
- [83]. McKay D, Josephson M: Reproduction and transplantation: Report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant* 5: 1–8, 2005
- [84]. Zerner J, Doil KL, Drewry J, Leiber DA: Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med* 26: 99–102, 1981
- [85]. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S, Ahmadi F, Mazia S: Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc* 36: 1405–1406, 2004
- [86]. Davison JM, Bailey DJ: Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 29: 227–233, 2003

- [87].Mastrobattista JM, Katz AR: Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31: 415–428, 2004
35. Josephson MA, McKay DB: Considerations in the medical management of pregnancy in transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 156–167, 2007
- [88].EBPG expert group in renal transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 17[Suppl 4]: 50–55, 2002
- [89]. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR: Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 43: 415–423, 2004
- [90].Fischer MJ: Chronic kidney disease and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 132–145, 2007
- [91].Sturgiss SN, Davison JM: Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 19: 167–172, 1992
- [92].First MR, Combs CA, Weisltel P, Miodovnik M: Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 59: 472–478, 1995
- [93].Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafer U, Hod M, Bar J: Pregnancy in renal transplant recipients: Long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation* 81: 660–664, 2006
- [94].Salmela KT, Kyllonen LE, Holmber C, Gronhagen-Riska C: Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 56: 1372–1375, 1993
- [95].Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA: Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121: 178–181, 2005
- [96].Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD: Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 18: 192–206, 1980
- [97].Thomas AG, Burrows L, Knight R, Panico M, Lapinski R, Lockwood CJ: The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol* 90: 916–919, 1997
- [98].McKay DB, Josephson MA: Pregnancy in recipients of solid organs: Effects on mother and child. *N Engl J Med* 354: 1281–1293, 2006
- [99].Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Cater JR, Jarrell BE, Mortiz MJ, Burke JF Jr: Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporinetreated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 59: 476–479, 1995
- [100]. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Flohr J, Marcos A, Fung JJ: Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: A single center's experience. *Transplantation* 77: 897–902, 2004
- [101]. Armenti V, Moritz M, Davison JM: Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: Effects and outcomes. *Drug Saf* 19: 219–232, 1998
- [102]. Davison JM: Changes in renal function in early pregnancy in women with one kidney. *Yale J Biol Med* 51: 347–349, 1978
- [103]. del Mar Colon M, Hibbard JU: Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 168–177, 2007
- [104]. Hou S: Pregnancy in chronic renal insufficiency and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 33: 235–252, 1999
- [105]. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM: Pregnancy in female pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Clin North Am* 50: 1543–1560, xi, 2003
- [106]. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM: Immunosuppression in pregnancy: Choices for infant and maternal health. *Drugs* 62: 2361–2375, 2002
- [107]. Podymow T, August P: Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 178–190, 2007
- [108]. Umans JG: Medications during pregnancy: Antihypertensives and immunosuppressives. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 191–198, 2007
- [109]. Yassaee F, Moshiri F: Pregnancy outcome in kidney transplant patients. *Urol J (Tehran)* 4: 14–17, 2007

- [110]. Gutierrez MJ, Acebedo-Ribo M, Garcia-Donaire JA, Manzanera MJ, Molina A, Gonzalez E, Nungaray N, Andres A, Morales JM: Pregnancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 37: 3721–3722, 2005
- [111]. Baumwell S, Karumanchi SA: Pre-eclampsia: Clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 106: c72–c81, 2007
- [112]. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M: Pregnancy in kidney transplantation: Satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol* 16: 792–806, 2003
- [113]. Morales J, Hernandez Poblete G, Andres A, Prieto C, Hernandez E, Rodicio J: Uric acid handling, pregnancy and cyclosporin in renal transplant women. *Nephron* 56: 97–98, 1990
- [114]. Mutter WP, Karumanchi SA: Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 75: 1–8, 2008
- [115]. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO: Pregnancy after renal transplantation: A five-yr singlecenter experience. *Clin Transplant* 21: 301–304, 2007
- [116]. Cruz Lemini MC, Ibarquengoitia Ochoa F, Villanueva Gonzalez MA: Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 96: 76–79, 2007
- [117]. Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA: Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Reprod Biol* 121: 178–181, 2005
