

# Gravidität und Nierentransplantation: Zentrumserfahrungen und Ergebnisse einer Metaanalyse

Deborah Maria Christine Clement

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung einer  
Doktorin der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan Thorban
2. apl. Prof. Dr. Silvia Lobmaier

Die Dissertation wurde am 20.06.2022 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>6</b>
3.1	Literaturrecherche.....	6
3.1.1	Suchstrategie .....	6
3.1.2	Datenextraktion .....	8
3.1.3	Referenzwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	9
3.1.4	Statistische Auswertung.....	10
3.1	Die Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ .....	11
3.1.5	Patientenstamm .....	11
3.1.6	Untersuchungsmethoden .....	11
3.1.7	Statistische Auswertung.....	12
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>13</b>
4.1	Charakteristika der Studien .....	13
4.1	Auswertung des Patientenkollektivs .....	15
4.1.1	Das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft .....	32
4.1.1	Zu Grunde liegende Nierenerkrankungen.....	50
4.1.2	Immunsuppression und Medikation .....	50
4.1.3	Geburtsergebnisse.....	51
4.1.3.1	Anomalien .....	51
4.1.4	Komplikationen in der Schwangerschaft.....	52
4.1.5	Transplantatfunktion.....	53
4.2	Fallbeispiele der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ .....	54
4.2.1	Patientencharakteristik.....	54
4.2.2	Medikation.....	56
4.2.2.1	Immunsuppression vor und während der Schwangerschaft.....	56
4.2.2.2	Weitere Medikation .....	57
4.2.3	Entbindungsparameter.....	57

---

4.1.6	Komplikationen in der Schwangerschaft.....	59
4.1.7	Kindliche Charakteristik.....	59
4.1.8	Transplantatfunktion.....	60
4.1.8.1	Nephrologische Komplikationen.....	60
4.1.8.2	Serumkreatinin .....	61
4.1.8.3	Glomeruläre Filtrationsrate.....	61
4.1.8.4	Proteinurie.....	63
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	64
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
5.1	Diskussion der Methodik.....	65
5.1.1	Diskussion der Methodik der systematischen Literaturübersicht .....	65
5.1.2	Diskussion der Methodik der Datenextraktion des Patientenstamms des „Klinikum rechts der Isar“ .....	66
5.2	Diskussion der Ergebnisse der Arbeit.....	66
5.3	Interpretation und Vergleich der Ergebnisse .....	66
5.3.1	Immunsuppression und andere Medikation .....	73
5.3.2	Komplikationen.....	73
5.3.3	Transplantatfunktion.....	76
<b>6</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>86</b>
<b>10</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>87</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	„flow diagram“ als Übersicht über den Prozess der Literaturrecherche .....	7
Abbildung 2	Forest Plot zur Darstellung des Alters bei Konzeption.....	17
Abbildung 3	Forest Plot zur Darstellung des Alters bei Transplantation .....	18
Abbildung 4	Forest Plot zur Darstellung des Intervalls zwischen Transplantation und Konzeption .....	19
Abbildung 5	Forest Plot zu Darstellung der Prävalenz an Lebendgeburten .....	20
Abbildung 6	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Fehlgeburt .....	21
Abbildung 7	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für einen frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch.....	22
Abbildung 8	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie .....	23
Abbildung 9	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Präeklampsie....	24
Abbildung 10	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine neu auftretende Proteinurie.....	25
Abbildung 11	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Anämie .....	25
Abbildung 12	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Schwangerschaftsdiabetes .....	26
Abbildung 13	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Sectio .....	27
Abbildung 14	Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Gestationsalters .....	28
Abbildung 15	Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Geburtsgewichtes .....	29
Abbildung 16	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht .....	30
Abbildung 17	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz an Frühgeburten.....	30
Abbildung 18	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine akute Abstoßung.....	31
Abbildung 19	Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Geburtsgewichtes im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption.....	33

Abbildung 20	Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Gestationsalters im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption.....	34
Abbildung 21	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption.....	35
Abbildung 22	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Frühgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	36
Abbildung 23	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Lebendgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	37
Abbildung 24	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Fehlgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	38
Abbildung 25	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für einen frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	39
Abbildung 26	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Sectio im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	40
Abbildung 27	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Anämie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	41
Abbildung 28	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine akute Abstoßung im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	42
Abbildung 29	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Proteinurie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	43
Abbildung 30	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Schwangerschaftsdiabetes im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	44
Abbildung 31	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Hypertonie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	45

---

Abbildung 32	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Präeklampsie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	46
Abbildung 33	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine UTI im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	47
Abbildung 34	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Anomalien im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	48
Abbildung 35	Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für IUGR im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption .....	49
Abbildung 36	Immunsuppression vor der Schwangerschaft.....	56
Abbildung 37	Immunsuppression während der Schwangerschaft .....	57
Abbildung 38	Relation von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer .....	58
Abbildung 39	Verlauf des SCr.....	61
Abbildung 40	Verlauf der GFR.....	62
Abbildung 41	höchste Proteinurie während und nach der Schwangerschaft.....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die Studien.....	13
Tabelle 2	Übersicht über die demografischen Parameter im Vergleich zu denen der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	16
Tabelle 3	Vergleich der schwangerschafts- und geburtsbezogenen Parameter hinsichtlich der Intervalle zwischen Transplantation und Schwangerschaft von über und unter 5 Jahren, sowie insgesamt.....	32
Tabelle 4	Übersicht über die Patientencharakteristika mit demografischen Parametern, Erkrankungen und Angaben zum Nierentransplantat.....	55
Tabelle 5	Übersicht über die sonstige Medikation .....	57
Tabelle 6	Übersicht über die Entbindungsparameter.....	58
Tabelle 7	Übersicht über die Komplikationen .....	59
Tabelle 8	Übersicht über die Geburtsparameter.....	59
Tabelle 9	Übersicht über die Transplantatfunktion .....	60
Tabelle 10	Übersicht über die wichtigsten Parameter .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
BMI	Body-Mass-Index
BP	Blutdruck
CKD	Chronische Nierenkrankheit
KI	Konfidenzintervall
CNI	Calcineurininhibitor
E. coli	Escherichia coli
EPO	Erythropoetin
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GBR	Vereinigtes Königreich
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n	Größe der Grundgesamtheit
n. a.	Nicht angegeben
NTX	Nierentransplantation
o. B.	Ohne Befund
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
SCr	Serumkreatinin
SSW	Schwangerschaftswochen
TPI	Transplantations-Schwangerschafts Intervall
UTI	Harnwegsinfektion



## 1 Einleitung

Bereits im frühen 20. Jahrhundert befassten sich erstmals europäische Ärzte mit Nierentransplantationen. Anfangs handelte es sich meist um erfolglos verlaufende Auto-, Allo- und Xenotransplantationen. Am 23.12.1954 konnte schließlich die erste Niere in Form einer Nierenlebenspende erfolgreich von Mensch zu Mensch transplantiert werden. Die Operation wurde von dem Arzt Joseph Murray in Boston an monozygoten Zwillingen durchgeführt. Für seine Errungenschaften im Bereich der Nierentransplantation erhielt Murray im Jahr 1990 den Nobelpreis für Medizin. In der BRD wurde 1963 die erste erfolgreiche Nierentransplantation von Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel durchgeführt. (Hatzinger, Stastny, Grützmaker, & Sohn, 2016) Heute stellt diese Operation einen Routineeingriff in über 80 Ländern weltweit dar. Die USA, China, Brasilien und Indien zählen zu den Ländern, in denen die meisten Transplantationen durchgeführt werden. Weltweit ist eine rapid steigende Zahl an Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zu erkennen. Geschuldet ist dies vor allem dem stark zunehmenden Diabetes mellitus Typ 2 und besseren diagnostischen Möglichkeiten. Transplantatempfänger verfügen über eine deutlich höhere Lebensqualität und -erwartung als hämodialyse- und peritonealdialysepflichtige Nierenerkrankte. Auch aus wirtschaftlicher Sicht sind die Operationen gegenüber Dialysen hinsichtlich der Kosteneffizienz deutlich überlegen. (Guillermo Garcia, Harden, Chapman, Nephrology, & Foundations, 2012)

Nierentransplantationen stellen das erfolgversprechendste Verfahren in der Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen im Endstadium dar. Jedoch bestehen aufgrund der mangelnden Spendebereitschaft, insbesondere in Deutschland, lange Wartezeiten für Nierentransplantatempfänger. (Lutz & Witzke, 2018) Durch die Einführung des Transplantationsgesetzes in Deutschland im Jahr 1997, wurde die rechtliche Basis für die Organtransplantation geschaffen. Die Organspende, -vermittlung und -transplantation wurde auf bundesweiter Ebene organisatorisch dreigeteilt. Auch die Anerkennung des Hirntodes als Kriterium für den Tod eines Menschen, wurde hier festgelegt und sorgt seitdem für emotionale Diskussionen.

Wird bei einem Patienten eine (prä-)terminale Niereninsuffizienz festgestellt, erfolgt eine Begutachtung durch einen Nephrologen oder Kollegen eines Transplantationszentrums. Diese bewerten die medizinische Dringlichkeit und schließen Risiken, wie

übertragbare Krankheiten oder maligne Grunderkrankungen, aus. Danach kommt es zur Meldung der Patientendaten an Eurotransplant. Diese Institution organisiert dann die Vermittlung der Spenderorgane. Die Auswahl des Transplantatempfängers erfolgt anhand eines Punktesystems, welches verschiedene Kriterien wie die Dringlichkeit oder Übereinstimmung der humanen Leukozytenantige, bewertet.

Auch die Möglichkeit einer Lebendspende muss für die Patienten in Betracht gezogen werden, da dadurch die Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan deutlich verkürzt werden kann. Diese kann präemptiv vorgenommen werden, das heißt vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit. Die Hauptindikation für eine Nierentransplantation ist die (prä-)terminale Niereninsuffizienz, welche akut oder chronisch verlaufen kann. Absolute Kontraindikationen für den Eingriff sind schwere kardiopulmonale Erkrankungen, chronische Infekte, extrarenale Malignome und eine fehlende Compliance des Patienten. Um eine akute Transplantatabstoßung zu verhindern, erhalten die Patienten immunsupprimierende Medikamente, deren Dosis in der frühpostoperativen Phase relativ höher ist. Die Induktions- und Erhaltungsimmunosuppression enthält ein Basisimmunsuppressivum, meistens Cyclosporin A und Tacrolimus in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva. Innerhalb der Erhaltungsphase wird die Dosierung dieser Medikamente wenn möglich reduziert.

Als Alternative zur Transplantation und zur Überbrückung der Wartezeit sind verschiedene Formen der Dialyse möglich. Diese findet bei einem akuten Verlauf der Niereninsuffizienz temporär und bei einem chronischem Nierenversagen permanent statt. Es besteht die Wahl zwischen der Hämodialyse und der Peritonealdialyse. Letztere hat den Vorteil, dass der Patient die Prozedur selbstständig durchführen kann. (Braun & Ringe, 2006) Dialysepflichtige Nierenerkrankte weisen durch den Verlust der Menstruationsblutung und einen anovulatorischen Zyklus eine verminderte Fruchtbarkeit auf. Ursächlich sind vor allem das Auftreten von Anämien und Hyperprolaktinämien, die Einnahme von Medikamenten, Depressionen und der Verlust des sexuellen Verlangens. Bei dialysepflichtigen Schwangeren kommt es häufig zu Komplikationen, intrauterinen Todesfällen und Frühgeburten. (Piccoli, Conijn, Consiglio, & Nephrology, 2009)

In einer gesunden Patientin erhöht die Niere in der Schwangerschaft auf Grund des erhöhten Blutflusses die glomeruläre Filtration um mehr als 50 %. Außerdem kommt es zu verminderten Kreatinin- und Ureawerten im Blut. Hinzu kommen eine Absenkung

des Plasmaalbuminspiegels und ein Anstieg des Serumcholesterins. Sie produziert vermehrt die Hormone Erythropoetin, aktives Vitamin D und Renin. Eine erkrankte Niere kann diesen Veränderungen der Schwangerschaft nicht gerecht werden. Daher stellt die Erkrankung eines zentralen Stoffwechselorgans in solch einer körperlichen Ausnahmesituation wie der Schwangerschaft eine große Belastung dar. Einige Nierenerkrankungen kommen sogar erst während einer Schwangerschaft zum Vorschein, da die Nierenfunktion besonders beansprucht wird. Etwa eine von 150 Frauen im gebärfähigen Alter (20 - 39 Jahre) leidet unter einer schwerwiegenden chronischen Nierenerkrankung (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Die geforderte Steigerung der glomerulären Filtration ist oft eingeschränkt und auch die Produktion der genannten Hormone ist vermindert. Eine Schwangerschaft ist bei diesen Frauen auf Grund einer reduzierten Fruchtbarkeit und einer höheren Rate an Frühgeburten jedoch auch deutlich seltener. (Williams & Davison, 2008) Dies beruht auf dem Zusammenhang zwischen einer chronischen Niereninsuffizienz und einer multifaktoriell bedingten Gonadenfunktionsstörung, ausgelöst durch die Beeinträchtigung der Hypothalamus- Hypophysen- Gonaden-Achse, Mangelernährung und Hyperprolaktinämie. Es kommt zunächst zu einer Oligomenorrhoe und letztendlich zu einem Ausbleiben der Menstruationsblutung. Durch eine Nierentransplantation kann ein regelmäßiger Zyklus wieder ermöglicht werden, sodass eine Schwangerschaft möglich ist. (Braun & Ringe, 2006)

Die erste erfolgreiche Schwangerschaft nach einer Nierentransplantation fand im Jahr 1958 statt. Schon kurz nach der Transplantation verfügen die Patientinnen über eine gesteigerte Libido und Normalisierung des Zyklus. Unklar bleibt, ob die Fruchtbarkeit wieder vollständig hergestellt werden kann. Da die Datenerhebung bezüglich Schwangerschaften nach Nierentransplantation auf freiwilliger Basis erfolgt und meistens von kleinen Single-Center-Studien stammen, ist das Wissen hinsichtlich der Risiken für Mutter, Fötus und Transplantat limitiert. (Sachdeva & Miller, 2020)

Generell wird eine ausreichende Beratung der transplantierten Patientinnen mit Kinderwunsch empfohlen. Sie müssen über potentielle Komplikationen wie Frühgeburten, Verschlechterung der Transplantatfunktion, Bluthochdruck, Präeklampsien und niedrige Geburtsgewichte aufgeklärt werden. Es wird geraten, dass diese Patientinnen hinsichtlich der Verhütung, dem idealen Zeitpunkt der Schwangerschaft, den individuellen Risiken und der Komorbiditäten beraten werden. Die bisher verfügbaren Daten geben

an, dass die meisten Schwangerschaften in Nierentransplantatempfängerinnen zu gesunden Säuglingen führen. Jedoch bleibt weiterhin unklar, ob die Schwangerschaft die Transplantatfunktion negativ beeinflusst. (Josephson & McKay, 2010)

Hinsichtlich der Schwangerschaftsplanung kann diese unter den im Consensus Report der American Society of Transplantation (2005) festgelegten Bedingungen schon ein Jahr nach Transplantation durchgeführt werden: im vergangenen Jahr darf keine Transplantatabstoßung stattgefunden haben, es muss eine adäquate Transplantatfunktion vorliegen (SCr <1,5 mg/dl), das Vorliegen von potentiell teratogenen Infektionen muss ausgeschlossen sein und die Immunsuppression muss auf einem konstanten Niveau gehalten werden. Außerdem muss das Alter der Patientin, Komorbiditäten und eine Non- Compliance innerhalb des ersten Jahres betrachtet werden. Zu den genannten Komorbiditäten zählen Infektionen, Diabetes mellitus, Hypertonie, kardiovaskuläre- und pulmonale Risiken, eine verminderte Nierenfunktion und eine pathologische Proteinurie, die Transplantatfunktion, die Ätiologie der Grunderkrankung sowie Übergewicht und Erbkrankheiten. (McKay & Josephson, 2005)

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Dissertation untersucht im Rahmen einer Metaanalyse die aktuelle Studienlage zum Thema „Schwangerschaft nach Nierentransplantation“. Zudem soll analysiert werden, inwieweit das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft eine Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburtsergebnisse und die Transplantatfunktion hat. Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit sollen dann mit denen eines Patientenstamms des interdisziplinären Transplantationszentrums des „Klinikum rechts der Isar“ des Zeitraums 2000 bis 2020 verglichen werden. Damit soll überprüft werden, ob die Ergebnisse der Metaanalyse mit denen einer kleineren Patientenkohorte übereinstimmen.

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Mit welchen Ergebnissen hinsichtlich Schwangerschaftsverlauf, Geburtsparameter und Transplantatfunktion ist bei diesen Schwangerschaften, auch im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung, zu rechnen?
2. Welche Rolle spielt das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft hinsichtlich der Ergebnisse dieser?
3. Können die Ergebnisse der Metaanalyse auf die klinischen Fälle des „Klinikum rechts der Isar“ angewendet werden?
4. Welche weiteren Maßnahmen und Untersuchungen sind notwendig, um einen bessere Informationslage und Management hinsichtlich dieser Schwangerschaften zu ermöglichen?

### **3 Methodik**

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde eine Metaanalyse durchgeführt, die sich an den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) orientierte. Die PRISMA-Richtlinien sind ein evidenzbasierter Leitfaden für die transparente Berichterstattung von systematischen Reviews und Metaanalysen und dienen der Qualitätssicherung. Das „PRISMA 2020 Statement“ setzt sich aus einer 27-teiligen Checkliste und einem Flussdiagramm zusammen. Mit diesem Diagramm wird der Vorgang des Informationsflusses der einzelnen Phasen einer systematischen Übersichtsarbeit dargestellt. Außerdem gibt es einen Überblick über die in der Arbeit identifizierten, eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien. (PRISMA, 2020)

#### **3.1 Literaturrecherche**

Im folgenden Abschnitt werden die Suchstrategie, der Ablauf der Datenextraktion sowie das Vorgehen der statistischen Auswertung der Daten für die Metaanalyse dargestellt.

##### **3.1.1 Suchstrategie**

Die Literaturrecherche wurde im Zeitraum vom 01.11.2019 bis zum 31.10.2021 durchgeführt. Berücksichtigt wurden in der Recherche Primärstudien, welche folgende Merkmale aufweisen: (1) retrospektive Single- und Multicenter-Studien zum Thema Gravidität nach Nierentransplantation, (2) Publikationszeitpunkt zwischen Anfang 2011 und dem 31.10.2021 und (3) deutsch- oder englischsprachige Studien. Ausgewählt wurden Publikationen, welche Daten zu demografischen Parametern der Patientinnen, zum Schwangerschaftsverlauf und deren Komplikationen sowie zum Transplantat- und Schwangerschaftsergebnis geben.

