

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Untersuchung der Verläufe von Schwangerschaften
nach Nierentransplantation unter besonderer
Beachtung der maternalen und fetalen Komplikationen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gerland, geb. Jeremias, Marie Natalie

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

Tag der Disputation: 05.06.2018

Meinen lieben Eltern voll Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	1
1 Einleitung	3
1.1 Transplantation und Schwangerschaft – ein historischer Überblick.....	3
1.2 Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren	4
1.3 Konzeption nach Nierentransplantation.....	6
1.4 Die Risiken einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation	8
1.4.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	9
1.4.2 Diabetes und Gestationsdiabetes	10
1.4.3 Infektionen	11
1.4.4 Das Transplantat in der Schwangerschaft.....	13
1.4.5 Immunsuppression während Schwangerschaft und Stillzeit	14
1.4.6 Fetale Komplikationen bei Schwangerschaft nach Nierentransplantation.....	17
1.5 Die Entbindung	18
1.6 Beobachtung der weiteren kindlichen Entwicklung und postpartalen Transplantatfunktion	19
1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienpopulation und Datengewinnung	21
2.2 Untersuchte Parameter und Nomenklatur	22
2.2.1 Patientencharakteristik.....	22
2.2.2 Schwangerschaftsverlauf und Komplikationen	22
2.2.3 Kindliche Parameter peripartal	23
2.2.4 Kindliche Parameter in der weiteren Entwicklung	24
2.2.5 Transplantatfunktion.....	25
2.3 Angewandte Methoden zur statistischen Auswertung	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Patientencharakteristik	29
3.1.1 Medikation während der Schwangerschaft.....	31
3.1.2 Abortneigung	33
3.2 Schwangerschaftsverlauf.....	33

3.2.1	Schwangerschaftsdauer.....	35
3.2.2	Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft	38
3.2.3	Entbindungsindikation und Entbindungsmodus	45
3.3	Kindliche Charakteristik	47
3.3.1	Kindliche Charakteristik bei Entbindung	47
3.3.2	Kindliche Entwicklung postpartal	55
3.4	Transplantatfunktion	59
3.4.1	Nephrologische Komplikationen	59
3.4.2	Kreatininwert	61
3.4.3	Harnstoff während der Entbindung	63
3.4.4	Glomeruläre Filtrationsrate.....	65
3.4.5	Serumprotein während der Entbindung.....	66
3.5	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	67
4	Diskussion	68
4.1	Methodenkritik und Bewertung dieser Arbeit.....	68
4.2	Interpretation der Ergebnisse und Vergleiche mit der aktuellen Literatur.....	69
4.2.1	Patientencharakteristik.....	69
4.2.2	Schwangerschaftsverlauf	74
4.2.3	Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft	75
4.2.4	Kindliche Charakteristik.....	86
4.2.5	Transplantatfunktion.....	96
4.2.6	Schlussfolgerungen.....	101
5	Zusammenfassung	104
6	Literaturverzeichnis	106
7	Erklärungen zum Eigenanteil	112
8	Danksagungen	113

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom des Frühgeborenen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CMV	Zytomegalie-Virus
CTG	Cardiotocography (simultane Überwachung von fetaler Herzfrequenz und Wehentätigkeit)
ERA-EDTA-Registry	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ET	errechneter Entbindungstermin
GFR-MDRD	Glomeruläre Filtrationsrate entsprechend der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth restriction
IUWR	Intrauterine Wachstumsretardierung
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcome (Organisation)
LRS	Links-Rechts-Shunt
NPTX	Nierenpankreastransplantation
NTPR	National Transplant Pregnancy Registry
NTX	Nierentransplantation
PDA	Persistierender Ductus arteriosus

PFO	Persistierendes Foramen ovale
pp.	postpartal
SGA	small for gestational age
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum Tübingen
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TX	Transplantation
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit Schwangerschaften bei Patientinnen nach Nieren- bzw. Nieren-Pankreas-Transplantation, sowie mit der Entwicklung der hieraus hervorgehenden Kinder. Betrachtet wird der prä-, intra- und postpartale Zeitraum, bis hin zum zweiten Jahr nach Entbindung. Ziele sind sowohl die Untersuchung des Kollektivs hinsichtlich der maternalen Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft und deren Auswirkung auf die kurz- und längerfristige Transplantatfunktion einerseits, als auch die Auswertung der fetalen bzw. kindlichen Entwicklungsverläufe und deren Komplikationen andererseits und abschließend die Einordnung der erhobenen Ergebnisse in die aktuell vorhandene Literatur.

1.1 Transplantation und Schwangerschaft – ein historischer Überblick

Mit einem Transplantat zu leben, bedeutet, dank derzeitiger medizinischer Standards, längst nicht mehr, ein Leben außerhalb der Norm führen zu müssen. Mit dem Fortschritt der Transplantationsmedizin steigen auch die Ansprüche und Hoffnungen der Betroffenen auf ein Leben ohne Einschränkungen. Die erste erfolgreiche Schwangerschaft nach Nierentransplantation wurde 1958 beobachtet (Murray, Reid, Harrison, & Merrill, 1963), bereits vier Jahre nach der ersten geglückten Nierentransplantation überhaupt. Seither sind weltweit über 14.000 weitere Entbindungen nach Organtransplantation bekannt geworden (Budde, Fischer, Neumayer, Vetter, & Fahlenkamp, 2002; Ott & Wolf, 2009). Da es sich weltweit immer noch um Einzelfälle handelt, sind umfassende und statistisch signifikante Fallauswertungen selten. Die bisherigen erfolgreichen Verläufe von Schwangerschaften bei Transplantatträgerinnen deuten darauf hin, dass es viele Punkte gibt, die vorab überdacht werden müssen, bevor eine Schwangerschaft nach Transplantation in Erwägung gezogen wird.

Eine Schwangerschaft nach Nieren-(-Pankreas-)Transplantation gilt als Risikoschwangerschaft. In jedem Fall ist eine ausführliche, individuelle und interdisziplinäre Beratung und Risikoabwägung erforderlich, in deren Rahmen Aspekte der Komplikationen und Risiken, der Immunsuppression und Transplantatfunktion, sowie der fetalen Problematik Erwähnung finden. Hierbei müssen immer das Wohl der Patientin und mögliche Folgen für das Kind im Mittelpunkt der Beratung stehen.

Dabei sind die wichtigsten Fragestellungen für die Patientin: Ist eine Schwangerschaft überhaupt möglich, wird die eigene Gesundheit und die Transplantatfunktion durch die Schwangerschaft gefährdet und wie stehen die Chancen des Kindes gesund auf die Welt zu kommen? Den betreuenden Arzt beschäftigt hingegen zusätzlich die Anpassung der Immunsuppression, um eine Abstoßung des Transplantats zu vermeiden, ohne den Fetus zu gefährden. Außerdem stellt sich die Frage nach kritischen Elementen, Begleiterkrankungen und Komplikationen einer solchen Schwangerschaft.

Die Berührungspunkte unterschiedlicher Fachgebiete bergen wichtige und komplexe Fragestellungen. Bei Schwangerschaften nieren-(pankreas-)transplantierte Patientinnen gilt es daher, das Gesamtbild aus transplantationsmedizinischer, gynäkologischer und pädiatrischer Sicht umfassend zu betrachten.

1.2 Chronische Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren

Die Niere ist ein lebenswichtiges Organ mit vielen Aufgaben: Sie reguliert den Wasserhaushalt und somit auch den Blutdruck, sie kontrolliert und steuert den Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt und stellt gleichzeitig den einzigen Weg dar, über den stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte ausgeschieden werden können. Zusätzlich wirkt sie bei Blut- und Knochenbildung mit. Die Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz, die eine Transplantation notwendig werden lassen, sind zahlreich. Bei jüngeren Patientinnen stellt dies meist die Glomerulonephritis (27 Prozent) dar, gefolgt von interstitieller Nephritis (17 Prozent), Diabetes mellitus Typ 1 (11 Prozent) und genetischen Erkrankungen, wie beispielsweise Zystennieren (10 Prozent). 8 Prozent werden mit Hypertonus begründet, während die restlichen 30 Prozent entweder ungeklärter Ätiologie sind oder andere Erkrankungen umfassen (Budde et al., 2002).

Kommt es zur terminalen Niereninsuffizienz, häufen sich harnpflichtige Substanzen im Blut an. Dies äußert sich in Form von Urämie, Hyperkaliämie, Ödemen, Exsikkose, metabolischer Azidose und schließlich urämischer Intoxikation. (Haag, Hanhart, & Müller, 2009). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind dialysepflichtig und werden zur Transplantation vorbereitet. Die Nierentransplantation gilt als Mittel der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz, da das Leben mit Transplantat nicht nur eine höhere Lebensqualität, sondern auch eine deutlich längere Lebenserwartung verspricht (Oniscu, Brown, & Forsythe, 2005). In Deutschland erhalten jährlich circa 3.000 Personen eine Nierentransplantation (Herold, 2012). Aufgrund des Organmangels kann nicht jeder Patient ein Organ erhalten. Ein Blick auf den Jahresbericht 2015 von Eurotransplant, der Organisation, die für die Zuteilung von Spenderorganen in Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien zuständig ist, zeigt folgende Problematik: Im Jahr 2015 standen etwa 18.000 Personen auf der Transplantationsliste von Eurotransplant. 10.797 Patienten warteten auf eine (kombinierte) Nierenspende. Demgegenüber wurden im Jahr 2015 nur 3.421 (kombinierte) Nierentransplantationen von postmortalen Spendern durchgeführt, 1.322 von Lebendspendern. Der Großteil der Wartenden erhält etwa zwei bis vier Jahre nach Beginn der Dialyse ein Spenderorgan (Eurotransplant, 2015). Bei terminaler Niereninsuffizienz in Folge eines Typ-1-Diabetes mellitus kann eine simultane Nieren-Pankreastransplantation erfolgen. Dadurch wird der Patient gleichzeitig unabhängig von Dialyse und exogener Insulinzufuhr. Auch bei Typ-2-Diabetikern ist, nach strenger Indikationsstellung, eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation denkbar (Arbogast, 2011). Die Organtransplantation wird von einer lebenslangen medikamentösen Immunsuppression zur Vermeidung der Transplantatabstoßung begleitet.

Das Leben mit einer Spenderniere kann vielerlei Komorbiditäten mit sich bringen:

- Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das zusätzlich durch Immunsuppressiva begünstigt werden und zum Myokardinfarkt führen kann (Todesursache bei ca. 30 Prozent aller Nierentransplantationspatienten (Howard et al., 2002)) mit:
 - Hypertonus: vorbestehend oder multifaktorieller Genese nach Nierentransplantation (Immunsuppression, Fehlregulation des Sympathikus durch die verbleibende Eigenniere o.ä.)

- Diabetes mellitus: als Ursache der Nierengrunderkrankung oder therapiebedingt
- Hyperlipidämie
- Ein gesteigertes Infektionsrisiko (v.a. von Harnwegsinfekten und aufsteigenden vaginalen Infektionen) (Todesursache bei ca. 28 Prozent der Nierentransplantationspatienten (Howard et al., 2002))
- Tumorerkrankungen (v.a. Malignome, seltener Lymphome) (Todesursache bei ca. 13 Prozent der Nierentransplantationspatienten (Howard et al., 2002))
- Therapiebedingte Leber- und Knochenschäden
- Anämien

(Budde et al., 2002; Feldkamp & Linkermann, 2013; Haag et al., 2009; Herold, 2012)

Die Ein-Jahres-Transplantat-Überlebensrate liegt neueren Studien zufolge bei über 90 Prozent (Gondos, Dohler, Brenner, & Opelz, 2013). Patientinnen mit einer Lebendspender-Niere haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 87 Prozent. Demgegenüber steht eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 50 Prozent mit einem Nierentransplantat vom postmortalen Spender (Bergauer, 2004). Die mittlere Transplantatüberlebenszeit beträgt in etwa 14 Jahre, bei Lebendspenden sogar um die 20 Jahre (Herold, 2012).

1.3 Konzeption nach Nierentransplantation

Die Fertilitätsrate von Frauen mit terminalem Nierenversagen wird in der Literatur als zehnfach geringer beschrieben, als die gesunder Kontrollgruppen (Deshpande et al., 2011). Die Gründe hierfür sind vielschichtig. Häufig bleibt die Regelblutung aus oder wird unregelmäßig. Selbst bei regelmäßiger Menstruation kann der Zyklus anovulatorisch sein (Ott & Wolf, 2009). Zusätzlich tritt gelegentlich eine sexuelle Dysfunktion auf, die unterschiedlichste Ursachen haben kann: So können nierenenerkrankungsbedingt hormonelle Veränderungen, Gefäßdysfunktionen oder Anämien ursächlich sein, aber auch medikamentöse oder psychische Faktoren wirken sich stark auf den Sexualtrieb aus (Anantharaman & Schmidt, 2007). Um eine lebenslange Dialyse zu vermeiden, ist daher besonders bei jungen Patienten die

Transplantation das Ziel. Junge Patientinnen im gebärfähigen Alter erhalten bei terminaler Niereninsuffizienz bevorzugt ein Transplantat, sodass gerade bei diesem Patientenkollektiv der Kinderwunsch entsprechend berücksichtigt werden muss.

Nach erfolgreicher Transplantation bessert sich die weibliche Fertilität meist innerhalb von sechs Monaten (Gott & Wolf, 2009; Sivaraman, 2004; Steiner, Wunderlich, & Ott, 2009). Eine Studie von Ghahramani et al. beschreibt außerdem eine signifikante Steigerung der weiblichen Libido in Richtung eines, von den Probandinnen als zufriedenstellend bis exzellent empfunden Zustandes, bereits innerhalb kürzester Zeit nach Transplantation (Ghahramani et al., 1999). Ebenso normalisiert sich der Menstruationszyklus durch die transplantationsbedingte Regulation der Hormonwerte innerhalb der ersten Monate (Budde et al., 2002).

Dennoch kann sich eine Nierentransplantation mit all ihren Begleiterscheinungen auch negativ auf die Konzeption auswirken. Als Ursache gelten:

- Immunsuppressiva (herabgesetzte Fertilität/ gesteigerte Abortrate)
- Diabetes mellitus (gesenkte Libido, reduzierte Fertilität, Abortneigung)
- Hypertonus (Fertilitätssenkung/ Abortneigung durch gewisse Antihypertensiva)

(Behrens; Bergauer, 2004; Hartmann & Rüffer-Hesse, 2007; Ott & Wolf, 2009)

Entsprechend der Literatur sind circa zehn Prozent der nierentransplantierten Frauen im gebärfähigen Alter. Hiervon werden wiederum nur zwei Prozent schwanger (Bergauer, 2004). In der aktuellen Literatur sind folgende Voraussetzungen für die Wahl des optimalen Zeitpunkts einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation hinsichtlich des Schwangerschaftsausganges und des Transplantatüberlebens zu finden:

- Ein mindestens zwölf-, besser 24-monatiges komplikationsfreies Intervall zwischen Transplantation und Konzeption
- Eine stabile Transplantatfunktion (Kreatinin < 1,5 mg/dl, Proteinurie < 500 mg/Tag, keine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems)
- Eine optimale Blutzuckerkontrolle und normaler Blutdruck
- Eine vorherige Umstellung auf eine schwangerschaftskompatible immunsuppressive, antihypertensive und sonstige Begleitmedikation (Rose et al., 2016); (Kurschat & Benzing, 2017; Merz, 2016; Mohaupt, 2003; Ott & Wolf, 2009)

1.4 Die Risiken einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation

Im Laufe jeder Schwangerschaft kann es zu Komplikationen kommen. Bei Patientinnen mit Nierentransplantat vervielfacht sich das Komplikationsrisiko. Die Gründe sind Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus oder Infektionen (Bergauer, 2004), außerdem die Auswirkung der immunsuppressiven Medikation auf den mütterlichen und fetalen Organismus (Walldorf, Dollinger, & Seufferlein, 2011). Zusätzlich kann die Transplantatfunktion beeinträchtigt werden (Ott & Wolf, 2009). Die Komplikationen, die sich hierdurch für den Fetus ergeben, addieren sich zu dem allgemeinen Risikoprofil einer normalen Schwangerschaft. Als erste Orientierung über die häufigsten Komplikationen, die die Schwangerschaft einer Nierentransplantierten begleiten, soll eine Metaanalyse von Deshpande et al. aus dem Jahr 2011 dienen, die die Jahre 2000 bis 2010 und insgesamt 4706 Schwangerschaften bei Nierentransplantierten umfasst (Deshpande et al., 2011). Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 den Komplikationsraten der deutschen Allgemeinbevölkerung im Jahr 2016 gegenübergestellt (IQTIG, 2017). Es fällt eine deutlich höhere Rate für Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Sectio caesarea und Frühgeburt bei Nierentransplantierten auf.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Komplikationsraten im Rahmen von Schwangerschaften bei Nierentransplantierten (Ergebnisse einer Metaanalyse mit gepoolter Inzidenz (Deshpande et al., 2011)) und der Allgemeinbevölkerung in Deutschland im Jahr 2016 (IQTIG, 2017)

	Nierentransplantierte (weltweit) (Deshpande et al., 2011)	Allgemeinbevölkerung (deutschlandweit im Jahr 2016) (IQTIG, 2017)
Präeklampsie	27,0 %	2,27 % (Gestose/Eklampsie)
Gestationsdiabetes	8,0 %	5,38 %
Sectio caesaria	56,9 %	32,01 %
Frühgeburt	45,6 %	8,41 %

1.4.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Die S1-Leitlinie der AWMF zum Thema „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ (Register-Nummer 015/018, Stand 12/2013, Gültigkeit bis 11/2017) klassifiziert folgende Unterformen:

Tabelle 2: Klassifizierung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (AWMF, 01.12.2013)

Schwangerschafts-induzierte Hypertonie	Blutdruck \geq 140/90 mmHg nach Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche ohne vorbestehenden Bluthochdruck
Präeklampsie	Schwangerschaftsind. Hypertonie, Ödeme und Proteinurie Cave: Nierenfunktionseinschränkung, fetale Wachstumsrestriktion
Pfropfpräeklampsie	Chronischer Hypertonus (bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche bestehend) mit neuauftretender Proteinurie und Ödemen
Eklampsie	komatöser Schockzustand mit Krämpfen im Rahmen einer Präeklampsie
HELLP-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Hämolyse (hemolysis) - erhöhte Leberwerte mit Leberkapselspannung (elevated liver enzymes) - Thrombozytopenie (low platelet count) Cave: maternaler Schlaganfall, Tod

Nierentransplantierte Schwangere sind aufgrund ihrer Vorerkrankung häufiger von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen betroffen als der Durchschnitt. So zeigen acht bis zehn Prozent aller gesunden Schwangeren Symptome einer (Pfropf-) Präeklampsie (Huppertz & Schneider, 2012). Demgegenüber steigt das Risiko einer (Pfropf-) Präeklampsie oder Eklampsie bei nierentransplantierten Schwangeren auf 15 bis 25 Prozent (Podymow & August, 2007). Erklärungsansätze für dieses Phänomen liefern unter anderem der häufig vorbestehende Transplantat-assoziierte Hypertonus

oder andere Gefäßerkrankungen, verursacht durch Diabetes mellitus oder die Nierenerkrankung selbst. Als weitere prädisponierende Faktoren für eine Präeklampsie sind zudem ein fortgeschrittenes Alter der Mutter (> 35 Jahre) und erste Schwangerschaften bekannt, was bei Nierentransplantierten aufgrund der vorausgehenden langwierigen Krankengeschichte häufig der Fall ist (Podymow & August, 2007). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen gelten neben Embolien, Thrombosen und Hämorrhagien als häufigste Todesursachen Schwangerer in Europa (Welsch, 1997). Deswegen muss der Blutdruck während der Schwangerschaft stetig kontrolliert und reguliert werden. Wichtig ist es, bei dem Medikationsschema auf mögliche Wechselwirkungen der Präparate und Auswirkungen auf den Fetus zu achten. Die Literatur zeichnet Methyldopa als Mittel der Wahl während der Schwangerschaft aus. Auch Betablocker kommen zum Einsatz, wobei gewissen Präparaten (z.B. Metoprolol) ein erhöhtes Risiko der fetalen Wachstumsretardierung zugeschrieben wird. Gewisse Calciumantagonisten (z.B. Nifedipin) sollten im ersten Trimenon aufgrund ihrer Teratogenität nicht verwendet werden, finden aber in der Akuttherapie Anwendung. Kontraindiziert während der Schwangerschaft sind ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten (Koziolek, Stock, Opiela, & Müller, 2015; Siekierka-Harreis & Rump, 2011).

1.4.2 Diabetes und Gestationsdiabetes

Im Laufe einer Schwangerschaft bewirken die hormonellen Veränderungen eine Störung des Glukosehaushalts. So ist während des dritten Trimenons eine gesteigerte Insulinresistenz des mütterlichen Organismus zu beobachten (Breckwoldt & Schneider, 2008). Die daraus resultierende Glukose-Intoleranz ist definiert als Gestationsdiabetes. Dieser tritt ausschließlich im Rahmen einer Schwangerschaft auf, ist durch einen relativen Insulinmangel geprägt und wird als Prädiabetes-Typ 2 bezeichnet (U. M. Schaefer-Graf & Vetter, 2002). Schwankungen des Insulinbedarfs während der Schwangerschaft erschweren die Therapie und erhöhen das Risiko einer Hyperglykämie mit allen Konsequenzen für Mutter, Transplantat und Fetus. Für die Mutter ergeben sich daraus eine erhöhte Infektneigung, insbesondere von Harnwegs- und vaginalen Infektionen mit Gefahr der Frühgeburt, sowie ein gesteigertes Risiko von Abort, vorzeitiger Wehentätigkeit, und Präeklampsie (Ute M. Schaefer-Graf, Goecke, &

Vetter, 2002). Zudem ist zu befürchten, dass bei bekanntem Typ1-Diabetes eine bereits bestehende diabetische Nephropathie voranschreitet. Für diese Patientinnen ist eine engmaschige Kontrolle auf Komplikationen und Einschränkung der Transplantatfunktion erforderlich (Knabl, Kainer, & Gärtner, 2012). Für den Feten ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Fehlbildung, intrauterinen Fruchttod, Wachstumsverzögerung oder Makrosomie und postpartales Atemnotsyndrom durch Organunreife (Ute M. Schaefer-Graf et al., 2002). Der Insulinbedarf steigt im Laufe der Schwangerschaft stetig an und sollte regelmäßig interdisziplinär kontrolliert und angepasst werden (Knabl et al., 2012).

1.4.3 Infektionen

Ein Patient mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat birgt ein erhöhtes Infektionsrisiko (Ott & Wolf, 2009), dies stellt ein zentrales Problem nach Transplantation dar. Die vorbestehende Dialyse bedeutet ein erhöhtes Risiko für Hepatitis B und C, sowie HIV, hinzu kommt eine mögliche, der Transplantation folgende Infektion, die entweder im Rahmen der Transplantation (durch Katheter, Wundinfektion etc.), oder durch das Transplantat selbst übertragen werden kann (Schwarz, 2012). Ein weiteres infektionsbegünstigendes Element stellt der Harntrakt dar, der durch Transplantation und Vorerkrankung beeinträchtigt sein kann (z.B. Harnstau) und dadurch Eintrittspforte und Nährboden für Erreger sein kann (Schwarz, 2012).

Tabelle 3: Darstellung möglicher mit der Transplantation in Zusammenhang stehender Infektionen nach A. Schwarz (Schwarz, 2012)

Durch das Transplantat übertragene Infektionen	Nach Transplantation auftretende Infektionen
<ul style="list-style-type: none"> - Bakterielle Erreger - Zytomegalie-Virus - Hepatitis B/C - HIV - U.a. 	<ul style="list-style-type: none"> - Harnwegsinfekte - Virale Infekte (CMV/EBV) - Infekte der Luftwege - Toxoplasmose - Fungale Infekte, u.a.

Eine Schwangerschaft begünstigt zusätzlich ascendierende Infektionen aus dem vaginalen Bereich (Martius, 2002). Die durch die Gravidität ohnehin leicht verschlechterte immunologische Lage wird durch die immunsuppressive Therapie noch weiter verschärft. Außerdem kann es während einer Schwangerschaft vermehrt zu Ureterdilatation kommen, hierdurch wird eine Keimaszension begünstigt (Koziol et al., 2015). Folgen einer solchen maternalen Infektion können ein vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburt und daraus resultierende Schäden des ungeborenen Kindes sein (Oesterle, 2015; Ott & Wolf, 2009; Petersen, 1997). Harnwegsinfekte betreffen 40 Prozent aller Schwangeren mit Nierentransplantat (Bergauer, 2004). Die physiologischen Veränderungen von Nieren und Harnsystem während einer Schwangerschaft, bringen die Gefahr vermehrter Infektionen mit sich (Koziol et al., 2015). Die Folge kann, neben der erhöhten mütterlichen Morbidität, eine erhöhte Frühgeburtsrate durch verfrühte Wehen oder vorzeitigen Blasensprung sein. Für das Kind besteht zusätzlich das Risiko einer Sepsis (Zastrow & Wirth, 2012). Gerade in der Schwangerschaft ist es wichtig, opportunistische Infektionen, wie Zytomegalie- und Toxoplasmoseinfektionen, frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Vor allem letztere Erreger können diaplazentar auf das Kind übertragen werden und mentale Retardierung und in manchen Fällen fulminante Embryopathien mit Abort zur Folge haben. Bei einer Zytomegalie-Infektion drohen dem Kind neben mentaler Beeinträchtigung eine Schädigung des Seh- und Hörsinns (Kagan, Goelz, & Hamprecht, 2016). Erreger, die nicht transplazentar übertragen werden, können das Kind perinatal infizieren. Die Häufigkeit CMV-seropositiver Patientinnen hierzulande beträgt etwa 50 Prozent, die Rate der Übertragung des Erregers von Mutter auf Fetus liegt zwischen 30 und 70 Prozent (Kagan et al., 2016). Toxoplasmose-Erreger trägt geschätzt jeder dritte Mensch in sich. Kommt es zur Infektion während der Schwangerschaft, findet in etwa 40 Prozent der Fälle eine diaplazentare Übertragung auf den Fetus statt (Groß, Hruzik, & Hlobil, 2009). Die supprimierte Immunantwort von Schwangeren mit Nierentransplantat macht dieses Thema noch brisanter. Daher sollte in jedem Trimenon ein Screening auf diese beiden Erreger stattfinden, vor der Geburt sollten zudem HIV, Hepatitis B und C, Herpes simplex und Varizellen ausgeschlossen werden (Bergauer, 2004; Budde et al., 2002; Ott & Wolf, 2009). In der Frauenklinik Tübingen erfolgt in diesen Fällen eine sogenannte TORCH-Serologie, die die Abklärung auf Toxoplasmose,

Hepatitis, HIV, Lues, Parvo B19-Infektion, Borreliose, Listeriose, Röteln, Zytomegalie und Herpes simplex umfasst.

1.4.4 Das Transplantat in der Schwangerschaft

Im Laufe der Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen in der Physiologie und Morphologie der Niere. Es ist wichtig, über die Veränderungen in Funktions- und Erscheinungsbild der Niere Bescheid zu wissen, um ein mögliches Transplantatversagen von unbedeutenden Veränderungen abgrenzen zu können:

Während einer Gravidität findet im Gesamtorganismus eine Wasserretention statt. Die Einlagerung von Wasser in das Nierengewebe kann eine Größenzunahme der Nieren um bis zu 1,5 cm bewirken (Gerth & Wolf, 2009). Der wachsende Uterus und hormonelle Veränderungen haben zur Folge, dass Nierenkelche, -becken und Ureter dilatieren und die Harnblase verdrängt wird. Deshalb kann es während einer Schwangerschaft vermehrt zu Harnstau oder einem vesikoureteralen Reflux kommen. (Bergauer, 2004) Des Weiteren ändert sich die Hämodynamik im Laufe einer Schwangerschaft. Das gesamte Blutvolumen nimmt um etwa 1,5 l zu, wodurch auch der renale Blutfluss um circa 70 Prozent steigt. Gepaart mit Veränderungen des Gefäßtonus` glomerulärer Gefäße zieht dies eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um bis zu 50 Prozent nach sich (Gerth & Wolf, 2009). Die glomeruläre Filtrationsrate spiegelt die Filtrationsleistung der Niere wieder. Pro Tag werden etwa 1500 Liter Blut durch die Niere transportiert, woraus letzten Endes ein Endharnvolumen von etwa einem Liter resultiert. Diese Filtrationsleistung wird in der Praxis anhand des Kreatininspiegels im Plasma beurteilt (Heyne, 2010/11). Kreatinin ist ein Abbauprodukt des endogen produzierten Kreatins und wird fast vollständig glomerulär filtriert. Damit gibt das Serumkreatinin Auskunft über die Transplantatfunktion. Durch die genannten Änderungen der renalen Hämodynamik kann wiederum eine Proteinurie begünstigt werden. Großmolekulare Partikel wie Eiweiße, Vitamine, Aminosäuren und Glukose, die normalerweise durch die selektive glomeruläre Basalmembran, sowie die tubuläre Proteinrückresorption zurückgehalten werden, werden ausgeschieden, während Natrium vermehrt rückresorbiert wird, wodurch es zur Ödembildung kommen kann (Budde et al., 2002). All diese Faktoren begünstigen zusätzlich das Auftreten von Infektionen. Kommt es während der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Retentionswerte, muss

die Ursache genau eruiert werden. Denkbare Gründe sind Medikamententoxizität, Hypovolämie mit Exsikkationserscheinungen, Harnstau oder gar ein akutes Rejektionsereignis (Bergauer, 2004; Budde et al., 2002).

1.4.5 Immunsuppression während Schwangerschaft und Stillzeit

Die Immunsuppression dient der Vorbeugung einer Transplantatabstoßung durch das Immunsystem des Empfängerorganismus. Die aktuelle KDIGO-Leitlinie empfiehlt beim nieren-(pankreas-)transplantierten Patienten eine etwa zwei- bis viermonatige intensive Initialtherapie mit anschließender Langzeittherapie, bestehend aus zwei bis drei Präparaten zur Immunsuppression in niedrigster Erhaltungsdosis (Türk, Witzke, & Zeier, 2010). Die derzeit unter Transplantationspatienten meistverwendeten Immunsuppressiva lassen sich in vier Hauptgruppen unterteilen:

Tabelle 4: Immunsuppressiva nach Organtransplantation (Renders & Kunzendorf, 2007; Stucker & Ackermann, 2011)

Gruppe	Wirkstoff
Glukokortikoide	- (Methyl-) Prednisolon
Small-molecule-drugs - Calcineurininhibitoren - mTOR-Inhibitoren - Inhibitoren der Nukleotidsynthese	- Cyclosporin A, Tacrolimus - Everolimus, Sirolimus - Mycophenolsäure, Azathioprin
Antikörper (depletierend/ nicht depletierend bzw. monoklonal/ polyklonal)	- Anti-Thymozyten-Globulin, Daclizumab, Basiliximab u.a.
Fusionsproteine	- Belatacept

Dass eine Form von Immunsuppression auch nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft fortgeführt werden muss, steht außer Frage. Es werden aber einige Änderungen des jeweiligen Medikationsschematas notwendig, da nicht alle Immunsuppressiva für die Zeit der Schwangerschaft geeignet oder überhaupt zugelassen sind. Während einer Gravidität muss die Embryo-, bzw. Fetotoxizität gewisser

Präparate bedacht und die Immunsuppression entsprechend angepasst werden. Zusätzlich ist zu beachten, dass während der Schwangerschaft monatliche Anpassungen der Dosierung der Immunsuppression notwendig werden. Verantwortlich sind schwankende Vollblutspiegel aufgrund eines veränderten Verteilungsvolumens (Rowemeier, Kemmer, Somville, & Grabensee, 1993; Walldorf et al., 2011). Bedeutsam ist die Planung der Konzeption, damit eine rechtzeitige medikamentöse Umstellung auf eines der ausreichend zur Verfügung stehenden Alternativpräparate möglich ist.