- [118]. Ross DS, Dollard SC, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ: The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: Activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *J WomensHealth (Larchmt)* 15: 224–229, 2006
- [119]. Ornoy A, Diav-Citrin O: Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 21: 399–409, 2006
- [120]. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z: Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 21: 350–382, 2006
- [121]. Michaels MG: Treatment of congenital cytomegalovirus: Where are we now? *Expert Rev Anti Infect Ther* 5: 441–448, 2007
- [122]. Gardella C, Brown ZA: Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med* 74: 290–296, 2007
- [123]. Shiono Y, Mun HS, He N, Nakazaki Y, Fang H, Furuya M, Aosai F, Yano A: Maternal-fetal transmission of *Toxoplasma gondii* in interferon-gamma deficient pregnant mice. *Parasitol Int* 56: 141–148, 2007
- [124]. Davison JM: Renal transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 9: 374–380, 1987
- [125]. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 273: 413–418, 1995
- [126]. Davison JM, Lindheimer MD: Renal disorders. In: *Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice*, 5th Ed., edited by Creasy RK, Resnik R, Iams J, Philadelphia, Saunders, pp 901–924, 2004
- [127]. Phillips DI: Programming of the stress response: A fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med* 261: 453–460, 2007
- [128]. Neubauer AP, Voss W, Kattner E: Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: The influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 167: 87–95, 2008
- [129]. Phillips DI: External influences on the fetus and their longterm consequences. *Lupus* 15: 794–800, 2006
- [130]. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO: Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr Rev* 28: 219–251, 2007
- [131]. Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A: Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res* 29: 108–125, 2006

- [132]. Gluckman PD, Hanson MA: The consequences of being born small: An adaptive perspective. *Horm Res* 65[Suppl 3]: 5–14, 2006
- [133]. Reyes L, Manalich R: Long-term consequences of low birth weight. *Kidney Int Suppl* S107–S111, 2005
- [134]. Taylor HG, Minich N, Bangert B, Filipek PA, Hack M: Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: Associations with early risks for periventricular brain insults. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 987–1004, 2004
- [135]. Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, Eisenberg J, Richmond R, Moritz MJ, Armenti VT: Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc* 31: 241–242, 1999
- [136]. Ceckova-Novotna M, Pavek P, Staud F: P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol* 22: 400–410, 2006
- [137]. Saarikoski S, Seppla M: Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 115:1100–1106, 1973
- [138]. Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD: The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 5: 60–63, 1985
- [139]. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 93: 137–150, 1994
- [140]. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, Zincke H: Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc* 14: 605–609, 1982
- [141]. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ: Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 71: 994–997, 2000
- [142]. LeRay C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F: Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: A case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 103: 1091–1094, 2004
- [143]. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT: Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 82: 1698–1702, 2006
- [144]. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP: Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 269: 341–343, 1963
- [145]. Wrenshall LE, McHugh L, Felton P, Dunn DL, Matas AJ: Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 62: 1934–1936, 1996
- [146]. Buszta C, Steinmuller DR, Novick AC, Schreiber MJ, Cunningham R, Popowniak KL, Streem SB, Steinhilber D, Braun WE: Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 40: 651–654, 1985
- [147]. 2004 Annual Report of the United States Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: *Transplant Data 1994–2003*. Department of Health and Human Services, H.R.A.S.A., Health Care Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, United Network for Organ Sharing, Richmond, VA, University Renal Research and Education Association, Ann Arbor MI, 2004
- [148]. Shah, S.; Venkatesan, R.L.; Gupta, A.; Sanghavi, M.K.; Welge, J.; Johansen, R.; Kean, E.B.; Kaur, T.; Gupta, A.; Grant, T.J.; et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019, 20, 24. [CrossRef] [PubMed]
- [149]. Paulen, M.E.; Folger, S.G.; Curtis, K.M.; Jamieson, D.J. Contraceptive use among solid organ transplant patients: A systematic review. *Contraception* 2010, 82, 102–112. [CrossRef]
- [150]. Yousif, M.E.; Bridson, J.M.; Halawa, A. Contraception After Kidney Transplantation, From Myth to Reality: A Comprehensive Review of the Current Evidence. *Exp. Clin. Transpl.* 2016, 14, 252–258.