Für die Literaturrecherche wurden die Datenbanken Google Scholar, PubMed und EMBASE verwendet. Folgende Suchbegriffe wurden in verschiedenen Kombinationen je nach Datenbank verwendet: pregnancy OR maternal OR fetal AND outcome OR complications AND kidney OR renal transplant.

Die Suche ergab 1729 Treffer. Nach Entfernen der Duplikate wurden außerdem Arbeiten ausgeschlossen, welche sich (1) nur mit Multiorgantransplantationen oder teratogenen Effekten von Medikamenten befassten, (2) Metaanalysen oder systematische Übersichtsarbeiten waren, (3) nicht als „full-text“ verfügbar waren oder (4) deren Studienpopulation nicht aus Industriestaaten stammt (es wurden nur Studien aus OECD-Ländern und Taiwan erfasst). Von den 97 ausgewählten Publikationen konnten 63 nicht berücksichtigt werden, da diese eine (1) Studienpopulation unter zehn hatten, (2) die Studienpopulationen eine Überschneidung von mehr als 75 % aufwiesen oder (3) die Studien zu wenig relevante Informationen enthielten. Schließlich wurden 34 Studien ausgewählt. Der Prozess der Literaturrecherche ist in *Abbildung 1* dargestellt.

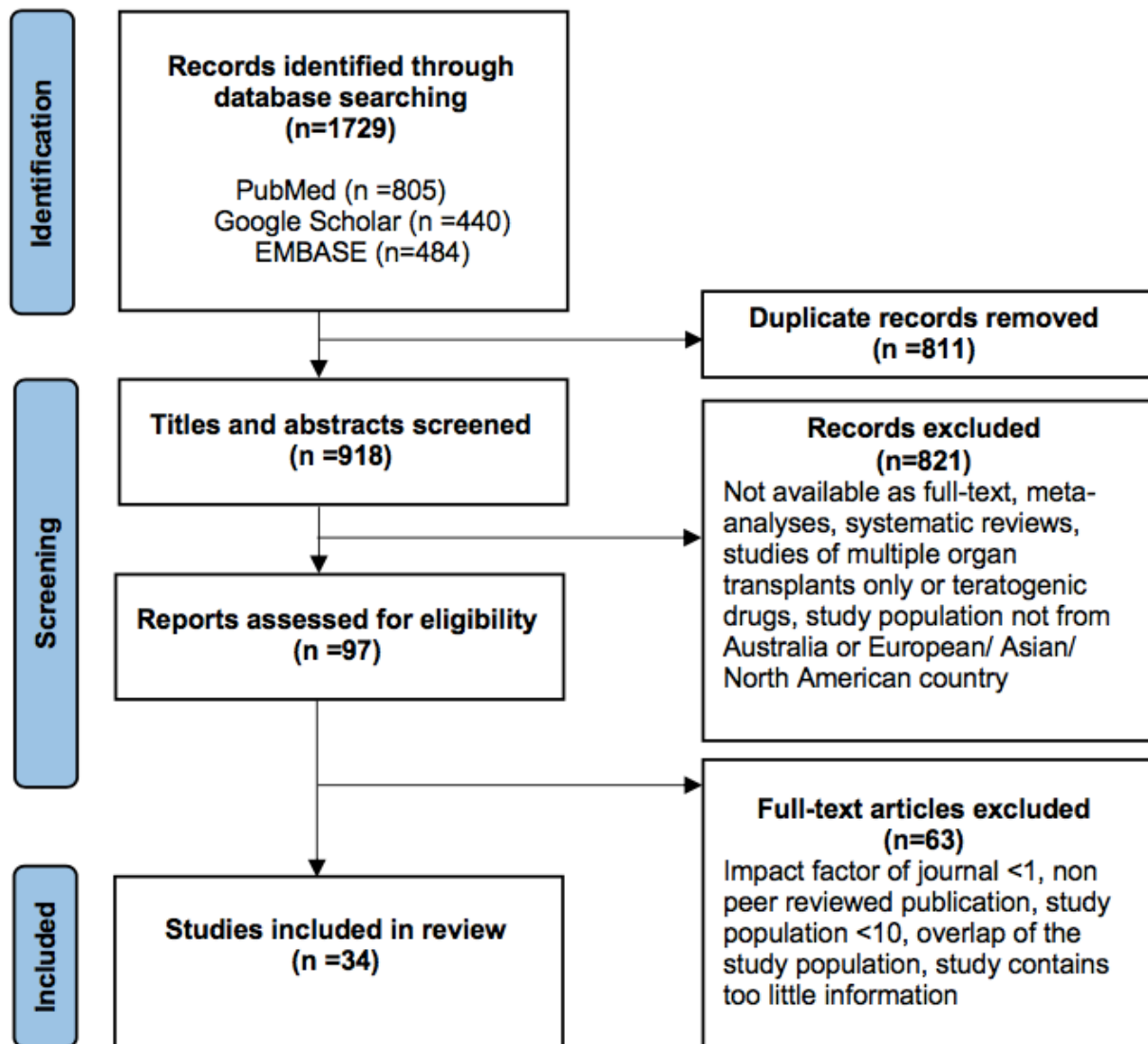


Abbildung 1 „flow diagram“ als Übersicht über den Prozess der Literaturrecherche

### 3.1.2 Datenextraktion

Die ausgewählten Studien wurden hinsichtlich relevanter Daten untersucht und in Microsoft Excel (Version 16.30) gelistet. Dabei wurden die Aspekte: Name des Autors, Nation der Studienpopulation, Titel der Arbeit, Publikationsjahr sowie der Untersuchungszeitraum festgehalten.

Bezüglich der Studienpopulationen wurden die Daten zur Anzahl der Patientinnen und Schwangerschaften und zur Anzahl der Zwillings- oder Drillingsschwangerschaften, zum Alter bei Konzeption und Transplantation, zum Intervall zwischen Transplantation und Konzeption, zur Dauer der Dialyse vor Transplantation und, ob es sich um eine lebend- oder postmortale Spende handelt, erfasst.

Als Schwangerschaftskomplikationen wurden folgende Punkte aufgeführt: eine neu aufgetretene Proteinurie, Hypertonie, Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie, Harnwegsinfekte und Anämien. Es wurde auch erfasst, ob während der Schwangerschaft das HELLP Syndrom eintrat.

Außerdem wurden die häufigsten zu Grunde liegenden Erkrankungen der Mutter erfasst. Dazu zählen Glomerulonephritiden, Pyelonephritiden, Refluxnephropathien, diabetische Nephropathien, polyzystische Nierenerkrankungen nach Potter sowie der systemische Lupus erythematodes. Alle weiteren Erkrankungen wurden auf Grund der geringen Patientenzahl nicht erfasst. Auch eine schon vor der Schwangerschaft existierende Proteinurie, Hypertonie oder Diabetes mellitus wurde wenn angegeben, erfasst.

Bezüglich der Schwangerschaft wurde die Immunsuppressiva-Therapie während der Schwangerschaft ermittelt. Es wurden die verschiedenen Kombinationen der Arzneimittel aufgeführt. Zudem wurde die Gesamtzahl der jeweils eingenommenen Medikamente erfasst. Angegeben wurden die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus, Steroide (Prednisolon), Azathioprin und mTOR-Inhibitoren. Außerdem wurde aufgeführt, ob mycophenolsäurehaltige Medikamente (MMF, MPA) zum Zeitpunkt der Konzeption oder während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Bezüglich der Einnahme von MMF wurde außerdem erfasst, ob den Patientinnen im behandelnden Zentrum von einer Schwangerschaft während der MMF-Einnahme abgeraten wurde.



Die Geburtsergebnisse wurden eingeteilt in Lebendgeburt, Fehlgeburt, frühzeitiger Schwangerschaftsabbruch, intrauteriner Fruchttod, neonataler Todesfall und Eileiterschwangerschaft. Zur Geburt wurden außerdem folgende Parameter festgehalten: Schwangerschaftsalter (in Wochen), Geburtsgewicht (in Gramm), Sectio (ja/nein), Prävalenz der Frühgeburten (<37 Wochen) und Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht. Nach der ICD-10-WHO Version 2013 gilt ein Gewicht von <2500g als niedriges Geburtsgewicht. (DIMDI, 2013)

Hinsichtlich des Nierentransplantats wurde untersucht, ob akute Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft auftraten. Außerdem wurde die durchschnittliche zwei-Jahres Transplantatüberlebensrate erfasst und ob es im gesamten Nacherfassungszeitraum zu einem Transplantatverlust kam. Des Weiteren wurde ermittelt, ob es zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion während der Schwangerschaft oder bis zu zwölf Monate später kam. Diese Verschlechterung der Transplantatfunktion ist in den Studien unterschiedlich definiert, weshalb hier keine einheitliche Erfassung erfolgen konnte. Als Laborparameter für die Nierenfunktion wurde der Serumkreatininwert (in mg/dl) zum letzten Zeitpunkt vor der Schwangerschaft sowie im ersten, zweiten und dritten Trimester und wenn möglich, ein Jahr nach der Schwangerschaft angegeben. In  $\mu\text{mol/l}$  angegebene Werte wurden in mg/dl umgerechnet. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde vor und nach der Schwangerschaft in  $\text{ml/min/1,73m}^2$  angegeben.

Nicht in allen vorliegenden Studien wurden die oben genannten Parameter erfasst. Eine Selektion der Studien, in denen alle genannten Parameter aufgeführt sind, erschien für diese Arbeit nicht sinnvoll, da ansonsten nur eine geringe Anzahl an Studien für die Bearbeitung zur Verfügung stünde. Im Rahmen der Auswertung wird dieser Störfaktor berücksichtigt und entsprechend erwähnt. Die Daten wurden in den verschiedenen Studien teilweise in Median und in Durchschnittswerten angegeben. Auch dieser Unterschied wurde bei der Auswertung berücksichtigt.

### **3.1.3 Referenzwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung**

In *Tabelle 3* sind die Referenzwerte für die deutsche Bevölkerung hinsichtlich Geburtsparameter und Komplikationen dargestellt. Die Daten stammen aus Quellen des Statistischen Bundesamtes, der Deutschen Stiftung Organtransplantation, der Bund-

desregierung, dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, UNICEF, der Techniker Krankenkasse, Statista und der Weltgesundheitsorganisation. Für die prozentuale Berechnung der Geburtsergebnisse wurden die absoluten Fallzahlen von Lebendgeburten, Totgeborenen, terminierten Schwangerschaften und Fehlgeburten verwendet. Diese Werte wurden aus dem Jahr 2017 übernommen, da nur für diesen Jahrgang vollständig erhobene Daten vorliegen.

### **3.1.4 Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden mit der STATA-Software (Version 16.1) analysiert. Das „Metan-Paket“ wurde für die Auswertung kontinuierlicher Daten verwendet und um die Mittelwerte sowie die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) einzelner Studien zu „poolen“. Außerdem wurden mit dem „Metan-Paket“ der Gesamtmittelwert der „gepoolten“ Daten und das dazugehörige 95 %-KI ermittelt. (StataCorp, 2007) (Harris et al., 2008)

Zusätzlich wurde das „Metaprop-Paket“ verwendet, um die Prävalenzrate und die 95 %-KIs der dichotomen Endpunkte zu „poolen“. (Nyaga, Arbyn, & Aerts, 2014)

Das Intervall zwischen Transplantation und Konzeption wurde in drei Kategorien eingeteilt: ein niedriges Intervall (< 5 Jahre), ein großes Intervall (> 5 Jahre) und ein unbekanntes Intervall (keine Daten). Anschließend wurde diese Variable verwendet, um eine Analyse der Untergruppen in allen Endpunkten durchzuführen, die hinsichtlich der verfügbaren Daten als geeignet erachtet wurden, um jede Auswirkung in den Endpunkten durch diese Variable zu erkennen.

In allen Analysen wurde das „Random-Effects-Modell“ verwendet und die Heterogenität mit Q-Statistik und I<sup>2</sup>-Test bewertet. (Abdellatif et al., 2019; JPT & S., 2015) Heterogenität wurde als vernachlässigbar, mäßig, erheblich und beträchtlich angesehen, wenn der I<sup>2</sup>-Wert 0 - 40 %, 30 - 60 %, 50 - 90 % bzw. 75 - 100 % betrug. (Kontopantelis, Springate, & Reeves, 2013) Es wurde ein p-Wert von 0.05 verwendet, um eine statistisch signifikante Heterogenität zu bestimmen.

### **3.1 Die Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“**

Neben den Studien für die Metaanalyse wurde ein Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ auf demografische Angaben und Daten hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufes, Geburtsergebnisse und Transplantatfunktion untersucht. Der Prozess der Datensuche, -extraktion und -auswertung ist im folgenden Abschnitt erläutert.

#### **3.1.5 Patientenstamm**

Der Patientenstamm besteht aus vier Patientinnen mit fünf Schwangerschaften, welche seit dem Jahr 2000 im interdisziplinären Transplantationszentrum im „Klinikum rechts der Isar“ eine Transplantatniere empfangen haben, in der hauseigenen Gynäkologie oder des Klinikums der Universität München (LMU) im Rahmen einer Schwangerschaft betreut wurden und deren Daten zur Verfügung standen. Die Daten zu den demografischen Parametern, Schwangerschaftsverlauf, Säugling und Transplantatfunktion wurden retrospektiv betrachtet. Die Sammlung der Daten erfolgte ab dem Zeitpunkt der Vorstellung der Patientinnen mit einer Nierenerkrankung in der Nephrologischen Klinik im „Klinikum rechts der Isar“. Die Einschlusskriterien zur Datenauswertung waren der Nachweis einer oder mehrerer Schwangerschaften, sowie eine Nierentransplantation mit Persistenz des Transplantates zum Zeitpunkt der Konzeption.

#### **3.1.6 Untersuchungsmethoden**

Retrospektiv wurden demografische und klinische Parameter anhand der Patientenakten untersucht. Die Daten stammten aus der elektronischen Datenbank SAP des „Klinikum rechts der Isar“ und aus Krankenakten des interdisziplinären Transplantationszentrums dieser Klinik. Diese beinhalteten Arztbriefe, Laborergebnisse, bildgebende Befunde, sowie Operations- und Anästhesieberichte. Die Datenerhebung wurde anonymisiert vorgenommen.

Folgenden Daten wurden erfasst:

Patientencharakteristika: Alter bei Nierentransplantation (in Jahren), Alter bei Konzeption (in Jahren), Intervall NTX-Konzeption (in Jahren), Dialyseperiode (in Jahren), Dialyseart, BMI, Grunderkrankung(-en), Art der Transplantation (lebend- oder postmortale Spende mit Verwandtschaftsgrad und Spendergeschlecht) sowie Begleiterkrankungen.

Schwangerschaft und Entbindung: Alter bei Entbindung (in Jahren), Schwangerschaftsalter (in Wochen), Entbindungsmodus, Indikation der Entbindung, Blutdruck (in mmHg), Kreatinin (mg/dl) und GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bei Entbindung, fetale oder maternale Komplikationen (Präeklampsie, Hypertonie, Infektionen, Schwangerschaftsdiabetes), Regime der Immunsuppression vor und während Schwangerschaft und weitere Medikation.

Transplantatfunktion: Nephrologische Komplikationen, Kreatininwerte (mg/dl) vor der Schwangerschaft, während jedes Trimesters und nach der Schwangerschaft, GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) vor, während und nach der Schwangerschaft, höchste Proteinurie während und nach der Schwangerschaft.

Neugeborenes: Geschlecht, Geburtsgewicht (in g), Geburtslänge (in cm), Kopfumfang (in cm), Apgar Score, pH-Wert des arteriellen Nabelschnurbluts und perinatale Diagnosen.

Die Patientinnen willigten bei Aufnahme als auch hinsichtlich der Transplantation im „Klinikum rechts der Isar“ zur Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke ein.

### **3.1.7 Statistische Auswertung**

Die gewonnenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel (Version 16.30) tabellarisch erfasst. Es handelt sich auf Grund der geringen Fallzahl um rein deskriptive Daten. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte in Microsoft Word (Version 16.30).

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die ausgewerteten Studien sowie deren Ergebnisse grafisch und schriftlich dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse des Vergleichs der Intervalle zwischen Transplantation und Schwangerschaft von unter und über fünf Jahren beschrieben. Der zweite Abschnitt stellt die Daten der Schwangerschaften der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ dar.

### 4.1 Charakteristika der Studien

Insgesamt wurden 34 retrospektive Studien ausgewertet. In *Tabelle 1* sind die Angaben zum Erstautor, zum Publikationsjahr, zur Nation, zum Studienzeitraum, zur Patientenzahl und zur Anzahl der Schwangerschaften aufgeführt. In einer der vorliegenden Studien (Kennedy et al.) wurde der Studienzeitraum nicht angegeben.