Geeignete Immunsuppressiva während der Schwangerschaft sind Kortikoide, Cyclosporin A, Tacrolimus und Azathioprin (Koziolk et al., 2015; Steiner et al., 2009). Bestätigt sich ein akutes Rejektionsereignis, sollte mit einem Steroidbolus therapiert werden, der in manchen Fällen mit mono- oder polyklonalen Antikörpern kombiniert werden kann (Budde et al., 2002; Walldorf et al., 2011). Während der Schwangerschaft und auch unmittelbar vor Konzeption absolut kontraindiziert sind mTOR-Inhibitoren, Mycophenolate und Antikörpertherapien aufgrund von Embryotoxizität, einem erhöhten Fehlbildungsmuster oder zu geringer Studienlage (Walldorf et al., 2011).

Es folgt eine Beschreibung der während einer Schwangerschaft geeigneten Immunsuppressiva:

Glukokortikoide: Sowohl Prednisolon als auch Methylprednisolon gelangen nur zu geringen Teilen über die Plazenta in den fetalen Blutkreislauf (Ott & Wolf, 2009).

Risiken: Bei einer langfristigen Anwendung über 15 mg Prednisolon am Tag drohen dem Kind nach der Entbindung Thymushypoplasie und Hypokortisolismus, der Mutter bei über 20 mg/d schwere Infekte (Bergauer, 2004). Die Tendenz zur Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltbildung bei Einnahme während der achten bis elften Schwangerschaftswoche konnte bislang in mehreren Studien weder bestätigt noch ausgeschlossen werden (Psenak, Studnicka-Benke, & Greil, 2012). Wird die Prednisolongabe während des zweiten und dritten Trimenon fortgeführt, so droht dem Kind in Abhängigkeit von Dosis und Dauer intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburt. Beim Neugeborenen muss mit Elektrolytstörungen, Hypotonie und Hypoglykämie gerechnet werden. (Budde et al., 2002; Psenak et al., 2012).

Calcineurininhibitoren: Cyclosporin A und Tacrolimus ähneln sich in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Risiken: Calcineurininhibitoren fördern Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus – Komplikationen, für die das Risikoprofil eines Transplantatträgers ohnehin erhöht ist (Walldorf et al., 2011). Dadurch steigt das Risiko eines präeklampsischen Vorfalls (Budde et al., 2002). Cyclosporin A scheint mit einem niedrigeren Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung zu korrelieren (Castellano, Losappio, & Gesualdo, 2011). Die kongenitale Fehlgeburtenrate scheint unter Cyclosporin A nicht erhöht (Psenak et al., 2012). Es wird befürchtet, dass Calcineurininhibitoren die T-Zell-Reifung beeinflussen und somit einer Autoimmunität den Weg bereiten (Ott & Wolf, 2009; Psenak et al., 2012). Tacrolimus hat zwar eine niedrigere Hypertonierate unter Schwangeren zur Folge als Cyclosporin A, jedoch ist das Risiko eines Diabetes mellitus sowie perinataler Hyperkaliämie erhöht (Budde et al., 2002).

Azathioprin geht zwar diaplazentar uneingeschränkt auf den Fetus über, kann von diesem aber nicht in die wirksame Form 6-Mercaptopurin umgewandelt werden. Demnach ist das Kind im Körper der Mutter nur sehr geringen Mengen des Wirkstoffes ausgesetzt (Ott & Wolf, 2009).

Risiken: Risiken der Anwendung von Azathioprin während der Schwangerschaft sind möglicherweise Frühgeburtlichkeit, ein vermindertes Geburtsgewicht des Kindes und, sowohl beim mütterlichen als auch beim kindlichen Organismus, eine eingeschränkte Hämatopoese. Vermutet, bislang jedoch nicht bestätigt, wird die Tendenz zu kardialen Fehlbildungen, wie Ventrikel- und Vorhofseptumdefekten (Budde et al., 2002; Psenak et al., 2012). Da im Tierexperiment eine teratogene Wirkung nicht ausgeschlossen werden konnte, wird von der Anwendung innerhalb der ersten 4 Monate der Schwangerschaft abgeraten (Hengst, 1999).

Die genannten Richtlinien beziehen sich auf eine singuläre Anwendung des jeweiligen Präparats, nicht auf Medikamentenkombinationen.

Stillen unter Immunsuppressiva

Die Datenlage zu diesem Thema ist sehr eingeschränkt. Da jedoch einige Substanzen in die Muttermilch überzugehen scheinen, ist derzeit die Empfehlung, das Stillen nur unter Prednisolon- und Tacrolimusgabe in Erwägung zu ziehen, da diese sich durch ihre große Molekülmasse und geringe orale Verfügbarkeit von den anderen Immunsuppressiva unterscheiden (Psenak et al., 2012). Für den individuellen Fall sollten die Vorteile des Stillens gegenüber möglichen Nachteilen aufgrund der längeren kindlichen Aussetzung von Immunsuppressiva abgewogen werden (Bergauer, 2004; Ott & Wolf, 2009).

1.4.6 Fetale Komplikationen bei Schwangerschaft nach Nierentransplantation

Sowohl im Laufe der intrauterinen Entwicklung als auch postpartal ergeben sich gesteigerte Risiken für das Kind einer nierentransplantierten Mutter. Sie ergeben sich durch ein Zusammenspiel aus maternaler Vorerkrankung, dem damit verbundenen Hang zu Komorbiditäten, dem individuellen Medikationsschema (Immunsuppressiva, Antihypertensiva u.a.) während der Schwangerschaft, akuten Ereignissen wie Transplantatabstoßung oder Präeklampsie, sowie den allgemeinen Komplikationen, die eine Schwangerschaft mit sich bringen kann. Es wird eine leichte Häufung von extrauterinen Graviditäten bei nierentransplantierten Patientinnen beobachtet (0,5 Prozent) (Bergauer, 2004). Erreicht die Schwangerschaft das zweite Trimenon, so wird die Chance einer Lebendgeburt auf über 90 Prozent geschätzt. Die Rate der Totgeburten (SSW > 24 bzw. fetales Gewicht > 500 g) liegt bei zwei bis drei Prozent, die der Kinder, die peripartal versterben bei unter zwei Prozent. Ein intrauteriner Fruchttod tritt bei zwei Prozent auf. (Bergauer, 2004; Budde et al., 2002).

Es besteht eine unbestreitbare Neigung zu Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung und niedrigem Geburtsgewicht (Bergauer, 2004). Die kindliche Fehlbildungsrate scheint gegenüber der Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht zu sein, auch ein eindeutiges Fehlbildungsmuster lässt sich nicht erkennen (Bergauer, 2004; Budde et al., 2002; Ott & Wolf, 2009; Yassae & Moshiri, 2007). Das Risiko von kindlicher Nebennierenrindeninsuffizienz, mangelnder Immunreaktion und respiratorischem Distress-Syndrom ist erhöht (Wolff, 2004).

1.5 Die Entbindung

Die Frühgeburt ist definiert ab einem Entbindungsalter von weniger als 37+0 Schwangerschaftswochen, beziehungsweise weniger als 259 Tage ab der letzten Monatsblutung der Mutter (DIMDI, 2013). Die Rate der Frühgeburt bei der nierentransplantierten Patientin liegt zwischen 45 und 60 Prozent (Wolff, 2004). Der mittlere Entbindungszeitpunkt der Schwangeren mit Nierentransplantat liegt etwa in der 36. Schwangerschaftswoche (Budde et al., 2002). In Deutschland hat sich die allgemeine Frühgeburtenrate innerhalb der letzten zehn Jahre bei circa neun Prozent eingependelt (Weichert et al., 2015). 30 bis 40 Prozent aller Frühgeburten haben einen frühen vorzeitigen Blasensprung als Ursache. Dieser wiederum wird meist durch eine aufsteigende vaginale Infektion ausgelöst (Egarter, 2001).

Bei der nierentransplantierten Schwangeren kommt der Sectio caesarea eine besondere Bedeutung zu. Prinzipiell wird der primäre vom sekundären Kaiserschnitt unterschieden. Der primäre Kaiserschnitt wird bereits vor Wehenbeginn oder Blasensprung, also vor dem Einsetzen der Geburt vorgenommen. Der sekundäre wird bei entsprechender Indikation nach dem Geburtsbeginn durchgeführt (Krause, 2013). In diesem Zusammenhang relevante Indikationen für eine chirurgische Entbindung können sein: CTG-Auffälligkeit, schwere Eklampsie oder HELLP-Syndrom, (Gefahr der) Uterusruptur, fetale Azidose und vorzeitiges Ablösen der Plazenta (Hickl & Franzki, 2002). Der Situs des Unterleibs ist bei der nierentransplantierten Schwangeren aufgrund der vorausgegangenen transplantationsbedingten operativen Eingriffe verändert, das Komplikationsrisiko einer Sectio caesarea somit erhöht. Eine natürliche Geburt ist bei Schwangeren mit Nierentransplantat durchaus denkbar. Etwa 50 Prozent aller Fälle werden jedoch aufgrund der zahlreichen denkbaren oben genannten Komplikationen per Sectio caesarea entbunden (Bergauer, 2004).

1.6 Beobachtung der weiteren kindlichen Entwicklung und postpartaler Transplantatfunktion

Der Interessenschwerpunkt der Thematik Schwangerschaft nach Nierentransplantation lag lange auf der Transplantatfunktion und dem Überleben des Kindes. Der Beobachtungszeitraum der meisten Studien endete mit der Entbindung des Kindes. Dementsprechend knapp fallen die verfügbaren Informationen zur weiteren Entwicklung der entbundenen Kinder aus. Daher kann derzeit keine Aussage zu geistigen oder körperlichen Langzeitentwicklungsstörungen dieser Kinder getroffen werden.

Die Äußerungen zur Beeinflussung der Transplantatfunktion durch die Schwangerschaft in der Literatur sind sehr variabel. Budde et al. beschreiben eine vorübergehende Funktionsverschlechterung im Laufe des ersten Jahres nach Geburt bei zehn bis fünfzehn Prozent der Patientinnen, bei fünf bis acht Prozent kam es zum Organverlust innerhalb der ersten zwei Jahre. Diese Rate entspricht etwa der Verlustrate von Kontrollgruppen, weswegen eine Verschlechterung der Prognose des Transplantatüberlebens durch eine Schwangerschaft nicht eindeutig belegt ist (Budde et al., 2002).

1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das fetale und maternale Komplikationsspektrum im Verlauf einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation und darüber hinaus ist größer und vielfältiger als bei der gesunden Schwangeren. Die vorliegende Untersuchung soll zur Frage der prognostischen Bedeutung der einzelnen Faktoren Stellung nehmen.

- Welche Kriterien sind ausschlaggebend für den Erfolg einer Schwangerschaft und wann sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden?
- Welche maternalen Komplikationen drohen im Verlauf einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation und wie können sie minimiert werden? Welche transplantatbezogenen Komplikationen sind zu erwarten?
- Welche fetalen Komplikationen drohen im Verlauf einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation und wie können sie minimiert werden?
- Wie ist die Prognose der Transplantatfunktion und der kindlichen Entwicklung nach Entbindung im Langzeitverlauf?
- Was sind die aktuellen klinischen Fallzahlen in der Frauenklinik Tübingen hinsichtlich maternaler und fetaler Komplikationsrate während eines Beobachtungszeitraumes von Eintritt der Schwangerschaft bis zwei Jahre postpartal?

Es sind weiterreichende Untersuchungen in diesem speziellen Kollektiv erforderlich, um eine individuelle Beratung der Patientin mit Nieren-(Pankreas-) Transplantat und Schwangerschaftswunsch durchführen zu können, unter Berücksichtigung fetaler, nephrologischer und maternaler Parameter.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Datengewinnung

Es wurde ein Patientenstamm von neun nierentransplantierten Patientinnen retrospektiv untersucht, von denen zwei zusätzlich eine kombinierte Pankreas-Transplantation erhalten hatten. Alle neun Patientinnen wurden innerhalb eines Zeitraums vom 01.01.2003 bis 30.06.2012 in der Frauenklinik Tübingen im Rahmen einer oder mehrerer Schwangerschaften betreut. Insgesamt lagen bei diesen neun Patientinnen elf Schwangerschaften vor. Die Sammlung der relevanten Daten erfolgte von dem Zeitpunkt an, an dem die Patientinnen in der Frauenklinik vorstellig wurden. Der Nachbeobachtungszeitraum von Mutter und Kind nach der Entbindung betrug zwischen einem und elf Jahren. Aufgrund dieser großen Verschiedenheit wurden die entsprechenden Parameter einheitlich sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre nach dem jeweiligen Entbindungszeitpunkt erhoben.

Einschlusskriterien bei der Wahl des Patientenkollektivs waren:

- Das Vorliegen einer Schwangerschaft
- Eine oder mehrere erfolgte Nieren- bzw. Nieren-Pankreas-Transplantationen in der Vergangenheit mit Persistenz des Transplantats zum Zeitpunkt der Schwangerschaft

Es folgte eine retrospektive Analyse der Daten anhand von Patientenakten der Frauenklinik, die teilweise elektronisch über SAP, die Ultraschall-Befund-Datenbank Viewpoint, Perinat-OP-Berichte und die kinderärztliche Datenbank Neodat zugänglich waren. Die weitere kindliche Entwicklung wurde mittels Fragebogen durch die Patientinnen oder deren betreuende Nephrologen ergänzt.

2.2 Untersuchte Parameter und Nomenklatur

2.2.1 Patientencharakteristik

- Art der Organtransplantation: Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantat
- Anzahl der vorausgegangenen Transplantatverluste
- Für die Transplantation ursächliche Grunderkrankung
- Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Konzeption
- Vorerkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie
- Alter der Patientin bei der Entbindung
- das Verhältnis Gravida/ Para: beschreibt die Anzahl der Schwangerschaften einer Frau (Gravida) im Verhältnis zu den tatsächlichen Entbindungen in einem existenzfähigen Gestationsalter (Para)
- Anzahl möglicher, der aktuellen Schwangerschaft vorausgegangener Aborte

2.2.2 Schwangerschaftsverlauf und Komplikationen

Die Informationen zum Verlauf der Schwangerschaft bis zur Entbindung entstammen ebenfalls den vorliegenden Patientenunterlagen der Frauenklinik Tübingen. Dokumentiert wurden:

- Schwangerschaftsdauer in Schwangerschaftswochen (SSW): Die Zeit ab dem ersten Tag der letzten normalen Blutung bis zur Entbindung. Gezählt werden vollendete Wochen und Tage (z.B. 37+2). (DIMDI, 2013)
- Gestationsalter: Als Frühgeburt gelten Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen (DIMDI, 2013).

Aus Gründen der Anschaulichkeit wird in der vorliegenden Arbeit weiter unterteilt in:

- extrem frühe Frühgeburt: < SSW 24+0
- sehr frühe Frühgeburt: SSW 24+0 bis SSW 27+6
- frühe Frühgeburt: SSW 28+0 bis SSW 33+6
- späte Frühgeburt: SSW 34+0 bis SSW 36+6
(Helmer, 2007)

- das Auftreten von maternalen oder fetalen Infektionen
- das Auftreten von Gestosen wie z.B. Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, (Prä-) Eklampsie
- die Indikation der Entbindung (elektiv oder maternale/ fetale/ kombinierte Ursache)
- die Art der Entbindung:
 - natürliche Geburt
 - primäre Sectio caesarea: Schnittentbindung vor Beginn effektiver Wehen und bei stehender Fruchtblase
 - sekundäre Sectio caesarea: Schnittentbindung nach Beginn effektiver Wehen/ Blasensprung/ Zervixöffnung
(Krause, 2013)

2.2.3 Kindliche Parameter peripartal

Die Parameter zum Neugeborenen unmittelbar nach der Entbindung entstammen den Archiven der Neonatologie. Ab Entbindung wird, der Nomenklatur der Neonatologie entsprechend, das Alter mit ganzen und angefangenen Schwangerschaftswochen angegeben (Bsp.: 37+2 → 37 2/7):

- Gestationsgröße [Länge in cm]
- Gestationsgewicht [g]: Das Gestationsgewicht Neugeborener ist weiter unterteilbar in:
 - extrem niedriges Geburtsgewicht: unter 1000g
 - sehr niedriges Geburtsgewicht: unter 1500g
 - niedriges Geburtsgewicht: unter 2500g
(DIMDI, 2013)
- Kopfumfang [cm]
- IUGR (intrauterine growth retardation): Feten mit verzögertem Wachstum im Mutterleib. Bei einem intrauterin sonographisch gemessenen Geburtsgewicht unter der 10- Perzentile spricht man von SGA-Feten: „Small for gestational age“. Im Gegensatz zum SGA, der genetisch bedingt sein kann, ist ein IUGR pathologisch und wird häufig von einem pathologischen Doppler der A.umbilicalis begleitet (Crombach, 2007)

- Apgar-Score: Der Apgar-Score dient der klinischen Zustandsbeschreibung des Neugeborenen. Ein Neugeborenes wird eine Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach Entbindung anhand unten genannter Kriterien beurteilt. Zu jedem der drei Messzeitpunkte wird ihm ein Punktwert zwischen 0 und 10 zugeordnet.

Tabelle 5: **Beurteilungskriterien Neugeborener anhand des Apgar-Scores** (Ludwig, 2007)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Aussehen	Blau/ blass	Körper rosig, Akren blau	Komplett rosig
Puls	Kein Puls	<100 min ⁻¹	>100 min ⁻¹
Grundtonus	Schlaff	Gering	Vorhanden
Atmung	Abwesend	Hypoventilation, schwacher Schrei	Gut, kräftig schreiend
Reflexe	Keine Reaktion	Grimassierend	Gute Reaktion

- pH-Wert des arteriellen Nabelschnurbluts zum Feststellen einer kindlichen Azidose als Hinweis auf einen gestörten Gasaustausch
- Perinatale Diagnosen
- Malformation
- Survival der Neugeborenen
- Stillverhalten (nicht/ teilweise/ ausschließlich Muttermilch)

2.2.4 Kindliche Parameter in der weiteren Entwicklung

Die weitere Entwicklung des Kindes wurde verfolgt anhand von

- Gewicht
- Länge
- Kopfumfang
- ärztlichen Diagnosen durch Kinderärzte.

Um eine Vergleichbarkeit der gewonnenen Ergebnisse zu gewährleisten wurde in der weiteren kindlichen Entwicklung jeweils mit dem korrigierten kindlichen Alter gearbeitet. Das korrigierte kindliche Alter beschreibt nicht das Alter ab Entbindungszeitpunkt, sondern ab dem errechneten Entbindungstermin. Die Datenerhebung erfolgte jeweils im Rahmen

- der Entlassung aus der Neonatologie
- der erneuten Vorstellung in der Neoambulanz
- der Kontrolluntersuchungen nach einem und zwei Lebensjahren im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchungen U6 und U7 und/ oder bei der SPZ-Untersuchung nach einem und zwei Jahren im Sozialpädiatrischen Zentrum Tübingen

Anhand der selbstständig entwickelten Fragebögen wurde die Datensammlung hinsichtlich einzelner Punkte zur weiteren Entwicklung des Kindes, sowie zum Outcome des Transplantats ergänzt. Die Patientinnen wurden gebeten, die Parameter Größe, Gewicht, Kopfumfang, Gesamteindruck und Diagnosen des Kindes anhand des Kinder-Untersuchungshefts des gemeinsamen Bundesausschusses zu ergänzen - wie vom Arzt hierin vermerkt. Von Interesse waren ausschließlich die Ergebnisse der U6 (10.-12. Lebensmonat) und der U7 (21.-24. Lebensmonat). Bei dem jüngeren Säugling wurden die Daten der U4 (3.-4. Lebensmonat), bzw. U5 (6.-7. Lebensmonat) eingeholt. Zum Transplantatzustand wurden die den Kinderuntersuchungen zeitlich entsprechenden Kreatinin- und GFR-Werte erfragt. Außerdem umfasste der Fragebogen mögliche Zwischenfälle oder Probleme in der Transplantatfunktion vom Zeitraum der Geburt bis zur Gegenwart.

2.2.5 Transplantatfunktion

- Akute Rejektionsereignisse während der Schwangerschaft
- Dialysepflicht während der Schwangerschaft
- Art und Dosis der Dauermedikation während der Schwangerschaft (Immunsuppression, ggf. Antihypertensiva)
- Die Transplantatfunktion wurde anhand folgender Laborwerte beurteilt:

Kreatinin [mg/dl]: Das Serumkreatinin dient als Indikator für die Nierenfunktionsleistung. Für den in diesem Rahmen beobachteten Patientinnenstamm ergibt sich ein Normwert von 0,8-1,2 mg/dl. Ein Anstieg des Kreatinins ist erst ab einer Nierenfunktionseinschränkung von 50 Prozent zu beobachten. Um ein Transplantatversagen frühzeitig zu erkennen, sollten daher ebenfalls die glomeruläre Filtrationsrate, sowie der Harnstoffspiegel im Serum ermittelt werden. (Heyne, 2010/11)

GFR-MDRD [ml/min/1,73m²]: Pro Tag werden etwa 1500 l Blut durch die Niere transportiert, woraus letzten Endes ein Endharnvolumen von etwa einem Liter resultiert. Diese Filtrationsleistung wird in der Praxis anhand des Kreatininspiegels im Plasma beurteilt (Heyne, 2010/11). Die sogenannte MDRD-Formel nach Levey dient dieser Abschätzung. Sie steht in Relation mit der Körperoberfläche und kann nach Geschlecht und ethnischer Herkunft des Patienten modifiziert werden:

$$\begin{aligned} \text{GFR} &= 186 \times (\text{Kreatinin i.S./0,95})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \\ &\quad \times (0,742 \text{ [bei Frauen]}) \\ &\quad \times (1,21 \text{ [bei schwarzer Hautfarbe]}) \end{aligned}$$

Formel 1: **GFR-MDRD-Formel** nach Levey (KDIGO-Blood-Pressure-Work-Group, Suppl. 2013; Andrew S. Levey et al., 2006)

Tabelle 6: **Referenzbereiche der GFR** nach KDIGO-Kidney-International-Supplement, 2013 (KDIGO-Blood-Pressure-Work-Group, Suppl. 2013)

Referenzbereich GFR [ml/min/1,73m ²]	
> 90	Normal
60-89	Gering vermindert
30-59	Mittelgradig reduziert
15-29	Stark vermindert
< 15	Nierenversagen

Harnstoffspiegel [mg/dl]: Die Serumkonzentration des Harnstoffs zählt zu den sogenannten Nierenretentionswerten und gibt Aufschluss über die Funktion der Niere. Harnstoff ist ein harnpflichtiges Produkt und wird in der Niere glomerulär filtriert. Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, steigt die Konzentration im Serum. Generell gibt der Kreatininwert zuverlässig Aufschluss über die Nierenfunktion. Die Harnstoffmessung ist jedoch von Vorteil, wenn ein akutes Nierenversagen befürchtet wird, da Harnstoff in diesem Fall vor Kreatinin ansteigt. Für den in diesem Rahmen beobachteten Patientinnenstamm ergibt sich ein Normwert von 20-45 mg/dl. (Hallbach, 2006)

Gesamteiweiß im Serum [g/dl]: Höhermolekulare Proteine und zelluläre Bestandteile werden normalerweise bei der Filtration durch die selektive glomeruläre Basalmembran, sowie die tubuläre Proteinrückresorption zurückgehalten. Bei einer eingeschränkten Filtrationsleistung der Nieren werden Serumproteine wie z.B. Albumin über den Urin ausgeschieden (Proteinurie). Dadurch sinkt der Serumspiegel des Gesamteiweißes unter den Normwert von 6,5 – 8,5 g/dl. (Gerth & Wolf, 2009; Hitzig, Auricchio, & Benninger, 1965)

Die angegebenen Normwerte entsprechen den verwendeten Normwerten der Laborberichte der Universitätsfrauenklinik Tübingen.

Der Zeitpunkt der Messungen dieser Laborparameter ist Tabelle 7 zu entnehmen:

Tabelle 7: Zeitpunkt/ Art der erhobenen transplantatspezifischen Laborparameter des Kollektivs

Zeitpunkt der Messung	Erhobene Laborparameter
Vor Konzeption	Kreatinin, GFR-MDRD
Entbindung	Kreatinin, GFR-MDRD, Harnstoff, Serumgesamteiweiß
6 Monate nach Entbindung	Kreatinin, GFR-MDRD
12 Monate nach Entbindung	Kreatinin, GFR-MDRD
24 Monate nach Entbindung	Kreatinin, GFR-MDRD
Aktuellster Wert (1-11 Jahre pp.)	Kreatinin

2.3 Angewandte Methoden zur statistischen Auswertung

Alle Daten wurden mithilfe der etablierten Software IBM SPSS-Statistics Version 22 und Microsoft Excel 2010 tabellarisch erfasst, statistisch ausgewertet und dargestellt. Die Werte sind als absolute Zahlen, Median (Min.-Max.) oder Prozent angegeben. Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Untersuchung ist der Charakter der verwendeten Statistiken rein deskriptiver Natur.

3 Ergebnisse

Die retrospektive Analyse dieser Arbeit umfasste elf Schwangerschaften von insgesamt neun Patientinnen, hiervon sieben nach Nierentransplantation, zwei nach Nieren-Pankreas-Transplantation. Alle Patientinnen stellten sich im Rahmen einer Schwangerschaft an der Uni-Frauenklinik Tübingen vor und wurden bis zur Beendigung der Schwangerschaft und teilweise darüber hinaus dort betreut. Von diesen elf Schwangerschaften endeten neun in der Entbindung eines lebensfähigen Kindes. Eine Patientin erlitt einen intrauterinen Fruchttod infolge eines vorzeitigen Blasensprungs bei Fruchtblasenprolaps und Placenta accreta in der Schwangerschaftswoche 18+2. Das Kind einer anderen Patientin verstarb am ersten Lebenstag nach erforderlicher Entbindung bei extremer Frühgeburtlichkeit (SSW 23+4). In diesem Fall war nach ausführlicher Beratung der Eltern und auf deren ausdrücklichen Wunsch nach Maximaltherapie die Entbindung erfolgt. Die lebensfähigen Kinder waren auch zum Zeitpunkt der Datenerhebung (bis Dezember 2013) vital. Die Entwicklung der Kinder wurde ein und zwei Jahre nach Entbindung dokumentiert. Das Transplantat-Outcome wurde bis zum Februar 2014 beobachtet. Eine Patientin gab zum Zeitpunkt der Datenerhebung den Verlust ihres Transplantats an, eine andere befand sich im Niereninsuffizienz-Stadium vier.

3.1 Patientencharakteristik

Tabelle 8 bietet eine Übersicht über die elf Schwangerschaften, jeweilige Grund- und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs, vorausgegangene Schwangerschaften, die Zeitspanne zwischen Transplantation und Schwangerschaft und die demographischen Daten. Schwangerschaften mit der Kennzeichnung „1/2“ sind einer Patientin zuzuordnen, bei der zwei Schwangerschaften in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Organtransplantation im Median 30,7 Jahre alt (25,7– 34,4 Jahre). Bei allen Patientinnen war es die erste Transplantation. Der Median des zeitlichen Intervalls zwischen Transplantation und Eintritt einer

Schwangerschaft lag bei 5,4 Jahren (1,5 – 8,0 Jahre). Bei Entbindung waren die Patientinnen im Median 34 Jahre alt (30– 40 Jahre).

Tabelle 8: **Übersicht - Charakteristik des untersuchten Patientenkollektivs**; neun Patientinnen, bzw. elf Schwangerschaften: die Differenzierung arab. 1 bzw. 2 kennzeichnet Schwangerschaften, die einer Patientin zuzuordnen sind

Falnummer [Patient (röm.) - Schwangerschaft (arab.)]	Diabetes mellitus	Hypertonus [+ ja, - nein]	Intervall TX-Konzeption [Jahre]	Alter bei Entbindung [Jahre]	Gravida/Para Die beobachtete SS wird hier unter Gravida gelistet	Renale Grund- erkrankung
I-1	Typ I	+	1,5	36	VI/II	Typ I- Diabetes
I-2		+	5,5	40	VII/III	
II	-	-	1,8	33	II/I	unklare Genese
III	-	+	5,8	35	III/0	Obstrukt. Nephropathie
IV	-	Schwangerschafts- induzierte Hypertonie	8,0	34	IV/0	Schrumpfniere
V	-	+	3,3	34	II/I	Glomerulo- nephritis
VI	-	+	4,6	30	II/I	interstitielle Nephritis
VII-1	-	-	5,3	31	II/0	Reflux- nephropathie
VII-2		-	6,7	33	III/I	
VIII	Typ I	-	5,4	35	II/0	Typ I- Diabetes
IX	Typ II	+	7,4	40	II/I	unklare Genese

3.1.1 Medikation während der Schwangerschaft

Die Immunsuppression während der Schwangerschaft erfolgte in allen Fällen durch eine kombinierte Wirkstoffgabe. Abbildung 1 zeigt, wie häufig einzelne Wirkstoffgruppen verabreicht wurden. In einem Fall wurde bei Bekanntwerden der Schwangerschaft die Medikation mit Mycofenolat beendet und auf Tacrolimus und Prednisolon umgestellt. Eine Dosisanpassung im Laufe der Schwangerschaft war bei einigen Fällen notwendig. Abbildung 2 und Tabelle 9 geben einen Überblick über die während der Schwangerschaft im Kollektiv angewandten immunsuppressiven und antihypertensiven Medikationsprotokolle.