- [151]. Huguelet, P.S.; Sheehan, C.; Spitzer, R.F.; Scott, S. Use of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system in adolescent and young adult solid organ transplant recipients: A case series. *Contraception* 2017, 95, 378–381. [CrossRef] [PubMed]

- [152]. McKay, D.B.; Josephson, M.A. Pregnancy after transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3 (Suppl. 2), S117–S125. [CrossRef] [PubMed]
- [153]. Rose, C.; Gill, J.; Zalunardo, N.; Johnston, O.; Mehrotra, A.; Gill, J.S. Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *Am. J. Transpl.* 2016, 16, 2360–2367. [CrossRef] [PubMed]
- [154]. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2002, 17 (Suppl. 4), 50–55.
- [155]. Davison, J.M.; Bailey, D.J. Pregnancy after transplantation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2003, 29, 227–233. [CrossRef]
- [156]. Cabiddu, G.; Spotti, D.; Gernone, G.; Santoro, D.; Moroni, G.; Gregorini, G.; Giacchino, F.; Attini, R.; Limardo, M.; Gammara, L.; et al. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: Focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J. Nephrol.* 2018, 31, 665–681. [CrossRef]
- [157]. [
- [158]. Leruez-Ville, M.; Foulon, I.; Pass, R.; Ville, Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: State of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020, 223, 330–349. [CrossRef] [PubMed]
- [159]. Bandoli, G.; Palmsten, K.; Forbess Smith, C.J.; Chambers, C.D. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcome. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2017, 43, 489–502. [CrossRef]
- [160]. Chakravarty, E.F.; Colón, I.; Langen, E.S.; Nix, D.A.; El-Sayed, Y.Y.; Genovese, M.C.; Druzin, M.L. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 192, 1897–1904. [CrossRef]
- [161]. Boyd, H.A.; Basit, S.; Harpsøe, M.C.; Wohlfahrt, J.; Jess, T. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS ONE* 2015, 10, e0129567. [CrossRef]
- [162]. Palmsten, K.; Hernández-Díaz, S.; Kuriya, B.; Solomon, D.H.; Setoguchi, S. Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs During Pregnancy and Risk of Preeclampsia. *Arthritis Care Res.* 2012, 64, 1730–1738. [CrossRef]
- [163]. Paziana, K.; Del Monaco, M.; Cardonick, E.; Moritz, M.; Keller, M.; Smith, B.; Coscia, L.; Armenti, V. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013, 36, 279–294. [CrossRef]
- [164]. Le, H.L.; Francke, M.I.; Andrews, L.M.; de Winter, B.C.M.; van Gelder, T.; Hesselink, D.A. Usage of Tacrolimus and Mycophenolic Acid During Conception, Pregnancy, and Lactation, and Its Implications for Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Critical Review. *Ther. Drug Monit.* 2020, 42, 518–531. [CrossRef] [PubMed]
- [165]. Gong, X.; Li, J.; Yan, J.; Dai, R.; Liu, L.; Chen, P.; Chen, X. Pregnancy outcomes in female patients exposed to cyclosporin-based versus tacrolimus-based immunosuppressive regimens after liver/kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021, 46, 744–753. [CrossRef] [PubMed]
- [166]. Shah, P.B.; Samra, M.; Josephson, M.A. Preeclampsia risk in kidney donors and recipients. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018, 20, 59. [CrossRef]
- [167]. Vannevel, V.; Claes, K.; Baud, D.; Vial, Y.; Golshayan, D.; Yoon, E.W.; Hodges, R.; Le Nepveu, A.; Kerr, P.G.; Kennedy, C.; et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstet Gynecol.* 2018, 131, 57–62. [CrossRef]
- [168]. Lucas, M.J.; Leveno, K.J.; Cunningham, F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 201–205. [CrossRef]
- [169]. Saccone, G.; Berghella, V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or nearterm fetuses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016, 355, i5044. [CrossRef]
- [170]. Saad, A.F.; Roman, J.; Wyble, A.; Pacheco, L.D. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *AJP Rep.* 2016, 6, e125–e128. [PubMed]