*Tabelle 1* Übersicht über die Studien

<b>Autor und Publikationsjahr</b>	<b>Nation</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Patienten</b>	<b>Schwangerschaften</b>
Ajaimy et al. (2016) (Ajaimy et al., 2016)	USA	2009-2014	11	11
Akar et al. (2015) (Akar et al., 2015)	Türkei	1987-2011	43	43
Akcay et al. (2021) (Akcay et al., 2021)	Türkei	2001-2017	18	29
Aktürk et al. (2015) (Aktürk et al., 2015)	Türkei	2004-2014	12	16
Arab et al. (2015) (Arab, Oddy, Patenaude, & Abenhaim, 2015)	Kanada	2003-2010	375	375
Bachmann et al. (2019) (Bachmann et al., 2019)	Deutschland	2002-2016	28	32
Blume et al. (2013) (Blume et al., 2013)	Deutschland	1988-2010	34	53
Bramham et al. (2013) (Bramham et al., 2013)	GBR	2007-2009	101	105
Celik et al. (2011) (Celik et al., 2011)	Türkei	1998-2008	24	31
Chakhtoura et al. (2015) (Chakhtoura et al., 2015)	Frankreich	1967-2012	21	21
Correia et al. (2020) (Correia, 2020)	Portugal	1991-2019	43	44
Debska-Slizien et al. (2014) (Dębska-Ślizień et al., 2014)	Polen	1980-2012	17	22
Devresse et al. (2017) (Devresse & Jassogne, 2017)	Niederlande	1994-2010	32	57

<b>Autor und Publikationsjahr</b>	<b>Nation</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Patienten</b>	<b>Schwanger- schaften</b>
Farr et al. (2014) (Farr et al., 2014)	Österreich	1999-2013	10	12
Hebral et al. (2014) (Hebral et al., 2014)	Frankreich	1969-2011	46	61
Hortu et al. (2019) (Hortu et al., 2020)	Türkei	1995-2017	51	52
Kennedy et al. (2012) (Kennedy & Hussein, 2012)	Irland	n. a.	18	29
Lopez et al. (2011) (López et al., 2011)	Spanien	1986-2010	20	24
Madazli et al. (2020) (Madazlı et al., 2020)	Türkei	2010-2018	32	32
Majak et al. (2017) (Majak et al., 2017)	Norwegen	1969-2013	119	175
Mohammadi et al. (2017) (Mohammadi & Borg, 2017)	Australien	1976-2015	35	56
Moritz et al. (2018) (Moritz, 2017)	USA	1967-2017	1101	1993
Perales-Puchalt et al. (2012) (Perales-Puchalt, 2012)	Spanien	1995-2009	23	29
Piccoli et al. (2016) (Piccoli & Cabiddu, 2016)	Italien	1978-2013	194	194
Rocha et al. (2013) (Rocha et al., 2013)	Portugal	1983-2009	24	25
Sarween et al. (2016) (Sarween et al., 2016)	GBR	2001-2015	387	569
Stoumpos et al. (2016) (Stoumpos et al., 2016)	GBR	1973-2013	89	138
Svetitsky et al. (2018) (Svetitsky et al., 2018)	Israel	2001-2017	18	22
Van Buren et al. (2019) (Van Buren et al., 2012)	Niederlande	1971-2010	30	43
Vannevel et al. (2017) (Vannevel et al., 2018)	*	1988-2015	52	52
Wielgos et al. (2012) (Wielgos et al., 2012)	Polen	2005-2010	19	19
Wyld et al. (2013) (Wyld, Clayton, Kennedy, Alexander, & Chadban, 2013)	Australien	1971-2010	447	692
Yi-Ping et al. (2014) (Yi-Ping & Jin-Chung, 2016)	Taiwan	1992-2013	13	15
You et al. (2014) (You et al., 2014)	Korea	1995-2013	29	41

\*Belgien, Schweiz, Österreich, Irland, Australien, n. a. = nicht angegeben

#### 4.1 Auswertung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 5111 Schwangerschaften mit 5232 Föten (inklusive 36 Zwillings-, drei Drillings- und 82 undefinierten multiplen Schwangerschaften) bei 3519 Patientinnen erfasst. Die Patientinnen waren bei Transplantation im Durchschnitt 25,4 Jahre alt (95 % KI, 22.83-27.98) und bei Konzeption 30,8 Jahre alt (95 % KI, 29.87-31.71). Das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft lag durchschnittlich bei fünf Jahren (95 % KI, 4.32-5.66). Die Schwangerschaften endeten in 84 % der Fälle mit Lebendgeburten (95 % KI, 0.80-0.89), in 7 % mit Fehlgeburten (95 % KI, 0.04-0.10) und in 4 % der Fälle wurde die Schwangerschaft frühzeitig abgebrochen (95 % KI, 0.03-0.04). In keinen der Fälle kam es zu einem intrauterinen Fruchttod, einem neonatalen Todesfall oder einer Eileiterschwangerschaft. Eine Lebendspende erhielten 45 % der Patientinnen (95 % KI, 0.43-0.48). Laut Angaben von Eurotransplant aus dem Jahr 2019, ist dieser Wert nahezu doppelt so hoch wie der deutsche Durchschnittswert von 24,4 % (für Männer und Frauen). (Waage, 2019)

Die häufigsten Komplikationen während der Schwangerschaft waren eine Hypertonie mit 15 % (95 % KI, 0.04-0.30), Präeklampsie mit 23 % (95 % KI, 0.20-0.26), Proteinurie mit 18 % (95 % KI, 0.08-0.29) und Schwangerschaftsdiabetes mit 6 % (95 % KI, 0.04-0.08).

62 % (95 % KI, 0.60-0.64) der Säuglinge kamen durch eine Sectio zur Welt. Der Durchschnittswert lag in Deutschland 2017 bei nichttransplantierten Patientinnen bei 30,5 %. (Statistisches Bundesamt, 2018) Das Schwangerschaftsalter lag durchschnittlich bei 35,9 Wochen (95 % KI, 35.22-36.50) und das Geburtsgewicht bei 2504 g (95 % KI, 2349.31-2658.98). Im Vergleich dazu liegt in Deutschland das Schwangerschaftsalter im Mittel bei 38 Wochen und das durchschnittliche Geburtsgewicht bei 3480 g. (Kiserud, Piaggio, Carroli, & Widmer, 2017) In 49 % der Fälle kam es zu einer Frühgeburt (95 % KI, 0.47-0.51), was laut dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen deutlich über dem deutschen Durchschnittswert von 8,4 % liegt. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017) 33 % der Säuglinge hatten ein niedriges Geburtsgewicht (95 % KI, 0.31-0.35). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 2* dargestellt.

*Tabelle 2 Übersicht über die demografischen Parameter im Vergleich zu denen der deutschen Allgemeinbevölkerung*

<b>Demografische Daten (n=Anzahl der Studien)</b>	<b>Durchschnitt/ Häufigkeit (95% KI)</b>	<b>Allgemeinbevölkerung Deutschland</b>
Alter bei Konzeption ( <i>in Jahren</i> ) (28)	30,8 (29.87-31.71)	31,6 (Statistisches Bundesamt, 2020) (2020)
Intervall Transplantation Schwangerschaft ( <i>in Jahren</i> ) (27)	5,0 (4.32-5.66)	n. a.
Alter bei Transplantation ( <i>in Jahren</i> ) (12)	25,4 (22.83-27.98)	n. a.
Lebendspende (14)	45,0% (0.43-0.48)	24,4% (Waage, 2019) (2019)*
<b>Schwangerschaftsergebnisse</b>		<b>Jahr 2017</b>
Lebendgeburt	84,0% (0.80-0.89)	87,3% (Statistisches Bundesamt, 2021)
Fehlgeburt	7,0% (0.04-0.10)	n.a.
Frühzeitiger Schwangerschaftsabbruch	6,0% (0.05-0.06)	11,3% (Statista Research Department, 2021)
<b>Komplikationen</b>		
Hypertonie	15,0% (0.04-0.30)	5%-10% (Seeland et al., 2019) (2018)
Präeklampsie	23,0% (0.20-0.26)	2,3% (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017) (2016)
Schwangerschaftsdiabetes	6,0% (0.04-0.08)	5,4% (Schäfer-Graf, 2018) (2018)
Proteinurie	18,0% (0.08-0.29)	n. a.
<b>Geburtsergebnisse</b>		
Sectio	62,0% (0.60-0.64)	30,5% (Statistisches Bundesamt, 2018) (2017)
Schwangerschaftsalter ( <i>in Wochen</i> )	35,9 (35.22-36.50)	38 (Iwen, 2017) **
Geburtsgewicht ( <i>in Gramm</i> )	2504,15 (2349.31- 2658.98)	3480 (Kiserud et al., 2017)
Frühgeburt	49,0% (0.47-0.51)	8,4% (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017) (2016)
Niedriges Geburtsgewicht ( <i>&lt;2500g</i> )	33,0% (0.06-0.19)	6,6% (Unicef, 2019) (2015)



*\*dieser Wert gilt für Männer und Frauen \*\*normale Schwangerschaftsdauer*

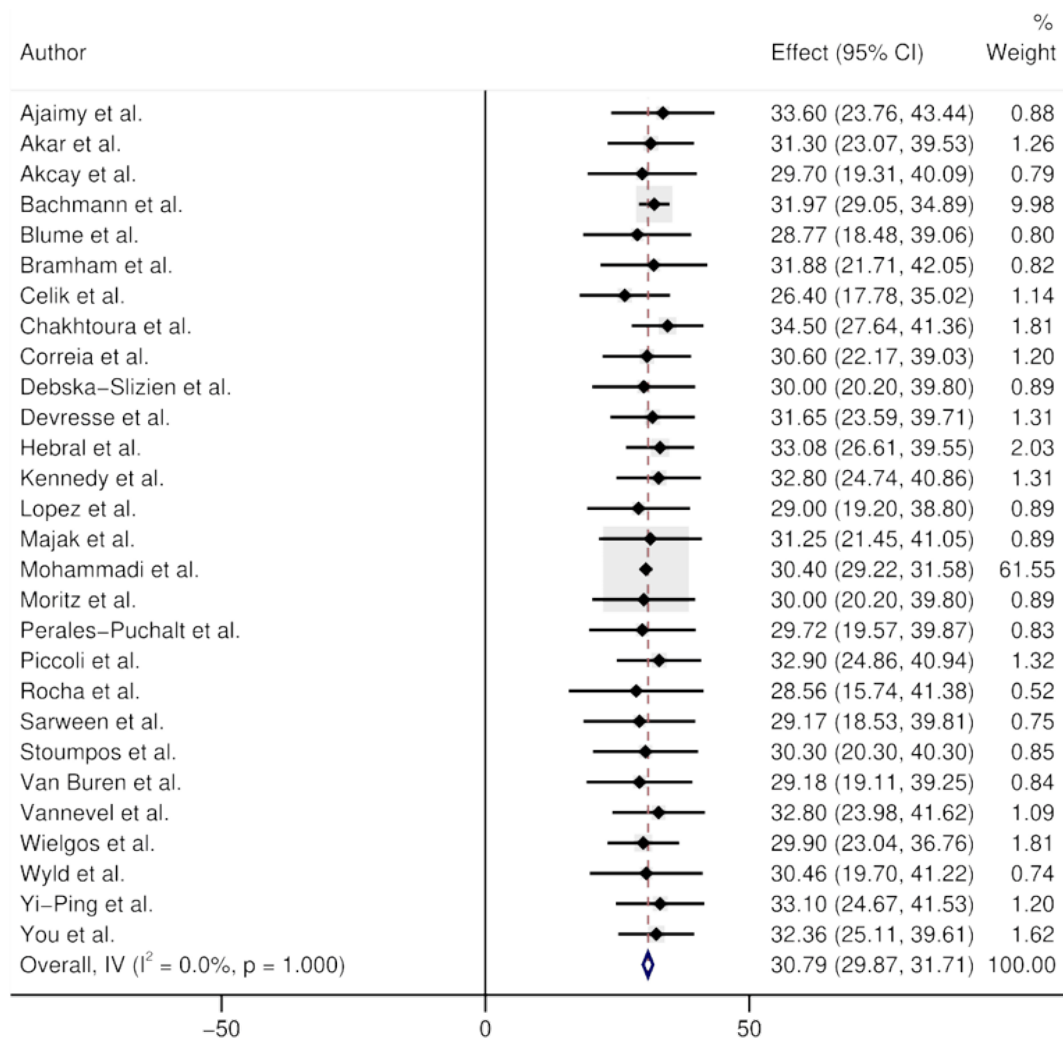


Abbildung 2 Forest Plot zur Darstellung des Alters bei Konzeption

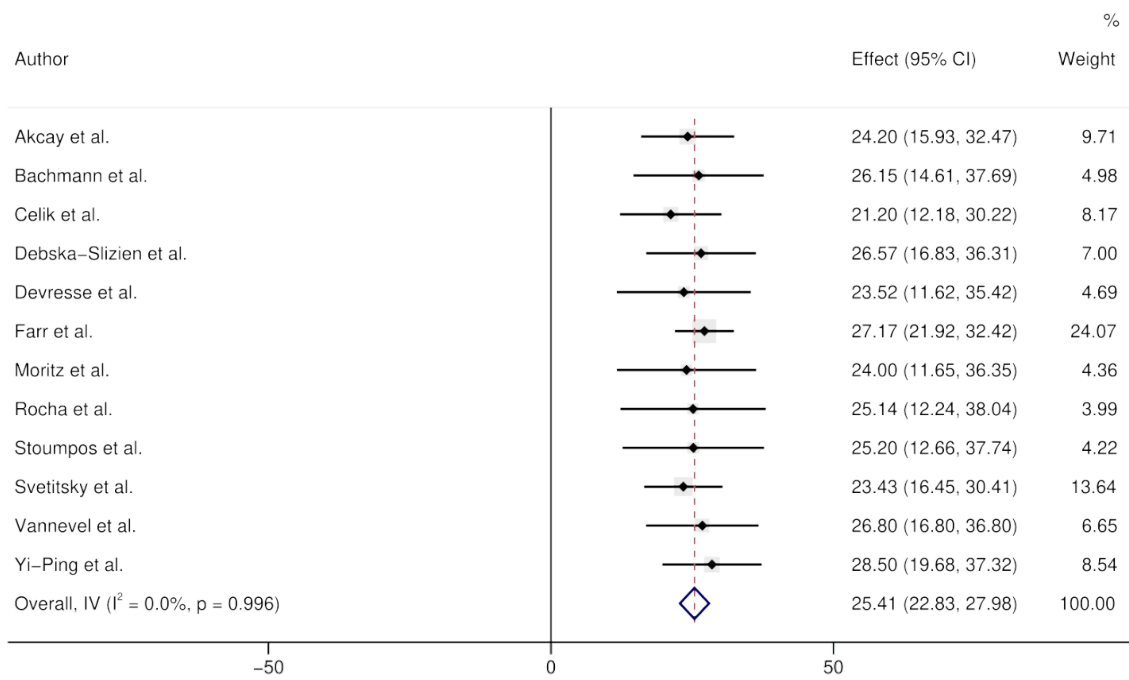


Abbildung 3 Forest Plot zur Darstellung des Alters bei Transplantation

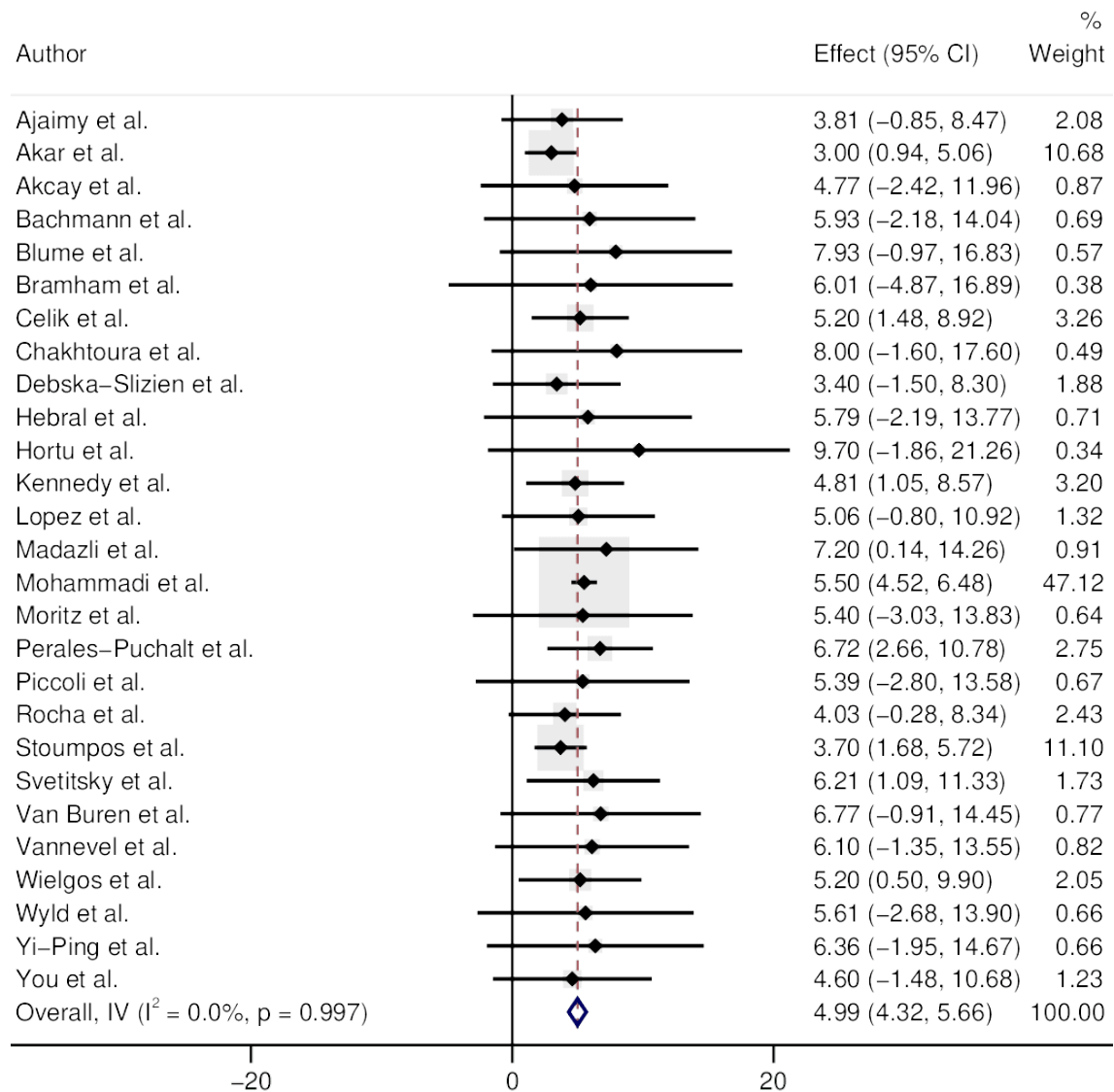


Abbildung 4 Forest Plot zur Darstellung des Intervalls zwischen Transplantation und Konzeption