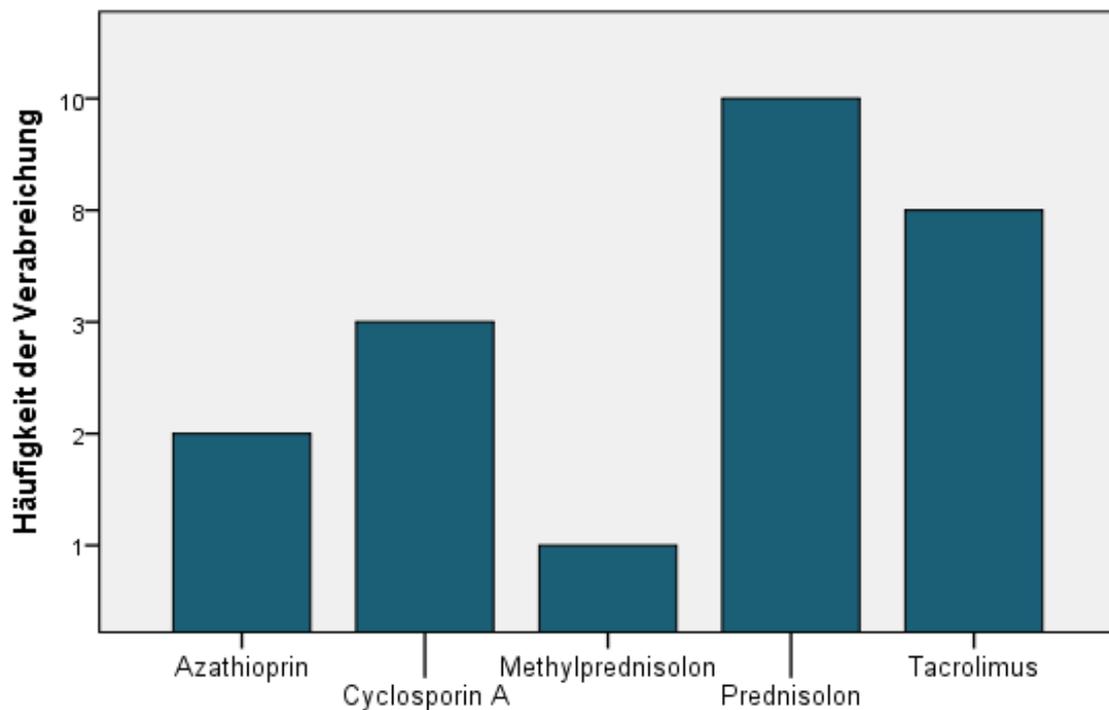


Abbildung 1: **Häufigkeit der verabreichten Immunsuppression des Kollektivs während der Schwangerschaft - nach Wirkstoffgruppen** [Mehrfachnennungen möglich; absolute Häufigkeit] N=11

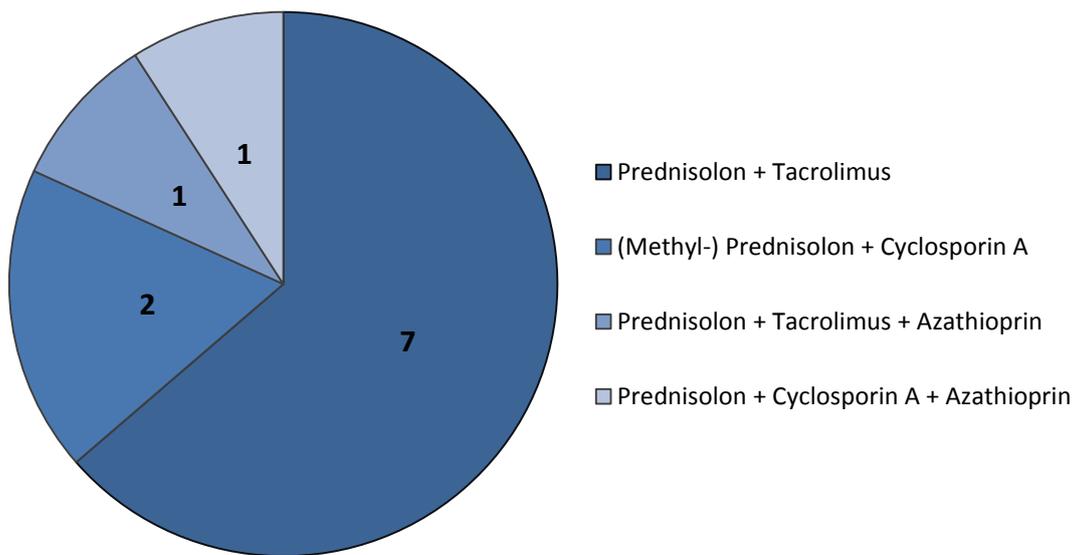


Abbildung 2: **Verabreichte Immunsuppression des Kollektivs während der Schwangerschaft – Medikationsprotokolle (Wirkstoffkombinationen)** [absolute Häufigkeit]
N=11

Tabelle 9: **Medikationsprotokoll des Kollektivs während der Schwangerschaft: Antihypertonika** mit absoluter Häufigkeit, N=11

Antihypertonikum	
Betablocker	1
Betablocker + Calciumantagonist + Methyldopa	2
Betablocker + Methyldopa	1
Methyldopa	1

3.1.2 Abortneigung

Fünf der neun Patientinnen des untersuchten Kollektivs hatten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Frauenklinik Tübingen im Rahmen der beobachteten Schwangerschaft bereits mindestens einen, maximal drei Aborte in ihrer Vorgeschichte. Eine Patientin mit Nierentransplantat aufgrund von obstruktiver Nephropathie erlitt zwei intrauterine Fruchttode noch vor der Transplantation. Eine Patientin, die im Rahmen dieser Untersuchung zwei lebende Kinder gebar, hatte zum Zeitpunkt der zweiten Entbindung bereits drei Entbindungen und drei abgebrochene Schwangerschaften hinter sich, bei einer Patientin wurden die drei vorangegangenen Aborte in Zusammenhang mit der Prograf-Medikation gesehen. Drei Patientinnen hatten jeweils einen Abort erlitten, vier Patientinnen waren bis dato ohne Abort. Für keine der Mütter war die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Schwangerschaft die erste Schwangerschaft. Für dieses Kollektiv ergibt sich damit nach Abschluss der beobachteten Schwangerschaft eine gemeinsame Abortrate von 35,2 Prozent.

3.2 Schwangerschaftsverlauf

Die Schwangerschaften, die mit der Entbindung eines lebendigen Neugeborenen endeten, sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Übersicht gibt Aufschluss über Schwangerschaftsdauer, bestimmte maternale und fetale Komplikationen und die Entbindungskausalität. Die Schwangerschaft, die mit intrauterinem Fruchttod endete wird auf Seite 44 behandelt und ist in den nachfolgenden Auswertungen nicht mit einbezogen, falls nicht explizit erwähnt.

Tabelle 10: **Übersicht - Verläufe und häufigste Komplikationen der einzelnen Schwangerschaften des untersuchten Patientenkollektivs (Fälle mit Lebendgeburt)**

Fallnummer [Patient (röm.) -Schwanger- schaft (arab.)]	Fetale Azidose sub partu [+ ja, - nein]	Prä- eklampsie [+ ja, - nein]	Maternale Infektion [+ ja, - nein]	Fetale Infektion [+ ja, - nein]	IUGR [+ ja, - nein]	Gestations- alter [SSW]	Früh- geburt (<37.SSW) [+ ja, - nein]	Entbindungs- kausalität (maternal (m)/ fetal (f) bedingt)
I-1	-	-	-	+	-	32+2	+	m
I-2	-	-	+	+	+	30+4	+	f
II	-	-	-	-	+	36+2	+	m
III	+	-	+	-	-	27+3	+	m
IV	-	+	-	+	+	27+1	+	m+f
V	-	-	+	-	-	37+4	-	elektiv
VI	-	+	-	-	+	35+0	+	f
VII-1	-	-	+	+	-	23+4	+	m
VII-2	-	-	+	-	-	31+6	+	m+f
VIII	-	-	+	-	+	34+2	+	m+f

3.2.1 Schwangerschaftsdauer

Der Median der Schwangerschaftsdauer lag im Gesamtkollektiv bei Schwangerschaftswoche 31+6 (18+2 – SSW 37+4). Eine Schwangerschaft endete vorzeitig in der SSW 18+2 infolge intrauterinen Fruchttods. In einem anderen Fall wurde nach vorzeitigem Blasensprung in SSW 23+2 auf Wunsch der Mutter nach Prolongation der Schwangerschaft und Maximaltherapie für den Feten zunächst die Lungenreifung gefördert und schließlich in SSW 23+4 entbunden. Das extrem frühe Frühgeborene verstarb einen Tag nach Entbindung. Lässt man diese beiden Fälle bei der Ermittlung der Schwangerschaftsdauer des Kollektivs außer Acht, liegt der Median bei SSW 32+2 (27+1 – SSW 37+4). Die längste Gravidität dauerte 37+4 Wochen. Sie ist die einzige der hier untersuchten Fälle, die nicht mit einer Frühgeburt (Schwangerschaftsdauer < 37+0) endete. Somit waren 90 Prozent der zehn Schwangerschaften, die mit Lebendgeburt endeten Frühgeburten. Abbildung 3 zeigt eine Unterteilung der Schwangerschaften des Patientenkollektivs entsprechend ihrer Dauer in Untergruppen mit absoluter Häufigkeit.

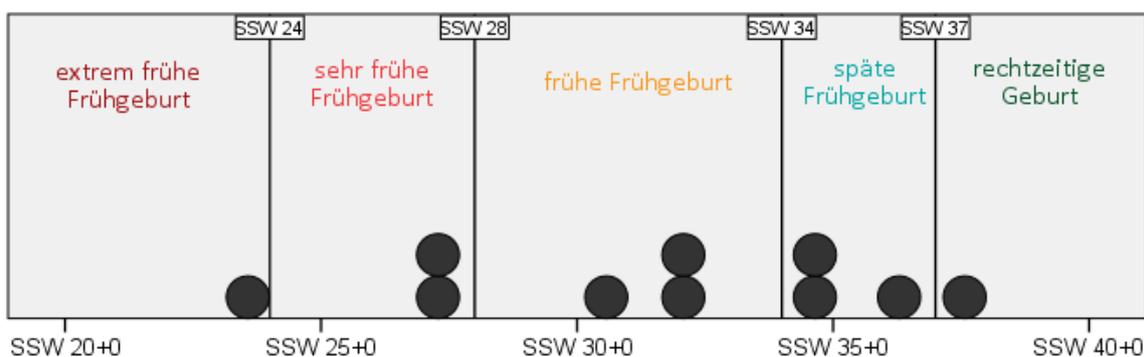


Abbildung 3: **Klassifizierung der Schwangerschaftsdauer im Patientenkollektiv in Untergruppen nach (Helmer, 2007)** [in SSW] mit absoluter Häufigkeit ohne IUFT-Fall (ein Punkt entspricht einer Schwangerschaft), N=10

Bei neun der elf Schwangerschaften lagen die Daten für den errechneten Geburtstermin vor. Bei Nichtberücksichtigung des IUFT-Falls endeten die Schwangerschaften im Median 7,7 Wochen (16 - 2,6 Wochen) vor dem errechneten Termin.

Tabelle 11 und Abbildung 4 stellen eine Untersuchung relevanter Risikofaktoren für eine Frühgeburt in diesem Kollektiv dar.

Tabelle 11: **Untersuchung zur Risikowahrscheinlichkeit einer Frühgeburt im Kollektiv** anhand der Häufigkeit in Abhängigkeit von maternalem Alter, Transplantattragedauer und -funktion [absolute Anzahl im Kollektiv, ausgenommen IUFT-Fall IX] N=10

	N	Frühgeburt < 37. SSW
Häufigkeit im Kollektiv	10	9
Maternales Alter		
< 35 Jahre	6	5
≥ 35 Jahre	4	4
Intervall TX-SS		
t < 2 Jahre	2	2
2 ≤ t < 5 Jahre	2	1
t ≥ 5 Jahre	6	6
Hypertonus		
Kein Hypertonus	4	4
Vorbestehender Hypertonus	5	4
Schwangerschaftsind. Hypertonie	1	1
Diabetes mellitus		
Kein Diabetes	7	6
Diabetes Typ I	3	3
Kreatinin-Ausgangswert (vor Schwangerschaft)		
Kreatinin < 1,5 mg/dl	6	5
Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl	4	4

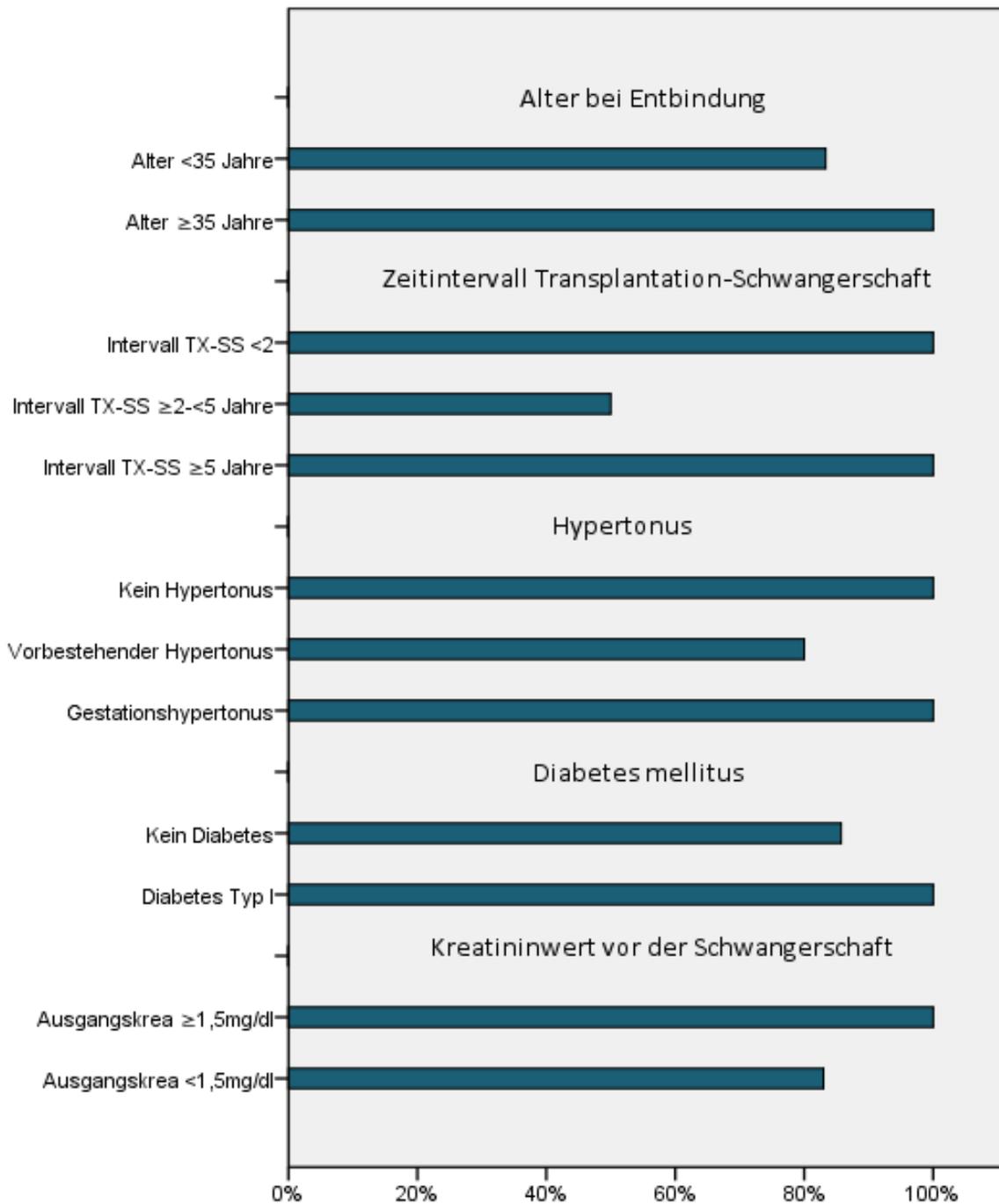


Abbildung 4: **Untersuchung zur Risikowahrscheinlichkeit einer Frühgeburt im Kollektiv**, anhand der Häufigkeit in Abhängigkeit von maternalem Alter, Transplantattragedauer und -funktion [% im Kollektiv] ausgenommen IUFT-Fall, N=10

3.2.2 Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft

Die häufigsten Komplikationen der beobachteten Schwangerschaften sind in nachfolgender Tabelle relevanten Risikofaktoren gegenübergestellt. Folgende Risikofaktoren wurden untersucht: Das Alter der Patientin bei Entbindung, das zeitliche Intervall zwischen Transplantation und Eintreten einer Schwangerschaft, sowie das Vorhandensein eines Hypertonus und/oder Diabetes mellitus. Die Patientin mit IUFT wurde bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Tabelle 12 zeigt eine Auflistung der häufigsten fetalen und maternalen Komplikationen anhand möglicher, die Risikowahrscheinlichkeit beeinflussender Faktoren.

Tabelle 12: **Untersuchung zur Risikowahrscheinlichkeit der häufigsten fetalen und maternalen Komplikationen im Kollektiv** anhand der Häufigkeit in Abhängigkeit von maternalem Alter, Transplantattragedauer und -funktion [absolute Anzahl im Kollektiv, ausgenommen IUFT-Fall IX] N=10

	N [SS]	IUGR	fetale Infektion	maternale Infektion	Präeklampsie
Häufigkeit im Kollektiv	10	5	4	6	2
Maternales Alter					
< 35 Jahre	6	3	2	3	2
≥ 35 Jahre	4	2	2	3	0
Intervall TX-SS					
t < 2 Jahre	2	1	1	0	0
2 ≤ t < 5 Jahre	2	1	0	1	1
t ≥ 5 Jahre	6	3	3	5	1
Hypertonus					
Kein Hypertonus	4	2	1	3	0
Vorbestehender Hypertonus	5	2	2	3	1
Gestations- hypertonus	1	1	1	0	1
Diabetes mellitus					
Kein Diabetes	7	3	2	5	2
Diabetes Typ I	3	2	2	1	0
Kreatinin- Ausgangswert (vor Schwangerschaft)					
Kreatinin <1,5 mg/dl	6	3	2	3	1
Kreatinin ≥1,5 mg/dl	4	2	2	3	1

Hypertonus

Fünf der neun Patientinnen hatten bereits vor Beginn der Schwangerschaft einen Hypertonus. Unter Berücksichtigung der Patientinnen, die mit mehr als einer Schwangerschaft an dieser Untersuchung beteiligt waren und unter Ausschluss des IUFT-Falls, war somit ein Hypertonus bei insgesamt fünf von zehn Schwangerschaften relevant. Eine Patientin entwickelte im Verlauf der Schwangerschaft eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie.

Diabetes mellitus

Drei der neun Patientinnen waren Diabetikerinnen, zwei mit Diabetes mellitus Typ I, eine mit Typ II (Patientin IX mit IUFT, Auswertung auf Seite 44). Bei Betrachtung der weiteren Auswertung ist zu beachten, dass bei einer Patientin mit Diabetes mellitus Typ I zwei Schwangerschaften im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden und die Patientin mit IUFT und Diabetes mellitus Typ II bei einigen der folgenden Statistiken ausgeklammert wurde. Einen Gestationsdiabetes entwickelte keine der Schwangeren.

Infektionen

Tabelle 13 zeigt eine Auflistung der maternalen und kindlichen Infektionen, die in diesem Kollektiv im Rahmen der Schwangerschaft auftraten. Unter Ausschluss des IUFT-Falls wurde bei vier Schwangerschaften ein bakterieller Harnwegsinfekt und/oder eine bakterielle Vaginose oder Pilzinfektion dokumentiert. Außerdem traten auf: ein maternaler Cytomegalie-Primärinfekt ohne kindliche Infektion, in zwei Fällen ein Amnioninfektionssyndrom, im weiteren Verlauf einer dieser Schwangerschaften kam es zu einer kindlichen Staph.aureus- Sepsis, das Kind verstarb postpartal bei extremer Frühgeburtlichkeit. Bei einer Schwangerschaft wies die Patientin im Rahmen der TORCH-Serologie einen auffälligen maternalen Cytomegalie- und Toxoplasrose-Titer auf, der von Infekten in der Vergangenheit zeugte. Beide Krankheiten wurden jedoch im Rahmen der Schwangerschaft nicht wieder akut.

Insgesamt ergab sich damit unter Ausschluss des IUFT-Falls eine Harnwegs- bzw. vaginale Infektinzidenz von 40 Prozent und bei allgemeinen Infekten eine Inzidenz von 60 Prozent.

Tabelle 13: **Maternale Infektionen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal diagnostizierte kindliche Infekte** im Kollektiv, N=8 von 10 (gelistet sind nur die Schwangerschaften mit Auffälligkeiten)

Schwanger- schaft	Maternaler Harnwegsinfekt/ Vaginose	Sonstige Infekte	Kindlicher Infekt
I-1	-	-	neonatale bakterielle Infektion, viraler Infekt der oberen Atemwege (E.coli, Acinetobacter baumannii)
I-2	Gardnerella vaginalis	Candida albicans	schwere neonatale bakterielle Infektion
III	Rezidivierende Harnwegsinfektionen	Amnioninfektions-syndrom	-
IV	-	-	Bacillus cereus
V	Enterococcus faecalis, B-Streptokokken	-	-
VII-1	-	fieberhafter Infekt in der 20. SSW, Amnioninfektions-syndrom	Staph.aureus-Sepsis
VII-2	-	Cytomegalie-Primärinfekt (ohne kindliche Infektion)	-
VIII	Harnwegsinfekt (Staphylokokken ohne Staph. aureus)	-	-

Von den zehn entbundenen Kindern erlitten vier eine Infektion (40 Prozent). Darunter die genannte Staph.aureus- Sepsis, zwei neonatale bakterielle Infektionen, einmal gepaart mit einem viralen Infekt der oberen Atemwege ausgelöst durch E.coli und Acinetobacter baumannii. Bei einem Neugeborenen wurde mittels Rachenabstrich das Bakterium Bacillus cereus identifiziert.

Abbildung 5 zeigt eine graphische Darstellung der Häufigkeit einer fetalen oder maternalen Infektion in Abhängigkeit von relevanten Risikofaktoren (Daten aus Tabelle 12).

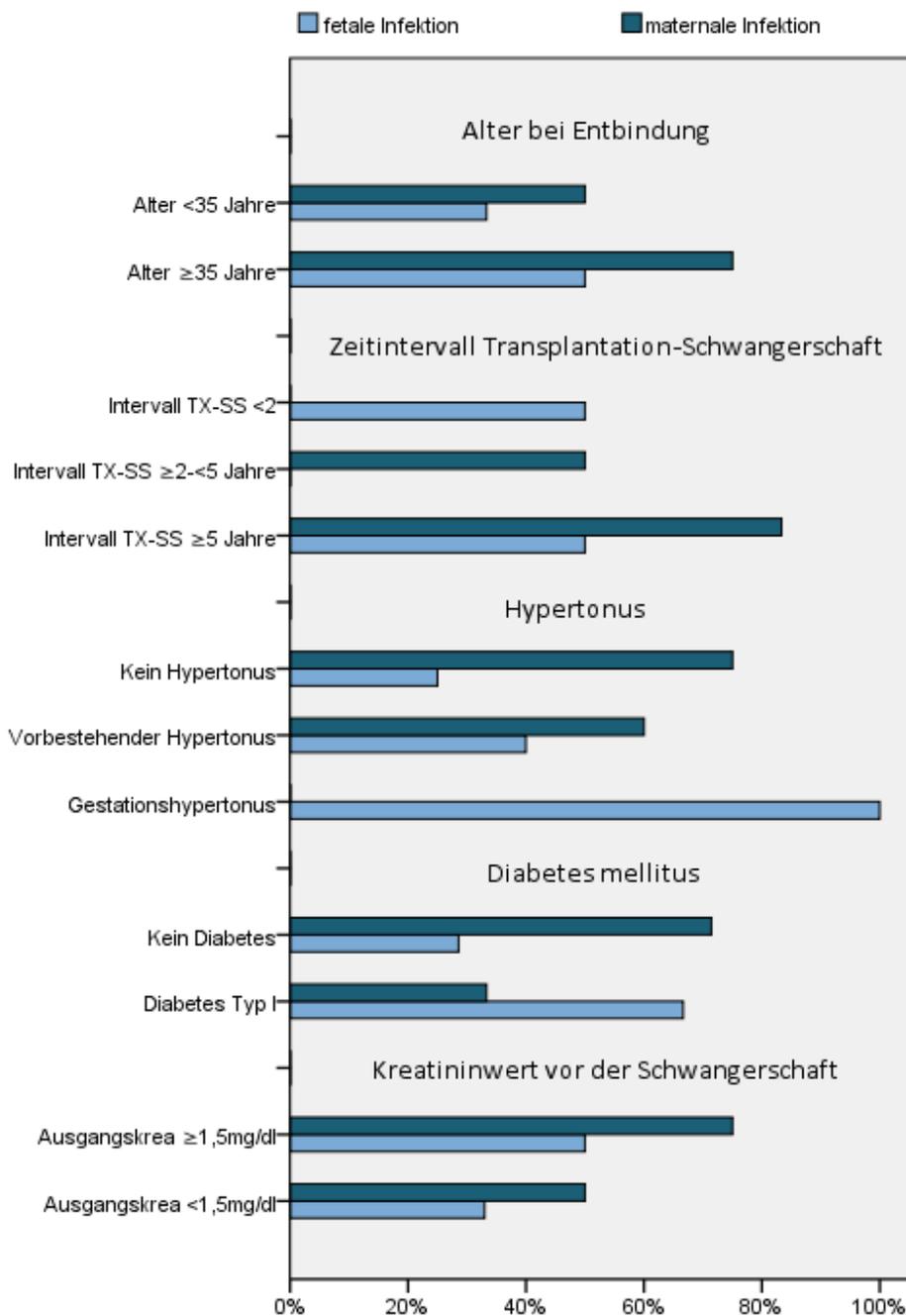


Abbildung 5: **Untersuchung zur Risikowahrscheinlichkeit fetaler und maternaler Infektionen im Kollektiv** anhand der Häufigkeit in Abhängigkeit von maternalem Alter, Transplantatdauerdauer und -funktion [% im Kollektiv] N=10

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie

Die Patientin, die unter einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie litt, entwickelte während der Gravidität auch leichte bis mäßige präeklampsische Symptome in Kombination mit einem Kreatininanstieg von 1,24 auf 1,6 mg/dl. Bei einer weiteren Patientin, diese hatte einen vorbestehenden Hypertonus, wurde vor Entbindung die Diagnose „beginnende mäßige Präeklampsie“ gestellt. Davon abgesehen traten bei den beobachteten Schwangerschaften keine Gestosen auf. Abbildung 6 zeigt eine graphische Darstellung der Häufigkeit der Präeklampsie im Kollektiv in Abhängigkeit von gewissen Risikofaktoren (Daten aus Tabelle 12). Bezüglich der eklatanten Präeklampsie-Häufigkeit von 100 Prozent bei Gestationshypertonie in Abbildung 6 sei an dieser Stelle explizit auf die kleine Bezugsgröße von N=1 hingewiesen.

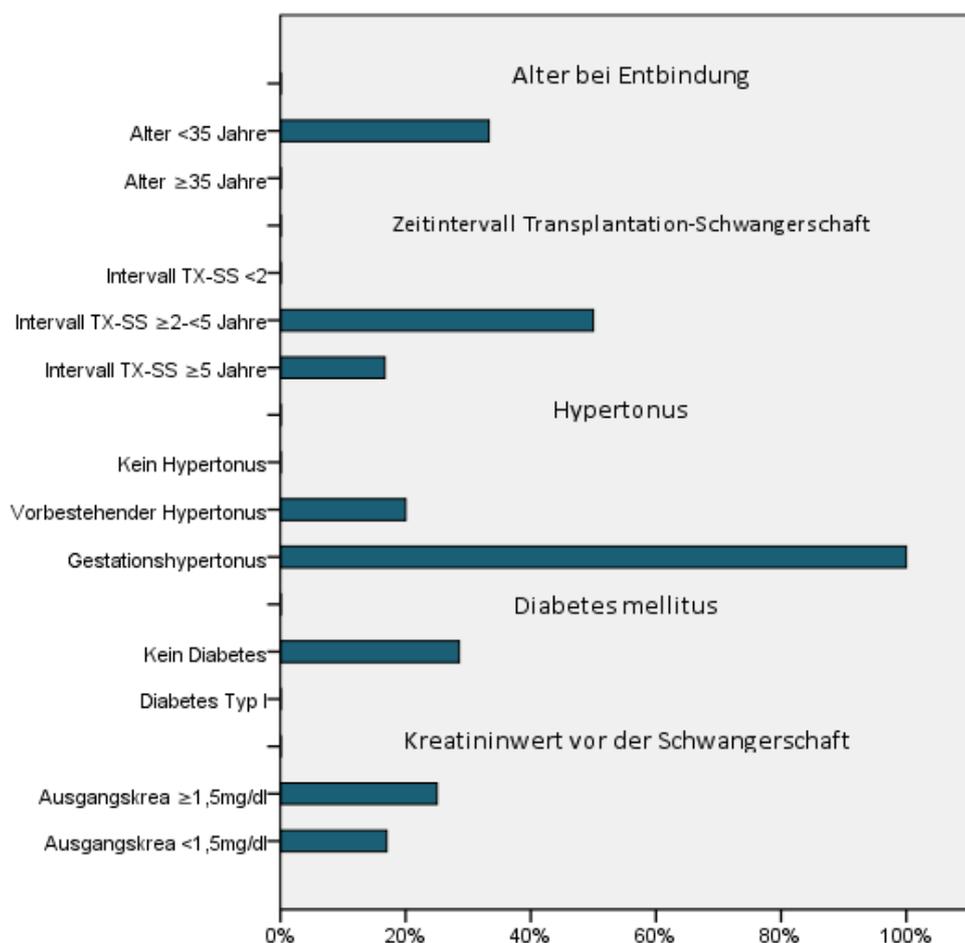


Abbildung 6: **Untersuchung zur Risikowahrscheinlichkeit einer Präeklampsie im Kollektiv** anhand der Häufigkeit in Abhängigkeit von maternalem Alter, Transplantatdauerdauer und -funktion [% im Kollektiv] N=10

IUGR - intrauterine growth retardation

Fünf von zehn Feten (50 Prozent) wiesen eine intrauterine Wachstumsretardierung auf, immer gepaart mit pathologischem Doppler der Umbilicalarterie. Tabelle 14 zeigt die Häufigkeiten der Prädispositionsfaktoren nach G. Crombach von Patientinnen mit IUGR dieses Kollektivs (Crombach, 2007).

Tabelle 14: **Risikofaktoren eines IUGR mit Häufigkeiten im Kollektiv** mit IUGR (Auflistung nach (Crombach, 2007)), N=5

Maternale Faktoren		Fetale Faktoren		Plazentare Faktoren	
- (Gestations-) Hypertonie	N=4	- Fehlbildungen (z.B. Ventrikel-septumdefekt)	N=3	- Vorzeitige Plazentalösung	N=1
- Diabetes	N=2	-Frühgeburt/ Unreife	N=5	- Placenta accreta/ increta/ percreta	N=2
- Medikamente (z.B. Immunsuppressiva)	N=5	- Infektionen (z.B. Zytomegalie)	N=4	- Plazentainfarkte	N=0
- Renale Erkrankungen	N=5				
- Uterusanomalien	N=1				
- Präeklampsie	N=1				

IUFT - Intrauteriner Fruchttod

Intrauteriner Fruchttod bezeichnet das Absterben des Fetus in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Entlang der elf beobachteten Fällen, kam es in einem Fall (Schwangerschaft IX) zu einer späten Fehlgeburt nach intrauterinem Fruchttod. Ursächlich war ein vorzeitiger Blasensprung bei Fruchtblasenprolaps und Placenta accreta in Woche 18+2.

Die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft 40-jährige Patientin litt an einem Diabetes mellitus Typ II und einer therapierefraktären Hypertonie. Die allogene Transplantation lag 7,5 Jahre zurück, die immunsuppressive Medikation während der Gravidität bestand

aus Prednisolon und Tacrolimus. Die Patientin hatte keine Aborte in der Vorgeschichte, hatte bereits einmal entbunden und befand sich nun in der zweiten Gravida. Eine Infektion lag nicht vor. Im Laufe der Schwangerschaft wurde ein zunehmendes Transplantatversagen mit Harnstau zweiten Grades beobachtet. Tabelle 15 zeigt die perinatalen Laborparameter dieser Patientin:

Tabelle 15: **Perinatale Laborparameter der Schwangerschaft IX** (Nummerierung entsprechend Tabelle 8) mit IUFT-Outcome

	Perinatal erhobener Wert (Schwangerschaft IX)	Normwert (Werte entsprechen den Richtwerten des Labors der UFK-Tübingen)
Harnstoff	105 mg/dl	20-40 mg/dl
Serum-Gesamteiweiß	7,2 g/dl	6,5-8,5 g/dl
Kreatinin	2,4 mg/dl	0,8-1,22 mg/dl
GFR-MDRD (A. S. Levey et al., 2009)	22,4 ml/min/1,73m ²	≥ 90 ml/min/1,73m ²

Ein Jahr nach der Schwangerschaft hatten sich die nephrologischen Werte weiter verschlechtert mit einem Kreatininwert von 3,5 mg/dl und einer GFR-MDRD von 14,4 ml/min/1,73m². Damit lag eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium 5 vor, mit Nachweis einer mittelschweren Nephrosklerose, sowie fünfzigprozentiger interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie.