- [171]. Bruel, A.; Kavanagh, D.; Noris, M.; Delmas, Y.; Wong, E.K.S.; Bresin, E.; Provôt, F.; Brocklebank, V.; Mele, C.; Remuzzi, G.; et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017, 12, 1237–1247. [CrossRef]
- [172]. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger, B.E.; Lowe, L.P.; Dyer, A.R.; Trimble, E.R.; Chaovarindr, U.; Coustan, D.R.; Hadden, D.R.; McCance, D.R.; Hod, M.; et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358,1991–2002.
- [173]. Catalano, P.M.; McIntyre, H.D.; Cruickshank, J.K.; McCance, D.R.; Dyer, A.R.; Metzger, B.E.; Lowe, L.P.; Trimble, E.R.; Coustan, D.R.; Hadden, D.R.; et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012, 35, 780–786. [CrossRef] [PubMed]
- [174]. Waters, T.P.; Dyer, A.R.; Scholtens, D.M.; Dooley, S.L.; Herer, E.; Lowe, L.P.; Oats, J.J.; Persson, B.; Sacks, D.A.; Metzger, B.E.; et al. Maternal and Neonatal Morbidity for Women Who Would Be Added to the Diagnosis of GDM Using IADPSG Criteria: A Secondary Analysis of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. *Diabetes Care* 2016, 39, 2204–2210. [CrossRef]
- [175]. Coustan, D.R.; Lowe, L.P.; Metzger, B.E. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: Can we use the results as a basis for change? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010, 23, 204–209. [CrossRef] [PubMed]
- [176]. Lende, M.; Rijhsinghani, A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 9573. [CrossRef] [PubMed]
- [177]. Yildirim, Y.; Uslu, A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005, 90, 198–202. [CrossRef]
- [178]. Sturgiss, S.N.; Davison, J.M. Effect of pregnancy on the long-term function of renal allografts. An update. *Am. J. Kidney Dis.* 1995, 26, 54–56. [CrossRef]
- [179]. Fischer, T.; Neumayer, H.H.; Fischer, R.; Barenbrock, M.; Schobel, H.P.; Lattrell, B.C.; Jacobs, V.R.; Paepke, S.; Pildner von Steinburg, S.; Schmalfeldt, B.; et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 2732–2739. [CrossRef]
- [180]. Rahamimov, R.; Ben-Haroush, A.; Wittenberg, C.; Mor, E.; Lustig, S.; Gafter, U.; Hod, M.; Bar, J. Pregnancy in renal transplant recipients: Long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation* 2006, 81, 660–664. [CrossRef] [PubMed]
- [181]. Ghanem, M.E.; El-Baghdadi, L.A.; Badawy, A.M.; Bakr, M.A.; Sobhe, M.A.; Ghoneim, M.A. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years' experience. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005, 121, 178–181. [CrossRef] [PubMed]
- [182]. Levidiotis, V.; Chang, S.; McDonald, S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 2433–2440. [CrossRef] [PubMed]
- [183]. Van Buren, M.C.; Schellekens, A.; Groenhof, T.K.J.; van Reekum, F.; van de Wetering, J.; Paauw, N.D.; Lely, A.T. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2020, 104, 1675–1685. [CrossRef]
- [184]. Covella, B.; Vinturache, A.E.; Cabiddu, G.; Attini, R.; Gesualdo, L.; Versino, E.; Piccoli, G.B. A systematic review and meta-analysis indicate long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int.* 2019, 96, 711–727. [CrossRef]
- [185]. Solano, M.E.; Arck, P.C. Steroids, pregnancy and fetal development. *Front. Immunol.* 2020, 10, 3017. [CrossRef]
- [186]. Levitz, M.; Jansen, V.; Dancis, J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978, 132, 363–366. [CrossRef]
- [187]. Brown, R.W.; Chapman, K.E.; Edwards, C.R.; Seckl, J.R. Human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: Evidence for and partial purification of a distinct NAD-dependent isoform. *Endocrinology* 1993, 132, 2614–2621. [CrossRef]



- [188]. Busada, J.T.; Cidlowski, J.A. Mechanisms of glucocorticoid action during development. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017, 125, 147–170.