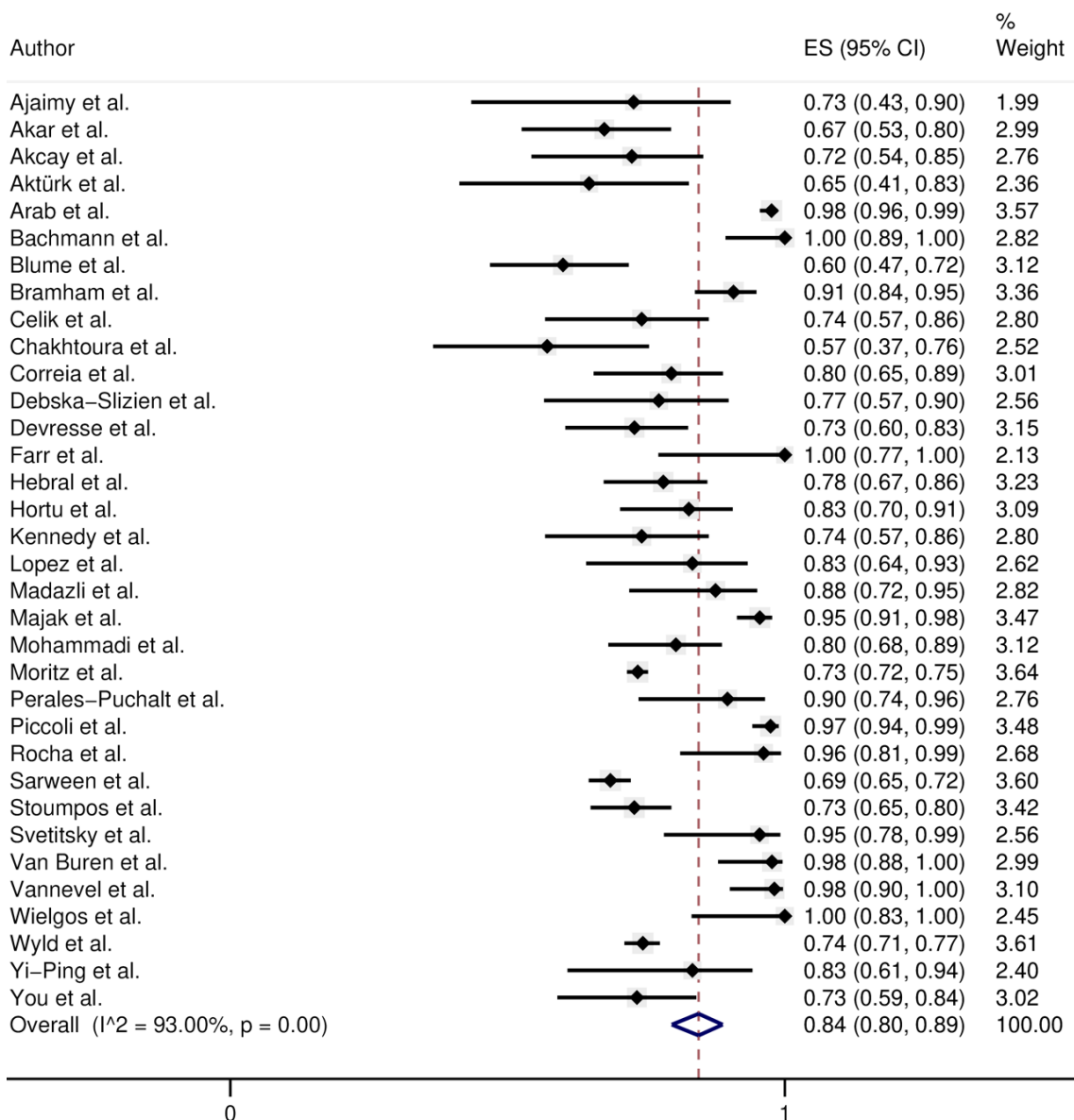


Abbildung 5 Forest Plot zu Darstellung der Prävalenz an Lebendgeburten

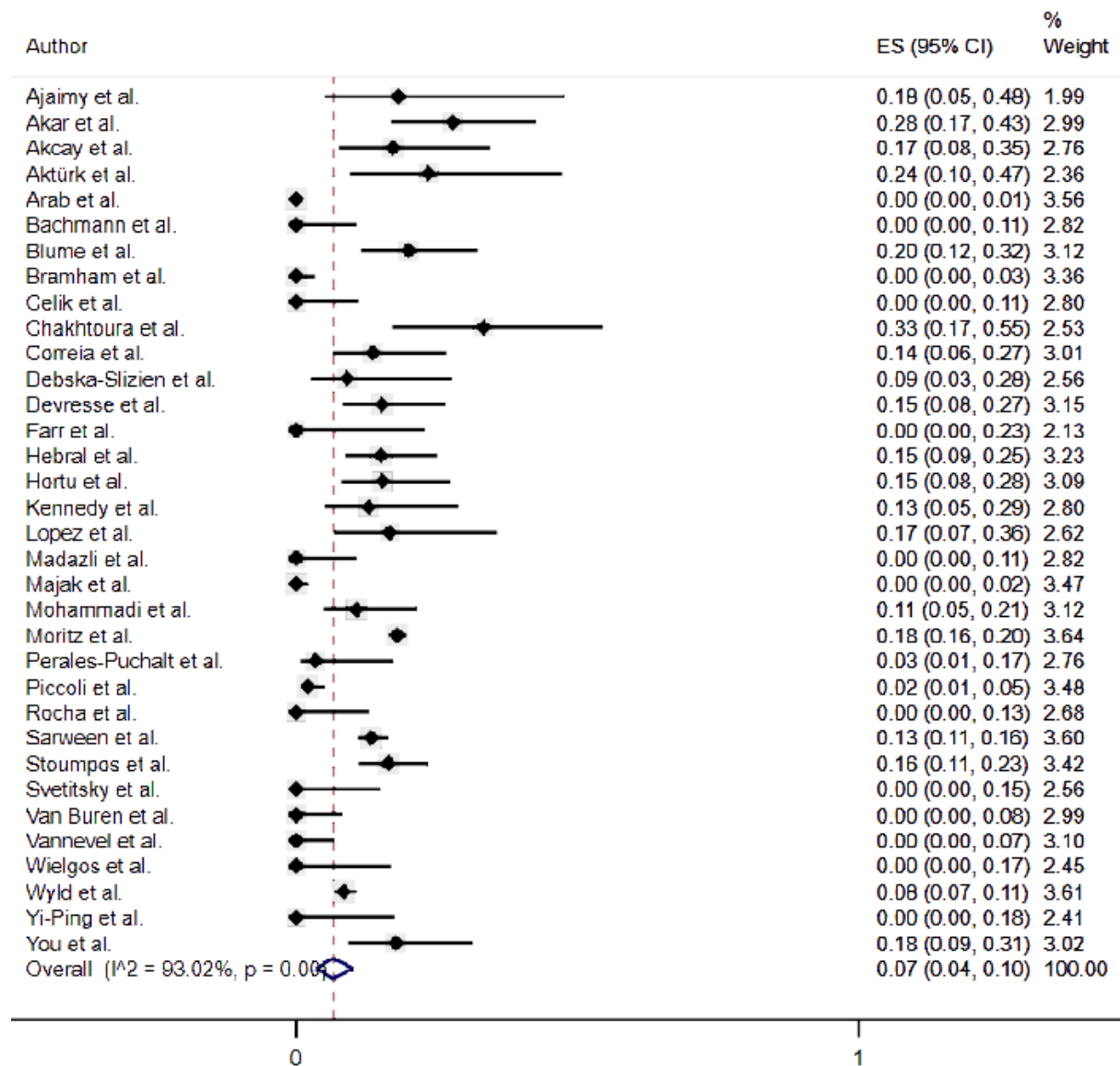


Abbildung 6 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Fehlgeburt

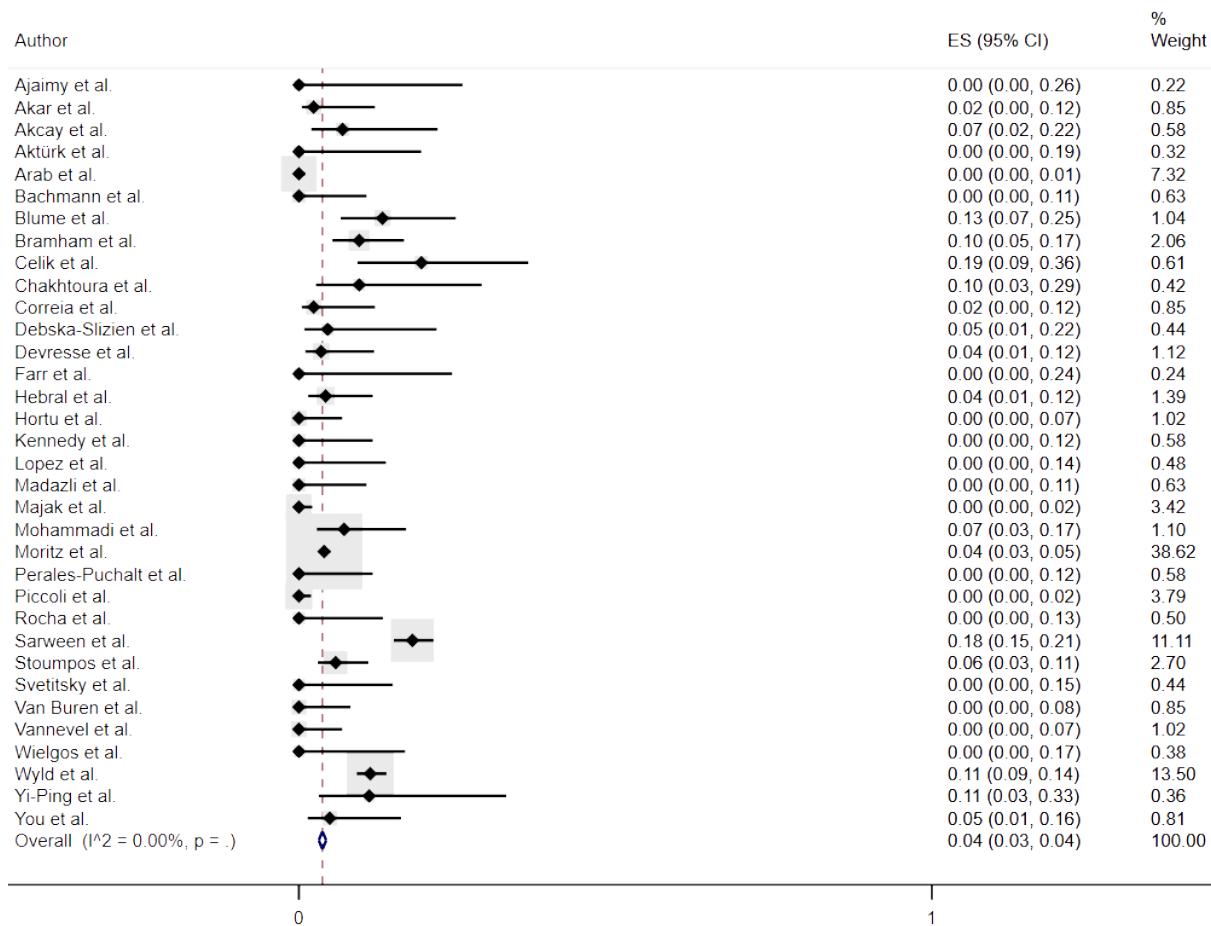


Abbildung 7 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für einen frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch

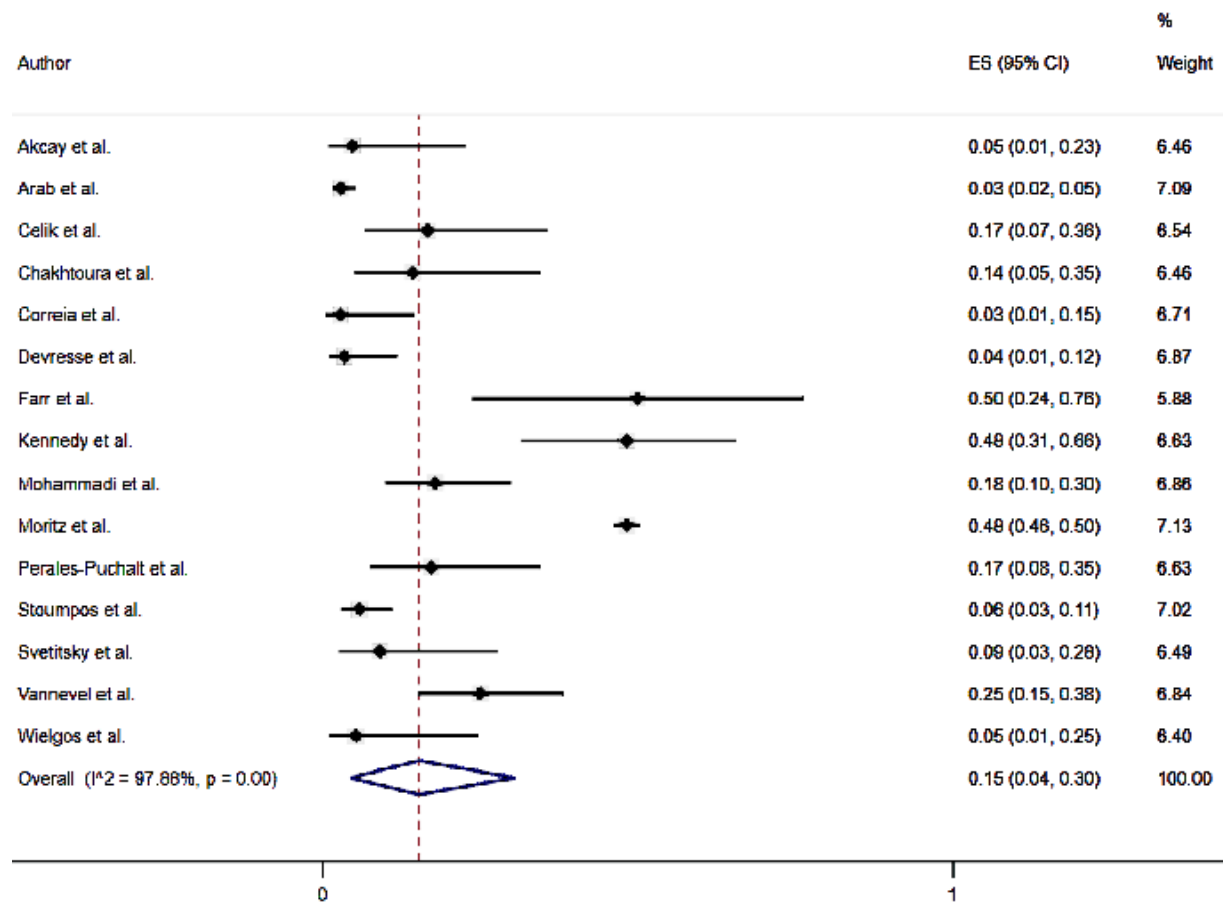


Abbildung 8 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

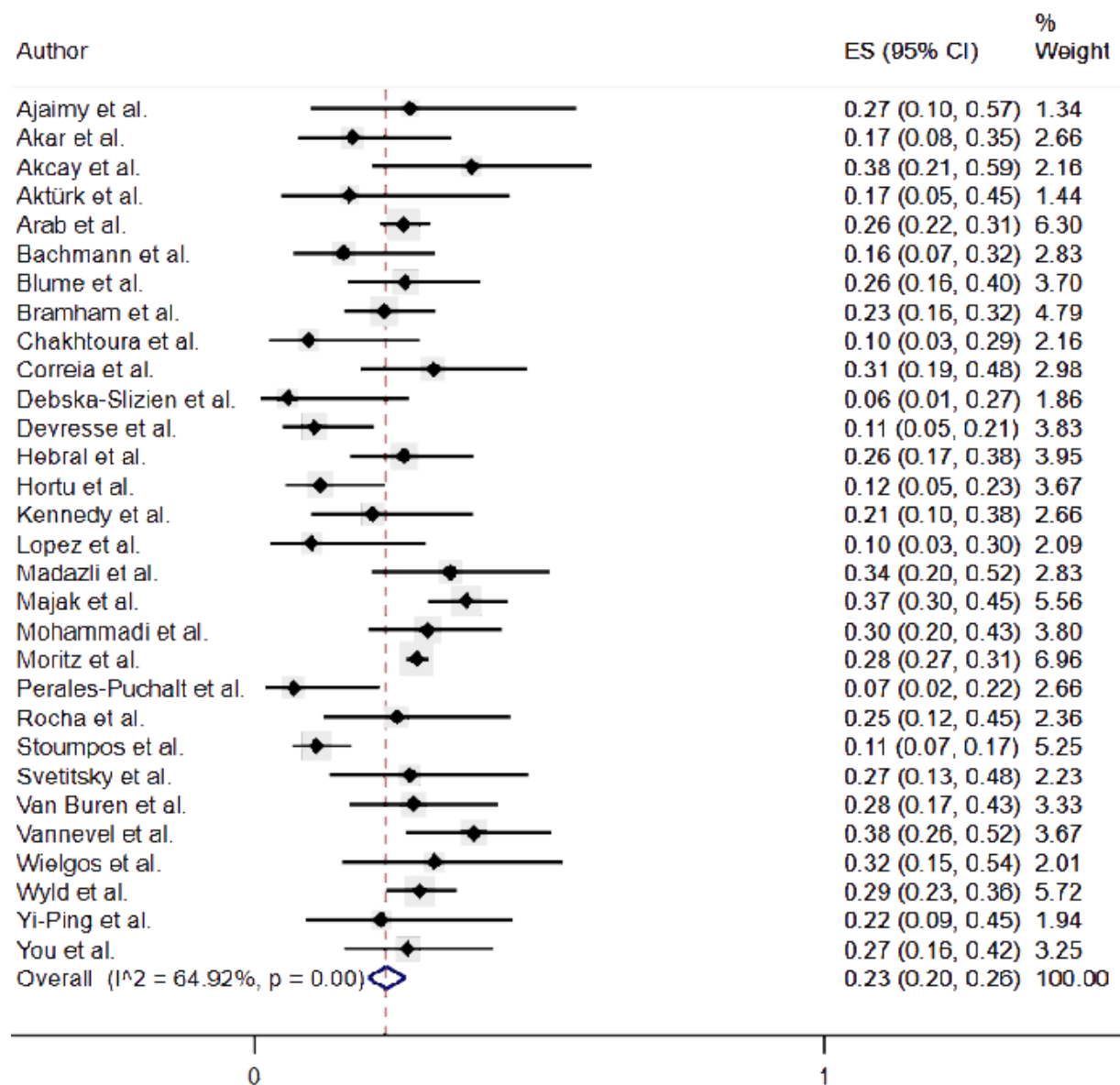


Abbildung 9 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Präeklampsie



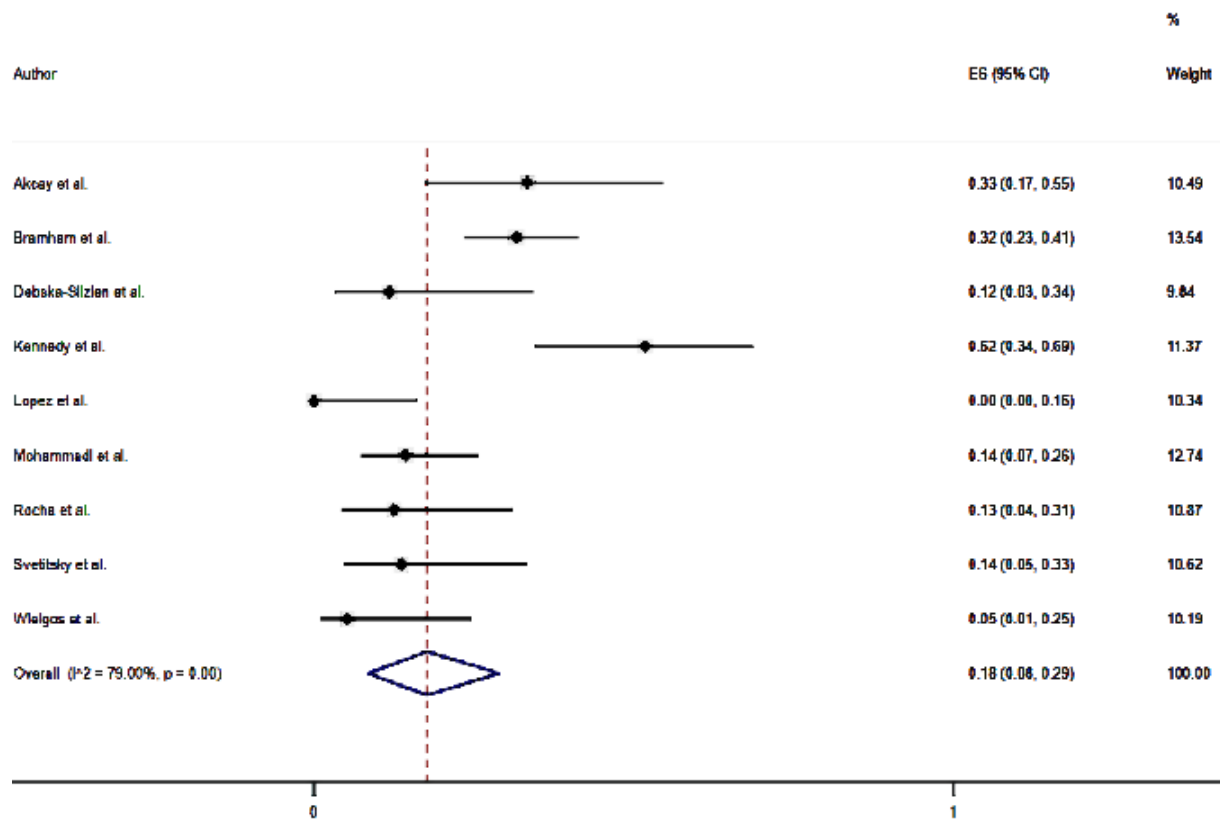


Abbildung 10 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine neu auftretende Proteinurie

