

Präkonzeptionelle Beratung und interdisziplinäre Betreuung

Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft

Während eine Nierenbeteiligung bei Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie oder HELLP typischerweise gesehen werden, treten chronische Nierenerkrankungen relativ selten auf bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Schwangeren. Die Fertilität ist bei einer schweren Niereninsuffizienz vermindert, leichte Niereninsuffizienzen werden aber auch unterdiagnostiziert. Dieser Überblicksartikel stützt sich auf die vom Royal College of Physicians organisierte Fortbildung „Renal Disease and Pregnancy“ in London im Dezember 2014 sowie auf eine klinikinterne Fortbildung über Labordiagnostik von Prof. Dr. med. Martin G. Fiedler und soll helfen, Frauen mit chronischer Nierenerkrankung präkonzeptionell zu beraten, aber auch in Risiko-Schwangeren-Sprechstunden Frauen mit solchen Nierenerkrankungen in Zusammenarbeit mit den Nephrologen optimal zu betreuen.



Tandis qu'une participation rénale est typique en cas de pré-éclampsie ou HELLP-syndrome, une maladie rénale chronique (MRC – ou CKD, de l'anglais chronic kidney disease) ne s'observe que relativement rarement chez les femmes en âge de procréer voire pendant une grossesse. La fertilité en cas d'insuffisance rénale importante est diminuée, une insuffisance rénale légère n'est par contre pas toujours diagnostiquée. Le présent article s'appuie sur un symposium „Renal Disease and Pregnancy“, organisé en décembre 2014 par le Royal College of Physicians à Londres ainsi qu'une formation interne en diagnostic de laboratoire, tenue par le Prof. Martin G. Fiedler. Son objectif est d'esquisser les bases pour permettre A) de conseiller les femmes atteintes d'une maladie rénale chronique de manière compétente en pré-conceptionnel, et B) de suivre, en collaboration avec le néphrologue, dans une consultation spécialisée, les femmes avec une MRC pendant leur grossesse.

Physiologie

Der renale Blutfluss dient zur Bestimmung der Nierendurchblutung und macht normalerweise 20–25% des Herzzeitvolumens aus. Die Clearance ist ein Mass für das Plasmavolumen, welches pro Zeiteinheit von einer entsprechenden Substanz gereinigt wird. Ein Stoff der nahezu vollständig glomerulär ausgeschieden und nicht tubulär rückresorbiert wird (wie z.B. Insulin) dient zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Allerdings wird der Einfachheit halber die GFR in den meisten Fällen mittels Kreatinin bestimmt, dies wird zwar frei filtrierte aber zu 10–40% auch tubulär sezerniert, was bei verschiedenen Nierenerkrankungen die Berechnung der GFR beeinflusst. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen GFR und Grad der Nierenschädigung. Bei



Dr. med. Beatrice Mosimann
Bern

einer glomerulären Schädigung kommt es primär zu einer Hyperfiltration in den Restnephronen, die GFR bleibt initial stabil und sinkt erst bei weiter fortgeschrittener Schädigung der Glomeruli ab (1,2).