3.2.3 Entbindungsindikation und Entbindungsmodus

Eine der elf Schwangerschaften endete als späte Fehlgeburt infolge eines intrauterinem Fruchttodes. Die Sectiorate der verbleibenden zehn Schwangerschaften lag bei 100 Prozent. Bei sieben Schwangerschaften wurde mittels primärer Sectio entbunden, bei drei durch sekundäre Sectio caesarea. Tabelle 16 zeigt eine Auflistung der Hauptentbindungsindikationen mit Einteilung nach maternaler, fetaler oder kombinierter Kausalität und Entbindungsmodus.

Tabelle 16: **Hauptindikationen zur Entbindung** im Kollektiv mit Kausalität und Entbindungsmodus, N=10

	Hauptindikation zur Entbindung	Kausalität maternal (m) / fetal (f)	Sectio caesarea primär/ sekundär
I-1	vorzeitiger Blasensprung, beginnende Wehentätigkeit	m	sekundär
I-2	IUGR + drohende fetale Asphyxie bei patholog. CTG, vorzeitiger Blasensprung	f	primär
II	Transplantatinsuffizienz (ansteigende Kreatininwerte, Nierenstau)	m	primär
III	Amnioninfektionssyndrom, vorzeitige Wehentätigkeit, stille MM-Eröffnung	m	sekundär
IV	IUGR + drohende fetale Asphyxie bei patholog. CTG, Plazentainsuffizienz	m+f	primär
V	elektiv	-	primär
VI	IUGR + drohende fetale Asphyxie bei patholog. CTG, Plazentainsuffizienz, beginnende Präeklampsie	f	primär
VII-1	Amnioninfektionssyndrom, V.a. Pyelonephritis, Vorzeitiger Blasensprung, beginnende Wehentätigkeit	m	sekundär
VII-2	Drohende fetale Asphyxie bei patholog. CTG, V.a. vorzeitige Plazentalösung	m+f	primär
VIII	Drohende fetale Asphyxie bei patholog. CTG, V.a. vorzeitige Plazentalösung	m+f	primär

3.3 Kindliche Charakteristik

3.3.1 Kindliche Charakteristik bei Entbindung

Von den elf Schwangerschaften wurden zehn Kinder lebend entbunden. Hiervon starb ein Neugeborenes einen Tag postpartal an den Folgen seiner extremen Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter 23 4/7 SSW). Alle anderen Kinder überlebten und waren auch zum Ende der Datenerhebung (12/2013) vital. Somit liegt die Quote der Schwangerschaften, die in der Entbindung eines überlebendfähigen Neugeborenen endeten in diesem Kollektiv bei 81,8 Prozent (N = 9 von 11).

Geburtsgröße

Der Median der durchschnittlichen Körperlänge der Neugeborenen bei Entbindung lag bei 40,5 cm (27-49 cm). Lässt man bei diesen Überlegungen das extrem frühzeitig entbundene Kind, das postpartal verstarb außer Acht, ergibt sich ein Median von 43 cm (34 - 49 cm). Abbildung 7 zeigt die fetalen Körpergrößen des Kollektivs in Abhängigkeit des Gestationsalters, gegenüber der 10., 50. Und 90. Perzentile.

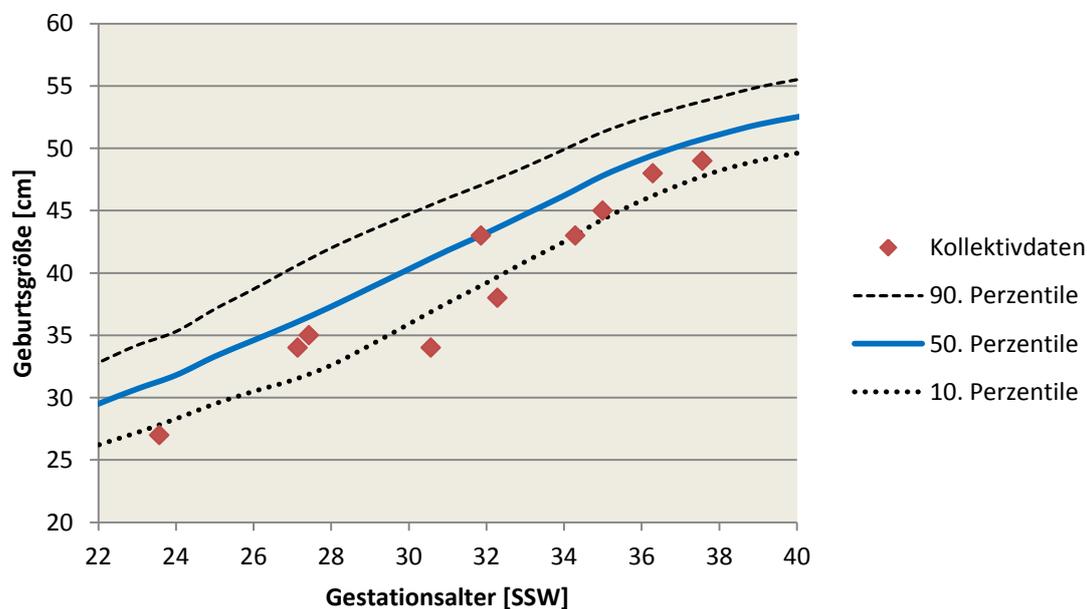


Abbildung 7: **Größe der Neugeborenen im Kollektiv in Relation zum Gestationsalter** mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Voigt et al., 2006) N=10

Der Wert auf der 50. Perzentile ist Schwangerschaft VII-2 zuzuordnen. Alle anderen Werte sind unter der 50. Perzentile zu finden, hiervon wiederum drei unterhalb der 10. Perzentile.

Geburtsgewicht

Abbildung 8 zeigt eine Verteilung der Neugeborenen des Kollektivs gemäß ihrem Gestationsgewicht:

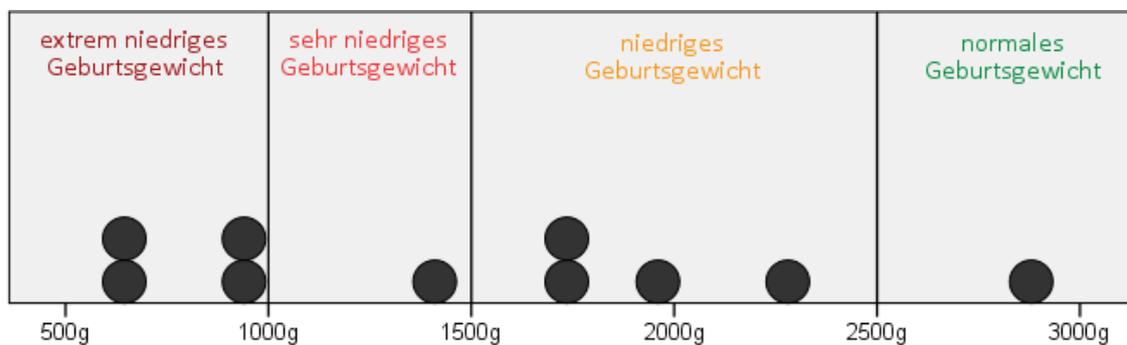


Abbildung 8: **Klassifizierung des Geburtsgewichts im Neugeborenenkollektiv nach Untergruppen** (DIMDI, 2013), mit absoluter Häufigkeit (ein Punkt entspricht einem Neugeborenen), N=10

Abbildung 8 macht deutlich, dass nur ein Neugeborenes ein normales Geburtsgewicht aufwies. Der Median des fetalen Gewichts bei Entbindung lag mit 1535 g (580 - 2880 g) an der unteren Grenze der Kategorie „niedrig“. Lässt man bei diesen Überlegungen das extrem frühzeitig entbundene Kind, das postpartal verstarb, außer Acht, ergibt sich ein Median von 1660 g (710 - 2880 g).

Abbildung 9 zeigt das fetale Körpergewicht des Kollektivs nach Entbindung in Abhängigkeit des Gestationsalters, gegenüber der 10., 50. Und 90. Perzentile.

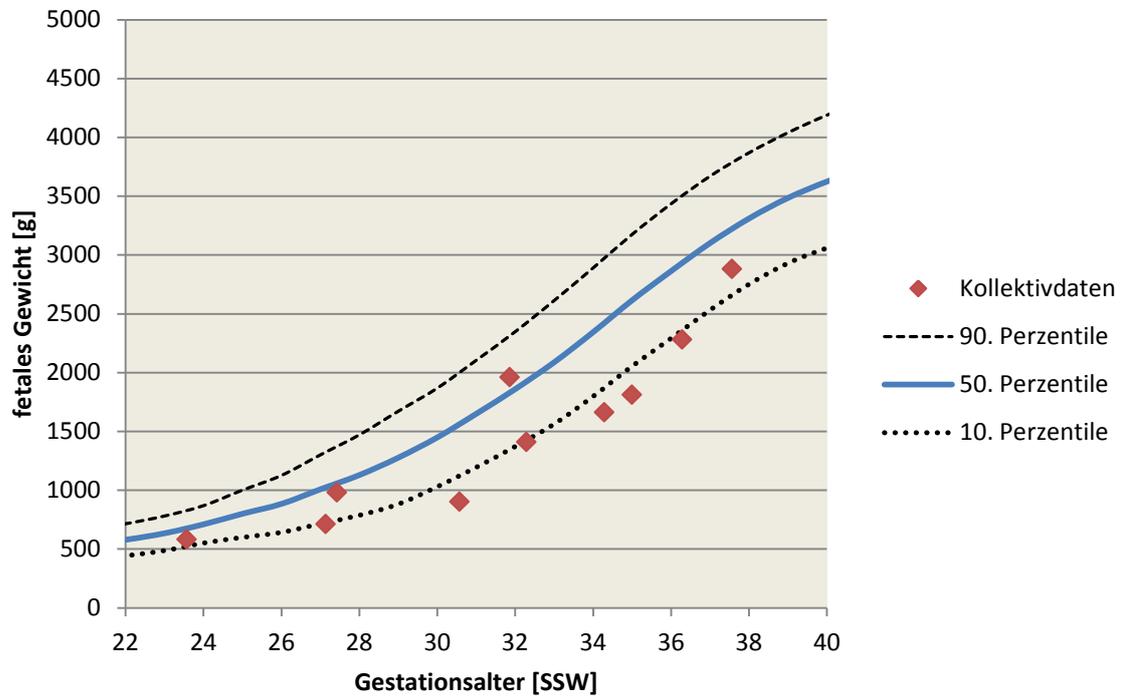


Abbildung 9: **Gewicht der Neugeborenen im Kollektiv in Relation zum Gestationsalter** mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Voigt et al., 2006), N=10

Mit nur einer Ausnahme liegen alle Werte unterhalb der 50. Perzentile. Der Wert oberhalb der 50. Perzentile ist Schwangerschaft VII-2 zuzuordnen. Sechs der zehn Werte liegen entlang oder unterhalb der 10. Perzentile des Neugeborengewichts.

Kopfumfang

Der Median des durchschnittlichen Kopfumfangs bei Entbindung lag bei 28,5 cm (20,5-34 cm). Lässt man bei diesen Überlegungen das extrem frühzeitig entbundene Kind, das postpartal verstarb außer Acht, ergibt sich ein Median von 29 cm (23 - 34 cm). Abbildung 10 zeigt den fetalen Kopfumfang des Kollektivs nach Entbindung in Abhängigkeit des Gestationsalters, gegenüber der 10., 50. Und 90. Perzentile.

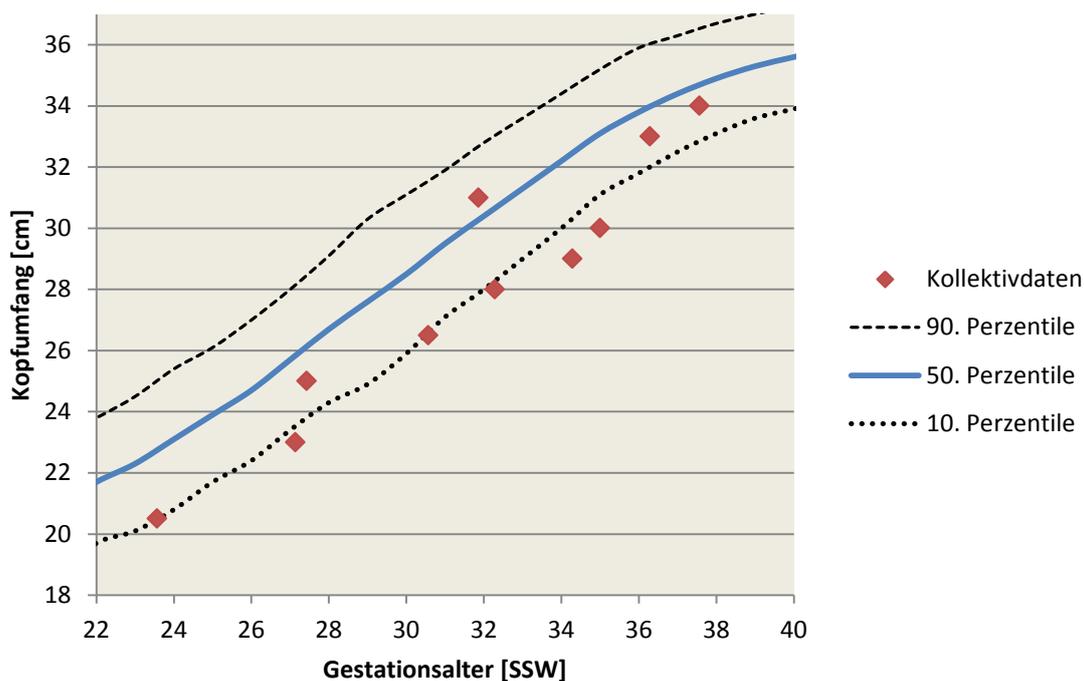


Abbildung 10: **Kopfumfang der Neugeborenen im Kollektiv in Relation zum Gestationsalter** mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Voigt et al., 2006), N=10

Mit Ausnahme des Werts aus Schwangerschaft VII-2 sind alle Kopfumfang-Werte unterhalb der 50. Perzentile angeordnet. Sechs von zehn Fälle sind wiederum entlang oder unterhalb der 10. Perzentile zu finden.

In Relation zum oben ermittelten Median der Gestationsdauer von 32 2/7 SSW erhält man damit bei den ermittelten Körperkenngrößen der überlebenden entbundenen Kinder dieses Patientenstamms folgende Perzentilen:

Tabelle 17: **Perzentilen der Körperkenngrößen (Median) der überlebenden Neugeborenen, N=9**

	Körpergröße	Gewicht	Kopfumfang
Median der lebensfähigen Kinder	43 cm	1660 cm	29 cm
Perzentile	42. Perzentile	25. Perzentile	19. Perzentile
Berechnung der Geburtsperzentilen für Größe, Gewicht und Kopfumfang nach (Voigt et al., 2006)			

Tabelle 18 zeigt die Beziehung des Zeitintervalls von Transplantation bis Konzeption und Gestationslänge, Geburtsgewicht und Geburtsgröße.

Tabelle 18: **Beziehung zwischen dem Zeitintervall Transplantation-Konzeption und Gestationslänge, Geburtsgewicht und -größe der lebensfähigen entbundenen Kinder, N=9 (Median der Werte des Kollektivs)**

Zeitintervall Transplantation- Konzeption	t < 2,0 Jahre (n=2)	2 ≤ t < 5 Jahre (n=2)	t ≥ 5,0 Jahre (n=5)
Gestationslänge [SSW]	34 2/7	36 2/7	30 4/7
Median (Range)	(32 2/7-36 2/7)	(35-37 4/7)	(27 1/7-34 2/7)
Geburtsgewicht [g]	1845	2345	980
Median (Range)	(1410-2280)	(1810-2880)	(710-1960)
Geburtsgröße [cm]	43	47	35
Median (Range)	(38-48)	(45-49)	(34-43)

Die beste körperliche Entwicklung zeigten die Kinder, die während eines Zeitfensters von zwei bis fünf Jahren nach Organtransplantation ausgetragen wurden.

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Kreatininwert vor der Schwangerschaft und kindlichem Outcome findet sich in Kapitel 3.4.1.

Apgar-Score

Der Apgar-Score dient der klinischen Zustandsbeschreibung des Neugeborenen. Abbildung 11 stellt die erzielten Apgarwerte des Neugeborenenkollektivs nach einer, fünf und zehn Minuten dar.

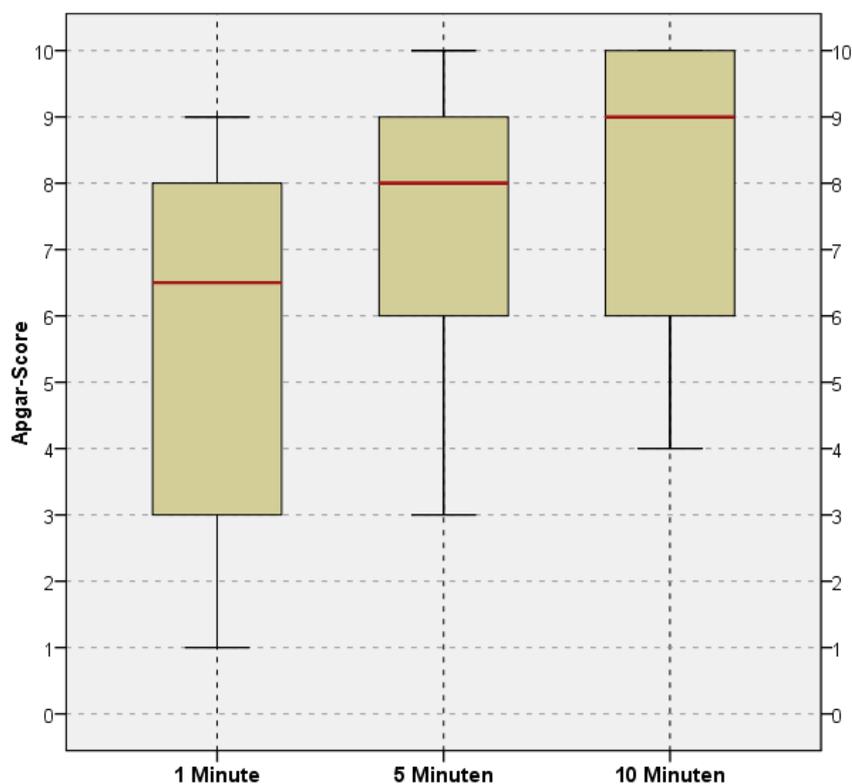


Abbildung 11: **Erzielte Apgar-Werte aller Lebendgeborenen** des Kollektivs nach 1, 5 und 10 Minuten in Boxplot-Darstellung (rote Markierung = Median, obere bzw. untere Begrenzung der Box = oberes bzw. unteres Quartil, Whisker mit Maximum bzw. Minimum), N=10

Nur ein Neugeborenes erzielte zu allen drei Messzeiten ≤ 4 Punkte. Dieses Kind verstarb aufgrund von extremer Frühgeburtlichkeit nach Entbindung zum Zeitpunkt 23 4/7 SSW.

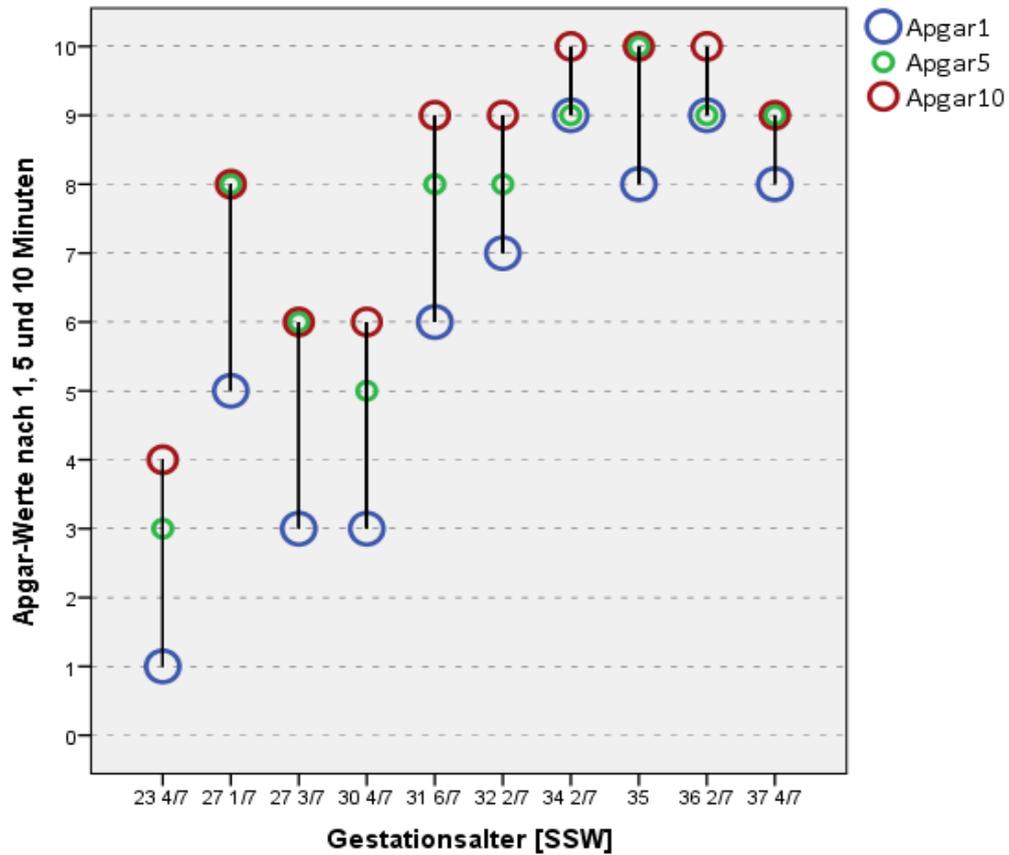


Abbildung 12: **Erzielte Apgar-Werte aller Lebendgeborenen des Kollektivs nach 1, 5 und 10 Minuten in Abhängigkeit vom Gestationsalter [SSW], N=10**

Abbildung 12 stellt die Beziehung zwischen Gestationsalter des Neugeborenen in Schwangerschaftswochen und den erzielten Apgar-Werten dar.

Azidose

Unmittelbar nach Entbindung wurde zur Diagnostik einer kindlichen Azidose der pH-Wert der Nabelschnurarterie bestimmt:

Tabelle 19: **Nabelschnur-pH** im Kollektiv nach Entbindung, N=10

Nabelschnur-pH	$\geq 7,20$	7,19-7,10	7,09-7,00	<7,00
Einteilung nach (Klockenbusch, 1997)	physiologisch	leichte Azidose	mittelschwere Azidose	schwere Azidose
Anzahl	9	0	1	0

Ein Kind wies eine mittelschwere Azidose auf, mit einem Nabelschnur-pH von 7,09. Bei allen anderen Neugeborenen lag der pH-Wert der Nabelschnur im physiologischen Bereich.

Perinatale Diagnosen

Unter den zehn lebend entbundenen Neugeborenen kam es zu folgenden Diagnosen

Tabelle 20: **Die häufigsten Diagnosen** des Neugeborenenkollektivs mit absoluter Häufigkeit, N=10

Perinatale Diagnosen	Absolute Häufigkeit
Apnoe-Bradykardie-Symptomatik des Frühgeborenen	6
Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS)	6
Persistierende fetale Zirkulation (mit LRS, PDA, PFO)	4
Hypothermie	2
Hirnblutung (subependymal/ intraventrikulär)	2
Hyperbilirubinämie	2
Hernia inguinalis	2
Hydrozele testis	2

Das aufgrund von maximaler Frühgeburtlichkeit einen Tag postpartal verstorbene Neugeborene litt an einer beidseitigen Nebennierenblutung, einer intraventrikulären Hirnblutung und dem ANS. Außerdem wurde bei ihm eine Staph.aureus-Sepsis mit arterieller Hypotension beobachtet.

3.3.2 Kindliche Entwicklung postpartal

Die Kinder wurden aus der Neonatologie im Median im korrigierten Gestationsalter von 37 5/7 SSW (35 5/7 – 40 6/7 SSW) entlassen, nach einer stationären Aufenthaltsdauer von 38 Tagen im Median (5-77 Tage).

Zu acht der neun überlebenden Säuglinge waren Angaben zum Stillverhalten vorhanden. Keines der Kinder bekam ausschließlich Muttermilch. Drei Säuglinge konnten teilgestillt werden und fünf bekamen ausschließlich Formulanahrung, teilweise aufgrund der mütterlichen Medikation oder weil sie auf Antirefluxnahrung angewiesen waren.

Bei der U6-Untersuchung kurz vor dem ersten Lebensjahr wurde bei drei Kindern eine grenzwertige motorische Entwicklung festgestellt. Bei dem Kind aus Schwangerschaft I-2 (entsprechend Tabelle 8) wurden zusätzlich Kleinwuchs und eine Mikrozephalie diagnostiziert. Vier Kinder wiesen keine Besonderheiten auf.

Die fünf Kleinkinder, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits die U7-Untersuchung (21.-24. Lebensmonat) absolviert hatten, wurden vom Kinderarzt als altersgerecht entwickelt beschrieben. Das Kleinkind der Schwangerschaft I-2 aus Tabelle 8 zeigte eine gute kognitive Entwicklung, körperlich jedoch eine grenzwertige Dystrophie, eine muskuläre Hypotonie, sowie einen Plagiozephalus mit Kopflageasymmetrie.

Bis zum Abschluss der Datenerhebung war bei keinem der neun Kinder ein Krankenhausaufenthalt oder eine Operation notwendig geworden, alle neun Kinder waren vital.

Abbildung 13 zeigt die Entwicklung der Körpergröße innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im korrigierten kindlichen Alter (ab errechnetem Termin) in Relation zur 10., 50. und 90. Perzentile. Die Daten basieren auf Daten der Neonatologie, den Daten der U6-Untersuchung (10.-12. Lebensmonat) und der U7-Untersuchung (21.-24. Lebensmonat).

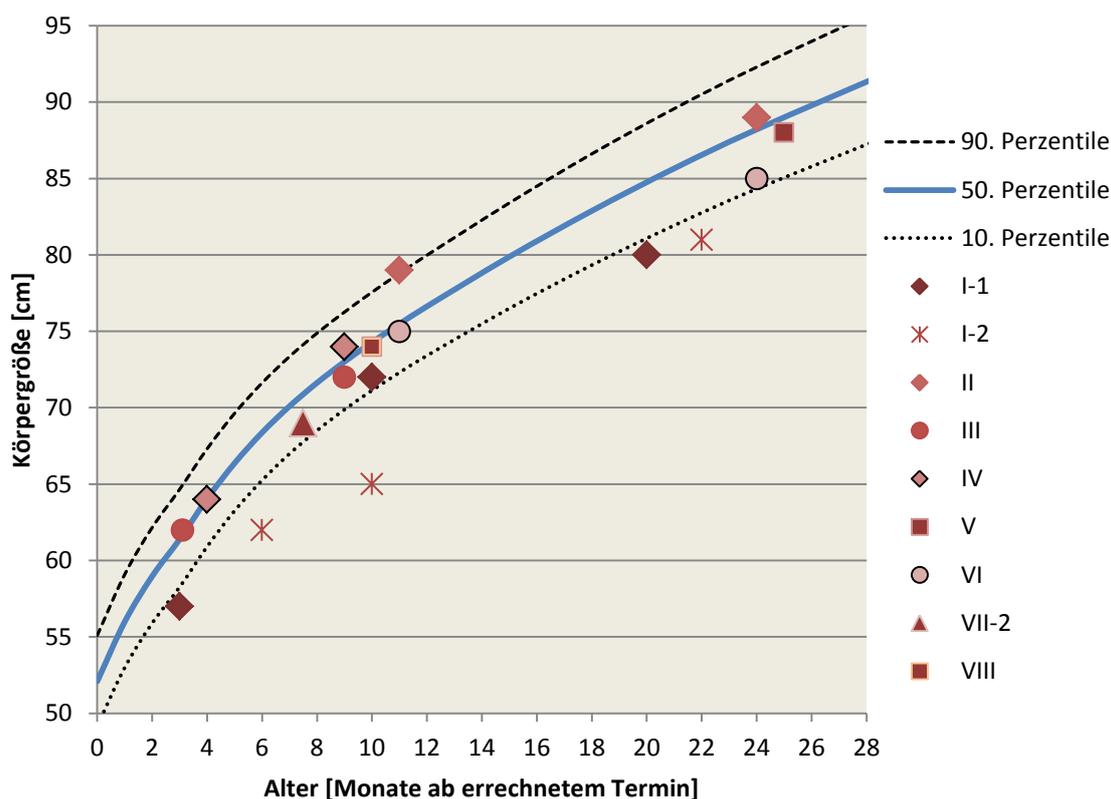


Abbildung 13: **Entwicklung der Körpergröße der entbundenen Kinder** des untersuchten Kollektivs nach Entlassung aus der Neonatologie bis zum 2. Lebensjahr (korrigiertes Alter, 0 entspricht ET) mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Neuhauser, Schienkiewitz, Schaffrath Rosario, Dortschy, & Kurth, 2013), Aufschlüsselung nach Schwangerschaft entsprechend Tabelle 8

Im Lauf der ersten beiden Lebensjahre bewegen sich die Körpergrößen der Kinder etwa entlang ihrer jeweiligen Perzentile. Eines der neun Kinder ist noch deutlich unterhalb der 10. Perzentile angesiedelt. Der Großteil der übrigen Werte befindet sich entlang oder nahe der 50. Perzentile mit wenigen Ausreißern in beide Richtungen.

Abbildung 14 zeigt die Entwicklung des Körpergewichts innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im korrigierten kindlichen Alter (ab errechnetem Termin), in Relation zur 10., 50. und 90. Perzentile. Die Daten basieren auf Daten der Neonatologie, den Daten der U6-Untersuchung (10.-12. Lebensmonat) und der U7-Untersuchung (21.-24. Lebensmonat).

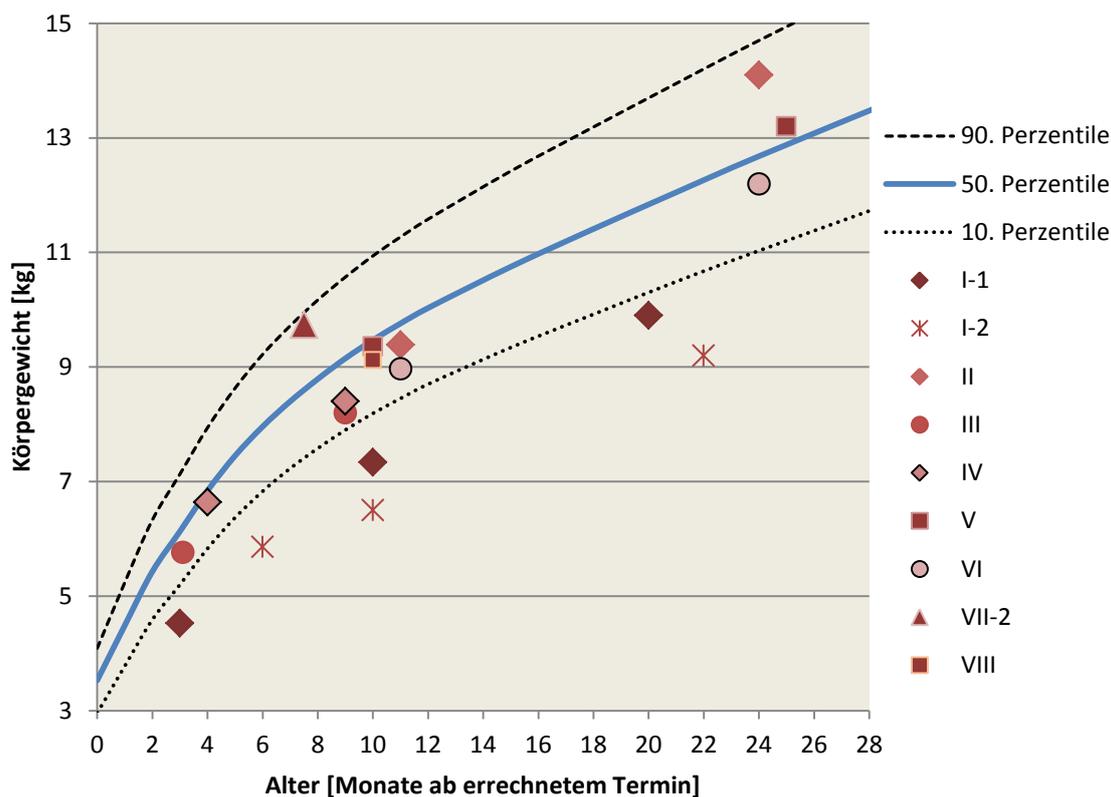


Abbildung 14: **Entwicklung des Körpergewichts der entbundenen Kinder** des untersuchten Kollektivs nach Entlassung aus der Neonatologie bis zum 2. Lebensjahr (korrigiertes Alter, 0 entspricht ET) mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Neuhauser et al., 2013), Aufschlüsselung nach Schwangerschaft entsprechend Tabelle 8

Abbildung 14 lässt erkennen, dass sich die körperliche Entwicklung zweier Kinder, gemessen am Körpergewicht, unterhalb der 10. Perzentile bewegt. Die Entwicklung der Kenngrößen der restlichen Kinder zeigt sich größtenteils stetig und innerhalb der 10. und 90. Perzentile.