- [189]. Reynolds, R.M. Programming effects of glucocorticoids. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013, 56, 602–609. [CrossRef]
- [190]. Moisiadis, V.G.; Matthews, S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014, 10, 391–402. [CrossRef]
- [191]. McCalla, C.; Nacharaju, V.L.; Muneyyirci-Delale, O.; Glasgow, S.; Feldman, J.G. Placental 11 -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Steroids* 1998, 63, 511–515. [CrossRef]
- [192]. Chambers, C.D.; Tutuncu, Z.N.; Johnson, D.; Jones, K.L. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: Adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res. Ther.* 2006, 8, 215. [CrossRef]
- [193]. Bay Bjørn, A.M.; Ehrenstein, V.; Hundborg, H.H.; Nohr, E.A.; Sørensen, H.T.; Nørgaard, M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am. J. Ther.* 2014, 21, 73–80. [CrossRef] [PubMed]
- [194]. Armenti, V.T. Pregnancy after transplantation. Milestones and assessment of risk. *Am. J. Transpl.* 2011, 11, 2275–2276. [CrossRef] [PubMed]
- [195]. Venkataramanan, R.; Koneru, B.; Wang, C.C.; Burckart, G.J.; Caritis, S.N.; Starzl, T.E. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988, 46, 468–469. [CrossRef] [PubMed]
- [196]. Pávek, P.; Fendrich, Z.; Staud, F.; Maláková, J.; Brozmanová, H.; Lázníček, M.; Semecký, V.; Grundmann, M.; Palicka, V. Influence of P-glycoprotein on the transplacental passage of cyclosporine. *J. Pharm. Sci.* 2001, 90, 1583–1592. [CrossRef] [PubMed]
- [197]. Janssen, N.M.; Genta, M.S. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 610–619. [CrossRef] [PubMed]
- [198]. Gotestam Skorpen, C.; Hoeltzenbein, M.; Tincani, A.; Fischer-Betz, R.; Elefante, E.; Chambers, C.; da Silva, J.; Nelson-Piercy, C.; Cetin, I.; Costedoat-Chalumeau, N.; et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75, 795–810. [CrossRef] [PubMed]
- [199]. Hebert, M.F.; Zheng, S.; Hays, K.; Shen, D.D.; Davis, C.L.; Umans, J.G.; Miodovnik, M.; Thummel, K.E.; Easterling, T.R. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation* 2013, 95, 908–915. [CrossRef]
- [200]. Sibanda, N.; Briggs, J.D.; Davison, J.M.; Johnson, R.J.; Rudge, C.J. Pregnancy after organ transplantation: A report from the UK Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation* 2007, 83, 1301–1307. [CrossRef]
- [201]. Piccoli, G.B.; Cabiddu, G.; Attini, R.; Gerbino, M.; Todeschini, P.; Perrino, M.L.; Manzione, A.M.; Piredda, G.B.; Gnappi, E.; Caputo, F.; et al. Pregnancy outcomes after kidney graft in Italy: Are the changes over time the result of different therapies or of different policies? A nationwide survey (1978–2013). *Nephrol. Dial. Transpl.* 2016, 31, 1957–1965. [CrossRef]
- [202]. Hutson, J.R.; Lubetsky, A.; Walfisch, A.; Ballios, B.G.; Garcia-Bournissen, F.; Koren, G. The transfer of 6-mercaptopurine in the dually perfused human placenta. *Reprod. Toxicol.* 2011, 32, 349–353. [CrossRef] [PubMed]