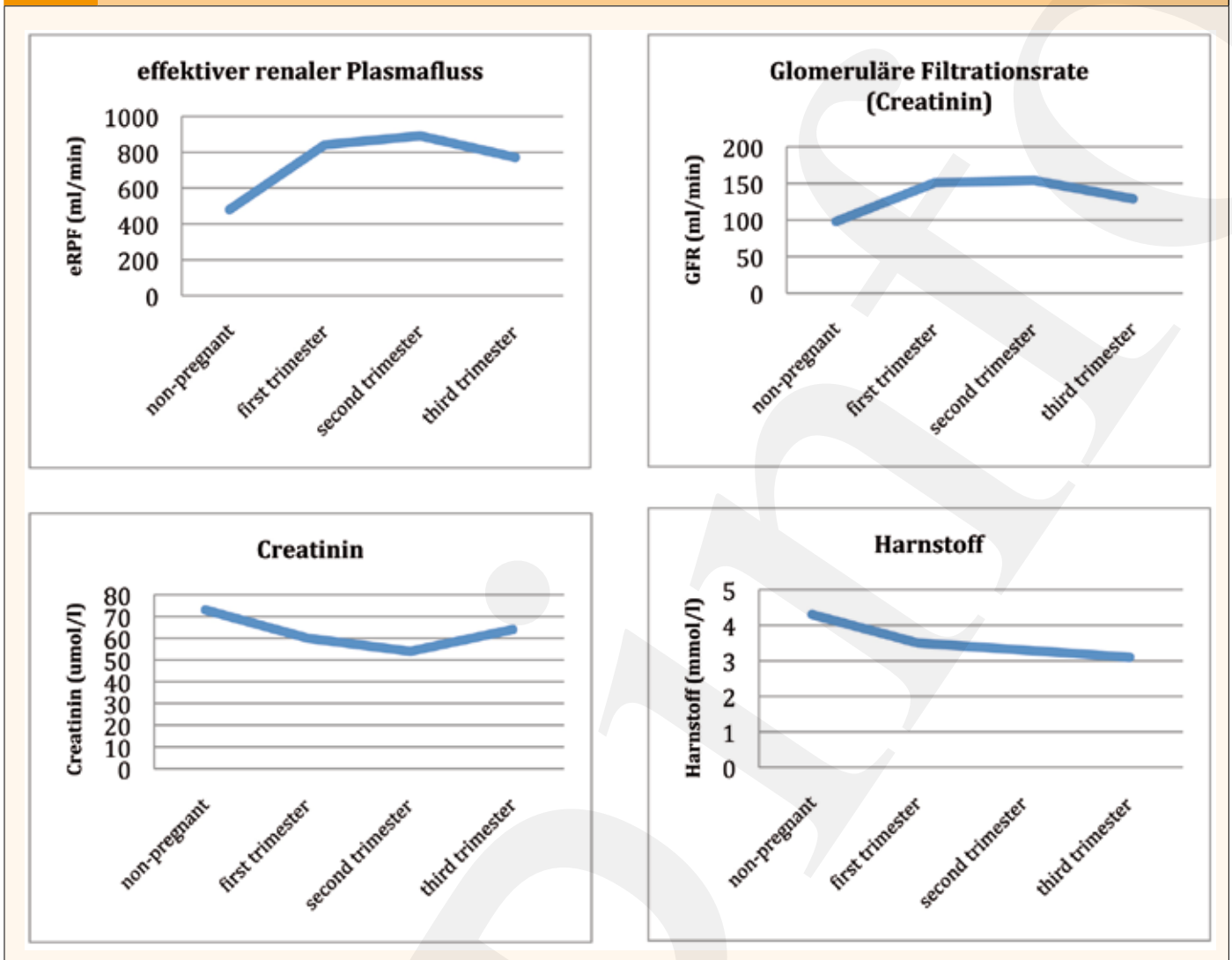
Kreatinin selber hängt ab von Muskelmasse, Alter, Geschlecht, Abstammung, Ernährung etc. Entsprechend eignet sich die geschätzte GFR (eGFR) besser zur Bestimmung der Nierenfunktion, die 2 meistgebrauchten Formeln sind die MDRD- (Modification of Diet in Renal Disease Study) (3) und die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (4), wobei letztere die genauere ist (5). Beide Formeln wurden entwickelt durch Studien an gesunden, nicht schwangeren Probanden. Larson et al. erstellte Referenzkurven in der Schwangerschaft (6), aber in einer Studie bei präeklampsischen Schwangerschaften zeigte sich, dass in dieser Risikosituation die eGFR keine verlässliche Schätzung der Nierenfunktion ergibt (7).

In der Schwangerschaft nimmt der renale Plasmafluss als Folge der renalen Vasodilatation bis Ende des 2. Trimenons um 70% zu, und sinkt dann bis zum Ende der Schwangerschaft wieder ein wenig ab. Letzteres ist bedingt durch die vermehrte Gefäss-Kompression durch den graviden Uterus. Die Ursache der Vasodilatation ist unklar. Möglicherweise ist Relaxin ein Mediator, wobei auch Frauen mit Eizellspenden-Schwangerschaften, die kein ovarielles Relaxin bilden, eine renale Vasodilatation aufweisen, allerdings in geringerem Ausmass (2). Eine andere Erklärung kommt der Familie der natriuretischen Peptide zu, welche entweder cGMP-vermittelt direkt vasodilatatorisch wirken oder indirekt das RAA-System antagonisieren.