Abbildung 15 zeigt die Entwicklung des Kopfumfanges innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im korrigierten kindlichen Alter (ab errechnetem Termin) in Relation zur 10., 50. und 90. Perzentile. Die Daten basieren auf Daten der Neonatologie, den Daten der U6-Untersuchung (10.-12. Lebensmonat) und der U7-Untersuchung (21.-24. Lebensmonat).

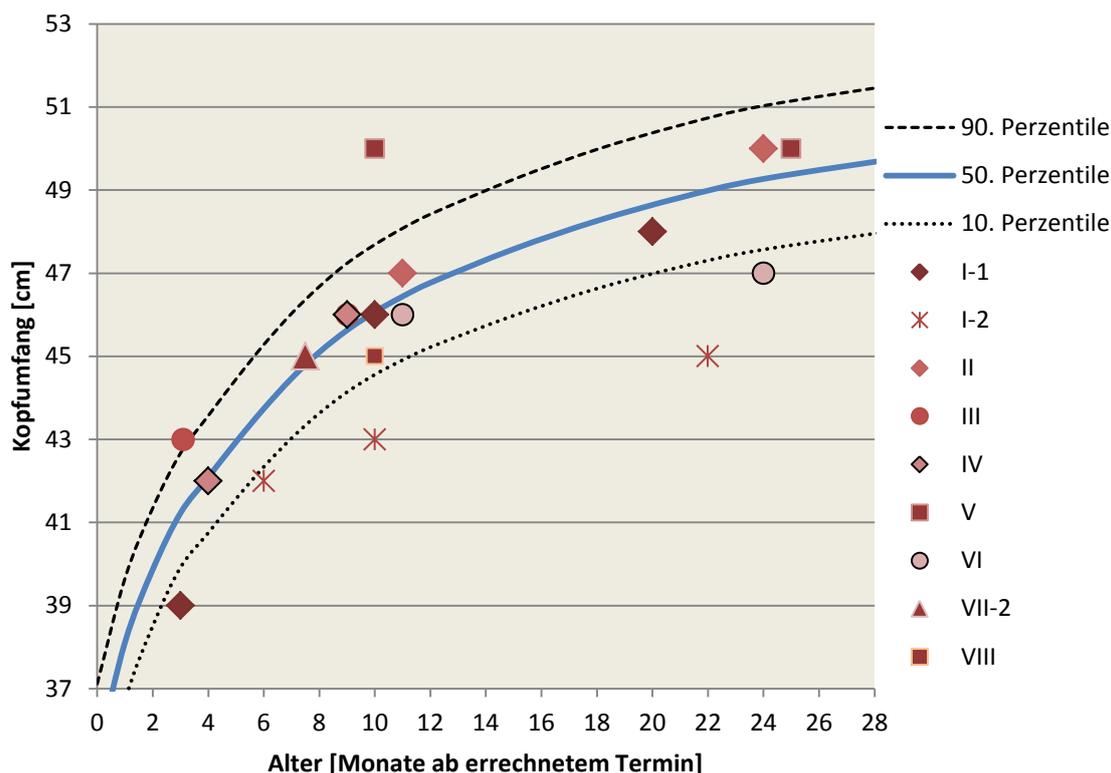


Abbildung 15: **Entwicklung des Kopfumfanges der entbundenen Kinder** des untersuchten Kollektivs nach Entlassung aus der Neonatologie bis zum 2. Lebensjahr (korrigiertes Alter, 0 entspricht ET) mit 10., 50. und 90. Perzentile nach (Neuhauser et al., 2013), Aufschlüsselung nach Schwangerschaft entsprechend Tabelle 8

Abbildung 15 macht deutlich, dass die Werte eines Kindes deutlich unter der 10. Perzentile liegen und sich im Lauf der ersten beiden Lebensjahre weiter davon zu entfernen scheinen. Ein Ausreißer jenseits der 90. Perzentile normalisiert sich zum zweiten Lebensjahr hin. Die übrigen Werte sind mit wenigen Ausnahmen im näheren Umfeld der 50. Perzentile verteilt.

3.4 Transplantatfunktion

3.4.1 Nephrologische Komplikationen

Im folgenden Abschnitt werden die maternalen nephrologischen Komplikationen der zehn Schwangerschaften dokumentiert, die mit Entbindung endeten. Eine ausführliche Beleuchtung des Falls mit intrauterinem Fruchttod findet sich auf Seite 44.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden im Rahmen dieser Arbeit die Werte Kreatinin, Harnstoff, GFR und Serumeiweiß erhoben. Eine genauere Erläuterung zur Interpretation dieser Werte findet sich im Teil „Material und Methoden“.

Gravidität: Während der beobachteten Schwangerschaften kam es zu keiner akuten Transplantatabstoßung und keinem Transplantatverlust, auch eine Dialyse wurde in keinem der Fälle notwendig. Im Laufe von Schwangerschaft II (entsprechend Tabelle 8) wurde in der 37. SSW ein Nierenstau bei der transplantierten Niere diagnostiziert. Auch bei Schwangerschaft IV trat gegen Ende der Schwangerschaft ein Harnstau ersten Grades auf gepaart mit einer Nierenbeckenkelchektasie ersten Grades.

Langzeitverlauf: Die Bewertung der Langzeitentwicklung der einzelnen Transplantatfunktionen erfolgte anhand eines Fragebogens und der persönlichen Rücksprache mit den betreuenden Nephrologen. Je nach Zeitpunkt der Gravidität lagen damit Daten der folgenden sechs Monate bis hin zu elf Jahren nach Entbindung vor. Die Patientin (Schwangerschaft VII-1 aus Tabelle 8), deren Kind einen Tag postpartal verstarb, erfuhr zwei Monate nach Entbindung eine akute Abstoßungsreaktion des Transplantats. Diese konnte durch einen Steroidstoß unterdrückt werden, sodass das Transplantat belassen werden konnte. 18 Monate nach diesem akuten Abstoßungsereignis wurde bei der Patientin ein gesundes Kind entbunden. Die Transplantatfunktion war zum Zeitpunkt der Datenerhebung (zwei Jahre nach Schwangerschaft VII-1, acht Monate nach Schwangerschaft VII-2) stabil mit konstanten Kreatinin-Werten um 3 mg/dl und einer glomerulären Filtrationsrate von 16 ml/min/1,73. Eine Patientin (Schwangerschaft VI entsprechend Tabelle 8) litt zehn Monate nach Entbindung unter rezidivierenden Infektkomplikationen und einer

thrombotischen Mikroangiopathie mit resultierendem prolongiertem Nierenversagen, das zwölf Monate nach Entbindung den Beginn einer Hämodialyse zur Folge hatte. Die Patientin befand sich vier Jahre nach Entbindung auf der Transplantationsliste mit Dialysepflicht. Tabelle 21 stellt eine Übersicht über das Transplantatversagen im Kollektiv dar. Zum Stichtag (Dezember 2013) waren alle Patientinnen vital.

Tabelle 21: **Übersicht über Transplantatkomplikationen im Kollektiv** bis zum Stichtag (Dez. 2013), N=10

Akute Abstoßung während der Schwangerschaft	N = 0
Akute Abstoßung nach der Schwangerschaft	N = 2
Transplantatüberleben bis Ende der Beobachtungszeit (12/2013)	N = 9
Patientenüberleben bis Ende der Beobachtungszeit (12/2013)	N = 10

Eine Untersuchung zu Schwangerschafts- und Transplantat-Outcome in Abhängigkeit vom Kreatininwert vor der Schwangerschaft findet sich in Kapitel 3.4.2.

3.4.2 Kreatininwert

Abbildung 16 zeigt eine Entwicklung des Kreatininwerts vor Konzeption bis zwei Jahre postpartal.

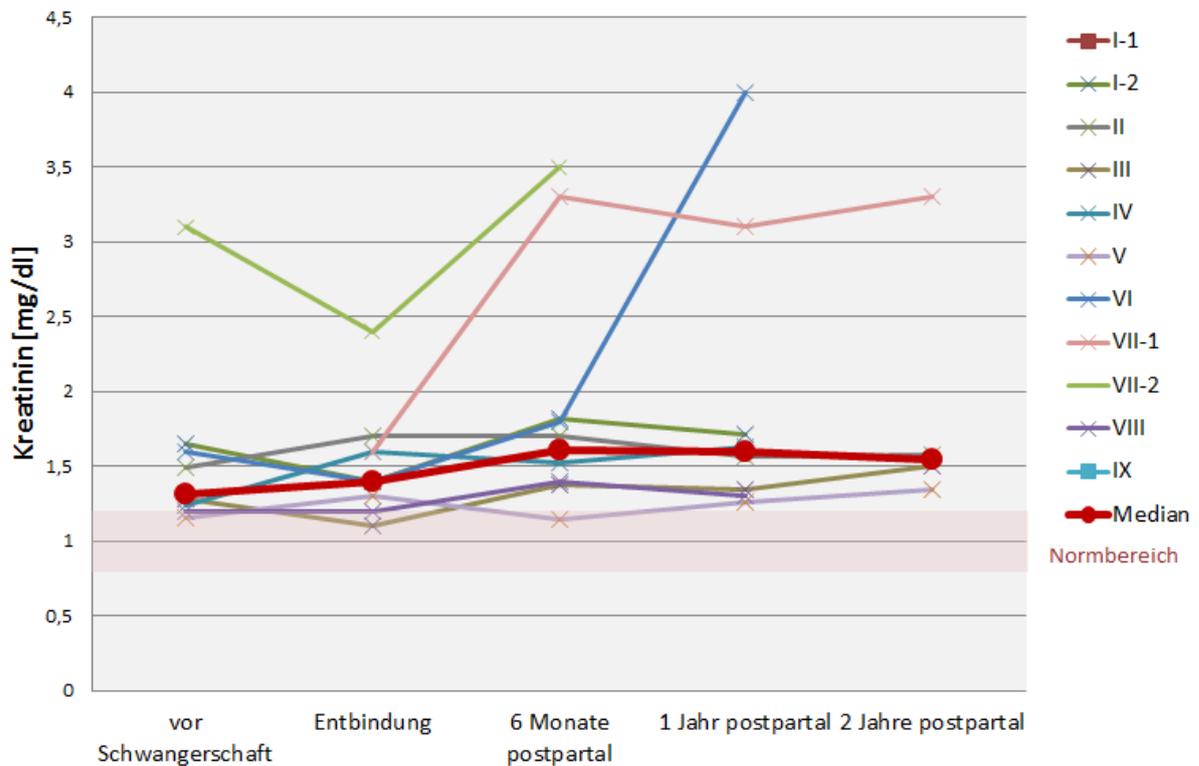


Abbildung 16: **Entwicklung der maternalen Kreatininwerte mit Median** des Kollektivs vor, während und nach der Schwangerschaft, (Nummerierung der Schwangerschaften entsprechend Tabelle 8) [mg/dl]

Bei fast allen Patientinnen kam es durch die Schwangerschaft zu einem irreversiblen Kreatinin-Anstieg. Betrachtet man die Entwicklung des Medians der Kreatininwerte zeigt sich ein Peak sechs Monate postpartal. Perinatal stieg der Kreatininwert um 14,5 Prozent, nach einem Jahr um 17,6 Prozent, jeweils gegenüber dem Wert vor der Schwangerschaft. In Abbildung 17 findet sich eine Gegenüberstellung der Kreatininwerte vor Beginn der Schwangerschaft und dem neusten eruierten postpartalen Wert.

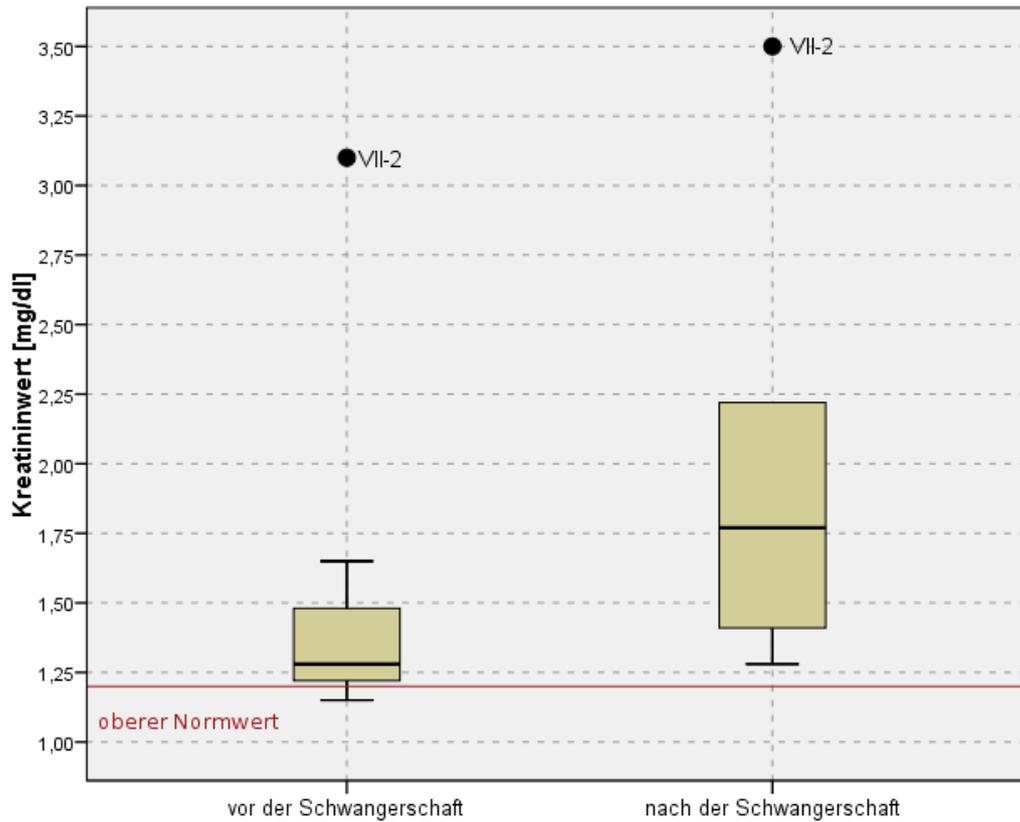


Abbildung 17: **Vergleich der maternalen Kreatininwerte vor der Schwangerschaft und nach der Schwangerschaft** in Boxplot-Darstellung (dicke Markierung = Median, obere bzw. untere Begrenzung der Box = oberes bzw. unteres Quartil, Whisker mit Maximum bzw. Minimum, VII-2 entspricht Schwangerschaft VII-2 aus Tabelle 8), einbezogen wurden die Patientinnen mit Lebendgeburt und funktionsfähigem Transplantat zum Zeitpunkt der Datenerhebung (als postpartaler Wert wurde jeweils der aktuellste Kreatininwert gewählt, dieser wurde im Median 3,8 Jahre nach Entbindung erhoben, Range 1-11 Jahre pp.);) [mg/dl]

Tabelle 22 zeigt das Ergebnis der Untersuchung des Schwangerschafts- und Transplantat-Outcomes in Abhängigkeit des vor Konzeption erhobenen Kreatininwerts. Entsprechend der gängigen Empfehlung eines Kreatininwerts von kleiner 1,5 mg/dl bei Anstreben einer Schwangerschaft (Ott & Wolf, 2009), wurde das Kollektiv anhand dieses Richtwerts unterteilt.

Tabelle 22: **Schwangerschaftsoutcome und Transplantatoutcome** des Kollektivs in Abhängigkeit vom Kreatininwert vor der Schwangerschaft (letzter bekannter Kreatininwert vor Konzeption, alle Angaben als Median)

	Kreatininwert <1,5mg/dl [N=6]	Kreatininwert ≥1,5mg/dl [N=4]
Gestationsalter [SSW]	33+2	31+1
Geburtsgewicht [g]	1535,0	1355,0
Geburtsgröße [cm]	40,5	38,5
Kopfumfang [cm]	28,5	28,3
Kreatininwert 6 Monate nach Entbindung	1,4	2,6
Kreatininwert 12 Monate nach Entbindung	1,3 [N=5]	3,1 [N=3]

Die Tabelle weist im Patientenkollektiv mit Ausgangskreatininwerten von unter 1,5 mg/dl bei den körperlichen Kenngrößen der Neugeborenen höhere Werte auf als bei der Vergleichsgruppe mit ausgangs erhöhten Kreatininwerten. Der Kreatininwert sechs und zwölf Monate nach Entbindung erweist sich bei der ersten Gruppe als nahezu konstant, während er bei der Gruppe mit anfangs erhöhten Kreatininwerten weiter zunimmt.

3.4.3 Harnstoff während der Entbindung

Eine über den Normwert von 20 bis 45 mg/dl gesteigerte Harnstoff-Serumkonzentration kann Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion geben.

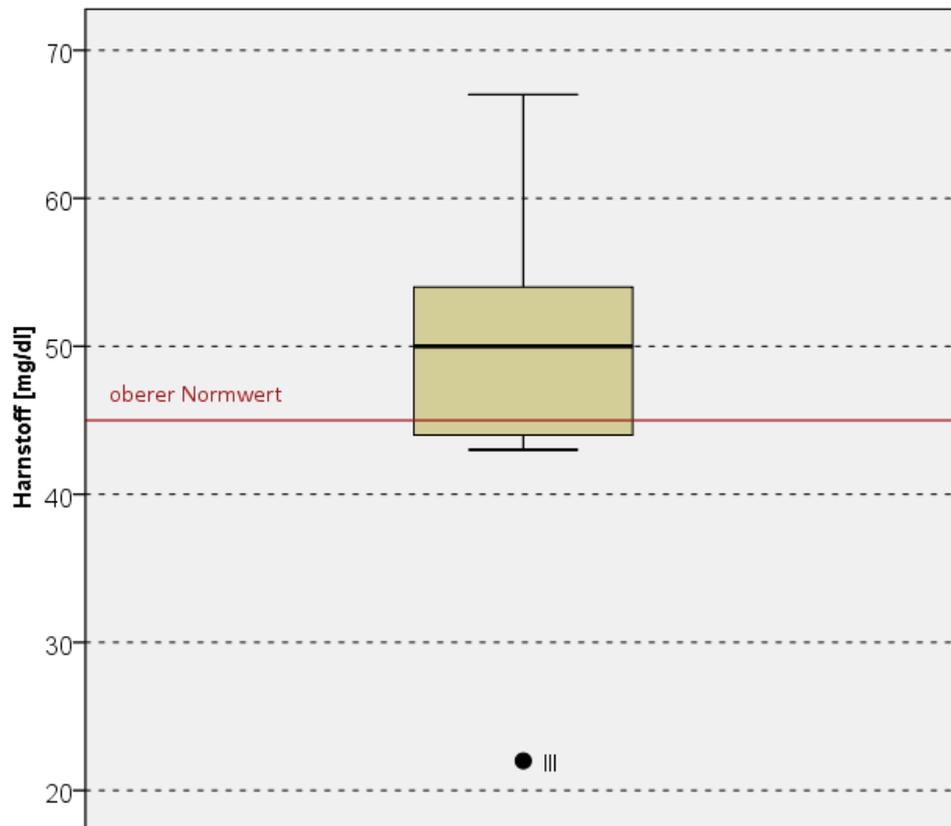


Abbildung 18: **Maternale Harnstoffwerte des Kollektivs bei Entbindung** in Boxplot-Darstellung (dicke Markierung = Median, obere bzw. untere Begrenzung der Box = oberes bzw. unteres Quartil, Whisker mit Maximum bzw. Minimum, III entspricht Schwangerschaft III aus Tabelle 8) [mg/dl], N=9

Bei neun von zehn Schwangerschaften lagen die Harnstoffwerte zum Zeitpunkt der Entbindung vor. Der Median dieser Werte lag mit 50 mg/dl über dem Normbereich. Abbildung 18 zeigt die genaue Verteilung der Harnstoffwerte des Kollektivs.

3.4.4 Glomeruläre Filtrationsrate

In aktuellen Leitlinien wird die Abschätzung der GFR nach Formeln empfohlen, die auf der Bestimmung von Serum-Kreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse beruhen (Stevens, Levin, & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, 2013). Die glomeruläre Filtrationsrate bewegt sich normalerweise in einem Bereich ≥ 90 ml/min/1,73m². Ein niedriger Wert kann auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hindeuten. Abbildung 19 ist eine graphische Darstellung der Entwicklung der GFR-MDRD über den Zeitraum vor Konzeption bis zwei Jahre postpartal.

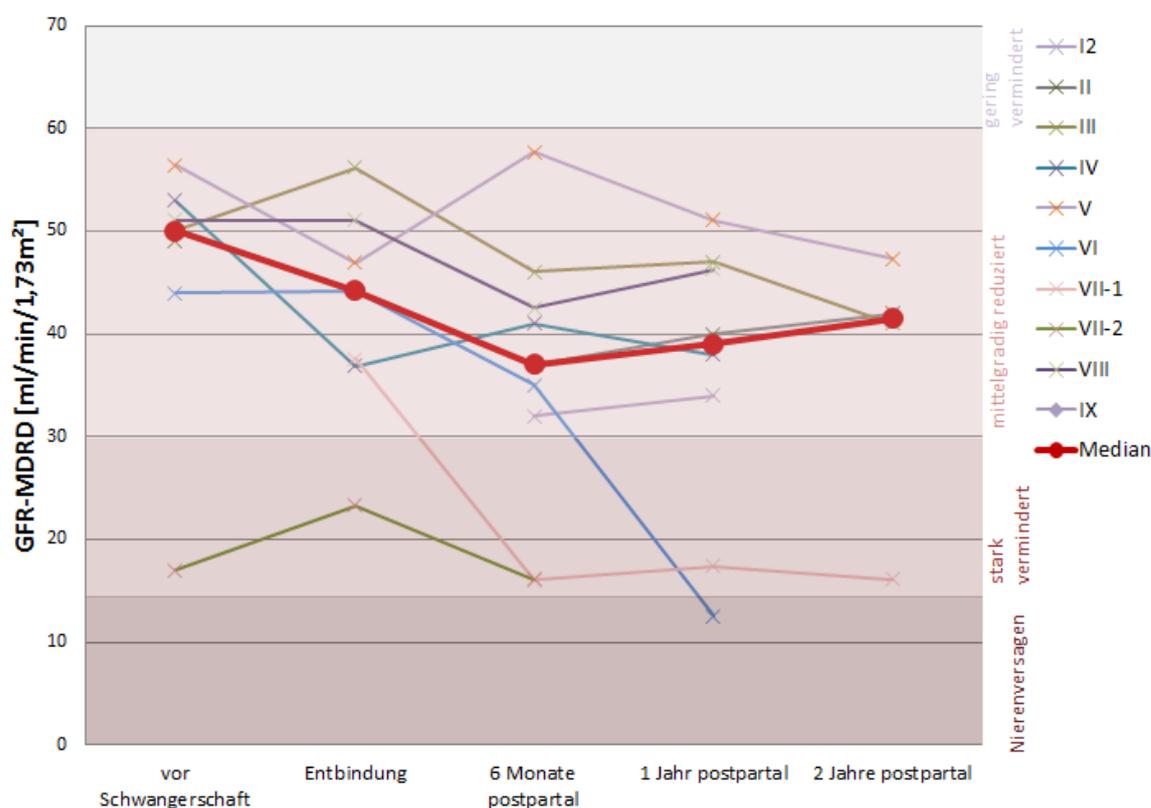


Abbildung 19: **Entwicklung der Mittelwerte und Mediane der maternalen GFR-MDRD** des Kollektivs vor, während und nach der Schwangerschaft [ml/min/1,73m²] mit Einordnung nach (Stevens et al., 2013)

Die glomeruläre Filtrationsrate nahm beim Patientenkollektiv im Median im Rahmen der Schwangerschaft ab. Eine vollständige Erholung auf den Ausgangswert vor der Schwangerschaft wurde bis zwei Jahre postpartal nicht beobachtet. Der Median aller Werte bewegte sich in der Kategorie nach Stevens et al. (Stevens et al., 2013)

„mittelgradig reduziert“. Perinatal sank die GFR im Median auf 81,8 Prozent, nach einem Jahr auf 76 Prozent, jeweils gegenüber dem Median des Ausgangswerts vor der Schwangerschaft.

3.4.5 Serumprotein während der Entbindung

Der Normwert des Serumgesamteiweißes beim Erwachsenen liegt zwischen 6,5 und 8,5 g/dl. Erniedrigte Werte können ein Hinweis für eine vermehrte Ausscheidung dieser Proteine und damit eine renale Funktionsstörung sein. Abbildung 20 zeigt die Serumprotein-Werte des Kollektivs.

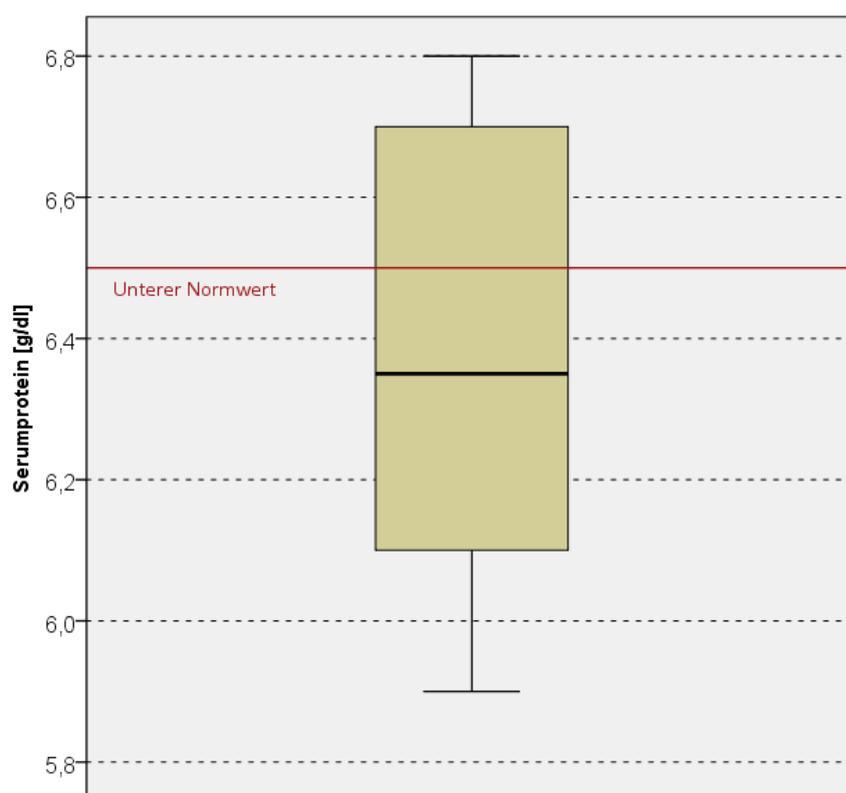


Abbildung 20: **Maternales Serumprotein des Kollektivs während der Entbindung** in Boxplot-Darstellung (dicke Markierung = Median, obere bzw. untere Begrenzung der Box = oberes bzw. unteres Quartil, Whisker mit Maximum bzw. Minimum) [g/dl], N=8

Bei acht von zehn Graviditäten lagen Werte zum Serumprotein zum Zeitpunkt der Entbindung vor. Der Median des Serumprotein-Spiegels während der Entbindung lag mit 6,35 g/dl knapp unterhalb der Untergrenze des Normwerts.

3.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Tabelle 23: **Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit** (N entspricht der Anzahl der inkludierten Schwangerschaften in der jeweiligen Auswertung, Kollektivwahl erfolgte nach jeweiligen Auswertungskriterien und Datenlage)

	N	Ergebnis
Kollektiv	11	
Alter bei Entbindung	11	34 Jahre (Median)
Intervall TX-Konzeption	11	5,4 Jahre (Median)
Schwangerschaftsverlauf		
Schwangerschaftsdauer [bei lebensfähigen Neugeborenen]	9	32+2 SSW (Median)
Fetale Infektion	10	N=4 (40 %)
Maternale Infektion	10	N=6 (60 %)
Präeklampsie	10	N=2 (20 %)
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	10	N=1 (10 %)
Sectio caesarea	10	N=10 (100 %)
Überlebensfähiges Neugeborenes	11	N=9 (82 %)
Fetale Komplikationen		
IUGR	10	N=5 (50 %)
Frühgeburt	10	N=9 (90 %)
IUFT	11	N=1 (9 %)
Neugeborenenmortalität	10	N=1 (10 %)
Niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g)	10	N=9 (90 %)
Transplantatassoziierte Komplikationen		
Harnstau	11	N=3 (27,3 %)
Transplantatverlust während der Schwangerschaft	11	N=0 (0 %)
Kreatininanstieg peripartal [Vgl.mit Ausgangswert]	8	+14,5 %
GFR-Abfall peripartal [Vgl.mit Ausgangswert]	7	-18,2 %
Kreatininanstieg 1 Jahr postpartal [Vgl.mit Ausgangswert]	9	+ 17,6 %
GFR-Abfall 1 Jahr postpartal [Vgl.mit Ausgangswert]	9	-24 %

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik und Bewertung dieser Arbeit

Die Arbeit stellt eine retrospektive klinische Single-Center-Studie dar, die anhand von Patientenunterlagen des Departments für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen und Fragebogen an Patientinnen und deren betreuende Nephrologen erhoben wurde. Der retrospektive Charakter einer Arbeit kann eine unvollständige Datenlage implizieren, die in diesem Fall durch die sehr gute Patientencompliance, hinsichtlich ihrer Mithilfe per Fragebogen, ausgeglichen werden konnte. Die Resonanz der Fragebögen von Patientinnen, bei denen die Langzeitentwicklung von Interesse war, also die Fälle, bei denen das entbundene Neugeborene überlebt hatte, wies 89 Prozent auf. Bei Betrachtung der Fallzahl muss berücksichtigt werden, dass es sich bei Patientinnen mit Schwangerschaft nach Nierentransplantation um ein sehr spezielles Kollektiv handelt: F. Bergauer gab an, dass zehn Prozent aller Frauen, die mit Nierentransplantat leben, im gebärfähigen Alter sind und hiervon wiederum nur zwei Prozent schwanger werden (Bergauer, 2004). Der Untersuchungszeitraum dieser Studie erstreckte sich über 9,5 Jahre (01.01.2003-30.06.2012). In der Frauenklinik Tübingen gab es innerhalb dieses untersuchten Zeitraums elf Schwangerschaften, die in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten.