- [203]. Belizna, C.; Meroni, P.L.; Shoenfeld, Y.; Devreese, K.; Alijotas-Reig, J.; Esteve-Valverde, E.; Chighizola, C.; Pregnotato, F.; Cohen, H.; Fassot, C.; et al. In utero exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? *Autoimmun. Rev.* 2020, 19, 102925. [CrossRef]
- [204]. Ponticelli, C. The pros and cons of mTOR inhibitors in kidney transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014, 10, 295–305. [CrossRef]
- [205]. Chu, S.H.; Liu, K.L.; Chiang, Y.J.; Wang, H.H.; Lai, P.C. Sirolimus used during pregnancy in a living related renal transplant recipient: A case report. *Transpl. Proc.* 2008, 40, 2446–2448. [CrossRef]

- [206]. Framarino dei Malatesta, M.; Corona, L.E.; De Luca, L.; Rocca, B.; Maria Manzia, T.; Orlando, G.; Tisone, G.; Iaria, G. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation* 2011, 91, e69–e71. [CrossRef] [PubMed]
- [207]. Yamamura, M.; Kojima, T.; Koyama, M.; Sazawa, A.; Yamada, T.; Minakami, H. Everolimus in pregnancy: Case report and literature review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017, 43, 1350–1352. [CrossRef] [PubMed]
- [208]. Veroux, M.; Corona, D.; Veroux, P. Pregnancy under everolimus-based immunosuppression. *Transpl. Int.* 2011, 24, e115–e117. [CrossRef] [PubMed]
- [209]. Margoles, H.R.; Gomez-Lobo, V.; Veis, J.H.; Sherman, M.J.; Moore, J., Jr. Successful maternal and fetal outcome in a kidney transplant patient with everolimus exposure throughout pregnancy: A case report. *Transpl. Proc.* 2014, 46, 281–283. [CrossRef] [PubMed]
- [210]. Athanassakis, I.; Chaouat, G.; Wegmann, T.G. The effects of anti-CD4 and anti-CD8 antibody treatment on placental growth and function in allogeneic and syngeneic murine pregnancy. *Cell. Immunol.* 1990, 129, 13–21. [CrossRef]
- [211]. Kutzler, H.L.; Ye, X.; Rochon, C.; Martin, S.T. Administration of Antithymocyte Globulin (Rabbit) to Treat a Severe, Mixed Rejection Episode in a Pregnant Renal Transplant Recipient. *Pharmacotherapy* 2016, 36, e18–e22. [CrossRef]
- [212]. Combs, J.; Kagan, A.; Boelkins, M.; Coscia, L.; Moritz, M.; Hoffmann, R.M. Belatacept during pregnancy in renal transplant recipients: Two case reports. *Am. J. Transpl.* 2018, 18, 2079–2082. [CrossRef]
- [213]. Klintmalm, G.B.; Gunby, R.T., Jr. Successful Pregnancy in a Liver Transplant Recipient on Belatacept. *Liver Transpl.* 2020, 26, 1193–1194. [CrossRef]
- [214]. Chakravarty, E.F.; Murray, E.R.; Kelman, A.; Farmer, P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011, 117, 1499–1506. [CrossRef]
- [215]. Das, G.; Damotte, V.; Gelfand, J.M.; Bevan, C.; Cree, B.A.C.; Do, L.; Green, A.J.; Hauser, S.L.; Bove, R. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2018, 19, e453. [CrossRef]
- [216]. Ostensen, M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014, 1317, 32–38. [CrossRef]
- [217]. Levy, R.A.; de Jesús, G.R.; de Jesús, N.R.; Klumb, E.M. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun. Rev.* 2016, 15, 955–963. [CrossRef]