Trotz der Hyperperfusion kommt es zu keiner Zunahme des glomerulären Kapillardrucks, aber dafür zu einer Hyperfiltration, welche zu einer Zunahme der GFR um 50% führt in der Schwangerschaft. Entsprechend sinken Plasma-Kreatinin und Harnstoff ab in der Schwangerschaft (Abb 1) (1).

Die Ausscheidung von Protein steigt als Folge der Zunahme der GFR und Reduktion der proximalen Reabsorption. Goldstandard zur quantitativen Bestimmung der Proteinurie ist die

ABB. 1 Nieren-Messwerte im Verlauf einer normalen Schwangerschaft (1)



24-Stunden Urinkollektion, diese wird beeinflusst durch körperliche Anstrengung, Kälte oder Hitze. Leider zeigte eine Studie von Côté et al., dass die Kollektion sehr oft nicht genau erfolgt und entsprechend keine verlässliche Messmethode für die Proteinurie oder die Kreatinin-Clearance ist (8). Sowohl automatische wie auch visuelle Urinteststreifen haben eine tiefe Sensitivität in der Detektion von Proteinurie (9). Verschiedene Studien haben die Protein:Creatinin-Ratio untersucht. Die Reproduzierbarkeit und die Rate an falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten ist hoch. Eine Metaanalyse mit über 3100 Patientinnen zeigte bei einem Cutoff von 0.3 (= 30 mg/mmol) eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 86.3% (pos LHR 6.7, neg LHR 0.1) (10). Stout et al. untersuchten im selben Jahr verschiedene Cutoffs und fanden bei einem Cutoff von 0.08 einen negativen prädiktiven Wert von 86% und bei einem Cutoff von 1.19 einen positiven prädiktiven Wert von 96%. Dazwischen wurde eine 24-Stunden Urinuntersuchung empfohlen (11).

Weitere schwangerschaftsassozierte Veränderungen der Nierenfunktion sind Glukosurie, verursacht durch eine Reduktion der tubulären Reabsorption, Calciurie und Zunahme der Sekretion von Renin und Erythropoietin (2).

TAB. 1 Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) (1)

Stadium	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	≥90 bei nachgewiesener Nierenerkrankung
2	60–89
3a	45–59
3b	30–44
4	15–9
5	<15

Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Die Definition von CKD lautet „Anomalien in Nierenfunktion oder -struktur, bestehend seit mindestens 3 Monaten mit Auswirkungen für die Gesundheit“ (12). Die Ursache und Art der Nierenschädigung kann vielfältig sein und sich in verschiedenen Messparametern bemerkbar machen: Albuminurie, Urinsediment-Anomalien, Tubulus-Problemen, histologische Veränderungen oder strukturelle anatomische Anomalien (12). Eingeteilt werden die Nierenerkrankungen nach der GFR in 5 Stadien (Tab. 1) (1). Die Art der

TAB. 2 Maternale und fetale Risiken in einer Schwangerschaft, welche durch eine chronische Niereninsuffizienz kompliziert wird (1)

Creatinin (umol/l)	SGA (%)	FG (%)	PE (%)	PFT (%)	>25% Verlust der Nierenfunktion		
					In SS (%)	Persistierend (%)	ESRF 1a pp (%)
< 125	25	30	22	1	2	–	–
125–180	40	60	40	5	40	20	2
> 180	65	90	60	10	70	50	35
Dialyse	>90	90	75	*			

SGA = small for gestational age, FG = Frühgeburt, PE = Präeklampsie, PFT = Perinatale Todesfälle, SS = Schwangerschaft, ESRF = terminales Nierenversagen innerhalb 1 Jahr postpartal (end stage renal failure). * = 50%, weniger unter intensiver Dialyse

Nierenschädigung ist für den Verlauf der Schwangerschaft weniger relevant als deren Ausmass.