Ein eindeutiger Vorteil der Arbeit ist das breite Spektrum an ausgewerteten Elementen, um die oben genannte Fragestellung unter gynäkologischen, neonatologischen, pädiatrischen und nephrologischen Aspekten zu begutachten. Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Schwangerschaften umfasst ein großes zeitliches Intervall, das vor der Konzeption beginnt und mit dem zweiten Lebensjahr des Kindes endet. Ziel war es, neben den akuten und chronischen Risiken in der Schwangerschaft auch das maternale und fetale Outcome, sowie die Transplantatfunktion und mögliche Auswirkungen des Einen auf das Andere über diesen Zeitraum hinweg zu untersuchen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Vergleiche mit der aktuellen Literatur

4.2.1 Patientencharakteristik

Eckdaten der Schwangerschaft

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Organtransplantation lag im Median bei 30,7 Jahren (25,7-34,4). Der Altersmedian zum Transplantationszeitpunkt liegt laut aktuellem Eurotransplant-Bericht mit 55 Jahren wesentlich höher (Eurotransplant, 2015). Diese Differenz rührt daher, dass im hier untersuchten Kollektiv ausschließlich schwangere Patientinnen eingeschlossen wurden. Obwohl die Inzidenz für terminale Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Alter erhöht ist und in Deutschland das Prinzip „old for old“ gilt, ist die Hauptzielgruppe für den Erhalt eines Spenderorgans zwischen 16 und 55 Jahre alt (Eurotransplant, 2015). Bei jüngeren Patienten wird die erfolgversprechendste Nierenersatztherapie, die Lebendspende angestrebt, da ein positives Transplantat-Outcome mit kurzer vorausgegangener Dialysezeit und niedrigem Alter des Empfängers korreliert (Feldkamp & Linkermann, 2013). Außerdem erfahren Diabetiker bevorzugt eine frühzeitige Transplantation (Beimler, Zeier, & Morath, 2012). Schwangerschaften von Frauen mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat treten dennoch sehr selten auf. Dies mag der derzeit fünf- bis achtjährigen Wartezeit auf ein Transplantat ab Dialysebeginn (Eurotransplant, 2015), der langwierigen Krankheitsgeschichte und der Fertilitätseinschränkung durch die renale Grunderkrankung, sowie der damit zusammenhängenden Medikation geschuldet sein. Hinzukommen kann eine multifaktoriell bedingte psychische Beeinträchtigung der Betroffenen. Das Abwarten einer längerfristig stabilen Transplantatfunktion im Anschluss an die Transplantation, bevor eine Schwangerschaft angestrebt wird, schränkt die Anzahl der möglichen Schwangerschaften unter Transplantationspatientinnen weiter ein. In diesem Zusammenhang muss auch das vergleichsweise höhere Alter dieses Patientenkollektivs bei Entbindung (im Median mit 34 Jahren) gesehen werden. Im bundesweiten Vergleich ist dies eher spät, bei einem durchschnittlichen Entbindungsalter von 31,4 Jahren in Baden-Württemberg im Jahr 2014 (DeStatis, 2016b).

Studien, wie die des EDTA-Registers definieren ein günstiges Alter für eine Schwangerschaft nach Nierentransplantation zwischen dem 21. und 41. Lebensjahr (Rizzoni G., 1992). Eine Metaanalyse von Deshpande et al. zeigte ein verbessertes Schwangerschaftsoutcome bei nierentransplantierten Patientinnen unter 30 Jahren und gleichzeitig eine Neigung zu Gestationsdiabetes bei unter 30-Jährigen (Deshpande et al., 2011). Da im hier untersuchten Kollektiv alle Patientinnen nach ihrem 30. Geburtstag entbunden wurden, ließ sich dieser Trend nicht überprüfen. Hinsichtlich des Erfolgs der Schwangerschaft oder des Transplantatoutcomes zeigten sich keine Tendenzen, die auf das höhere Alter zurückzuführen sind.

Der Zeitraum zwischen Transplantation und Konzeption lag im Median bei 5,4 Jahren (1,5 – 8,0 Jahre), somit war bei allen Schwangerschaften der in der Literatur einschlägig empfohlene zeitliche Mindestabstand von zwölf Monaten gegeben (Josephson & McKay, 2007; McKay & Josephson, 2005). Hinsichtlich der Stabilität der Transplantatfunktion waren in neun von elf Fällen die Ausgangs-Kreatininwerte bekannt. Bei sechs Patientinnen lag der Kreatininwert unter dem empfohlenen Höchstwert von 1,5 mg/dl, wie Tabelle 22 zu entnehmen ist (M. J. Fischer, 2007; Ott & Wolf, 2009).

Grunderkrankung, Hypertonus, Diabetes

Die für die Transplantation ursächlichen Grunderkrankungen, die Tabelle 8 zu entnehmen sind, lassen sich der KDIGO-Richtlinie entsprechend in primäre Nierenerkrankungen ohne systemischen Hintergrund und systemische Erkrankungen mit resultierender Nierenbeteiligung unterteilen (KDIGO-Blood-Pressure-Work-Group, Suppl. 2013). In diesem Patientenstamm fielen nur die beiden Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ I eindeutig in die Kategorie der Systemerkrankungen. Komorbiditäten, die für diese Untersuchung relevant sind, fanden sich in sechs Fällen in Form von Hypertonie (55 Prozent) und drei Fällen Diabetes mellitus (27 Prozent). Das gehäufte Vorkommen von Bluthochdruck im untersuchten Kollektiv gegenüber der Normalbevölkerung dieses Alters (2008-2011: 2,3 Prozent in der BRD (Neuhauser H, 2015)) muss in Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen werden. So kann eine arterielle Hypertonie sowohl Folge, als auch Ursache einer Nierenschädigung sein oder infolge der Immunsuppression auftreten (Ritz, 2007).

Medikation während der Schwangerschaft

Die anhand der KDIGO-Leitlinien empfohlene Langzeittherapie, die im Regelfall zwei bis vier Monate nach Transplantation und nach erfolgter intensiver Initialtherapie angestrebt werden kann, besteht aus zwei oder drei Immunsuppressiva, die in niedrigster Erhaltungsdosis verabreicht werden sollten (Türk et al., 2010), meist zusammengesetzt aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), einem Proliferationshemmer (Mycophenolatmofetil oder Azathioprin) und Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) (Schamberger, Sollinger, & Lutz, 2015). Der hier untersuchte Patientenstamm wurde entsprechend dieser Empfehlungen behandelt (siehe Abbildung 1). In allen Fällen wurde eine kombinierte Wirkstoffgabe verabreicht. Tabelle 24 zeigt eine Gegenüberstellung dieser Studie mit einem Report des NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry der USA) hinsichtlich der gängigsten (Kombinations-) Immunsuppressionstherapien.

Tabelle 24: **Vergleich der kombinierten Immunsuppression** des eigenen Kollektivs mit der Immunsuppression während der Schwangerschaft bei organtransplantierten Patientinnen (Leber, Niere, Lunge, Herz) entsprechend eines Berichts des National Transplantation Pregnancy Registers (NTPR) (Armenti VT, 2004))

Therapie	NTPR-Bericht	Eigenes Kollektiv
Cyclosporin A + Azathioprin + Glukokortikoide	138 (45,1 %)	1 (9,1 %)
Cyclosporin A + Glukokortikoide	73 (23,9 %)	2 (18,2 %)
Tacrolimus + Glukokortikoide	34 (11,1 %)	7 (63,6 %)
Tacrolimus + Azathioprin + Glukokortikoide	17 (5,6 %)	1 (9,1 %)
Tacrolimus	16 (5,2%)	0
Andere	28 (9,2%)	0

Das hier untersuchte Patientenkollektiv erhielt überwiegend Tacrolimus und Glukokortikoide. Im Literaturvergleich fiel auf, dass dort in erster Linie Cyclosporin A, Azathioprin und Glukokortikoide verabreicht wurde. Diese Diskrepanz deutet darauf hin, dass bei Nierentransplantationen in der Regel ein leichteres Immunsuppressionsprotokoll gewählt werden kann, als unter Einschluss von Lungen- und Herztransplantationen (so der Fall beim NTPR-Bericht) der Fall ist.

Hinsichtlich der weiteren Auswertung sei an dieser Stelle erwähnt, dass es aufgrund der Immunsuppression zu Nebenwirkungen kommen kann, die im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt werden müssen. So können Cyclosporin A und Prednison/ Prednisolon einen arteriellen Hypertonus bewirken und auch ein Diabetes mellitus kann durch Prednison/ Prednisolon oder Tacrolimus verursacht werden (Schamberger et al., 2015). Mögliche Auswirkungen der Immunsuppression auf Fetus und Schwangerschaft werden auf Seite 82 diskutiert.

Auch die Wahl eines Antihypertонikums für den Zeitraum der Schwangerschaft muss mit Vorsicht getroffen werden. Aufgrund der komplexen Medikationsprotokolle in diesem Kollektiv kann jedoch keine Aussage über mögliche fetale oder maternale Komplikationen hinsichtlich des Antihypertонikums getroffen werden.

Abortneigung

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv war das Verhältnis Gravida/ Para, also die Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften in Relation zu lebend entbundenen Kindern, bekannt (siehe Kapitel 3.1.2 und Tabelle 8). Nicht bei allen Patientinnen lagen Informationen zum zeitlichen Kontext oder der Ursache des Abortgeschehens vor. Fünf der neun Patientinnen des untersuchten Kollektivs gaben anamnestisch einen bis drei Aborte an. Die durchschnittliche Abortrate der Gesamtbevölkerung in Deutschland wird bei 20 Prozent vermutet, wobei diese Zahl nur als grober Näherungswert verstanden werden kann, da das Feststellen einer Frühschwangerschaft und damit auch eines Aborts sehr stark von den angewandten Messmethoden abhängt (O'Neill et al., 2014). Bei dieser Studie ergab sich demgegenüber faktisch eine höhere Abortrate von 35,2 Prozent. Dies deckt sich mit den Aufzeichnungen einer vergleichbaren Studie von P. Hengst et al.: bei einem Drittel der

Schwangeren mit Nierentransplantat war ein Abort in der Vergangenheit dokumentiert (Hengst, 1999).

Tabelle 25 zeigt eine Gegenüberstellung der Abortrate des eigenen Kollektivs mit der Literatur vergleichbarer Studien.

Tabelle 25: **Literaturübersicht – Vergleich der Abortrate** bei Patientinnen mit N(P)TX in der Literatur mit dem eigenen Kollektiv

	Fallzahl	Abortrate
Eigenes Kollektiv	11	35,2 %
<i>Dębska-Ślizień, A. et al.</i> (Dębska-Ślizień et al., 2014)	22	33 %
<i>Deshpande, N. A. et al.</i> (Deshpande et al., 2011)	4002	26 %
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	40	29,3 %
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	40	25 %

Es ist zu betonen, dass bei allen Patientinnen auch ein selektiver Schwangerschaftsabbruch aufgrund der Vorerkrankung, fetotoxischer Medikation oder anderer, für diese Studie nicht relevanter Gründe denkbar ist. Außerdem muss die enge interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen vor, während und nach der Schwangerschaft bedacht werden, die eine sorgfältige Planung der Konzeption einschließt. Daher ist es denkbar, dass das Eintreten einer Schwangerschaft schneller bemerkt wurde, als es in einer gesunden Vergleichsgruppe geschehen wäre. Ein möglicher früher Abort, der in vielen Fällen unbemerkt bleibt, wäre demnach unmittelbar registriert worden.

4.2.2 Schwangerschaftsverlauf

Schwangerschaftsdauer

Acht der neun Schwangerschaften, die mit der Entbindung eines lebensfähigen Neugeborenen endeten, waren Frühgeburten (siehe Abbildung 3). Die Häufung von Frühgeburten im Rahmen einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation ist auch in vergleichbaren Studien zu erkennen, wie in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: **Literaturübersicht – Mittlere Gestationsdauer und Frühgeburtenrate** bei Schwangeren mit N(P)TX gegenüber dem eigenen Kollektiv

	Fallzahl	Gestationsdauer	Frühgeburtenrate [%]
Eigenes Kollektiv	9	32,3 SSW (Median)	88,9 %
<i>Dębska-Ślizień, A. et al.</i> (Dębska-Ślizień et al., 2014)	22	36 SSW	24 % (<36. SSW)
<i>Deshpande, N. A. et al.</i> (Deshpande et al., 2011)	4706	35,6 SSW	45,6 %
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	40	36,7 SSW	37,5 %
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	40	32,3-36,3 SSW	62 %
<i>Roewemeier H. et al.</i> (Rowemeier et al., 1993)	13	35,5 SSW	50 %
<i>Rizzoni G. et al.</i> (Rizzoni G., 1992)	500	k.A.	50 %

Die vorliegende Untersuchung weist mit 88,9 Prozent die höchste Inzidenz von Frühgeburten auf und auch die mittlere Gestationsdauer liefert den niedrigsten Wert bei der Gegenüberstellung. Die aktuelle Studienlage zeigt eine breite Varianz der

Frühgeburteninzidenz bei Müttern mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen der jeweiligen Studien, ist die Aussage dieses Werts jedoch eingeschränkt. Es ist eine unterschiedliche Definition von Frühgeburt hinsichtlich der Gestationslänge zu vermuten (Definition siehe „Material und Methoden“), die in den wenigsten Studien Erwähnung findet. So wurden in der Studie von Dębska-Ślizień, A. et al. nur Fälle mit einer Schwangerschaftsdauer von unter 36 Wochen als frühgeburtlich eingestuft, was den niedrigen Prozentsatz erklären kann.

Die Untersuchung möglicher Risikofaktoren einer Frühgeburtlichkeit (siehe Abbildung 4) ergab eine Tendenz zur verfrühten Entbindung bei Müttern über dem 35. Lebensjahr und eine verringerte Frühgeburtenrate bei einem Zeitraum zwischen Transplantation und Konzeption von zwei bis fünf Jahren. Es fällt die Häufung einer Frühgeburt bei Diabetes und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie auf. Leider ist aufgrund der hohen Neigung dieser Patientengruppe zu Frühgeburten eine Aussage hinsichtlich der begünstigenden Faktoren kaum möglich. Alle Tendenzen decken sich jedoch mit den Aussagen der Literatur (Hengst, 1999; Ott & Wolf, 2009): es werden mehrere Ursachen für die hohe Frühgeburtenrate bei Schwangeren mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat vermutet, darunter das höhere Alter der Mutter aufgrund der langwierigen Krankheitsgeschichte, die erhöhte Inzidenz von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Hypertonus, sowie die transplantationsbedingte Neigung zu Infektionen, die wiederum einen frühen vorzeitigen Blasensprung nach sich ziehen können (Egarter, 2001; Schleussner, 2013; Wolff, 2004). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass Frühgeburtlichkeit für dreißig Prozent aller neonatalen Todesfälle verantwortlich ist (Königer, Mach, Kimmig, & Schleußner, 2016).

Die einzige Patientin, die in diesem Kollektiv keine Frühgeburt erlitt, war jünger als 35 Jahre. Sie wies als Risikofaktor eine vorbestehende arterielle Hypertonie auf.

4.2.3 Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft

(Schwangerschaftsinduzierte) Hypertonie, Präeklampsie und Gestationsdiabetes

Bei fünf von zehn Schwangerschaften (ohne den IUFT-Fall) bestand eine arterielle Hypertonie (50 Prozent). Eine Patientin ohne Hypertonie entwickelte während der

Schwangerschaft eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Fasst man die Fälle der vorbestehenden und der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie im Kollektiv zusammen, erhält man eine Hypertonierate von 60 Prozent, siehe Tabelle 27.

Die beiden Fälle von Präeklampsie, einer bei vorbestehender und einer bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, liefern eine Rate von 20 Prozent (Tabelle 27). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz für das Auftreten einer hypertensiven Erkrankung im Rahmen einer Schwangerschaft bei sechs bis acht Prozent (AWMF, 01.12.2013). Die aktuelle Literatur deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Kortikosteroiden, Cyclosporin A oder Tacrolimus und der Entwicklung eines Hypertonus oder einer diabetischen Stoffwechsellage hin (Walldorf et al., 2011).

Tabelle 27: **Literaturübersicht: Häufigkeit von Hypertonus (vorbestehend und schwangerschaftsinduziert), Präeklampsie, Gestationsdiabetes** bei Schwangeren mit N(P)TX gegenüber dem eigenen Kollektiv

	Fall- zahl	Hypertonie	Präeklampsie	Gestations- diabetes
Eigenes Kollektiv	10	60 %	20 %	0
<i>Dębska-Ślizień, A. et al.</i> (Dębska-Ślizień et al., 2014)	22	76 %	6 %	k. A.
<i>Deshpande, N. A. et al.</i> (Deshpande et al., 2011)	4706	54,2 %	27 %	8 %
<i>Galdo, T. et al.</i> (Galdo et al., 2005)	37	k. A.	18,9 %	k. A.
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	40	k. A.	26,7 %	k. A.
<i>Roewemeier H. et al.</i> (Rowemeier et al., 1993)	13	66,7%	k. A.	k. A.

In Puncto Häufigkeit von Hypertonus- und Präeklampsie zeigte sich bei dem hier untersuchten Kollektiv keine nennenswerte Abweichung gegenüber vergleichbarer aktueller Studien, siehe Tabelle 27. Die auffällig niedrige Häufigkeit der Studie von Dębska-Ślizień et al. stellt aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Fallzahl eine Ausnahme dar. Hinsichtlich der Ausbildung eines Gestationsdiabetes gibt es nur wenige Angaben in den meisten Studien, was seine untergeordnete Bedeutung im Rahmen dieser Thematik unterstreicht. Dies deckt sich mit den Beobachtungen in diesem Kollektiv.

Bei der genaueren Betrachtung möglicher, präeklampsische Vorfälle begünstigender Faktoren im untersuchten Kollektiv ließe sich folgende Überlegung anstellen (siehe Tabelle 12): Ein maternales Alter unter 35 Jahren scheint in diesem Kollektiv mit einem erhöhten Risiko einer Präeklampsie einherzugehen. Diese Aussage bestätigt (wenn auch nicht mit statistischer Signifikanz) die Ergebnisse der umfassenden Metaanalyse von Deshpande et al., wo ein Zusammenhang von niedrigerem maternalem Alter und Präeklampsie vermutet wird (Deshpande et al., 2011). Natürlich muss bei diesen Überlegungen der große Unterschied der betrachteten Fallzahl dieses Kollektivs gegenüber der Review von Deshpande et al. bedacht werden.

Infektionen

Tabelle 28: **Literaturübersicht - Häufigkeit einer maternalen Harnwegs- oder Vaginalinfektion** bei Schwangeren mit N(P)TX gegenüber dem eigenen Kollektiv

	Fallzahl	Maternale Harnwegs-/ Vaginalinfektion
Eigenes Kollektiv	10	40 %
<i>Galdo, T. et al.</i> (Galdo et al., 2005)	37	13,5%
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	40	12,5%
<i>Roewemeier H. et al.</i> (Rowemeier et al., 1993)	13	46,2%
<i>Ott, U. et al.</i> (Ott & Wolf, 2009)	k. A.	42%

Die Rate maternaler Harnwegs- oder Vaginalinfektionen (Tabelle 13) ist vergleichbar mit der Literatur, siehe Tabelle 28. Die Schwankung der Infektionsrate entlang der gelisteten vergleichbaren Studien ist wohl auf die unterschiedlichen Fallzahlen zurückzuführen.

Der maternale Cytomegalie-Primärinfekt wurde nicht auf das Kind übertragen. Zweimal trat ein Amnioninfektionssyndrom auf, in einem Fall vermutlich als Folge eines vorzeitigen Blasensprungs. In diesem Zusammenhang muss angemerkt werden, dass etwa vierzig Prozent aller Frühgeburten Folge einer ascendierenden Infektion sind, zudem verdoppelt eine bakterielle Vaginose und verdreifacht eine Kokken-assoziierte Vaginitis das Risiko einer Frühgeburt (Köninger et al., 2016). Auch eine Candida-Infektion ist mit einem erhöhten Frühgeburtrisiko assoziiert (Farr et al., 2015). Dieses Risiko kann und muss durch ein regelmäßiges Screening auf bakterielle Vaginosen, Candidamykosen, Harnwegsinfekte und durch deren Therapie reduziert werden (Sangkomkamhang, Lumbiganon, Prasertcharoensuk, & Laopaiboon, 2015).

Zwei Kinder hatten eine leichte bis schwere neonatale bakterielle Infektion. Dies könnte jeweils Folge einer eingeschränkten Immunlage der Kinder in Folge ihrer Frühgeburtslichkeit, sowie der medikamentösen Immunsuppression der Mutter gewesen sein. Ein Kind zeigte nach extrem pretermem Entbindung und antibiotischer Behandlung

in Folge eines Amnioninfektionssyndroms in der Blutkultur das Wachstum eines multisensiblen Staphylokokkus aureus im Rahmen einer Sepsis. Das Neugeborene verstarb am Tag nach Entbindung. Als Todesursache war in den Akten extreme Frühgeburtlichkeit in SSW 23 5/7 vermerkt.

Intrauterine growth retardation (IUGR)

Ein Fetus mit verzögertem intrauterinem Wachstum kommt in Westeuropa bei vier bis acht von hundert Schwangerschaften vor. Hiervon wiederum spielen bei 50 bis 75 Prozent der Fälle die prädisponierenden Faktoren eine Rolle, die Tabelle 11 zu entnehmen sind (Crombach, 2007). In diesem Kollektiv war die IUGR-Rate zehnfach erhöht gegenüber der Normbevölkerung. Die Prädispositionsfaktoren, die in diesem Zusammenhang zu sehen sind und im Kollektiv maßgeblich waren, sind Tabelle 29 zu entnehmen. Die häufigsten Ursachen dieses Kollektivs wurden hervorgehoben (vgl. Tabelle 14):

Tabelle 29: **Risikofaktoren der intrauterinen Wachstumsretardierung** nach Crombach et al. (Crombach, 2007), mit Hervorhebung (fett) der häufigsten Ursachen des eigenen Kollektivs

Maternale Faktoren	Fetale Faktoren	Plazentare Faktoren
- (Gestations-) Hypertonie - Diabetes - Medikamente (z.B. Immunsuppressiva) - Renale Erkrankungen - Uterusanomalien - Präeklampsie	- Fehlbildungen (z.B. Ventrikelseptumdefekt) - Frühgeburt / Unreife - Infektionen (z.B. Zytomegalie)	- Vorzeitige Plazentalösung - Placenta accreta/increta/percreta - Plazentainfarkte

Patientinnen mit Nieren(-Pankreas-)Transplantat besitzen eine Prädisposition für fetale Wachstumsretardierung. Dies ergibt sich durch Immunsuppression, renale Vorerkrankung, das gehäufte Vorkommen von Hypertonus und Diabetes, sowie der damit verbundenen Neigung zu Infekten und Frühgeburten. Auch in vergleichbaren Studien ist eine Häufung an IUGR-Fällen zu beobachten, siehe Tabelle 30. Die Genese der IUGR ist multifaktoriell bedingt. Eine Therapie gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Im Vordergrund stehen derzeit eine optimierte Blutdruckeinstellung und die regelmäßige Kontrolle auf Proteinurie. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur wenige Angaben zu den Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer IUGR bei Patientinnen nach Nierentransplantation vor. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema wären wünschenswert.

Tabelle 30: **Literaturübersicht - Häufigkeit einer Intrauterine Growth Retardation (IUGR)** bei Schwangeren mit N(P)TX gegenüber dem eigenen Kollektiv

	Fallzahl	IUGR
Eigenes Kollektiv	10	50 %
<i>Di Loreto, P. et al.</i> (Di Loreto et al., 2010)	13	15,4 %
<i>Madej, A. et al.</i> (Madej et al., 2016)	101	20 %
<i>Pickrell, M.D. et al.</i> (Pickrell, Sawers, & Michael, 1988)	16	56 %
<i>Bar et al.</i> (Bar J, 1997)	42	35 %

IUFT - Intrauteriner Fruchttod

Der im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Fall intrauterinen Fruchttodes in SSW 18+2 (siehe Seite 44) muss in Zusammenhang mit dem Allgemeinzustand der Patientin betrachtet werden. Für die Patientin ergab sich eine internistische Hochrisikokonstellation aufgrund der knapp acht Jahre zurückliegenden Nierentransplantation, Diabetes mellitus Typ II und einer therapierefraktären Hypertonie. Hinzu kam eine eingeschränkte Transplantatfunktion mit Harnstau zweiten Grades, erhöhten Kreatininwerten und verringerter glomerulärer Filtrationsrate, die sich im Laufe der Schwangerschaft und im Anschluss zu einer chronischen Niereninsuffizienz fünften Grades und damit einem Transplantatversagen entwickelte. Dazu addierte sich das erhöhte Risikoprofil einer Schwangeren ab dem 40. Lebensjahr. Der intrauterine Fruchttod erfolgte zwei Tage, nachdem die Patientin mit Fruchtblasenprolaps in der UFK Tübingen aufgenommen worden war nach vorzeitigem Blasensprung. Von einer weiteren Schwangerschaft sollte dieser Patientin aufgrund der risikoreichen Konstellation aus Nierentransplantation und internistischen Nebenerkrankungen nach eingehender und individueller Beratung abgeraten werden.

Fetale Komplikationen und Fehlbildungen hinsichtlich der Immunsuppression

Anhand einer Einteilung der amerikanischen Food and Drug Administration lassen sich die im Kollektiv angewandten immunsuppressiven Medikamente (siehe Abbildung 1) in folgende Risiko-Kategorien während einer Schwangerschaft einteilen:

Tabelle 31: **Risiko-Kategorien der im Kollektiv angewandten immunsuppressiven Medikamente** entsprechend einer Einteilung der amerikanischen Food and Drug Administration (Walldorf et al., 2011)

	FDA-Kategorie (Walldorf et al., 2011)	Mögliche Fetale Risiken (Walldorf et al., 2011)
Prednisolon	Kategorie B Keine gute Studienlage beim Menschen, kein Risiko aus tierexperimentellen Studien bekannt	IUGR Frühgeburt Elektrolytstörungen, Hypotonie, Hypoglykämie Vorzeitiger Blasensprung Niedriges Geburtsgewicht
Cyclosporin A Tacrolimus	Kategorie C Ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, widersprüchliche Studienlage bei Tierexperimenten	Präeklampsie Niedriges Geburtsgewicht Frühgeburtslichkeit IUGR
Azathioprin	Kategorie D Nachgewiesenes Risiko, strenge Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Abwägung	Frühgeburt Niedriges Geburtsgewicht Eingeschränkte Hämatopoese fetale Myelosuppression Kardiale Fehlbildungen (Ventrikel- & Vorhofseptumdefekt)

Es fällt auf, dass beinahe alle in dieser Tabelle genannten möglichen Risiken im untersuchten Kollektiv auftraten (vergleiche Tabelle 12 und Tabelle 20). Bekannt ist jedoch auch, dass gewisse immunsuppressive Präparate Hypertonus, Diabetes mellitus und maternale Infekte begünstigen. Dies sind Komplikationen, die bei Schwangeren mit Nieren- (Pankres-)Transplantat ohnehin gehäuft auftreten (Walldorf et al., 2011). Diese Komplikationen können wiederum Konsequenzen für den Fetus mit sich bringen: Präeklampsie, IUGR, Frühgeburt. Die Unterscheidung in maternale und fetale Komplikation als Konsequenz der Immunsuppression, beziehungsweise der renalen Grunderkrankung mit deren Begleiterscheinungen fällt nicht leicht. Aufgrund der geringen Kollektivanzahl im Rahmen dieser Arbeit lassen sich diesbezüglich keine gemeingültigen Aussagen ableiten. Dies war auch nicht Schwerpunkt der Untersuchung. Sinnvoll wäre eine weitreichende Untersuchung zur Thematik Immunsuppression und Schwangerschaft mit höherer Fallzahl und unter Einschluss anderer Grunderkrankungen.

Entbindungsindikation und Entbindungsmodus

Der ausschließliche Entbindungsmodus dieses Kollektivs war die Sectio caesarea (vgl. Tabelle 16), mit Ausnahme der stillen Geburt nach intrauterinem Fruchttod. Die erhobene Sectorate erscheint deutlich höher im Vergleich zu anderen Studien und auch zu gesunden Vergleichskollektiven: im Jahr 2015 lag die Sectio caesarea-Rate der Normalbevölkerung von Baden-Württemberg bei 31,7 Prozent (DeStatis, 2016a).

Tabelle 32: **Literaturübersicht - Häufigkeit der Kaiserschnittentbindungen** dieses Kollektivs mit derer vergleichbarer Studien und Gesamt Baden-Württemberg im Jahr 2015

	Fall- zahl	Sectio caesarea	Entbindungskausalität
Eigenes Kollektiv	10	100 %	maternal 40 %, fetal 20 %, kombiniert 30 % (elektiv 10%)
<i>Dębska-Ślizień, A. et al.</i> (Dębska-Ślizień et al., 2014)	22	71 %	k.A.
<i>Deshpande, N. A. et al.</i> (Deshpande et al., 2011)	4706	56,9 %	k.A.
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	40	45 %	maternal 50 %, fetal 33 %, kombiniert 17 %
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	30	96,7 %	k.A.
<i>Roewemeier H. et al.</i> (Rowemeier et al., 1993)	13	100 %	maternal 15 %, fetal 69 %, elektiv 15 %

Prinzipiell ist eine vaginale Entbindung nach Nieren-(Pankreas-)Transplantation möglich (Bergauer, 2004) und eine Sectio caesarea sollte nur bei den herkömmlichen geburtshilflichen Indikationen (siehe Tabelle 33, verglichen mit Tabelle 16) angestrebt werden (Hengst, 1999; Hussey & Pombar, 1998). In diesem speziellen Kollektiv kommt folgenden Indikationen eine spezielle Bedeutung zu: Präeklampsie, eine

Verschlechterung der Nierenfunktion oder eine kindliche Indikation (IUGR, fetale Azidose) (Hickl & Franzki, 2002; Rowemeier et al., 1993).

Tabelle 33: **Literaturübersicht – absolute Indikationen zu primärer und sekundärer Sectio caesarea** nach (Krause, 2013)

Absolute Indikationen zur primären Sectio caesarea	Absolute Indikationen zur sekundären Sectio caesarea
<ul style="list-style-type: none"> - Placenta praevia - IUGR mit fetaler Kreislaufdepression - HELLP-Syndrom, (Prä-)Eklampsie - Frühgeburt mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Infektion bei vorzeitigem Blasensprung) 	<ul style="list-style-type: none"> - Protrahierter Geburtsverlauf bei Frühgeborenen - Amnioninfektionssyndrom bei protrahiertem Geburtsverlauf - Protrahierter Geburtsverlauf /-stillstand aufgrund von Einstellungsanomalien - Ineffektive Wehentätigkeit

Die hohe Sectiorate des untersuchten Kollektivs ist nur mit Vorsicht zu diskutieren. Denn neben den absoluten Indikationen zur Entbindung per Sectio spielen auch relative Indikationen eine Rolle. Ob diese Indikationen dann im Einzelfall zur Entbindung per Sectio führen, muss individuell abgewogen werden. Eine mütterliche arterielle Hypertonie und Präeklampsie, führt zu einem Rückgang der Uterus- bzw. Plazentadurchblutung, wodurch eine ungenügende fetale Entwicklung hervorgerufen werden kann, was sich als IUGR und Frühgeburt auswirken kann. Dieses und das ebenfalls vergleichsweise niedrige Gestationsalter der entbundenen Kinder im untersuchten Kollektiv würden bei einer natürlichen Entbindung mit erheblich größeren Risiken einhergehen. Die Entbindungskausalitäten lagen größtenteils auf maternaler Seite, fast ausschließlich begründet durch herkömmliche geburtshilfliche Indikationen (siehe Tabelle 16). Nur in einem Fall (Fall II) erfolgte die Entbindung infolge einer verschlechterten Transplantatfunktion vorzeitig. Die fetalen Entbindungsgründe waren vor allem eine drohende fetale Asphyxie bei pathologischem CTG und/ oder ein IUGR. Die Entbindung des reifen Neugeborenen in Schwangerschaftswoche 37+4 wurde operativ durchgeführt, da es sich um eine geplante Re-Sectio nach vorausgegangener Sectio handelte.