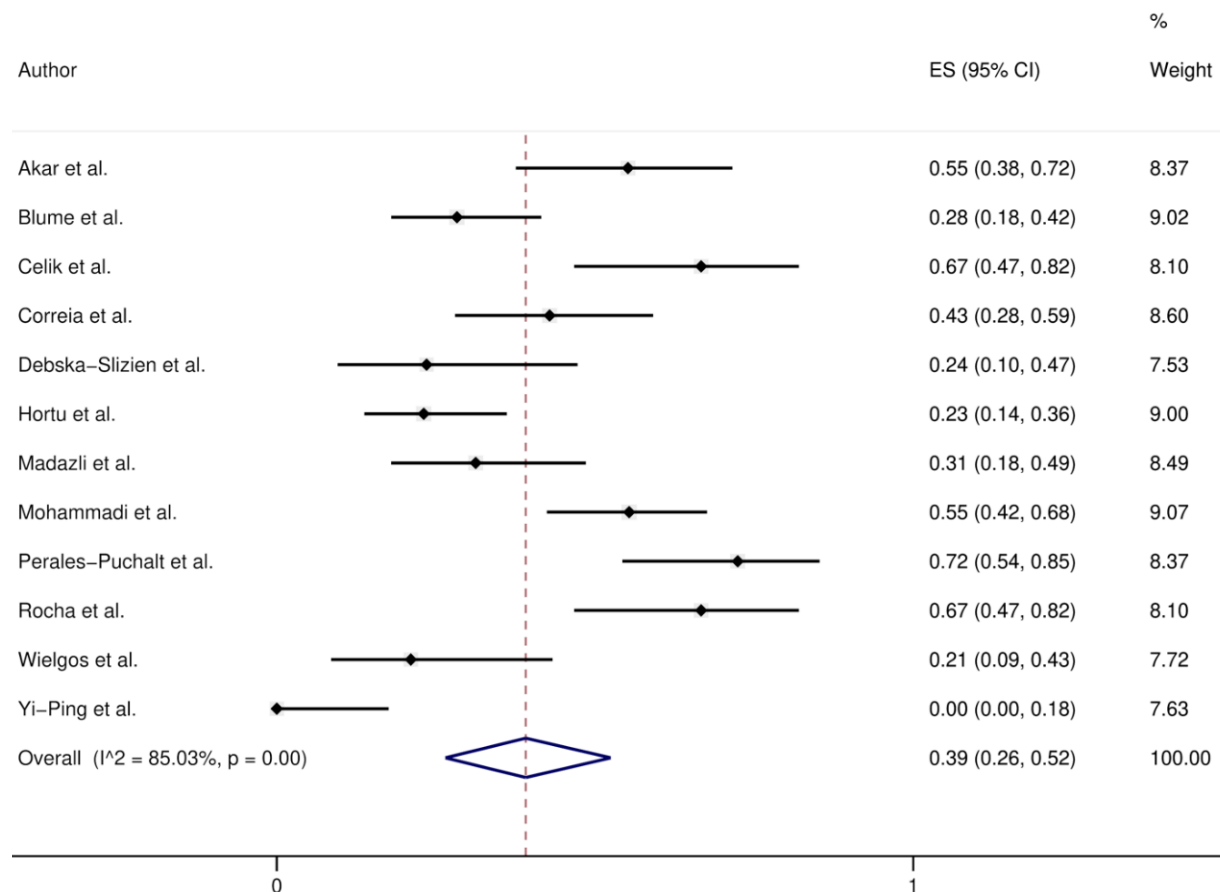


Abbildung 11 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Anämie

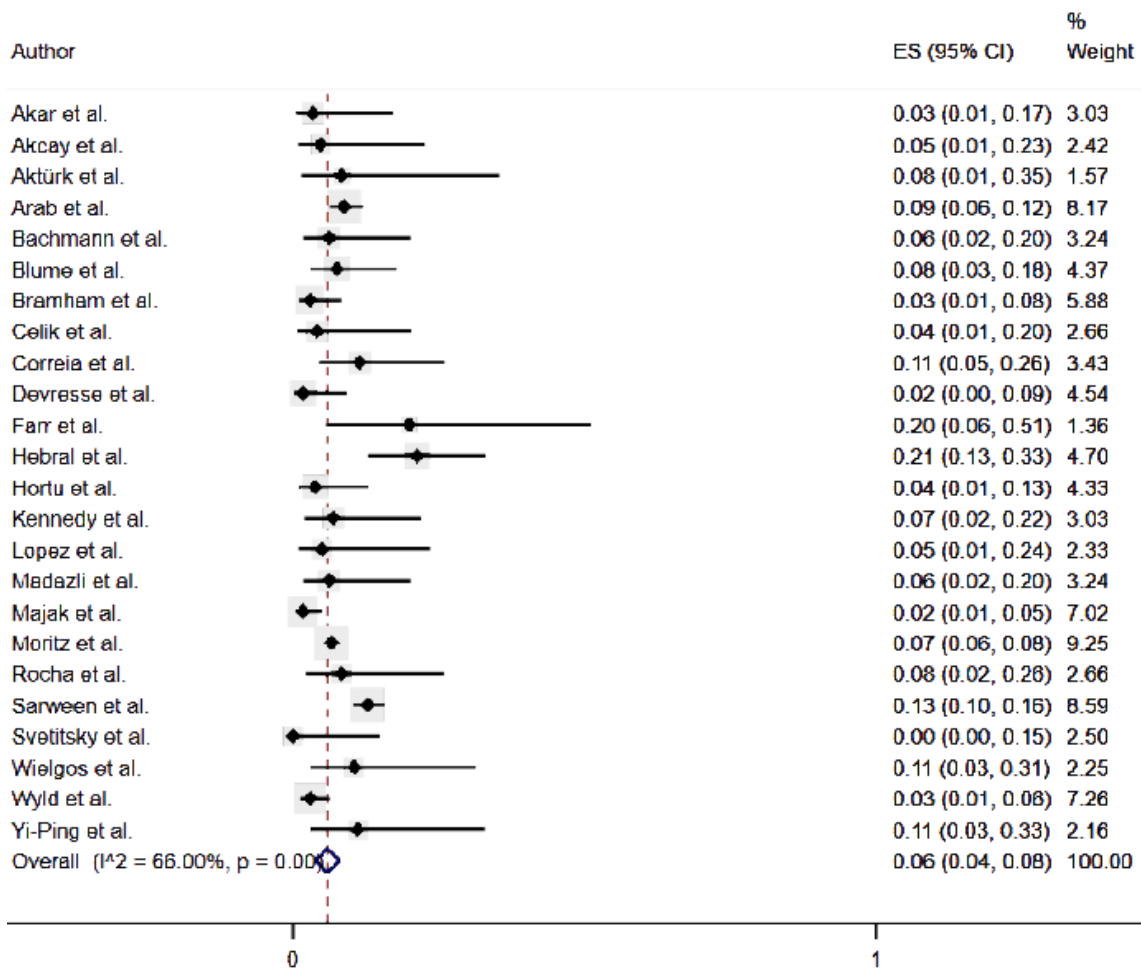


Abbildung 12 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Schwangerschaftsdiabetes

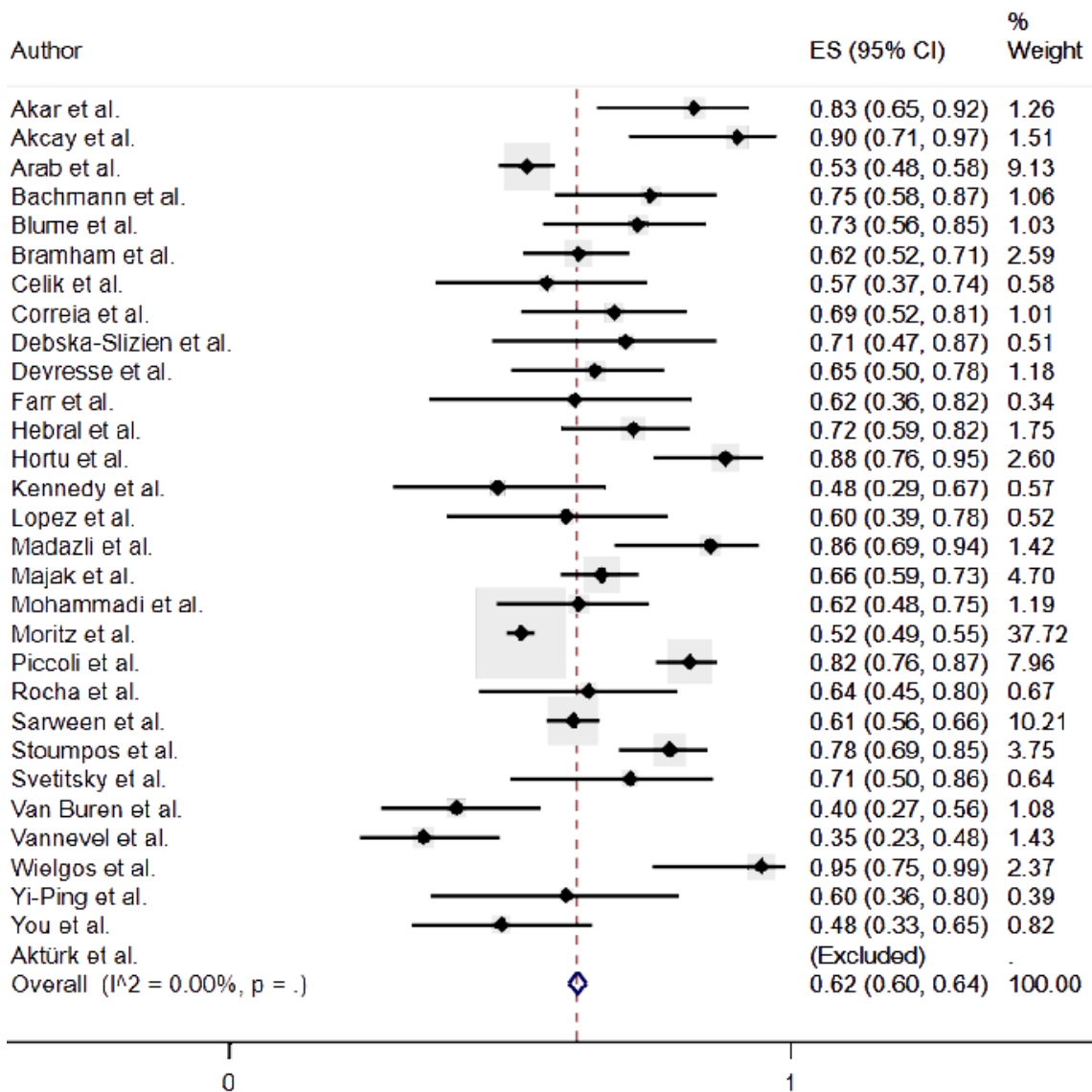


Abbildung 13 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Sectio

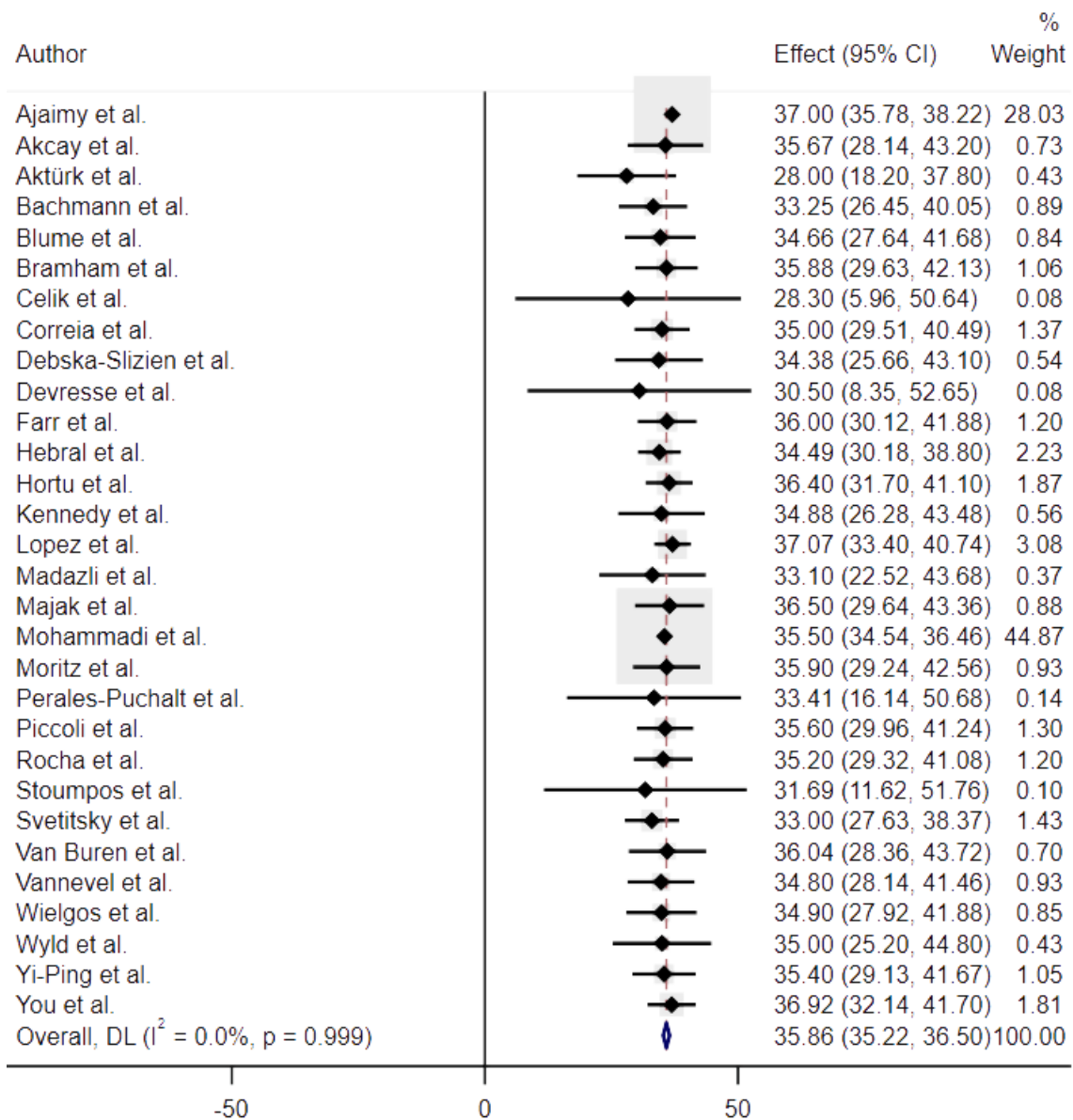
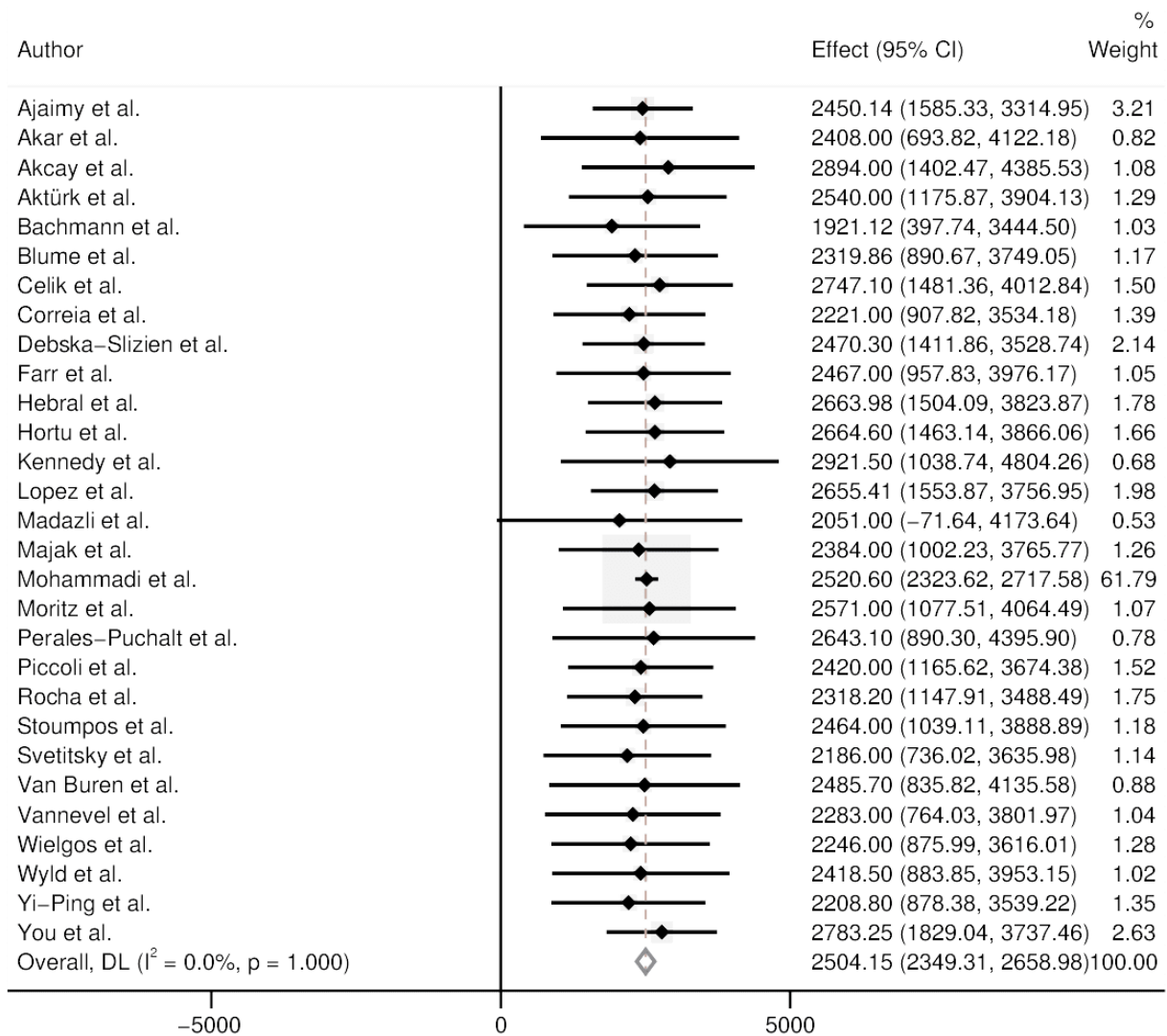