Spezifische chronische Nierenerkrankungen (1,2):

- Glomerulonephritis (GN): der Typ der GN ist kaum relevant, entscheidend ist das Ausmass der Nierenschädigung.
- Refluxnephropathie: Regelmässiges Screening für Harnwegsinfekte und prompte Therapie wird empfohlen. Auch bei Frauen, die in der Kindheit wegen vesikoureteralem Reflux operiert wurden, besteht ein erhöhtes Risiko von HWIs. Die Refluxnephropathie kann autosomal dominant vererbt werden und das Kind sollte gescreent werden mittels Miktions-Zystogramm.
- Diabetische Nephropathie: Die Schwangeren entwickeln oft eine Anämie, welche deutlich schwerer ist als von der Nephropathie alleine zu erwarten.
- SLE-Nephritis: Eine Schwangerschaft sollte dringend in der Phase der Remission geplant werden. Ein Schub in der 2. Schwanger-

schaftshälfte ist schwierig zu unterscheiden von einer Präeklampsie (Hypokomplementämie C3 und C4, Anstieg der anti-DNA-Ak und Angiogenesemarker helfen). Postpartal ist das Risiko eines Schubes erhöht.

- Polyzystische Nierenerkrankung (PKD): Die Krankheit wird meist erst im 4. Lebensjahrzehnt klinisch relevant, somit ist der Verlauf der Schwangerschaft oft noch unbeeinträchtigt. Zu beachten ist, dass PKD mit Leberzysten, welche in der Schwangerschaft wachsen können und cerebralen Aneurysmen, welche zu subarachnoidalen Blutungen führen können, assoziiert sein kann. Betroffene Frauen sollten vor einer geplanten oder zu Beginn der Schwangerschaft mit MRI gescreent werden.

Präkonzeptionelle Beratung, Risiken für Mutter und Kind

Chronische Nierenerkrankungen erhöhen einerseits das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt (FG), Wachstumsrestriktion (SGA), perinataler Mortalität und Präeklampsie (PE), andererseits beeinträchtigt eine Schwangerschaft auch die Nierenfunktion. Die jeweiligen Risiken sind abhängig vom Ausmass der renalen Beeinträchtigung vor der Schwangerschaft. Munkhagen et al. konnte zeigen, dass bei CKD Stadium 1 + 2 das Risiko für PE, SGA oder FG nur dann erhöht ist, wenn die Nierenerkrankung mit Hypertonie assoziiert ist, bei normotonen Blutdruckwerten ist das Risiko unverändert im Vergleich zur Normalbevölkerung (13). Die Inzidenz der verschiedenen Komplikationen korreliert mit dem Kreatinin zu Beginn der Schwangerschaft (Tab. 2) (1).

Bei chronischer Hypertonie stellt sich in der Schwangerschaft immer die Frage nach der optimalen Einstellung. Eine Cochrane Review von 2014 fand ein erhöhtes Risiko von SGA bei Behandlung von milder oder moderater Hypertonie (14), der CHIPS Trial zeigte allerdings keine Reduktion im Geburtsgewicht auch bei strengerer Einstellung des maternalen Blutdrucks (DBP < 85) (15).

In der Betreuung von Schwangeren mit einer CKD sollte folgendes berücksichtigt werden: Aspirin 50–150mg sollte allen Frauen mit einer CKD ab dem ersten Trimenon (nach 10. SSW) verordnet werden (16). Eine CKD beeinflusst das Verhalten der Screeningparameter des Ersttrimesterscreenings:

- β -HCG ist erhöht bei Frauen mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung und im Vergleich mit Frauen mit Nierenerkrankung aber normaler Nierenfunktion (16). Dies kann auch zu falsch positiven Resultaten im Trisomiescreening führen und muss bei Frauen, die auf eine Transplantation warten berücksichtigt werden!