4.2.4 Kindliche Charakteristik

Kindliche Charakteristik bei Entbindung

Die Quote der Schwangerschaften, die mit der Entbindung eines überlebenschfähigen Kindes endeten, lag im untersuchten Kollektiv bei 82 Prozent (N=9/11). Es ereigneten sich ein intrauteriner Fruchttod (9 Prozent) und ein neonataler Tod aufgrund von extremer Frühgeburtlichkeit (9 Prozent).

Tabelle 34: **Literaturübersicht - Outcome von Schwangerschaften** nach N(P)TX gegenüber dem eigenen Kollektiv

	Fall- zahl	„erfolgreiche“ Schwangerschaft	Fehlgeburt	Neonataler Tod
Eigenes Kollektiv	11	82 %	9 %	9 %
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	40	100 %	0%	0 %
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	40	72,5 %	2,5 %	2,5 %
<i>Armenti, V.T. et al.</i> (Armenti, McGrory, Cater, Radomski, & Moritz, 1998)	412	71-80 %	2,5-5,3 %	k.A.
<i>Deshpande, N. A. et al.</i> (Deshpande et al., 2011)	4706	73,5 %	2.5 %	k.A.
<i>Rizzoni et al.</i> (Rizzoni G., 1992)	500	k.A.	k.A.	1,8 %

Die Quote „erfolgreicher Schwangerschaften“, die im eigenen Kollektiv als „Entbindung eines überlebenschfähigen Neugeborenen (ohne neonatalen Tod)“ definiert wurde, entspricht weitestgehend den Beobachtungen ähnlicher Studien, wie Tabelle 34 zu entnehmen ist. Zu beachten ist jedoch die unterschiedliche Definition der „erfolgreichen Schwangerschaften“, die in den meisten Studien mit dem Terminus „Lebendgeburt (live birth)“ gleichgesetzt wird. Dies impliziert per Definition lediglich

die Entbindung eines lebenden Kindes (mindestens ein Vitalzeichen), unabhängig der Lebensdauer (Pschyrembel). Unter Berücksichtigung dessen, fällt die hohe Quote „erfolgreicher“ Schwangerschaften im eigenen Kollektiv positiv ins Gewicht.

Kindliche Körpermaße bei Entbindung

Abbildung 7, Abbildung 9 und Abbildung 10 zeigen die körperliche Entwicklung der Lebendgeborenen (n=9/10). 90 Prozent befinden sich unterhalb der 50. Perzentile, jeweils bezogen auf Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang unmittelbar postpartal. Bei Betrachtung des Körpergewichts (Abbildung 8) lässt sich eine Tendenz zu niedrigerem bis extrem niedrigem Geburtsgewicht erkennen.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Angaben vergleichbarer Studien (siehe Tabelle 35). Die fetale körperliche Entwicklung wurde in den meisten Studien anhand des Körpergewichts dokumentiert. Daher beschränkt sich Tabelle 35 auf einen Vergleich des Körpergewichts. Die körperliche Entwicklung ist zum Teil Folge der Immunsuppression (siehe Seite 82), der IUGR (siehe Seite 79) und der maternalen Vorerkrankung. Hierauf wird in den entsprechenden Kapiteln genauer eingegangen.

Tabelle 35: **Literaturübersicht – Körpergewicht von Neugeborenen** aus Schwangerschaften mit N(P)TX im Vergleich zum eigenen Kollektiv der Neugeborenen

	Fallzahl	Gewicht
Eigenes Kollektiv	10	1660 g (Median)
<i>Dębska-Ślizień, A. et al (Dębska-Ślizień et al., 2014)</i>	22	2.480 g
<i>Deshpande, N. A. et al. (Deshpande et al., 2011)</i>	4706	2420 g
<i>Hengst, P. (Hengst, 1999)</i>	40	2631 g
<i>Orihuela, S. et al. (Orihuela et al., 2016)</i>	40	2263 g
<i>Roewemeier H. et al. (Rowemeier et al., 1993)</i>	13	1892 g

Das hier untersuchte Kollektiv weist das niedrigste Körpergewicht auf (vgl. Abbildung 8). Eine Rolle könnte hierbei der im Kollektiv häufig vorhandenen arteriellen Hypertonie und der Präeklampsie zugekommen sein. Beides kann eine Minderperfusion von Uterus- bzw. Plazenta zur Folge haben, was wiederum eine körperliche fetale Unterentwicklung nach sich ziehen kann.

Tabelle 36 bietet eine Gegenüberstellung des eigenen Kollektivs mit einer vergleichbaren Studie hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Zeitintervall von Konzeption und Transplantation, sowie der körperlichen Entwicklung des Kindes (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 36: **Beziehung zwischen dem Zeitintervall Transplantation-Konzeption und Gestationslänge, Geburtsgewicht und –größe**, Vergleich des eigenen Kollektivs mit einer Untersuchung von P. Hengst (Hengst, 1999)

Zeitintervall NTX- Konzeption	<2,0 Jahre		≥2-<5 Jahre		≥5,0 Jahre	
	<i>P.Hengst</i> (n=15)	Eigenes Kollektiv (n=2)	<i>P.Hengst</i> (n=15)	Eigenes Kollektiv (n=2)	<i>P.Hengst</i> (n=10)	Eigenes Kollektiv (n=6)
Gestations- länge [SSW, Median]	35,4 (30-40)	34 2/7 (32 2/7- 36 2/7)	38,6 (36-42)	36 2/7 (35- 37 4/7)	36,8 (34-39)	29 (23 4/7- 34 2/7)
Geburts- gewicht [g, Median]	2149 (1280- 3400)	1845 (1410- 2280)	2933 (2080- 3650)	2345 (1810- 2880)	2613 (1670±31 10)	940 (580- 1960)
Geburtsgröße [cm, Median]	k. A.	43 (38-48)	k. A.	47 (45-49)	k. A.	34,5 (27-45)

Die beste körperliche Entwicklung zum Zeitpunkt der Entbindung zeigten die Kinder, die im Zeitraum von zwei bis fünf Jahren nach Organtransplantation ausgetragen wurden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann dies nur als Beobachtung ohne statistische Signifikanz verstanden werden, die jedoch das Ergebnis einer Studie der Charité Frauenklinik in Berlin von P. Hengst aus dem Jahr 1999 bestätigt, bei der die Untersuchung von 40 Frauen ebenfalls das beste fetale Outcome bei Patientinnen mit einer Zeitspanne von 2 bis 5 Jahren zwischen Transplantation und Konzeption ergab (Hengst, 1999). Gegenüber der vorliegenden Studie sind die körperlichen Kenngrößen bei P. Hengst jedoch insgesamt vergleichsweise hoch.

In den ersten beiden Jahren der Initialphase nach Transplantation ist eine höhere Immunsuppression notwendig um die Transplantatfunktion zu stabilisieren. In dem Zeitraum ab fünf Jahren nach Transplantation steigt das Risiko einer verschlechterten Transplantatfunktion und die Folgen der langen Immunsuppression und eines möglicherweise entwickelten Hypertonus machen sich bemerkbar (Hengst, 1999). Auch außerhalb des Zwei-bis-Fünf-Jahresintervalls sind Schwangerschaften mit guten Verläufen möglich, jedoch scheinen die Risiken höher, was der Patientin bei der Familienplanung mitgeteilt werden muss. Doch nicht nur das Zeitintervall zwischen Transplantation und Konzeption, sondern auch die Transplantatfunktion vor einer Schwangerschaft sind entscheidend, was Tabelle 22 belegt. Ein Kreatininwert unter 1,5 mg/dl scheint nicht nur mit einem verbesserten Transplantat-Outcome (gemessen am Kreatininwert) sechs und zwölf Monate nach Entbindung, sondern auch mit einem günstigeren fetalen Outcome (gemessen anhand von fetalem Gewicht, Länge und Kopfumfang) zu korrelieren, gegenüber einem Kreatininwert über 1,5 mg/dl. Diese Tendenz bestätigen vergleichbare Studien (Armenti et al., 1998), (Orihuela et al., 2016). Weitere Auswertungen zum Thema Kreatinin finden sich auf Seite 96.

Apgar-Score und Azidose

Apgar-Score: Die Summe der erzielten Apgar-Werte eine, fünf und zehn Minuten nach Entbindung geben Aufschluss über den Zustand des Neugeborenen. Bei einer Summe von unter sieben Punkten sollte ein Neugeborenes intensiv überwacht werden (Ludwig, 2007). In diesem Kollektiv wurden alle Neugeborenen aufgrund des Gestationsalters auf der neonatologischen Station beobachtet. Der Zeitraum variierte zwischen fünf Tagen und elf Wochen. Die niedrigste Summe in diesem Kollektiv erzielte das Neugeborene, das aufgrund extremer Frühgeburtlichkeit nach Entbindung in SSW 23 4/7 verstarb. Das reif geborene Kind erzielte keine signifikant besseren Werte als ein Großteil der anderen Neugeborenen. Um einen einheitlichen Bewertungsmaßstab des Zustands der Neugeborenen zu erzielen, wird jedes entbundene Kind anhand der Apgar-Kriterien beurteilt. Bei Frühgeburten ist der Apgar-Score jedoch nur bedingt aussagekräftig, weswegen ein direkter Vergleich von Neugeborenen unterschiedlichen Gestationsalters nicht ergebnisweisend ist. Bei der Betrachtung der Gesamtwerte dieses Neugeborenen-Kollektivs ist deutlich erkennbar, dass ein höheres Gestationsalter mit höheren Apgar-Werten zu korrelieren scheint (vgl. Abbildung 12). Abbildung 11 zeigt, dass anfänglich niedrige Apgar-Werte sich nach fünf und zehn Minuten wesentlich verbessern.

Azidose: Ein weiterer Faktor, der der Zustandsbeurteilung des Neugeborenen dient, ist die pH-Wert-Untersuchung des arteriellen Nabelschnurbluts nach Entbindung. Das einzige Kind, das einen pH-Wert $< 7,1$ und damit eine mittelschwere Azidose (Klockenbusch, 1997) aufwies, wurde aufgrund des Amnioninfektionssyndroms der Mutter in Schwangerschaftswoche 27 3/7 entbunden. Es litt unter Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, einem persistierenden Ductus arteriosus und der Apnoe-Bradykardie-Symptomatik. Es wurde über zehn Wochen auf der neonatologischen Station behandelt. Die kombinierte Betrachtung der Apgar-Werte und des Nabelschnur-pH-Werts ist relevant, da sie Aufschluss über eine metabolische Azidose des Neugeborenen in Folge eines mangelhaften Gasaustauschs durch Hypoxie Aufschluss geben können (Ludwig, 2007). Tabelle 37 zeigt einen Vergleich der Azidosehäufigkeit des eigenen Kollektivs gegenüber einer vergleichbaren Studie (Hengst, 1999) (vgl. Tabelle 19).

Tabelle 37: **Literaturübersicht: Häufigkeit einer Neugeborene-Azidose** bei N(P)TX-Schwangerschaften gegenüber der Häufigkeit im eigenen Kollektiv

Nabelschnur-pH	$\geq 7,20$	7,19-7,10	7,09-7,00	$< 7,00$
Einteilung nach <i>Klockenbusch, W.</i> (Klockenbusch, 1997)	physiologisch	leichte Azidose	mittelschwere Azidose	schwere Azidose
Eigenes Kollektiv	90 %	0	10 %	0
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	80,5 %	11,2 %	8,3 %	

Perinatale Diagnosen

Die häufigsten aufgetretenen perinatalen Diagnosen (vgl. Tabelle 20) sollen hinsichtlich ihrer Ursache betrachtet werden:

Apnoe-Bradykardie-Symptomatik des Frühgeborenen: [Häufigkeit 6 von 10] Die Häufung erklärt sich durch die hohe Anzahl an Frühgeburten in diesem Kollektiv, wo dies eine bekannte Komplikation darstellt. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass alle Fälle mit dieser Symptomatik nach einer Schwangerschaft mit maternaler und/oder fetaler Infektion auftraten. Ein Zusammenhang ist denkbar, da eine ascendierende Infektion ursächlich für eine Frühgeburt sein kann. Drei der sechs Neugeborenen mit Frühgeborenenapnoe wiesen ein Geburtsgewicht < 1000 g auf. Die Häufigkeit für Apnoen beim Frühgeborenen < 1000 g liegt bei 75 Prozent (Lutsch, 2010).

Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS): [Häufigkeit 6 von 10] Ebenfalls auf die Häufung der Frühgeburten zurückzuführen ist das vermehrt aufgetretene ANS, das in allen Fällen mit einer maternalen und/ oder fetalen Infektion einherging. Grund für das gehäufte Auftreten ist die Organunreife der Frühgeborenen (Burke, 2012). Durchschnittlich tritt ein ANS lediglich bei einem Prozent aller Neugeborenen auf, bei Frühgeburten vor der dreißigsten Woche liegt die Inzidenz mit 60 Prozent deutlich höher (Tutdibi & Gortner, 2008).

Persistierende fetale Zirkulation: [Häufigkeit 4 von 10] Die persistierende fetale Zirkulation ist auf die organische Unreife Frühgeborener zurückzuführen. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass nur Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g betroffen waren.

Hypothermie: [Häufigkeit 2 von 10] Die Hypothermie trat jeweils bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht auf.

Hirnblutung: [Häufigkeit 2 von 10] Die Hirnblutung ist bedingt durch die maximale Frühgeburtslichkeit in SSW 23 4/7. In einem der beiden Fälle ist denkbar, dass die Hirnblutung durch die aufgetretene Azidose (pH 7,09) begünstigt wurde.

Hyperbilirubinämie: [Häufigkeit 2 von 10] Eine Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen ist ebenfalls ein Phänom der organischen Unreife, das bei Frühgeborenen typischerweise zu erwarten ist. In diesem Fall waren zwei Neugeborene betroffen, die beide vor der 31. Woche entbunden wurden.

Hernia inguinalis, Hydrozele testis: [Häufigkeit 2 von 10] Beides ist auf eine nicht abgeschlossene intrauterine Reifung des Leistenkanals zurückzuführen, bedingt durch die Frühgeburtslichkeit der beiden betroffenen Kinder.

Das postnatal verstorbene Neugeborene litt aufgrund seiner extremen Frühgeburtslichkeit an einer subependymalen Hirnblutung, dem Atemnotsyndrom und einer beidseitigen Nebennierenblutung, zudem an einer schweren Staph.aureus-Sepsis mit folgender arterieller Hypotension. Ursächlich für diesen Schwangerschaftsausgang könnte die Infektion der nierentransplantierten Mutter mit allen Folgen für das Kind zu sein.

Generell zeigt sich, dass die meisten kindlichen Komplikationen als Konsequenz der Frühgeburt und der damit verbundenen Risiken auftraten. Die Häufung der Frühgeburtslichkeit muss wiederum in Zusammenhang mit der erhöhten Inzidenz von Infektionen bei Patientinnen mit Nieren- (Pankreas-)Transplantat gesehen werden (siehe Tabelle 16). Auffällig ist, dass trotz der komplexen maternalen Krankheitsgeschichte und trotz Immunsuppression keine atypischen perinatalen Diagnosen zu beobachten waren.

Kindliche Entwicklung

Stillverhalten: Soweit bekannt, wurde keines der Kinder beim Entlassen aus der Neonatologie vollgestillt. Fünf der acht Säuglinge, bei denen Angaben zum Stillverhalten bekannt waren, wurden nicht gestillt, drei weitere wurden teilgestillt. Die Notwendigkeit zusätzlicher Formulanahrung bei den teilgestillten Kindern rührte von einer nicht ausreichenden Muttermilchmenge her. Ein Kind war auf Antirefluxnahrung angewiesen und wurde nicht gestillt. Zwei Kinder bekamen aufgrund der Medikation der Mutter keine Muttermilch. Eine Mutter bekam Tacrolimus, Prednisolon und Azathioprin, die andere erhielt Cyclosporin A und Prednisolon. Außerdem wurde in beiden Fällen ein Hypertonus mit Methyldopa, Betablockern und einem Calciumantagonisten behandelt. Während die Antihypertonika keine Kontraindikation darstellen (Homuth, 2005), wird in der Literatur bei der Einnahme von Cyclosporin A und Azathioprin während der Stillzeit zur Vorsicht geraten (Hengst, 1999; Ott & Wolf, 2009; Psenak et al., 2012). Befürchtet, aber bislang nicht nachgewiesen, wird eine verringerte Immunkompetenz oder Einschränkungen der Nierenfunktion und Entwicklung des Säuglings (Bergauer, 2004). Ein unter mütterlicher Cyclosporineinnahme teilgestilltes Kind zeigte in der Nachbeobachtung keine Beeinträchtigung. Allergien oder Immundefekte wurden in der Nachbefragung zu keinem Kind angegeben. Die Datenlage diesbezüglich ist sehr eingeschränkt. Gezielte placebokontrollierte Studien zu diesem Thema verbieten sich aus ethischen Gründen. Es wurden bislang die meisten verabreichten Immunsuppressiva auch in der Muttermilch nachgewiesen. Viele Substanzen sind aufgrund ihrer karzinogenen und/ oder myelosuppressiven Wirkung während der Stillzeit kontraindiziert (Hengst, 1999; Psenak et al., 2012). Müttern unter Tacrolimus- und Prednisolonmedikation wird das Stillen empfohlen, bei Cyclosporintherapie eher abgeraten (Ott & Wolf, 2009; Psenak et al., 2012; Walldorf et al., 2011). Es ist wichtig individuell abzuwägen, ob die Vorteile des Stillens oder die möglichen Nachteile des passiv verabreichten Immunsuppressivums auf den Säugling überwiegen. Im Zweifelsfall sollte lieber abgestillt werden.

Weitere kindliche Entwicklung: In diesem Abschnitt werden zwei Fälle betrachtet, bei denen Kinder gewisse Auffälligkeiten in der weiteren Entwicklung aufwiesen:

1. Schwangerschaft I-2: Das Neugeborene wies postnatal einen reduzierten Muskeltonus auf, der auch bei der U6- und U7-Untersuchung noch in Form einer leichten muskulären Hypotonie und einer retardierten statomotorischen Entwicklung zu beobachten war. Weitere körperliche Merkmale waren, neben einer Kopflageasymmetrie, ein Mikro- und Plagiozephalus, ein einseitiger Leistenhoden und Kleinwuchs mit Gewicht und Größe unterhalb der dritten Perzentile (vgl. Abbildung 13). Außerdem wurden, bei kognitiv guter Entwicklung, eine umschriebene Störung der Fein- und Grobmotorik und Auffälligkeiten bei Aufmerksamkeit und Konzentration festgestellt. Das Kind hatte einen fetalen Wachstumsstillstand und war nach stiller Uterusruptur mit einer schweren bakteriellen Infektion frühzeitig entbunden worden. Nach der Entbindung wurde eine arterielle Hypotension, Hyperbilirubinämie und eine persistierende fetale Zirkulation mit ANS und Apnoe-Bradykardie-Symptomatik festgestellt. Als mögliche Einflussfaktoren müssen in diesem Zusammenhang Infektionen, intrauterine Wachstumsretardierung und/oder Frühgeburt diskutiert werden. Die Mikrozephalie (vgl. Abbildung 15) könnte als Resultat der IUGR gewertet werden, aber auch andere Faktoren können Einfluss genommen haben.
2. Schwangerschaft IV: Das Neugeborene wies postnatal einige Symptome auf, die auf den extrem frühen Geburtszeitpunkt (SSW 27+1) zurückzuführen sind: Hyperbilirubinämie, ANS, Pneumothorax, Foramen ovale, Frühgeborenenanämie, und Apnoe-Bradykardiesymptomatik. Eine Thrombozytopenie kommt gehäuft bei Frühgeborenen insbesondere mit einem Geburtsgewicht < 1000 g vor und ist mit bakteriellen Infekten und intrauteriner Hypoxie assoziiert (Cremer, March 2011). Da alle genannten Faktoren auf dieses Neugeborene zutrafen, ist ein Zusammenhang denkbar. Als Auslöser der Granulozytopenie könnten andere Faktoren, z.B. eine infektiöse Ursache oder eine immunbedingte Knochenmarksschädigung aufgrund von maternalen Immunsuppressiva oder Diuretika eine Rolle gespielt haben (Hengst, 1999). Die schwangerschaftsassozierte Hypertonie der Mutter zog eine schwere

Plazentainsuffizienz und Präeklampsie nach sich, was, neben anderen Faktoren, als Ursache für die intrauterine Wachstumsretardierung diskutiert werden muss (T. Fischer, 2009). Bei der U6-Untersuchung wurde neben motorischen Entwicklungsstörungen eine Motilitätsstörung, ein Strabismus divergens beidseits, atopische Dermatitis und bronchiale Hyperreagibilität festgestellt. Als denkbare Einflussfaktoren hierfür sind u.a. die extreme Frühgeburtlichkeit, die intrauterine Wachstumsverzögerung und der perinatale Infekt aufzuführen. Davon abgesehen entwickelte sich das Kind altersgerecht. Ein Zusammenhang zwischen autoimmunen Erkrankungen, wie beispielsweise der atopischen Dermatitis und maternaler Immunsuppression während der Schwangerschaft, konnte in aktuellen Forschungsarbeiten noch nicht belegt werden (Walldorf et al., 2011).

Zum Thema körperliche Langzeitentwicklung der Kinder zeigen Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 deutlich, dass sich die Kinder im Laufe der ersten beiden Lebensjahre in etwa ihrer Perzentile entsprechend entwickeln. Eine starke körperliche Unterentwicklung zeigt sich im Vergleich zu Abbildung 7, Abbildung 9 und Abbildung 10 (Körpermaße postpartal) nur im Rahmen von Schwangerschaft I-2 (s.o.). Die unterschiedliche körperliche Weiterentwicklung ist stark abhängig von der Tatsache, ob ein Säugling gestillt werden kann oder nicht. Die Möglichkeit des Stillens ist im Kollektiv der immunsupprimierten Mütter nicht grundsätzlich möglich. Die Erkenntnis, dass Kinder einer nieren-(pankreas-)transplantierten Mutter dennoch die häufige körperliche Unterentwicklung aufgrund von Immunsuppression, Hypertonus, Frühgeburtlichkeit etc. im Laufe der ersten Lebensjahre einzuholen scheinen, muss positiv vermerkt werden. Die Datenlage bezüglich der kindlichen Langzeitentwicklung ist leider rar. Hier sollte von den einzelnen Zentren intensiver dokumentiert und analysiert werden.

4.2.5 Transplantatfunktion

Laborwerte bei Entbindung

Sowohl das Serumprotein, als auch der Harnstoff im Serum (maternale Werte) deuteten im Durchschnitt auf eine eingeschränkte Nierenfunktion der Mutter bei Entbindung hin, zogen aber keine Konsequenzen nach sich. Während das Serumprotein tendenziell zu niedrig war, erwies sich der Harnstoffspiegel als tendenziell zu hoch (vgl. Abbildung 20 und Abbildung 18). Die Harnstoffwerte während der Entbindung können schneller Aufschluss über ein Rejektionsereignis liefern als Kreatininwerte (Hallbach, 2006). Ott et al. empfehlen, dass Harnstoffwerte über 80 mg/dl eine sofortige Dialyse zum Anlass haben sollten, da ansonsten schwere fetale Schäden drohen (Ott & Wolf, 2009). Dieser Richtwert wurde in diesem Kollektiv nicht überschritten. Die schlechtesten Werte der Gruppe sind vermutlich auf das Vorliegen von Präeklampsie und Harnstau II° in diesen Fällen zurückzuführen.

Kreatininwert

Anhand von Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigt sich, dass der Median der maternalen Kreatinin-Werte im Laufe der Schwangerschaft nahezu konstant blieben. Zum Entbindungzeitpunkt zeigten sich erhöhte Kreatininwerte im Kollektiv, die im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums zwischen sechs und 24 Monaten stabil zu bleiben schienen. Von dem letzten gemessenen Kreatininwert vor der Schwangerschaft bis zum peripartalen Messpunkt war ein Kreatininanstieg um 14,5 Prozent zu beobachten. Eine Studie von Rizzoni, G. et al. zeigte, dass die Kreatininwerte nach einer Schwangerschaft bei Müttern mit Nierentransplantat zwar stiegen, dieser Anstieg jedoch auch bei einer Kontrollgruppe mit Nierentransplantat ohne vorausgegangene Schwangerschaft zu finden war (Rizzoni et al., 1992).

Die gängige Annahme, dass niedrige Ausgangs-Kreatininwerte bei Schwangerschaftsbeginn zu einem günstigeren Transplantatoutcome, niedrigerem Risikoprofil und weniger Spätfolgen nach der Schwangerschaft führen können (Hengst, 1999; Ott & Wolf, 2009), konnte anhand eines Vergleichs im Rahmen dieser Untersuchung bestätigt werden: Die Untersuchung hinsichtlich Gestationsdauer, kindlichem Status nach Entbindung und Transplantatoutcome in Abhängigkeit vom

Ausgangs-Kreatininwert bei Eintritt der Schwangerschaft (siehe Tabelle 22) ergab, dass ein Kreatininwert ab 1,5 mg/dl und höher, mit einer kürzeren Gestationsdauer, schlechteren kindlichen Parametern (Geburtsgewicht, -größe und -kopfumfang erniedrigt), sowie höheren Kreatininwerten zu späteren Messzeiten nach Entbindung (sechs und zwölf Monate postpartal) korreliert. Die Werte dieser Untersuchung decken sich mit Erkenntnissen vergleichbarer Studien (Armenti VT, 2004; Ghafari & Sanadgol, 2008; Orihuela et al., 2016; Rowemeier et al., 1993).

Glomeruläre Filtrationsrate

Die maternale glomeruläre Filtrationsrate bewegt sich normalerweise im Bereich über 90 ml/min/1,73m². Ein niedriger Wert kann auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hindeuten. Die Messung der GFR ist sinnvoll, da ein Anstieg des Kreatininwerts erst ab einer um 50 Prozent reduzierten GFR messbar wird. Während der Schwangerschaft ändern sich die Hämodynamik der Niere und der Gefäßtonus glomerulärer Gefäße. Dies hat eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um bis zu 50 Prozent zur Folge (Gerth & Wolf, 2009). Unter diesem Aspekt sind die niedrigen GFR-Werte dieser Untersuchung, die im Laufe der Schwangerschaft weiter sinken, besonders hervorzuheben (vgl. Abbildung 19). In der postpartalen Beobachtungszeit zeigt sich das Minimum der mittleren GFR sechs Monate (Median) nach Entbindung. Generell erscheint die GFR des Kollektivs ab dem sechsten Monat der Nachbeobachtungsphase im Verlauf von 24 Monaten postpartal konstant. Der leichte Anstieg zum Zeitpunkt von zwei Jahren postpartal rührt daher, dass die Patientin mit der schlechtesten GFR ein Jahr postpartal wegen Nierenversagen auf Dialyse angewiesen war und nicht mehr aufgeführt wurde beim 2-Jahres-Nachbeobachtungszeitpunkt.

Eine Studie von Orihuela et al. unterteilte bei ihren Beobachtungen zwei Gruppen: Patientinnen mit einer Ausgangs-eGFR > 50 ml/min und Patientinnen mit einer Ausgangs-eGFR < 50 ml/min. Diese Unterteilung zeigte, dass die Patientinnen mit den besseren Ausgangswerten eine weitestgehend konstante GFR im Laufe der Schwangerschaft bis 2 Jahre postpartal aufwiesen, während die Werte bei der anderen Gruppe, ähnlich der vorliegenden Untersuchung, langfristig abfielen (Orihuela et al., 2016).

Harnstau

Bei drei der elf Schwangerschaften trat ein Harnstau ersten bis zweiten Grades auf. Ein Harnstau ersten bis zweiten Grades gilt während der Schwangerschaft als physiologisch. Dies wird durch den Druck des wachsenden Uterus auf die im Becken liegende Transplantatniere und die Wirkung des Progesterons auf den Harnleiter bedingt (Koziolok et al., 2015). In vergleichbaren Studien findet sich vereinzelt eine erhöhte Inzidenz gegenüber einem gesunden Kollektiv, wo ein Harn- bzw. Nierenstau nur bei etwa drei Prozent aller Fälle eine Rolle spielt (Oesterle, 2015). In diesem Kollektiv kam es ausschließlich zu Fällen von Harnstau ersten bis zweiten Grades, also zu keinem in der Schwangerschaft als unphysiologisch gewerteten Harnstau.

Tabelle 38: **Literaturübersicht – nephrolog. Komplikationen** im Lauf der Schwangerschaft gegenüber dem eigenen Kollektiv (vgl. Tabelle 21)

	Fall- zahl	Harnstau (Grad)	Akute Transplantat- rejektion	Transplantat- versagen und Dialyse
Eigenes Kollektiv	11	27,3% (I-II) 0% (III-IV)	0	0
<i>Röwemeier, H. et al.</i> (Rowemeier et al., 1993)	13	15,4% (I-II)	7,7%	7,7%
<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	40	5% (III-IV)	7,5%	0
<i>Desphande, N.A.</i> (Deshpande et al., 2011) (Review)	2412	k.A.	4,2%	k.A.
<i>Orihuela, S. et al.</i> (Orihuela et al., 2016)	30	k.A.	k.A.	6,7%

Das Risiko einer mechanischen Beeinflussung des Transplantats durch die Schwangerschaft (Harnstau) lässt sich nicht von der Hand weisen. In Übereinstimmung mit der Literatur kann dieses Risiko jedoch als vertretbar eingestuft werden. Akute Abstoßung des Transplantats erfuhr im Rahmen dieser Studie keine Patientin im Lauf der Schwangerschaft und auch eine Dialyse war nicht von Nöten. Im Hinblick auf die aktuelle Studienlage lässt sich vorsichtig formulieren, dass akute Rejektion und Transplantatversagen während der Schwangerschaft nur vereinzelt zu befürchten sind (siehe Tabelle 38).

Die Transplantatfunktion im Langzeitverlauf nach Entbindung

Im Folgenden sollen die Schwangerschaften besser beleuchtet werden, in deren Folge es zu ernsthaften, langfristigen Einschränkungen der Transplantatfunktion kam:

1. Schwangerschaft VI: Die Transplantatfunktion war bei Eintritt der Schwangerschaft moderat mit einem Kreatininwert von 1,6 mg/dl und einer GFR-MDRD von 44 ml/min/1,73m². Sechs Monate nach Entbindung kam es zu einer leichten Verschlechterung und 12 Monate postpartal lag der Kreatininwert bei 4 mg/dl und die GFR-MDRD bei 12,55 ml/min/1,73m². Dieser Transplantatinsuffizienz zur Folge befand sich die Patientin 12 Monate nach Entbindung wieder auf der Transplantationsliste mit Dialysepflicht. Ursache waren rezidivierende Infektkomplikationen und eine thrombotische Mikroangiopathie mit prolongiertem Nierenversagen. Eine direkte Verbindung zur Schwangerschaft lässt sich nicht feststellen.
2. Schwangerschaft IX: Die Patientin wurde knapp acht Jahre nach einer allogenen Nierentransplantation schwanger. Sie litt unter Diabetes mellitus Typ II und therapierefraktärer Hypertonie. Bei Entbindung hatte sie stark erhöhte Nierenretentionswerte, einen Kreatininwert von 2,4 mg/dl und eine GFR-MDRD von 22,4 ml/min/1,73m² mit Harnstau. Es wurde eine chronische Niereninsuffizienz Stadium V ohne Rejektion diagnostiziert bei mittelschwerer Nephrosklerose. Die Schwangerschaft

endete nach IUFT als späte Fehlgeburt. Die Transplantatwerte hatten sich nach einem Jahr weiter verschlechtert. Ursächlich für diesen Schwangerschaftsausgang ist die schlechte Gesamtkonstitution der Mutter in Folge der Transplantatinsuffizienz und aller Komorbiditäten. Eine weitere Schwangerschaft der Patientin sollte diskutiert werden.