Abbildung 14 Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Schwangerschaftsalters



NOTE: Weights are from random-effects model

Abbildung 15 Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Geburtsgewichtes

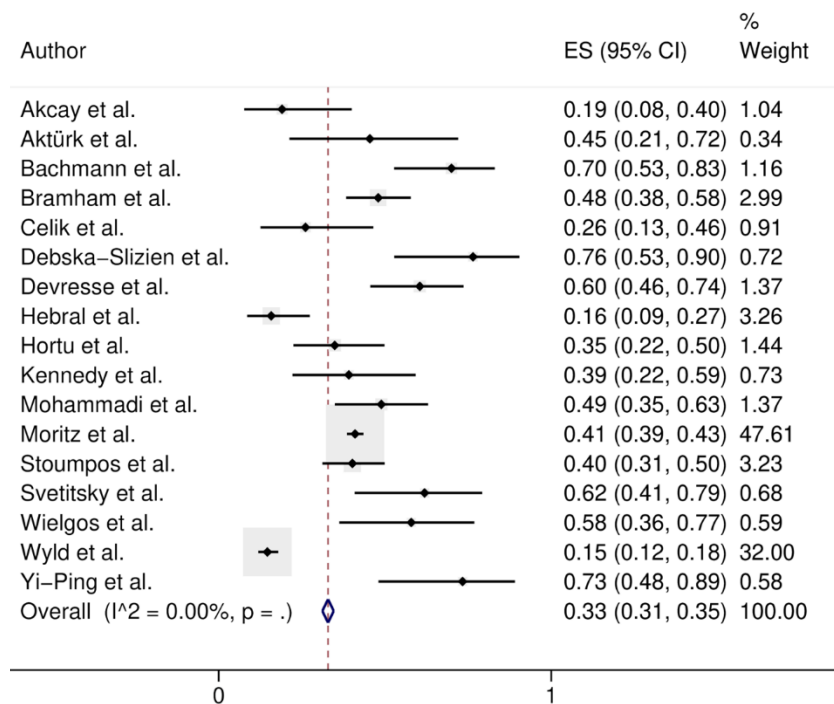


Abbildung 16 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht

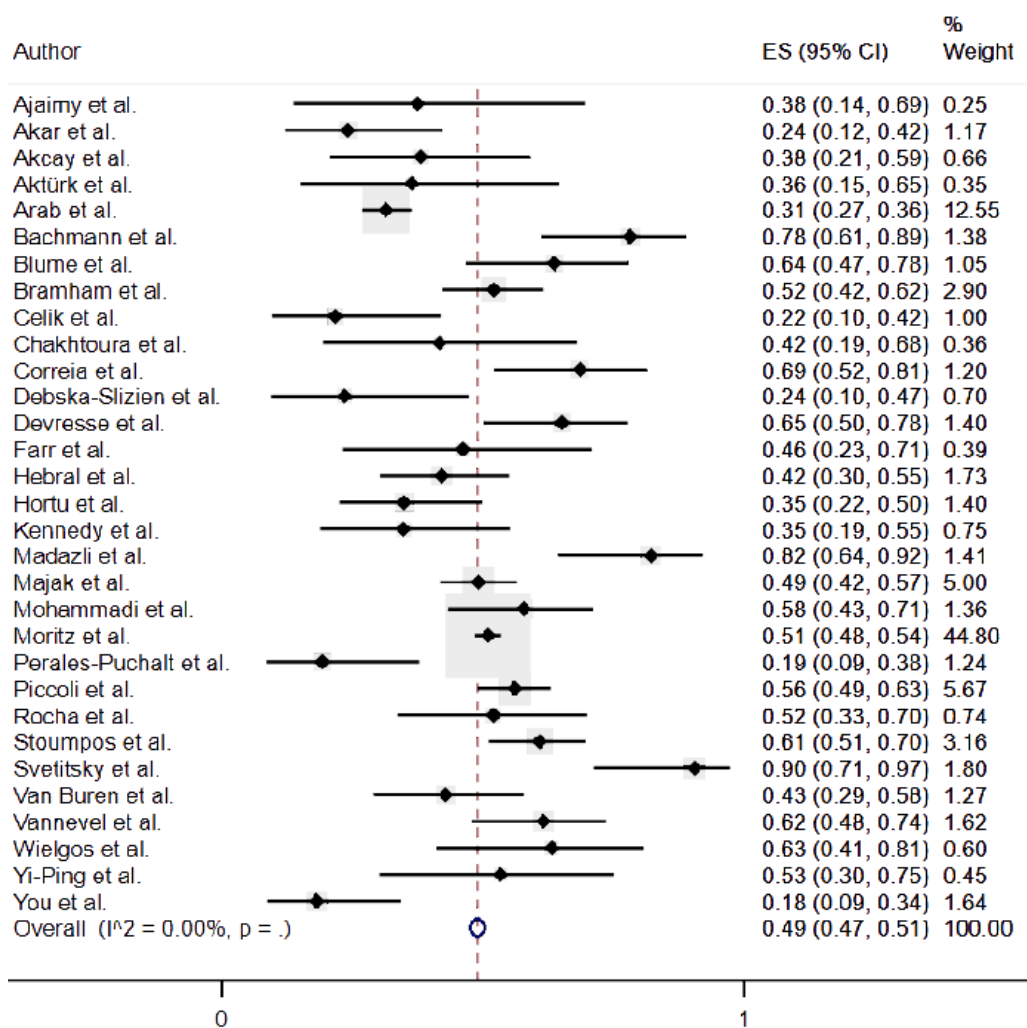


Abbildung 17 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz an Frühgeburten

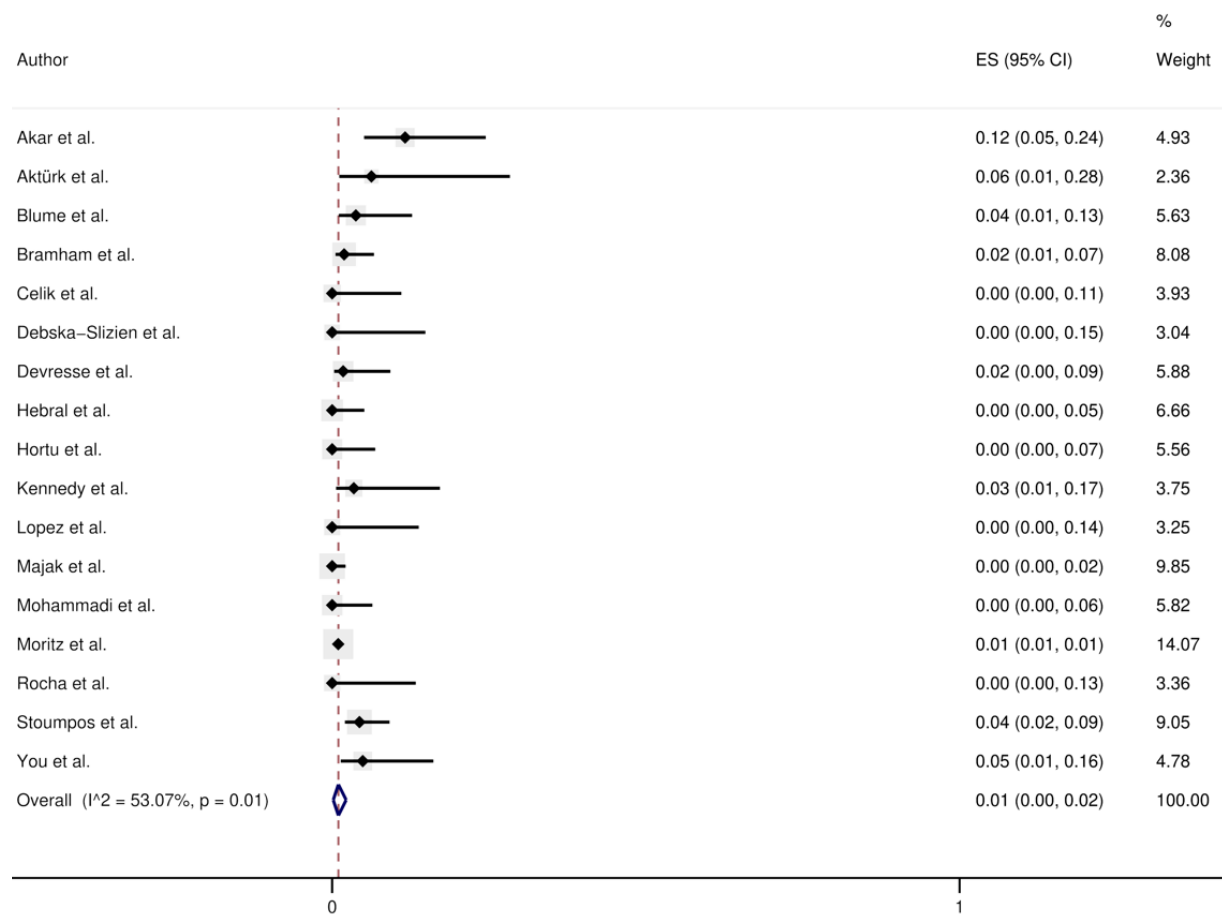


Abbildung 18 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine akute Abstoßung

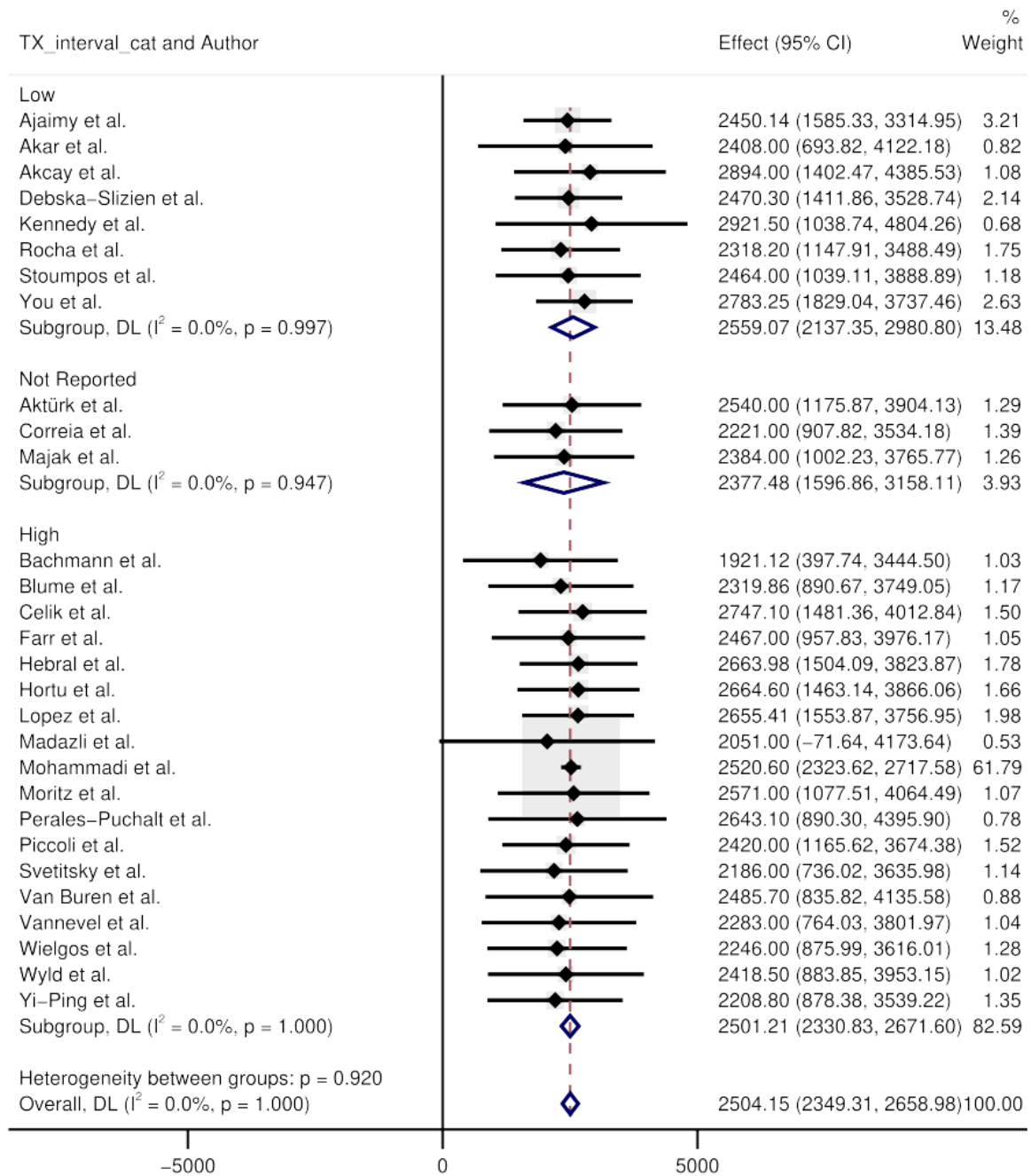
#### 4.1.1 Das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft

Das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft lag im Durchschnitt bei fünf Jahren (95 % CI, 4.32-5.66). Nur eine Studie zeigte mit 1,6 Jahren ein Intervall unter zwei Jahren. (Aktürk et al., 2015) In *Tabelle 3* sind die Studienparameter des Intervalls von unter fünf Jahren und dem Intervall von über fünf Jahren gegenübergestellt.

*Tabelle 3 Vergleich der schwangerschafts- und geburtsbezogenen Parameter hinsichtlich der Intervalle zwischen Transplantation und Schwangerschaft von über und unter 5 Jahren, sowie insgesamt*

<b>Parameter</b>	<b>Intervall &gt; 5 Jahre</b>	<b>Intervall &lt; 5 Jahre</b>	<b>Insgesamt</b>
<b>Geburt</b>			
Geburtsgewicht	2501,21 (2330.83-2671.60)	2559,07 (2137.35-2980.80)	2504,15 (2349.31-2658.98)
Schwangerschaftsalter	35,45 (34.64-36.25)	36,81 (35.68-37.93)	35.91 (35.26-36.56)
Niedriges Geburtsgewicht	0,32 (0.30-0.34)	0,41 (0.34-0.48)	0,33 (0.31-0.35)
Frühgeburt	0,53 (0.51-0.55)	0,40 (0.35-0.46)	0,49 (0.47-0.51)
Lebendgeburten	0,87 (0.82-0.92)	0,76 (0.69-0.82)	0,84 (0.80-0.89)
Fehlgeburt	0,05 (0.02-0.09)	0,14 (0.08-0.21)	0,07 (0.04-0.10)
Frühzeitiger Schwangerschaftsabbruch	0,03 (0.01-0.06)	0,04 (0.03-0.04)	0,04 (0.03-0.04)
Sectio	0,61 (0.59-0.63)	0,75 (0.70-0.80)	0,62 (0.60-0.64)
<b>Komplikationen</b>			
Anämie	0,35 (0.19-0.53)	0,49 (0.26-0.72)	0,39 (0.26-0.52)
Akute Abstoßung	0,00 (0.00-0.01)	0,04 (0.01-0.07)	0,01 (0.00-0.02)
Proteinurie	0,12 (0.03-0.26)	0,27 (0.10-0.48)	0,18 (0.08-0.29)
Schwangerschaftsdiabetes	0,06 (0.03-0.08)	0,06 (0.02-0.12)	0,06 (0.04-0.08)
Hypertonie	0,21 (0.09-0.36)	0,16 (0.00-0.46)	0,15 (0.04-0.30)
Präeklampsie	0,24 (0.21-0.28)	0,20 (0.12-0.28)	0,23 (0.20-0.26)
UTI	0,15 (0.10-0.22)	0,17 (0.13-0.21)	0,09 (0.07-0.11)
Anomalien	0,03 (0.01-0.05)	0,02 (0.00-0.04)	0,02 (0.01-0.03)
IUGR	0,15 (0.11-0.19)	0,17 (0.08-0.28)	0,15 (0.11-0.19)
HELLP-Syndrom	0,05 (0.00-0.12)	0,09 (0.02-0.38)	0,05 (0.00-0.12)





NOTE: Weights and between-subgroup heterogeneity test are from random-effects model

Abbildung 19 Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Geburtsgewichtes im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