Medikamente in der Schwangerschaft	
TAB. 3 In der Schwangerschaft ok	
<ul style="list-style-type: none"> • Steroide • Azathioprin = Imurek® • Calcineurin Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> – Ciclosporin = Sandimmun® – Tacrolimus • Antimalaria-Mittel: <ul style="list-style-type: none"> • Hydrocholoquin = Plaquenil® • Sulfasalazin = Salazopyrin® • IVIG 	
Wahrscheinlich unproblematisch	
<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α Antagonisten: <ul style="list-style-type: none"> – Etanercept = Enbrel® – Infliximab = Remicade® – Adalimumab = Humira® – Rituximab – Abatacept = Orenica® 	Ok im 1. Trimenon Noch unklar
In der Schwangerschaft zu vermeiden	
<ul style="list-style-type: none"> • NSAID • Zytotoxische Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> – Cyclophosphamid = Endoxan® – Chlorambucil = Leukeran® – Methotrexat • Gold • Penicillamin = Mecarptyl® • Mycophenolat-Mofetil (MMF) • Leflunamide = Avara® 	Nicht im 3. Trimenon Nicht im 1. Trimenon

- PAPP-A ist unverändert bei Niereninsuffizienz
- Die Nackentransparenz (NT) ist nicht beeinflusst durch eine CKD
HCG sollte dementsprechend nicht in die Berechnung einbezogen werden (17).

Medikamente

Die meisten Medikamente, welche bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt werden, sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Trotzdem sind viele weiter indiziert. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Medikamente und deren Einnahme in der Schwangerschaft. Die kritische Zeit der Organogenese ist zwischen Tag 20 und 55 nach Konzeption, Medikamente, welche nach diesem kritischen Zeitpunkt eingenommen werden, verursachen nicht anatomische, aber eventuell funktionelle Organdefekte. Nachfolgend einige Medikamente etwas mehr detailliert.

ACE-Hemmer

Generell gilt, dass ACE-Hemmer in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert sind, im zweiten und dritten Trimenon verursachen sie Oligohydramnion, Nierendysplasie und Lungenhypoplasie. Im ersten Trimenon werden kongenitale Malformationen beschrieben, vor allem kardial und zentralnervös. Li et al. (18) konnten in einer Populationsstudie nun zeigen, dass sowohl im Vergleich mit einem hypertensiven Kontrollkollektiv ohne antihypertensive Therapie als auch unter anderer antihypertensiver Therapie ACE-Hemmer nicht mehr Fehlbildungen verursachen und wahrscheinlich die Hypertonie und nicht die Therapie die Ursache der Fehlbildungen ist.

Speziell Frauen mit CKD mit signifikanter Proteinurie profitieren von ACE-Hemmern, so dass in dieser speziellen Risikosituation der Wechsel zu andern antihypertensiven Medikamenten, vorzugsweise Amlodipine (Norvasc®), besser erst im ersten Trimenon und nicht bereits präkonzeptionell erfolgt.

Mycophenolat-Mofetil (MMF)

MMF hat vor allem in den Nierenzellen einen immunsuppressiven Effekt und wird u.a. bei Lupus-Nephritis eingesetzt (19). MMF ist ein klar teratogenes Medikament, welches multiple Fehlbildungen verursacht (20). MMF sollte mindestens 6 Wochen vor Konzeption gestoppt werden.

Biologics

Maternale Antikörper werden mittels neonataler Fc-Rezeptoren durch die Plazenta transportiert. Diese Fc-Rezeptoren entwickeln sich erst mit 14 SSW, am effizientesten werden IgG1 Antikörper transportiert. Sowohl das am besten studierte Infiximab (Remicade®) und das bei renalen Erkrankungen eher gebrauchte Rituximab sind monoklonale IgG1 Antikörper, werden aktiv transplazentär transportiert und Nabelschnur-Serumlevel liegen bei ca 150% der maternalen Serumkonzentration. Rituximab unterdrückt die neonatale B-Lymphozyten Entwicklung, die B-Lymphozyten-Level normalisieren sich aber innerhalb eines halben Jahres und es wurden nicht vermehrt Infekte beschrieben, im Alter von 10 Monaten ist auch Impfen möglich (21). Fehlbildungen wurden keine beschrieben. Die Empfehlungen gehen dahin, dass Rituximab nur gestoppt werden sollte gemäss den üblichen Kriterien bei der entsprechenden Krankheit und nur in Remission. Idealerweise erfolgt eine Aufsättigung im ersten Trimenon (wenn noch kein aktiver Transport über die Plazenta besteht) mit einer Reduktion in der Spätschwangerschaft.