Tabelle 39: **Literaturübersicht - Langzeittransplantatoutcome** im Vergleich mit dem Transplantatoutcome des eigenen Kollektivs bis zum Stichtag (Dez. 2013, vgl. Tabelle 21)

	Eigenes Kollektiv	<i>Hengst, P.</i> (Hengst, 1999)	<i>Dębska-Ślizień, A.</i> <i>et al.</i> (Dębska-Ślizień et al., 2014)	<i>Deshpande, N-A.</i> <i>et al.</i> (Deshpande et al., 2011)
Funktionsfähiges Transplantat	81,8 % (1-2 Jahre pp.)	100-88 % (1-5 Jahre pp.)	100-76 % (2-8,5 Jahre pp.)	94-81 % (1-11 Jahre pp.)
Eingeschränkte Transplantatfunktion/ Transplantatinsuffizienz	9,1 %	k.A.	k.A.	k.A.
Transplantat-Verlust mit Dialysepflicht	9,1 %	k.A.	k.A.	k.A.
Verstorbene Patientin	0 %	0 %	k.A.	k.A.

Die Langzeitbeobachtung des Transplantatüberlebens glich den Erkenntnissen vergleichbarer Studien, siehe Tabelle 39. Die Transplantatverlustrate von Patientinnen nach einer Schwangerschaft gleicht der Verlustrate von Patientinnen mit Nierentransplantat, die keine Schwangerschaft erfuhren (Deshpande et al., 2011). Die vorliegende Untersuchung unterstreicht diese These.

4.2.6 Schlussfolgerungen

Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantat stellt eine besondere Herausforderung dar und muss sorgfältig geplant und interdisziplinär von Nephrologe, Gynäkologe und schließlich Neonatologe begleitet werden.

Der Altersdurchschnitt von Schwangeren mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat kann oberhalb der Norm liegen. Dies erklärt sich durch die langwierige vorausgegangene Krankheitsgeschichte, Dialyse, das Warten auf ein Transplantatorgan und auf Stabilisation der Transplantatfunktion und die Rückkehr der Fertilität. Risiken, die mit einem höheren maternalen Alter einhergehen, müssen also bei der Planung einer Schwangerschaft mit einkalkuliert werden.

Von einer erhöhten Abortneigung dieses Kollektivs muss ausgegangen werden.

Ein wichtiges Kriterium für den Erfolg einer Schwangerschaft bei der Patientin mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat stellt bereits die Wahl des richtigen Zeitpunkts dar. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur scheint ein Zeitintervall von zwei bis fünf Jahren nach Transplantation am günstigsten für die fetale somatische Entwicklung zu sein.

Eine stabile Transplantatfunktion (Kreatinin $<1,5$ mg/dl) vor Konzeption wirkt sich günstig auf das kurz- und längerfristige Transplantatoutcome aus und korreliert zudem mit einer guten kindlichen körperlichen Entwicklung.

Eine exakte zeitliche Planung der Schwangerschaft ist außerdem notwendig, da eine entsprechende Umstellung der Immunsuppression und anderer potentiell fetotoxischer Medikationen bereits im Voraus erfolgen muss.

Eine Häufung kindlicher Fehlbildungen unter (Methyl-)Prednisolon, Tacrolimus, Cyclosporin A und Azathioprin wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht festgestellt.

Das hohe Risiko einer verkürzten Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Nieren-(Pankreas-)Transplantat, also vor dem Erreichen der 37. Schwangerschaftswoche, bestätigt sich in der vorliegenden Arbeit.

Eindeutig gezeigt wurde außerdem die Häufigkeit einer Entbindung per Sectio caesarea gegenüber einem Normkollektiv. An dieser Stelle wären weitergehende Nachforschungen interessant, um die Zahl der natürlichen Entbindungen bei Patientinnen mit Nierentransplantat langfristig erhöhen zu können. Die Entbindungskausalität in diesem Kollektiv liegt meist auf mütterlicher Seite. Eine sehr wichtige Beobachtung ist die, dass in nur einem Fall eine verschlechterte Transplantatfunktion Ursache für die Entbindung war. Daraus kann mit Vorsicht die These formuliert werden, dass die Transplantatfunktion durch eine Schwangerschaft zwar beeinträchtigt wird, jedoch in den seltensten Fällen zum ausschlaggebenden Faktor für die Entbindung wird.

Es zeigte sich, dass im Lauf der Schwangerschaft mit Nierentransplantat aber dennoch mit einigen Komplikationen, die im unmittelbaren Zusammenhang mit dem Transplantat stehen, vermehrt gerechnet werden muss: eine besondere Rolle kommt hier den vaginalen und Harnwegsinfektionen der Mutter zu, die durch die maternale Immunsuppression, Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und Veränderungen durch den chirurgischen Eingriff bei Transplantation begünstigt werden. Die aufgetretenen Fälle von Amnioninfektionssyndrom und Frühgeburtlichkeit wurden als Folge einer mütterlichen Infektion gewertet. Auch pre-, peri- oder postpartale kindliche Infektionen scheinen begünstigt zu werden, vermutlich durch Effekte der maternalen Immunsuppression auf das Immunsystem des Kindes. Diabetes mellitus und Hypertonus treten bei Patienten mit Nieren- (Pankreas-)Transplantat vermehrt auf und müssen im Laufe einer Schwangerschaft stetig kontrolliert werden. Dadurch werden hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, beispielsweise Präeklampsie, begünstigt, aber eine Neigung zu Gestationsdiabetes konnte in Übereinstimmung mit der Literatur nicht nachgewiesen werden.

Es zeigte sich, dass ein Kind, das aus einer Schwangerschaft einer Nieren- (Pankreas-)Transplantat-Trägerin hervorgeht, für eine intrauterine Wachstumsretardierung und ein geringes Geburtsgewicht prädisponiert scheint. Die beeinträchtigte somatische Entwicklung scheint aber im Laufe der ersten beiden Lebensjahre größtenteils ausgeglichen zu werden. Dass die meisten Kinder aufgrund der mütterlichen Immunsuppression gar nicht oder nur teilgestillt werden können, scheint hierbei nicht von großer Bedeutung.

Die Diagnosen, die bei den entbundenen Kindern perinatal gestellt wurden, konnten in den meisten Fällen durch die Organunreife aufgrund der frühzeitigen Entbindung oder das reduzierte Geburtsgewicht erklärt werden.

Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes zeigte sich einem gesunden Kollektiv gegenüber erhöht, korreliert in diesem Fall jedoch offenbar mit einer eingeschränkten Transplantatfunktion vor Konzeption und einem nicht optimal eingestellten Diabetes mellitus und/oder Hypertonus.

Die Transplantatfunktion kann durch die Schwangerschaft beeinträchtigt sein. Dies zeigte sich anhand von erhöhten Kreatininwerten und einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate. Schwankungen der Nierenwerte sind teilweise den physiologischen Anpassungen im Lauf der Schwangerschaft geschuldet, jedoch zeigte sich auch in der zweijährigen Nachbeobachtungsphase, dass die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden. Um zu analysieren, in welchem Umfang Schwankungen der Nierenwerte einer Schwangerschaft oder einer schwangerschaftsunabhängigen Verschlechterung der Transplantatfunktion zuzuordnen sind, wäre eine Vergleichsstudie von Interesse.

Eine positive Beobachtung war, dass gravierende transplantatbezogene Komplikationen infolge einer Schwangerschaft, wie Transplantatabstoßung oder Transplantatverlust, in diesem Kollektiv, wie auch in vergleichbaren Studien die Ausnahme zu bilden scheinen.

Um die Erkenntnisse dieser Arbeit statistisch weiter zu untermauern, wäre eine europäische Datenbank wünschenswert, ähnlich den Organisationen „KDIGO“ oder „NTPR“, die Daten zu Schwangerschaften nach Nierentransplantation zusammenträgt, um eine fallzahlstarke Metaanalyse zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Eine Nierentransplantation stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar. Aufgrund von Transplantatknappheit, medizinischer Vorgeschichte dieser Patientinnen, Immunsuppression und Begleiterkrankungen, gilt eine solche Schwangerschaft jedoch als Risikoschwangerschaft und kommt nur vereinzelt vor. Daher kann auch bei langfristigen Single-Center-Studien wie dieser stets nur ein kleines Kollektiv analysiert werden. Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive klinische Single-Center-Studie des Departments für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen. Analysiert wurden die Daten aller Patientinnen mit Nieren-(Pankreas-)transplantat, die dort im Zeitraum 2002 bis 2013 im Rahmen einer Schwangerschaft vorstellig wurden. Insgesamt waren elf Schwangerschaften bei neun Patientinnen dokumentiert. Hiervon endete eine mit intrauterinem Fruchttod. Aus den anderen gingen zehn lebende Neugeborene hervor, von denen eines in Folge extremer Frühgeburtlichkeit verstarb. Relevante maternale Begleiterkrankungen waren Hypertonie und Diabetes mellitus (bei sechs bzw. vier Schwangerschaften). Komplikationen, die im Rahmen der Schwangerschaften auftraten, waren eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, fünf Fälle intrauteriner Wachstumsretardierung und zwei Fälle von Präeklampsie. Es traten vier fetale Infektionen, vier maternale Harnwegs- oder Vaginalinfekte und drei weitere maternale Infekte auf, darunter zwei Fälle von Amnioninfektionssyndrom und ein Zytomegalie-Primärinfekt während der Schwangerschaft. Die Schwangerschaften endeten per Sectio caesarea in Schwangerschaftswoche 31+6 (Median) und damit, mit nur einer Ausnahme, frühzeitig. Die Neugeborenen wiesen in Summe verringerte Körpermaße auf. Die Mediane von Körperlänge (40,5 cm), Gewicht (1535 g) und Kopfumfang (28,5 cm) bewegten sich entlang der 16. bis 20. Perzentile. Die Entwicklung der Kinder wurde ein und zwei Jahre postpartal dokumentiert. Die Immunsuppression wurde in allen Fällen auf die schwangerschaftskompatiblen Präparate Azathioprin, Cyclosporin A, Tacrolimus und (Methyl-)Prednisolon umgestellt. Ausschließlich gestillt werden konnte in keinem Fall, in wenigen Fällen wurde teilgestillt. Es fiel positiv auf, dass sich die Kinder motorisch und kognitiv altersgerecht entwickelten und sich auch hinsichtlich ihrer somatischen Entwicklung

innerhalb der ersten beiden Lebensjahre der 50. Perzentile annäherten. Innerhalb des Kollektivs zeigte sich, dass eine stabile Transplantatfunktion der Mutter (gemessen am Kreatininwert) zu Beginn der Schwangerschaft mit einer günstigeren somatischen Entwicklung des Kindes intrauterin, einer längeren Schwangerschaftsdauer und einer besseren postpartalen Transplantatfunktion korrelieren. Es zeigte sich, dass die fetale körperliche Entwicklung bei Schwangerschaften während eines Zeitintervalls von zwei bis fünf Jahren nach Transplantation besonders günstig ist. Die Transplantatfunktion erwies sich im Kollektiv während der Schwangerschaft als etwas eingeschränkt, erkennbar an einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate und erhöhten Kreatininwerten gegenüber den Ausgangswerten. Diese Werte hatten sich zwei Jahre nach Entbindung gebessert, aber nicht wieder bis auf Ausgangsniveau normalisiert. Akute Rejektionsereignisse oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse traten während keiner Schwangerschaft auf. In der Langzeitbeobachtung (ein bis elf Jahre postpartal) kam es in einem Fall zu einem prolongierten Transplantatversagen mit Transplantatverlust ohne erkennbaren Zusammenhang zur vorausgegangenen Schwangerschaft. Hypertonus, Präeklampsie, Frühgeburt, Infektionen und eine Beeinträchtigung der Transplantatfunktion stellen ein reelles Risiko für Schwangere mit Nierentransplantat dar. Eine längerfristige Verschlechterung der Transplantatfunktion ist denkbar, ein Transplantatverlust nur vereinzelt zu befürchten. Die Risiken können durch eine exakte rechtzeitige Planung und engmaschige nephrologische und gynäkologische Kontrolle minimiert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit bieten zwar aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz, liefern aber dennoch zahllose wichtige Anhaltspunkte und neue Erkenntnisse für den Spezialfall Schwangerschaft mit Nierentransplantat. Während in vergleichbaren Studien häufig nur Teilaspekte analysiert werden, wurde hier auf einen umfassenden Überblick wertgelegt. Dieser beinhaltet die Untersuchung von sowohl maternalen, als auch kindlichen und transplantatbezogenen Parametern, über einen vergleichsweise langen Zeitraum bis zwei Jahre postpartal.

Die Ergebnisse und Erkenntnisse dieser Arbeit könnten für weitere Untersuchungen genutzt werden, Anregung und Orientierungshilfe für Ärzte darstellen und auch für Patientinnen richtungsweisend sein, die sich mit dieser Fragestellung konfrontiert sehen.

6 Literaturverzeichnis

- Anantharaman, P., & Schmidt, R. J. (2007). Sexual Function in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(2), 119-125
- Arbogast, H. (2011). Indikation und Ergebnisse der simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation. *Der Nephrologe*, 6(5), 418-427
- Armenti, V. T., McGrory, C. H., Cater, J. R., Radomski, J. S., & Moritz, M. J. (1998). Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 30(5), 1732-1734
- Armenti VT, R. J., Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH, Coscia LA. (2004). Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.*, 103-114.
- AWMF. (01.12.2013, 15.06.2016). S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. *AWMF-Regelwerke „Leitlinien“*. Retrieved 03.01.2017, from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf
- Bar J, F. B., Wittenberg C, Gelerenter I, Boner G, Hod M. (1997). Prednisone dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 760-763
- Behrens, B. (16.04.2012). Medikamente, die Sexualstörungen verursachen können. Retrieved 04.03.2014, from <http://www.impotenz-selbsthilfe.de/ursachen/medikamente.html#hochdruck>
- Beimler, J., Zeier, M., & Morath, C. (2012). Registration of transplantation patients. *Der Nephrologe*, 7(2), 104-113
- Bergauer, F. (2004). Nierentransplantation und Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 37(5), 435-442
- Breckwoldt, M., & Schneider, H. (2008). Schwangerschaftsveränderungen des mütterlichen Organismus. In M. Breckwoldt, M. Kaufmann & A. Pfeleiderer (Eds.), *Gynäkologie und Geburtshilfe* (Vol. 5, pp. 306-317). Stuttgart: Thieme.
- Budde, K., Fischer, T., Neumayer, H.-H., Vetter, M., & Fahlenkamp, D. (2002). Erkrankungen der Nieren und Harnwege. In K. J. G. Schmailzl & B.-J. Hackelöer (Eds.), *Schwangerschaft und Krankheit Wechselwirkung, Therapie, Prognose ; mit 147 Tabellen* (pp. 175-211). Berlin: Blackwell.
- Burke, D. (2012). Transiente Tachypnoe des Neugeborenen. Retrieved 05.07.2012, from <http://de.healthline.com/health/transiente-tachypnoe-des-neugeborenen>
- Castellano, G., Losappio, V., & Gesualdo, L. (2011). Update on Pregnancy in Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 34(4), 253-260
- Cremer, M. (March 2011). The immature platelet fraction (IPF) in neonates. *Diagnostic Perspectives*, 1, 36-42
- Crombach, G. (2007). Intrauterine growth restriction. *Der Gynäkologe*, 40(11), 891-902
- Dębska-Ślizień, A., Galgowska, J., Chamienia, A., Bullo-Piontecka, B., Król, E., Lichodziejewska-Niemierko, M., . . . Rutkowski, B. (2014). Pregnancy After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Transplant Proc*, 46(8), 2668-2672

- Deshpande, N. A., James, N. T., Kucirka, L. M., Boyarsky, B. J., Garonzik-Wang, J. M., Montgomery, R. A., & Segev, D. L. (2011). Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*, 11(11), 2388-2404
- DeStatis. (2016a). Tabelle 2015: Entbindungen in Krankenhäusern (Anzahl und in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Art der Entbindung. Retrieved 06.11.2016, from https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16_355_231.html
- DeStatis. (2016b). Tabelle: Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2015. Retrieved 06.11.2016, from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterBiologischesAlter.html>
- Di Loreto, P., Martino, F., Chiaramonte, S., Dissegna, D., Ronco, C., Marchesoni, D., . . . Montanaro, D. (2010). Pregnancy After Kidney Transplantation: Two Transplantation Centers—Vicenza—Udine Experience. *Transplant Proc*, 42(4), 1158-1161
- DIMDI. (2013, 24.08.2012). ICD-10-WHO Version 2013. Retrieved 01.12.2017, from <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/zusatz-definitionen.htm>
- Egarter, C. (2001). Der frühe vorzeitige Blasensprung. *Der Gynäkologe*, 8-2001(34), 732-738
- Eurotransplant. (2015). Annual Report 2015 - Eurotransplant International Foundation. In U. S. Peter Branger (Ed.), (pp. 65-84). Den Haag: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek.
- Farr, A., Kiss, H., Holzer, I., Husslein, P., Hagmann, M., & Petricevic, L. (2015). Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94(9), 989-996
- Feldkamp, T., & Linkermann, A. (2013). Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe*, 8(3), 217-225
- Fischer, M. J. (2007). Chronic Kidney Disease and Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(2), 132-145
- Fischer, T. (2009). Hypertension in pregnancy. *Der Gynäkologe*, 42(2), 121-132
- Galdo, T., González, F., Espinoza, M., Quintero, N., Espinoza, O., Herrera, S., . . . Roessler, E. (2005). Impact of Pregnancy on the Function of Transplanted Kidneys. *Transplant Proc*, 37(3), 1577-1579
- Gerth, J., & Wolf, G. (2009). Physiologische Adaptationen während der normalen Schwangerschaft. *Der Nephrologe*, 4(4), 301-305
- Ghafari, A., & Sanadgol, H. (2008). Pregnancy After Renal Transplantation: Ten-Year Single-Center Experience. *Transplant Proc*, 40(1), 251-252
- Ghahramani, N., Behzadi, A., Gholami, S., Salah, H., Rais-Jalali, G. A., Malek-Hosseini, S. A., . . . Jan-Ghorban, P. (1999). Postrenal transplant improvement of sexual function. *Transplant Proc*, 31(8), 3144
- Gondos, A., Dohler, B., Brenner, H., & Opelz, G. (2013). Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*, 95(2), 267-274
- Gott, U., & Wolf, G. (2009). Schwangerschaft bei Nierenersatztherapie und Nierentransplantation. *Der Nephrologe*(4), 326-333
- Groß, U., Hruzik, A., & Hlobil, H. (2009). Toxoplasmosis and pregnancy. *Der Gynäkologe*, 42(10), 793

- Haag, P., Hanhart, N., & Müller, M. (2009). *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen ; 2010/11* (M. Müller Ed. 5. Aufl. ed.). Breisach: Med. Verl.- und Informationsdienste.
- Hallbach, J. (2006). Harnstoff *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg* (Vol. 2, pp. 207). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hartmann, U., & Rüffer-Hesse, C. (2007). Sexuality and pharmacotherapy. Medication-induced disorders of sexual response and pharmacotherapeutic options for the treatment of sexual dysfunctions. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50(1), 19-32
- Helmer, H. (2007). Definition in der Geburtshilfe: Frühgeburt, Totgeburt und Fehlgeburt. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*, 25(1), 8
- Hengst, P. (1999). Schwangerschaft nach Nierentransplantation. *Der Gynäkologe*, 32(6/99), 455-460
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung* Köln: Herold.
- Heyne, N. (2010/11). *Laboruntersuchungen bei Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege*. Paper presented at the Kurs für klinische Chemie und Hämatologie, Universität Tübingen.
- Hickl, E.-J., & Franzki, H. (2002). Indikationen zur Sectio caesarea – Zur Frage der sog. Sectio auf Wunsch. *Der Gynäkologe*, 35(2), 197-202
- Hitzig, W. H., Auricchio, S., & Benninger, J.-L. (1965). Clearance spezifischer Plasmaproteinfraktionen bei Nierenleiden. *Klinische Wochenschrift*, 43(21), 1154-1166
- Homuth, V. (2005). Hypertonie in der Schwangerschaft und Stillzeit. *Notfall & Hausarztmedizin*, 32(04), 167-173
- Howard, R. J., Patton, P. R., Reed, A. I., Hemming, A. W., Van der Werf, W. J., Pfaff, W. W., . . . Scornik, J. C. (2002). The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*, 73(12), 1923-1928
- Huppertz, B., & Schneider, H. (2012). Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. *Der Gynäkologe*, 45(7), 514-519
- Hussey, M. J., & Pombar, X. (1998). Obstetric care for renal allograft recipients or for women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy. *Adv Ren Replace Ther*, 5(1), 3-13
- IQTIG. (2017). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 - Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren (pp. 64, 81, 91-92/101). Berlin: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
- Josephson, M. A., & McKay, D. B. (2007). Considerations in the Medical Management of Pregnancy in Transplant Recipients. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(2), 156-167
- Kagan, K. O., Goelz, R., & Hamprecht, K. (2016). CMV infections during pregnancy. *Der Gynäkologe*, 49(8), 582-591
- KDIGO-Blood-Pressure-Work-Group. (Suppl. 2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney inter.* (Vol. 3, pp. 1-150): Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.
- Klockenbusch, W. (1997). Neugeborenenuntersuchung, Zustandsbestimmung und Beurteilung des Kindes nach der Geburt (U1). *Der Gynäkologe*, 30(1), 45-46

- Knabl, J., Kainer, F., & Gärtner, R. (2012). Endokrine Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 45(2), 103-111
- Königer, A., Mach, P., Kimmig, R., & Schleußner, E. (2016). Chorioamnionitis. *Der Gynäkologe*, 49(8), 563-568
- Koziolok, M. J., Stock, J., Opiela, A., & Müller, G. A. (2015). Pregnancy and the kidneys. *Der Gynäkologe*, 48(2), 108-116
- Krause, M. (2013). Geburtshilfliche Eingriffe. In B. Uhl (Ed.), *OP-Manual der Gynäkologie und Geburtshilfe: Alles für den OP und die Station* (Vol. 2, pp. 368-369). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- Kurschat, C., & Benzing, T. (2017). Pregnancy and kidneys. *Der Nephrologe*, 1-10
- Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T., Stevens, L. A., Zhang, Y., Hendriksen, S., . . . Van Lente, F. (2006). Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, 145(4), 247-254
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., . . . Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604-612
- Ludwig, H. (2007). Virginia Apgar (1909–1974). *Der Gynäkologe*, 40(3), 227-228
- Lutsch, N. (2010). Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen. *intensiv*, 18(01), 19-24
- Madej, A., Pietrzak, B., Mazanowska, N., Songin, T., Kociszewska-Najman, B., Cyganek, A., . . . Wielgos, M. (2016). Hypertension in Pregnant Renal and Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*, 48(5), 1730-1735
- Martius, J. (2002). Urogenitale Infektionen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 35(11), 1121-1132
- McKay, D. B., & Josephson, M. A. (2005). Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5(7), 1592-1599
- Merz, W. M. (2016). Chronic diseases and pregnancy. *Der Gynäkologe*, 49(9), 685-700
- Mohaupt, M. G. (2003). Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 36(11), 980-984
- Murray, J. E., Reid, D. E., Harrison, J. H., & Merrill, J. P. (1963). Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med*, 269, 341-343
- Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortschy, R., & Kurth, B. (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). In R. Koch-Institut (Ed.), *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (Vol. 2, pp. 12 ff., 22 ff., 90 ff.). Berlin: Robert-Koch-Institut.
- Neuhauser H, S. G. (2015). Hoher Blutdruck: Ein Thema für alle. Hrsg. Robert Koch – Institut, Berlin. *GBE kompakt*, 6(4)
- O'Neill, S. M., Agerbo, E., Kenny, L. C., Henriksen, T. B., Kearney, P. M., Greene, R. A., . . . Khashan, A. S. (2014). Cesarean section and rate of subsequent stillbirth, miscarriage, and ectopic pregnancy: a Danish register-based cohort study. *PLoS Med*, 11(7), e1001670
- Oesterle, D. (2015). Nierenstau & Schwangerschaft. 05.11.2015. Retrieved 20.11.2016, from <http://www.netdokter.de/schwangerschaft/nierenstau+schwangerschaft/>
- Oniscu, G. C., Brown, H., & Forsythe, J. L. (2005). Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16(6), 1859-1865

- Orihuela, S., Nin, M., San Roman, S., Noboa, O., Curi, L., Silvarino, R., & Gonzalez-Martinez, F. (2016). Successful Pregnancies in Kidney Transplant Recipients: Experience of the National Kidney Transplant Program From Uruguay. *Transplant Proc*, 48(2), 643-645
- Ott, U., & Wolf, G. (2009). Schwangerschaft bei Nierenersatztherapie und Nierentransplantation. *Der Nephrologe*, 4(4), 326-333
- Petersen, E. E. (1997). Lebensbedrohliche Infektionen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 30(9), 694-701
- Pickrell, M. D., Sawers, R., & Michael, J. (1988). Pregnancy after renal transplantation: severe intrauterine growth retardation during treatment with cyclosporin A. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 296(6625), 825
- Podymow, T., & August, P. (2007). Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*, 14(2), 178-190
- Pschyrembel, W. In m. F. Pschyrembel (Ed.), *Pschyrembel Online*.
- Psenak, O., Studnicka-Benke, A., & Greil, R. (2012). Safety of immunosuppressants. *Z Rheumatol*, 71(5), 420-429
- Renders, L., & Kunzendorf, U. (2007). Immunsuppressive Medikamente in der Therapie nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe*, 2(3), 157-166
- Ritz, E. (2007). The kidney as the cause of hypertension. *Der Nephrologe*, 2(6), 410-414
- Rizzoni, G., Ehrlich, J. H., Broyer, M., Brunner, F. P., Brynager, H., Fassbinder, W., . . . Wing, A. J. (1992). Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 7(4), 279-287
- Rizzoni G., E. J., Broyer M, Brunner FP, Brynager H, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ. (1992). Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 7, 279-287
- Rose, C., Gill, J., Zalunardo, N., Johnston, O., Mehrotra, A., & Gill, J. S. (2016). Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *American Journal of Transplantation*, 16(8), 2360-2367
- Rowemeier, H., Kemmer, F. W., Somville, T., & Grabensee, B. (1993). [Pregnancy after kidney transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 118(18), 649-655
- Sangkomkamhang, U. S., Lumbiganon, P., Prasertcharoensuk, W., & Laopaiboon, M. (2015). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD006178
- Schaefer-Graf, U. M., Goecke, T., & Vetter, K. (2002). Diabetes und Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 35(6), 575-586
- Schaefer-Graf, U. M., & Vetter, K. (2002). Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Der Gynäkologe*, 35(7), 652-660
- Schamberger, B., Sollinger, D., & Lutz, J. (2015). Immunosuppressive therapy after kidney transplantation. *Der Nephrologe*, 10(1), 9-15
- Schleussner, E. (2013). The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*, 110(13), 227-235; quiz 236
- Schwarz, A. (2012). Infection after renal transplantation. *Der Nephrologe*, 7(4), 307-313
- Siekierka-Harreis, M., & Rump, L. C. (2011). Pregnancy and kidney diseases. *Der Internist*, 52(10), 1167
- Sivaraman, P. (2004). Management of pregnancy in transplant recipients. *Transplant Proc*, 36(7), 1999-2000
- Steiner, T., Wunderlich, H., & Ott, U. (2009). Sexuality after kidney transplantation. *Urologe A*, 48(12), 1438-1442

- Stevens, P. E., Levin, A., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 158(11), 825-830
- Stucker, F., & Ackermann, D. (2011). Immunosuppressive drugs - how they work, their side effects and interactions. *Ther Umsch*, 68(12), 679-686
- Türk, T. R., Witzke, O., & Zeier, M. (2010). KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Der Nephrologe*, 5(2), 94-107
- Tutdibi, E., & Gortner, L. (2008). Atemstörungen des Neugeborenen– spielen genetische Faktoren eine Rolle? *magazin forschung*, 1.
- Voigt, M., Fusch, C., Olbertz, D., Hartmann, K., Rochow, N., Renken, C., & Schneider, K. (2006). Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 66(10), 956-970
- Walldorf, J., Dollinger, M. M., & Seufferlein, T. (2011). Pregnancy under immunosuppression. *Der Internist*, 52(10), 1178
- Weichert, A., Weichert, T. M., Bergmann, R. L., Henrich, W., Kalache, K. D., Richter, R., . . . Bergmann, K. E. (2015). Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75(8), 819-826
- Welsch, H. (1997). Müttersterblichkeit während Geburt und Wochenbett bei vaginaler Entbindung und Sectio caesarea. *Der Gynäkologe*, 30(10), 742-756
- Wolff, F. (2004). Vor- und Begleiterkrankungen der Schwangeren. In J. Baltzer, K. Friese, M. Graf & F. Wolff (Eds.), *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Yassae, F., & Moshiri, F. (2007). Pregnancy outcome in kidney transplant patients. *Urol J*, 4(1), 14-17
- Zastrow, S., & Wirth, M. (2012). Diseases of the kidneys and the urinary tract during pregnancy. *Der Gynäkologe*, 45(2), 126-130

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Department für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Diethelm Wallwiener durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Cornelia Bachmann, Oberärztin im Department für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen. Frau Dr. C. Bachmann hat die Daten zur Verfügung gestellt, die Arbeit mitbetreut und das Manuskript korrigiert.

Die Datenrecherche erfolgte von mir in eigenständiger Arbeit, dasselbe gilt für die statistische Auswertung und die Anfertigung aller verwendeten Abbildungen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Datum

Unterschrift

8 Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wallwiener bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung im Department für Frauengesundheit des UKTs durchzuführen.

Ein herzliches Dankeschön an die Herren Prof. Dr. Poets und OA Dr. Goelz für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und an Herrn Prof. Dr. B. Krämer für die Abnahme der Disputationsprüfung.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. C. Bachmann, die meine Arbeit und mich, mit ihrer freundlichen Unterstützung, Ideengebung und konstruktiver Kritik vorangebracht hat. Danke, dass Sie mir, ungeachtet der örtlichen Entfernung, als wertvolle Ansprechpartnerin zur Seite standen. Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Abele, stellvertr. Leiter der Geburtshilfe Tübingen, Frau Dr. Wiechers aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und Frau Dr. F. Bachmann aus der nephrologischen Abteilung der Charité Berlin für die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit und die Durchsicht meines Manuskripts.

An dieser Stelle möchte ich auch den hier untersuchten Patientinnen meinen Dank aussprechen, durch deren Hilfsbereitschaft diese Arbeit überhaupt erst möglich wurde. Danke für Ihr Interesse und Ihre freundliche Mithilfe an diesem Projekt.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, nicht nur für die Selbstverständlichkeit, mit der ihr mir meine Berufsausbildung ermöglicht habt, sondern auch für euer Vertrauen und eure unermüdliche Zuversicht. Dafür danke ich ebenso kräftig meinen lieben Geschwistern Felix und Cécile. Danke euch allen für's Korrekturlesen und eure guten Ideen. Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem Mann Christian, der mich während dieser Promotion in so vielerlei Hinsicht tatkräftig unterstützt hat. Danke dass du mit Kraft, Witz und Optimismus mit mir durch diese Zeit gegangen bist.