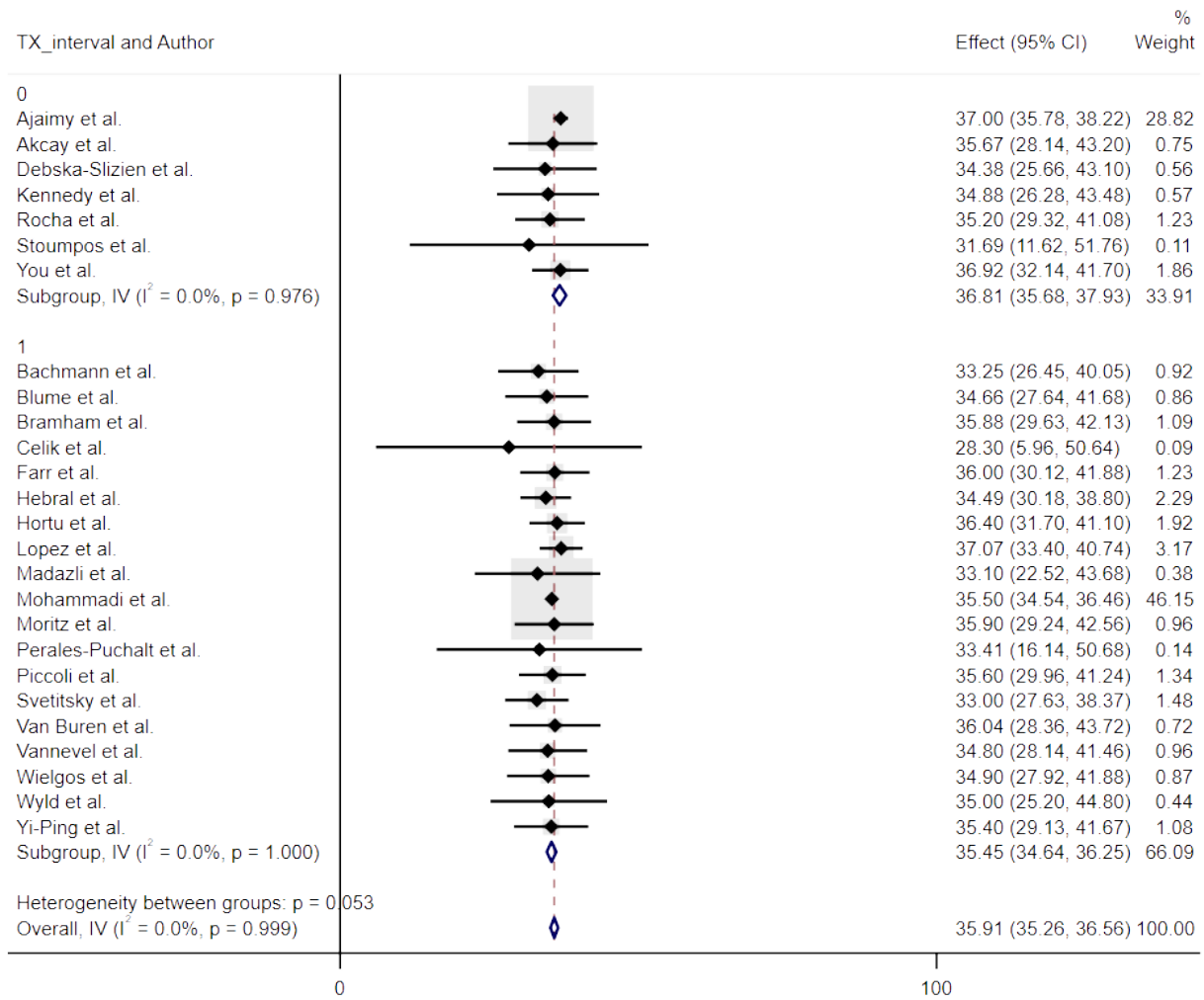


Abbildung 20 Forest Plot zur Darstellung des durchschnittlichen Schwangerschaftsalters im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

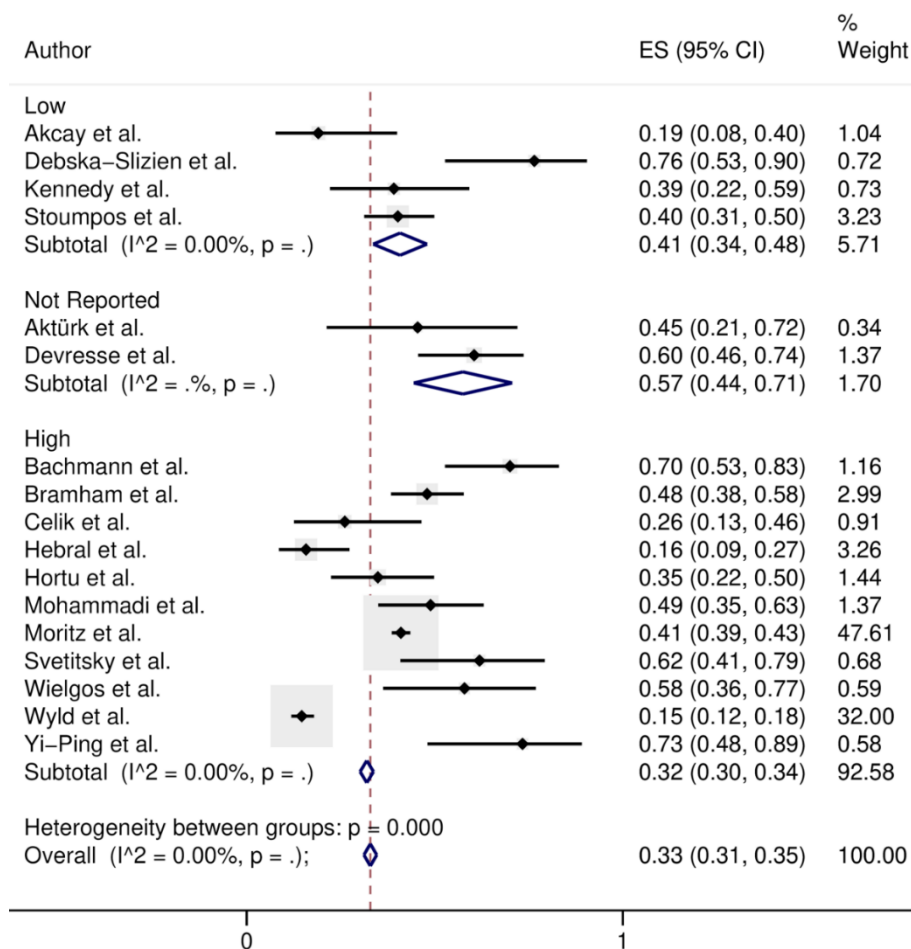


Abbildung 21 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

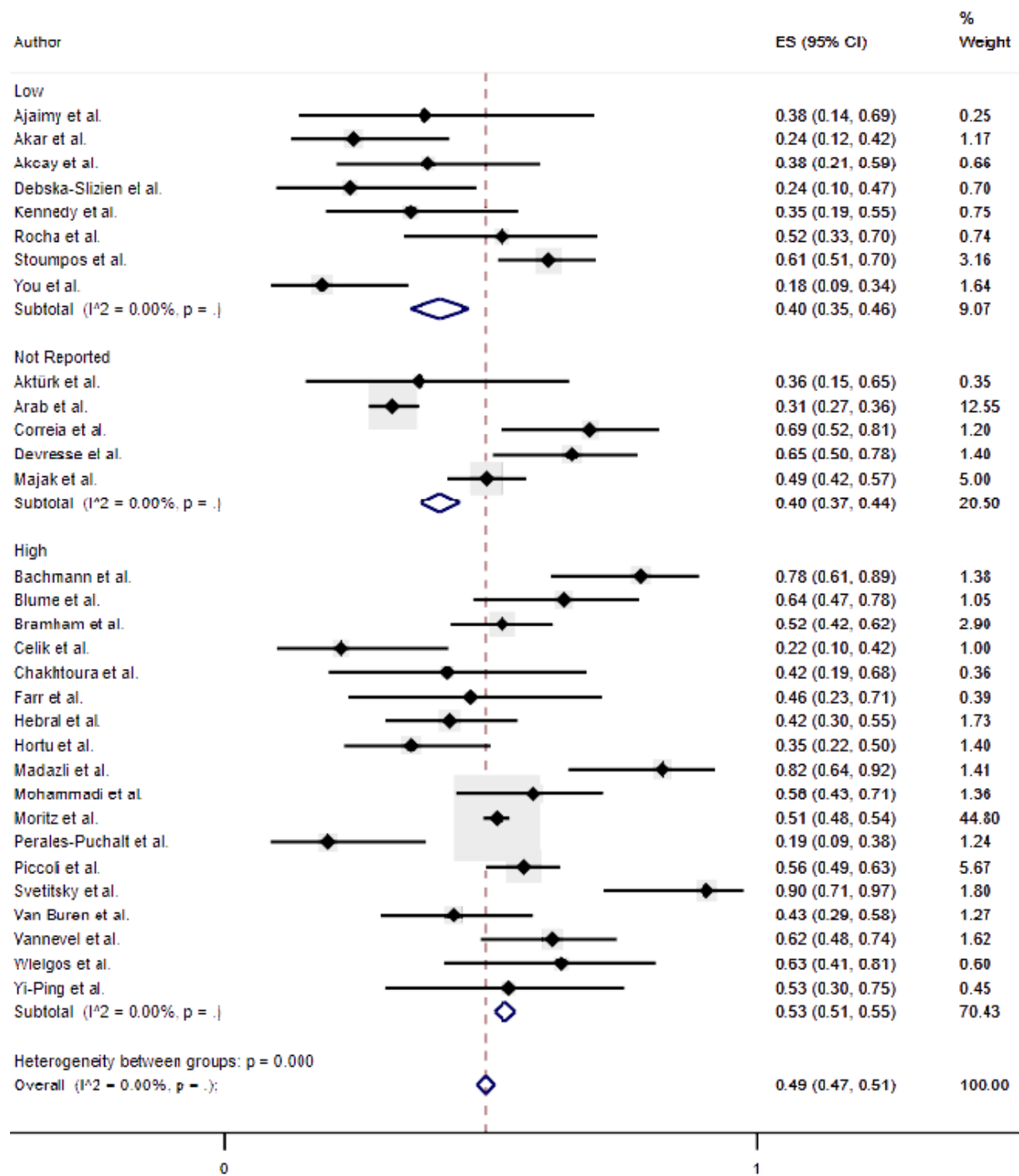


Abbildung 22 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Frühgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

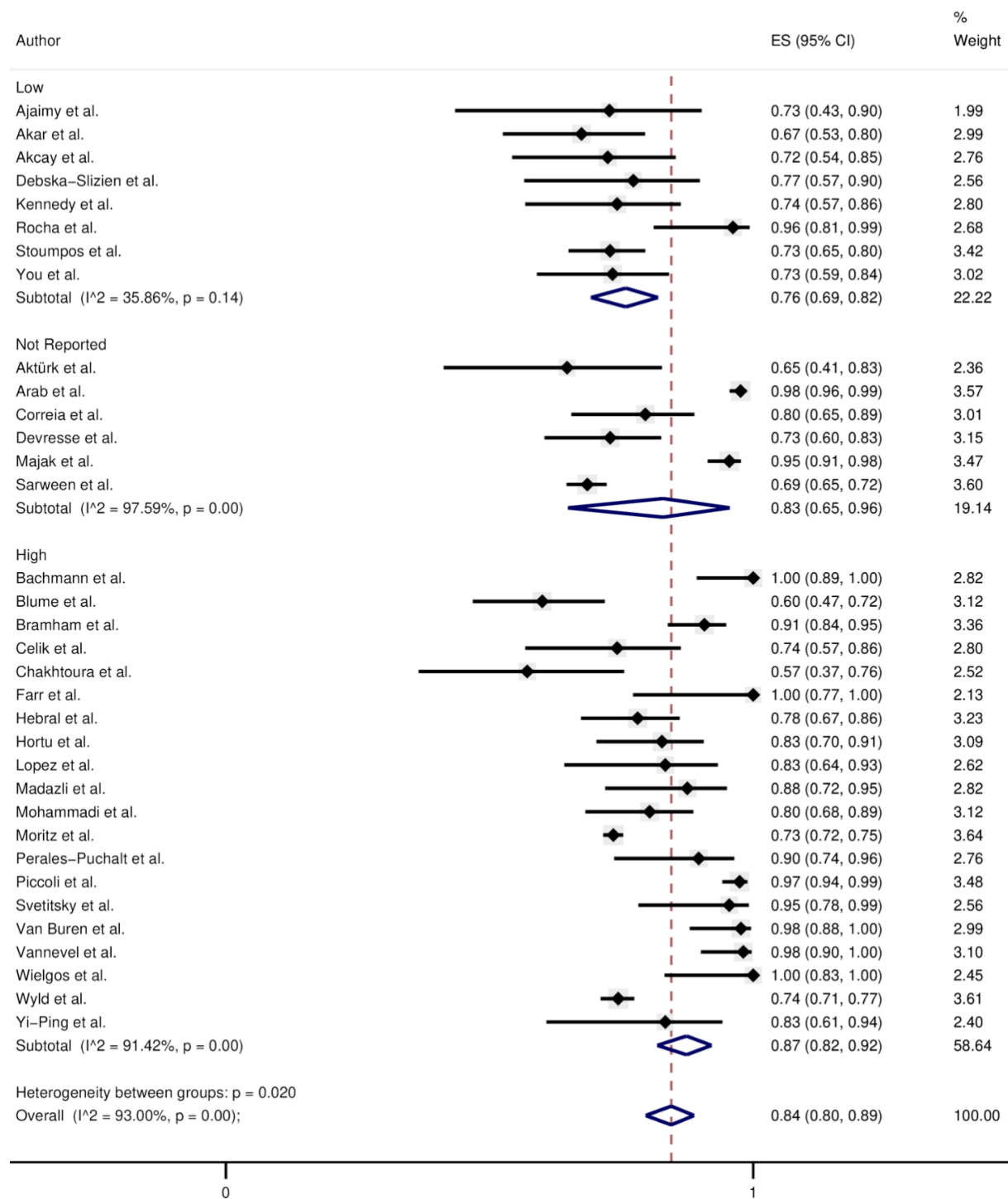


Abbildung 23 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Lebendgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

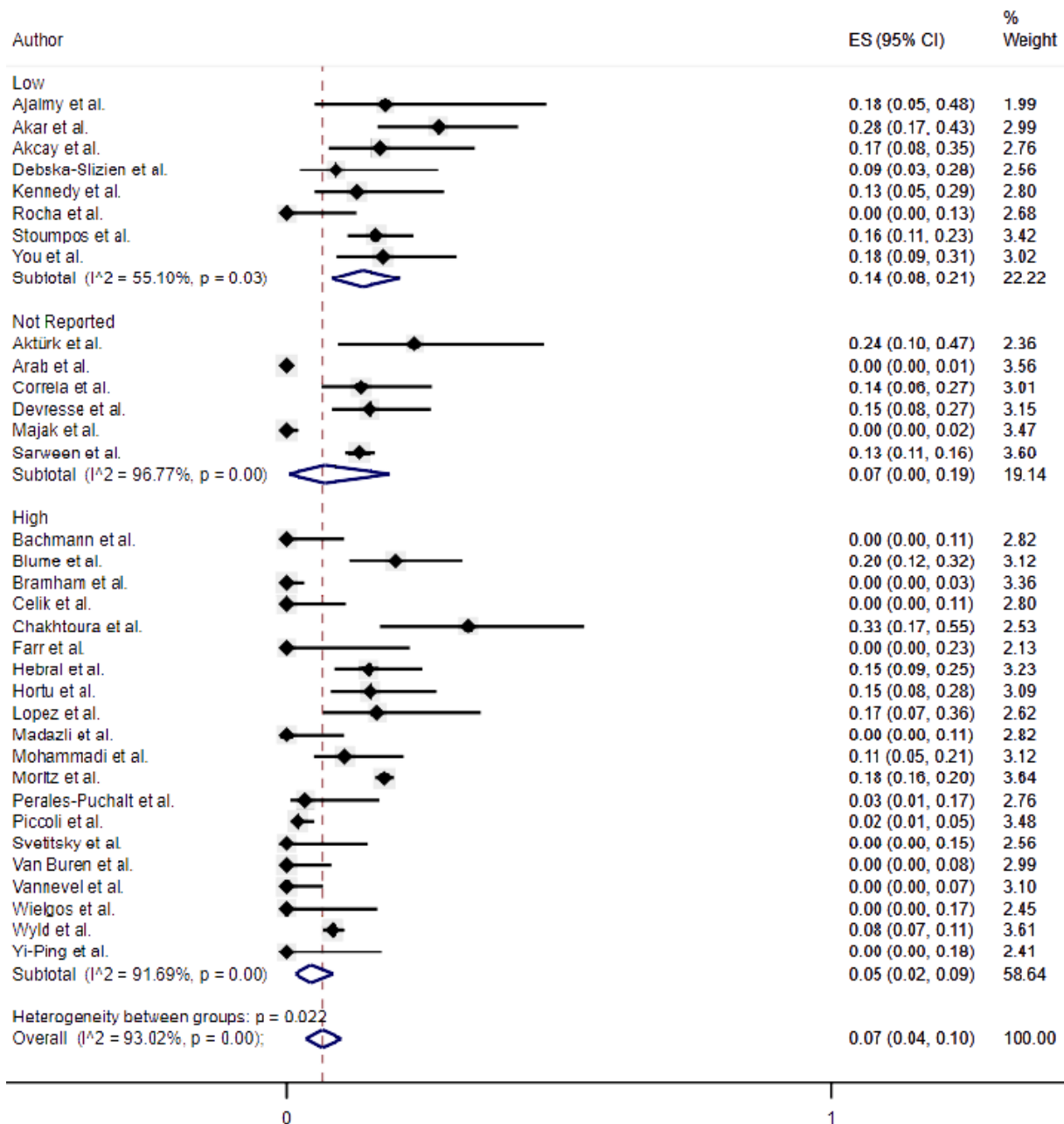


Abbildung 24 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Fehlgeburt im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