Azathioprine (Imurek®) und Tacrolimus

Imurek gilt heute als relativ sicher in der Schwangerschaft, Fehlbildungen wurden beschrieben, sind aber wahrscheinlich unabhängig von der Medikamenteneinnahme. Wenn die Mutter durch die gesamte Schwangerschaft mit hohen Dosen behandelt wird, kommt es zur neonatalen Immunsuppression mit Leuko- und Thrombopenie. Die Dosis sollte im 3. Trimenon so tief wie möglich gehalten werden.

Tacrolimus gilt auch als sicheres Medikament in der Schwangerschaft.

Schwangerschaft und Dialyse

Unter einer GFR von 15 ml/min kommt es zu Zyklus-Störungen, unter 5 ml/min zur Amenorrhoe. Auch bei Frauen unter Dialyse sind die meisten Zyklen anovulatorisch. Die Schwangerschaftsrate unter Dialyse wird mit bis zu 7% beschrieben, wobei viele Schwangerschaften erst im 2. Trimenon diagnostiziert werden.

Take-Home Message

- ◆ Eine chronische Nierenerkrankung Stadium 1 oder 2 ist nicht selten in der Schwangerschaft. Sie besteht oft schon vorher, ohne bekannt zu sein.
- ◆ Um eine CKD zu erkennen und die Schwangerschaft entsprechend zu betreuen, ist es wichtig, den physiologischen Verlauf der Nierenfunktion während einer Schwangerschaft zu kennen
- ◆ Frauen mit CKD haben ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, IUFT. Dazu kommt das Risiko, durch die Schwangerschaft die Nierenfunktion zusätzlich zu schädigen.
- ◆ Eine Planung der Schwangerschaft und allfällige medikamentöse Umstellung ist empfohlen bei Frauen mit CKD, viele Medikamente gelten heute als indiziert in der Schwangerschaft und sollten weiter eingenommen werden.
- ◆ Schwangerschaft unter Dialyse ist möglich, die Dialysefrequenz muss erhöht werden
- ◆ Nach Nierentransplantation normalisiert sich die Fertilität relativ rasch, eine gut geplante Schwangerschaft ist erstrebenswert, das Outcome ist meist gut, aber Schwangerschaftskomplikationen sind häufig

Messages à retenir

- ◆ Une maladie rénale chronique (MRC) (dans le texte allemand: CKD, de l'anglais chronic kidney disease) du stade 1 ou 2 ne s'observe pas rarement pendant la grossesse. Elle est souvent pré-existante et méconnue
- ◆ Afin d'identifier correctement une MRC et de suivre la grossesse de manière adéquate, il est important de connaître la physiologie normale de la fonction rénale pendant la grossesse
- ◆ Les femmes atteintes de MRC encourrent un risque accru de pré-éclampsie, accouchement prématuré et mort in utéro. Il existe aussi le risque de détérioration de la fonction rénale résiduelle due à la grossesse
- ◆ La planification d'une grossesse est fortement recommandée pour les femmes atteintes de MRC. Il s'agit selon les cas, d'adapter le traitement médicamenteux. Une bonne quantité de médicaments, quoiqu'en principe contre-indiqués pendant la grossesse, gardent leur indication en cas de MRC et devraient être poursuivis pendant la grossesse
- ◆ Une patiente en dialyse peut envisager une grossesse. Quand elle est enceinte, la fréquence des dialyses doit être augmentée
- ◆ Après une transplantation rénale, la fertilité se normalise relativement rapidement. On recommande de planifier une grossesse assez rapidement. Le devenir est très souvent favorable, même si des complications de grossesse sont fréquentes

Die Schwangerschafts-Rate wegen unerkannten Frühaborten wird wahrscheinlich unterschätzt. Die erste erfolgreiche Schwangerschaft unter Hämodialyse wurde 1970 in Italien beschrieben. Ein erfolgreicher Ausgang der Schwangerschaft hängt direkt ab vom Harnstoff im maternalen Blut, >21.4 μmol/l werden keine erfolgreichen Schwangerschaften beschrieben. Während initiale Studien ein besseres Outcome zeigten bei Peritonealdialyse als bei Hämodialyse, zeigten sich bald vermehrt Komplikationen bei der Peritonealdialyse. Das Dialysat muss bei wachsendem Uterus immer mehr reduziert werden, dazu kommen schwere Komplikationen bei einer Peritonitis (22). Hladunewich et al. konnten zeigen, dass eine intensivere Hämodialyse in der Schwangerschaft zu einem verbesserten Schwangerschaftsoutcome beiträgt. Es werden mindestens 36 Stunden pro Woche empfohlen, was meist am ehesten mit Dialyse durch die Nacht erzielt werden kann (23).