- [218]. Hallstensen, R.F.; Bergseth, G.; Foss, S.; Jæger, S.; Gedde-Dahl, T.; Holt, J.; Christiansen, D.; Lau, C.; Brekke, O.L.; Armstrong, E.; et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 2015, 220, 452–459. [CrossRef]
- [219]. Kelly, R.J.; Höchsmann, B.; Szer, J.; Kulasekararaj, A.; de Guibert, S.; Röth, A.; Weitz, I.C.; Armstrong, E.; Risitano, A.M.; Patriquin, C.J.; et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1032–1039. [CrossRef] [PubMed]
- [220]. Sarno, L.; Tufano, A.; Maruotti, G.M. Eculizumab in pregnancy: A narrative review. *J. Nephrol.* 2019, 32, 17–25. [CrossRef] [PubMed]
- [221]. Hoeltzenbein, M.; Elefant, E.; Vial, T.; Finkel-Pekarsky, V.; Stephens, S.; Clementi, M.; Allignol, A.; Weber-Schoendorfer, C.; Schaefer, C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet. A* 2012, 58, 588–596. [CrossRef] [PubMed]
- [222]. Martín, M.C.; Cristiano, E.; Villanueva, M.; Bonora, M.L.; Berguio, N.; Tocci, A.; Groisman, B.; Bidondo, M.P.; Liascovich, R.; Barbero, P. Esophageal atresia and prenatal exposure to mycophenolate. *Reprod. Toxicol.* 2014, 50, 117–121. [CrossRef]
- [223]. Coscia, L.A.; Armenti, D.; King, R.W.; Sifontis, N.M.; Constantinescu, S.; Moritz, M.J. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J. Pediatr. Genet.* 2015, 4, 42–55.

- [224]. Klieger-Grossmann, C.; Chitayat, D.; Lavign, S.; Kao, K.; Garcia-Bournissen, F.; Quinn, D.; Luo, V.; Sermer, M.; Riordan, S.; Laskin, C.; et al. Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: An updated estimate. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010, 32, 794–797. [CrossRef]
- [225]. Kylat, R.I. What is the teratogenic risk of mycophenolate? *J. Pediatr. Genet.* 2017, 6, 111–114. [CrossRef]
- [226]. King, R.W.; Baca, M.J.; Armenti, V.T.; Kaplan, B. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transpl.* 2017, 17, 151–160. [CrossRef] [PubMed]
- [227]. Colla, L.; Diena, D.; Rossetti, M.; Manzione, A.M.; Marozio, L.; Benedetto, C.; Biancone, L. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: Review of the latest evidence in the biologic's era. *J. Nephrol.* 2018, 31, 361–383. [CrossRef] [PubMed]
- [228]. Kirshon, B.; Wasserstrum, N.; Willis, R.; Herman, G.E.; McCabe, E.R. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet. Gynecol.* 1988, 72, 462–464. [PubMed]
- [229]. Grijalva-Flores, J.; Guerrero-Romero, F. Klippel-Feil syndrome in a boy exposed inadvertently to cyclophosphamide during pregnancy: A case report. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2012, 94, 249–252.
- [230]. Rengasamy, P. Congenital Malformations Attributed to Prenatal Exposure to Cyclophosphamide. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2017, 17, 1211–1227. [CrossRef] [PubMed]
- [231]. Ong, S.C.; Kumar, V. Pregnancy in a kidney transplant patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020, 15, 120–122. [CrossRef]
- [232]. Gordon, C.E.; Tatsis, V. Shearing-force injury of a kidney transplant graft during cesarean section: A case report and review of the literature. *BMC Nephrol.* 2019, 20, 1852. [CrossRef]