Schwangerschaft nach Nierentransplantation

Während Frauen mit End-stage renal failure (ESRF) eine sehr geringe Fertilität haben, erhöht sich diese nur wenige Monate nach Transplantation wieder um den Faktor 4 (24). Deshpande et al. untersuchten in einer Metaanalyse maternale und fetale Risiken, Hypertonie tritt in 54% auf, 27% der Schwangeren nach Nierentransplantation entwickeln eine Präeklampsie und 46% der Kinder sind frühgeboren, das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Geburt war 35–36 Wochen. In einer Studie von Wyld et al. waren 18% sogar Frühgeburten vor 32 Wochen (25). Faktoren, welche das

Risiko von Schwangerschaftskomplikationen erhöhen, sind maternales Alter über 30, schwarzafrikanische Ethnizität, ESRF wegen Diabetes und ein erhöhtes Ausgangs-Creatinin (26).

Die Datenlage betreffend der Auswirkung der Schwangerschaft auf das Transplantat wird immer noch kontrovers diskutiert. Es scheint, dass die Schwangerschaft wenig Einfluss auf die transplantierte Niere hat, allerdings erleben doch 4% eine Episode der akuten Abstoßung während der Schwangerschaft (24).

Die präkonzeptionellen Guidelines empfehlen Folgendes: es sollte eine stabile Nierenfunktion von mindestens einem Jahr nach Transplantation vorliegen, Kreatinin <175 und Proteinurie <1g/24h, Blutdruck <140/90 unter maximal 2er-Therapie, die Medikation sollte <15 mg/d Prednison und <2 mg/Kg Azathioprin sowie Cyclosporin oder Tacrolimus enthalten, MMF muss 6 Monate vor geplanter Schwangerschaft auf Azathioprin gewechselt werden und Aspirin 100 mg ist indiziert zur Präeklampsie-Prävention (27).

Dr. med. Beatrice Mosimann

Oberärztin Gynäkologie und Geburtshilfe
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde Inselspital Bern
 Effingerstrasse 102, 3010 Bern
 beatrice.mosimann@insel.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 211-5.
- James D, Steer PJ, Weiner CP et al. High risk pregnancy. Management Options. Expert Consult, 4th edition
- Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2006;145: 247-54.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-12.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307: 1941-51.
- Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 939-44.
- Alper AB, Yi Y, Rahman M et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol* 2011;28: 425-30.
- Côte AM, Firoz T, Mattman A et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *AJOG* 2008;199:625. e1-6.
- Correa ME, Halstead AC, Coté AM et al. Diagnostic accuracy of urinalysis strip for proteinuria: Comparison of three methods with protein/creatinine ratio. *Pregnancy Hypertens* 2015;5: 106-7.
- Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J et al. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2013;43: 211-20.
- Sout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26: 66-70.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidnex Int Suppl* 2011;3:19-62.
- Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 3744-50.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *NEJM* 2015;372: 407-17.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14
- Valentin M, Muller F, Beaujard MP et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in women with renal disease. *Prenat Diagn* 2015;35: 244-8.
- Li DK, Yang C, Andrade S et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343: d5931.
- Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17: 92.
- Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009;149A: 1241-8.
- Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF-α inhibitors during IBD pregnancy: a systemic review. *BMC Med* 2013;11: 174.
- Hladunewich MA, Hercz AE, Keunen J et al. Pregnancy in end stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 2011;24: 634-9.
- Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol* 2014;25: 1103-9.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11: 2388-404.
- Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S et al. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13: 3173-82.
- Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *AJT* 2009;9: 1541-9.
- McKay DB, Josephson MA, Armenti VT et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on reproductive issues and transplantation. *AJT* 2005;5: 1592-9.