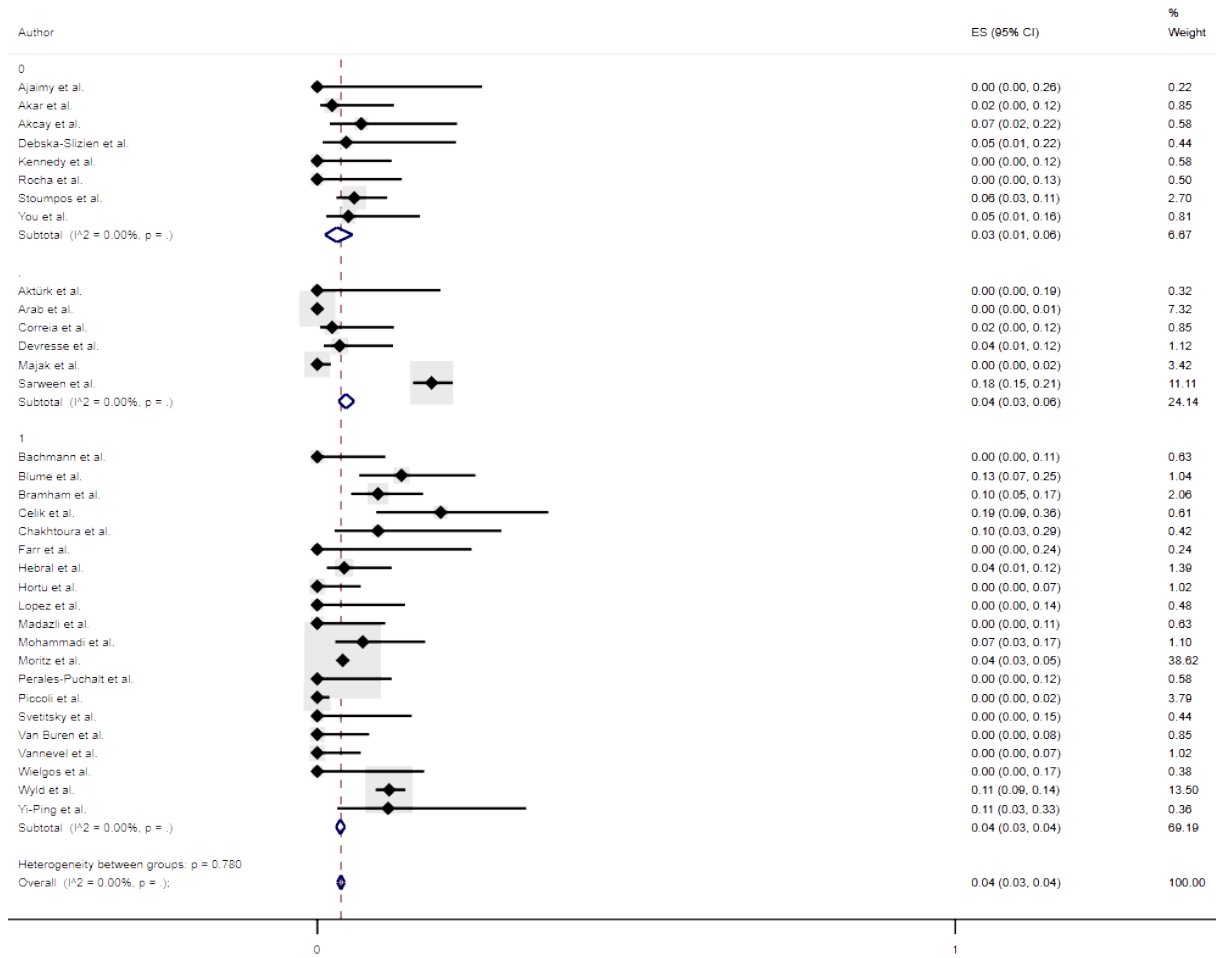


Abbildung 25 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für einen frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

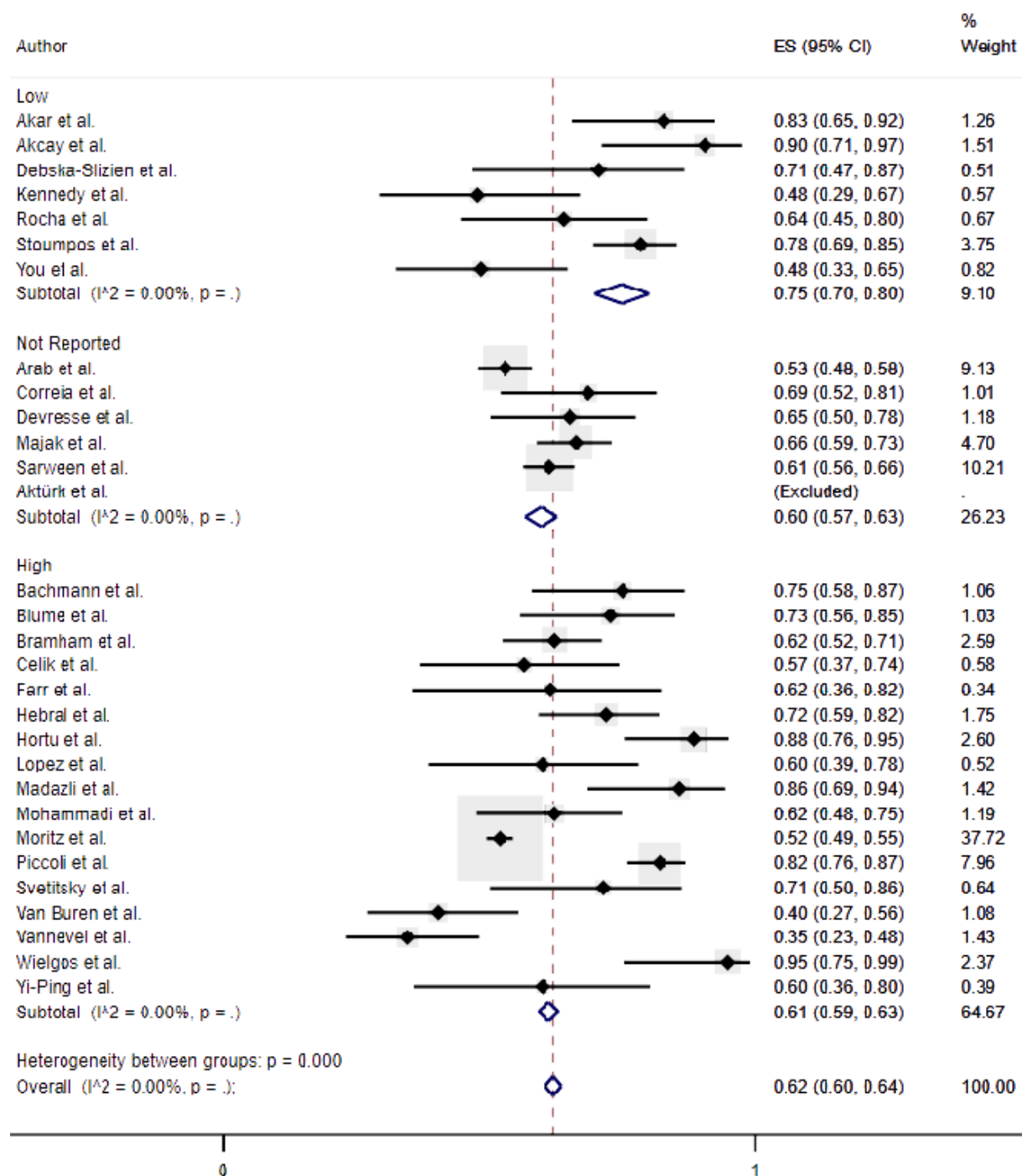


Abbildung 26 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Sectio im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption



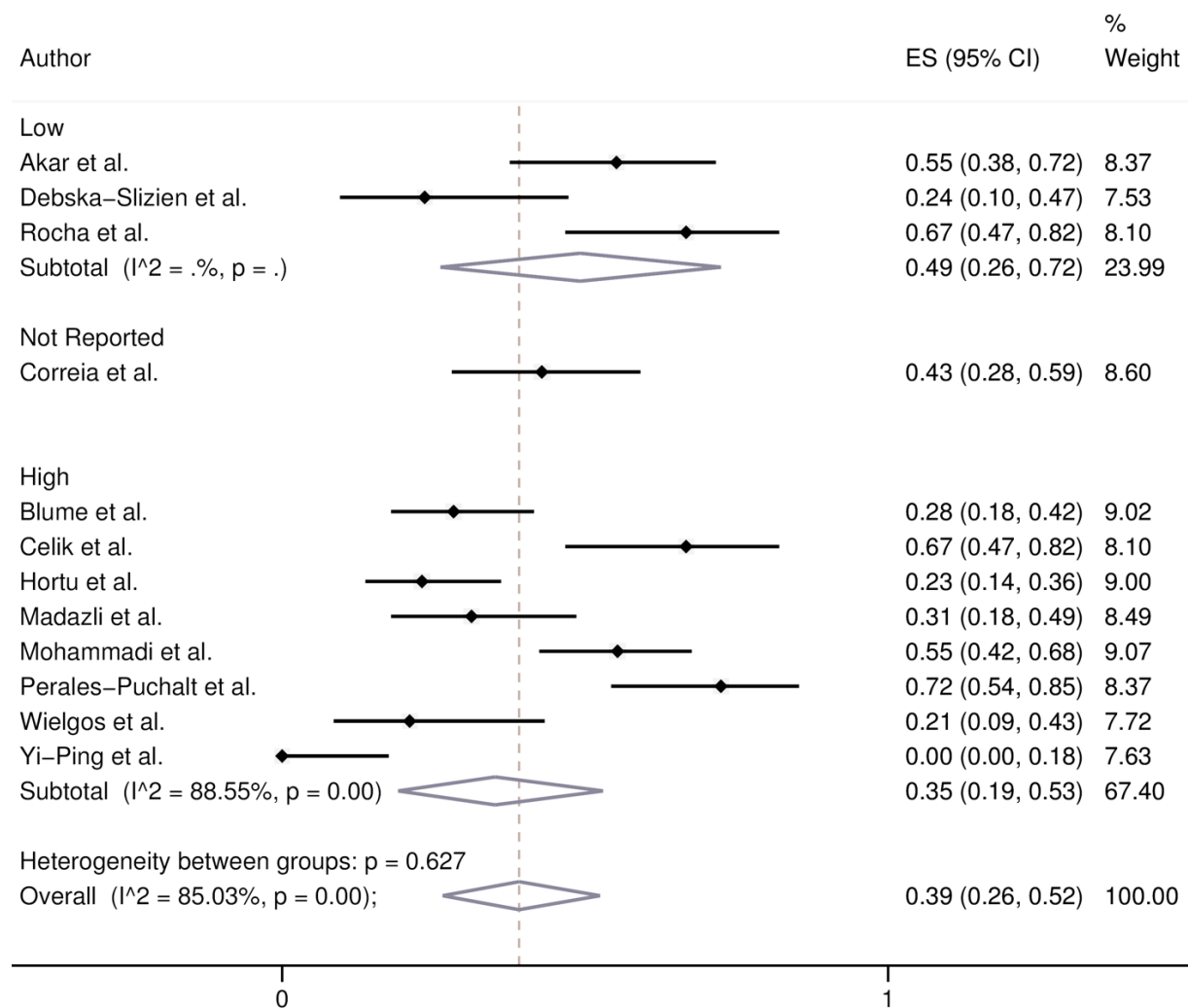


Abbildung 27 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Anämie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

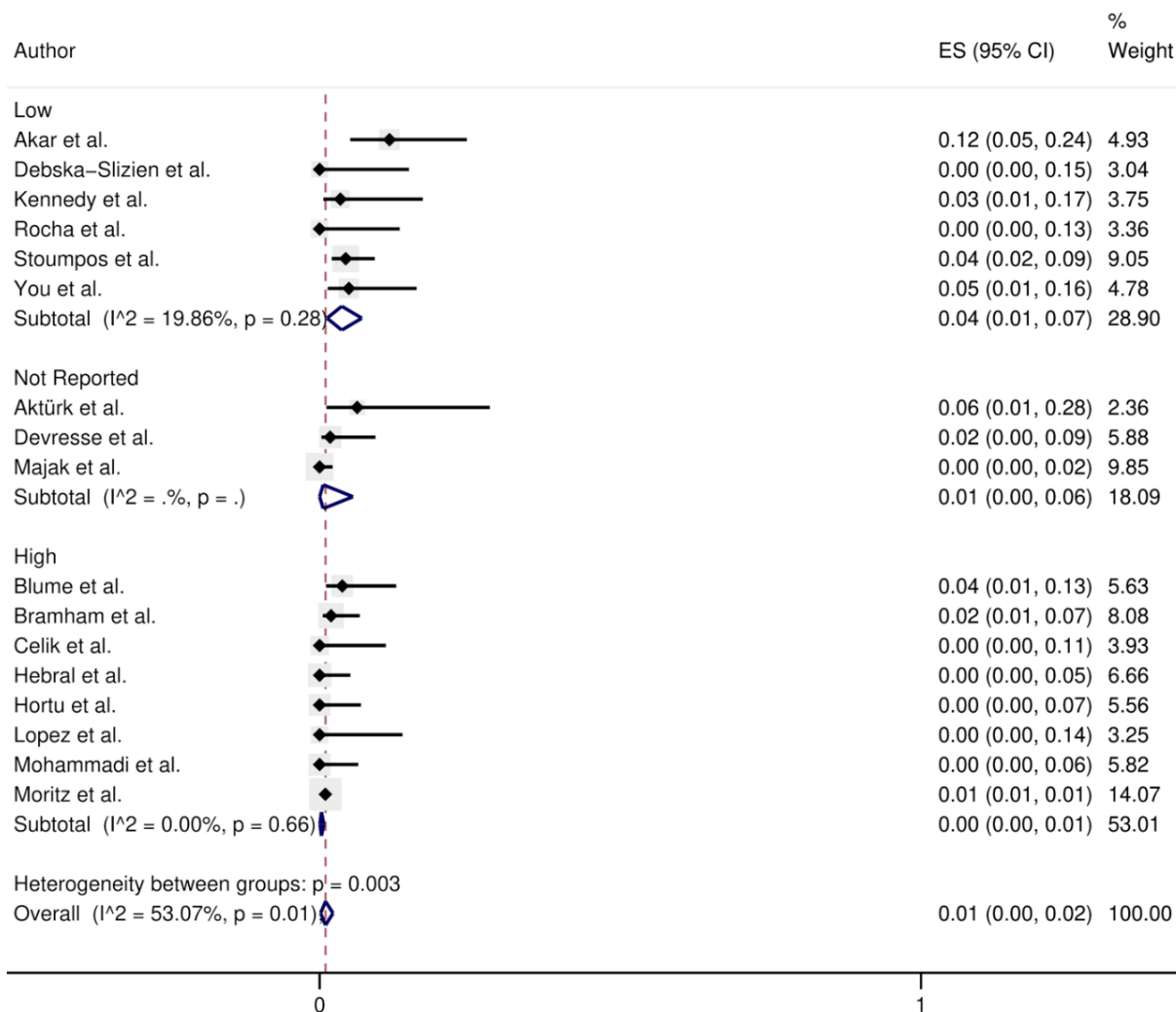


Abbildung 28 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine akute Abstoßung im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

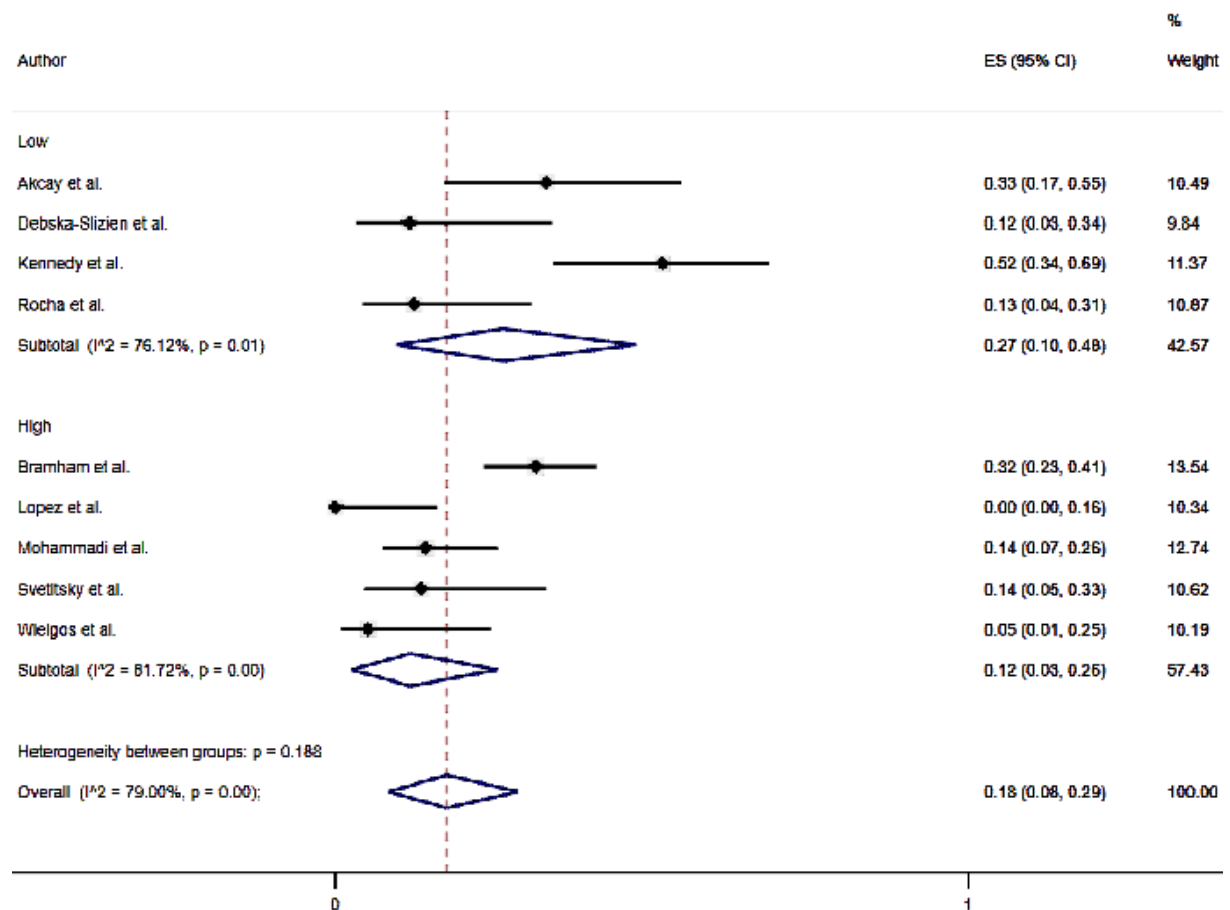


Abbildung 29 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Proteinurie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

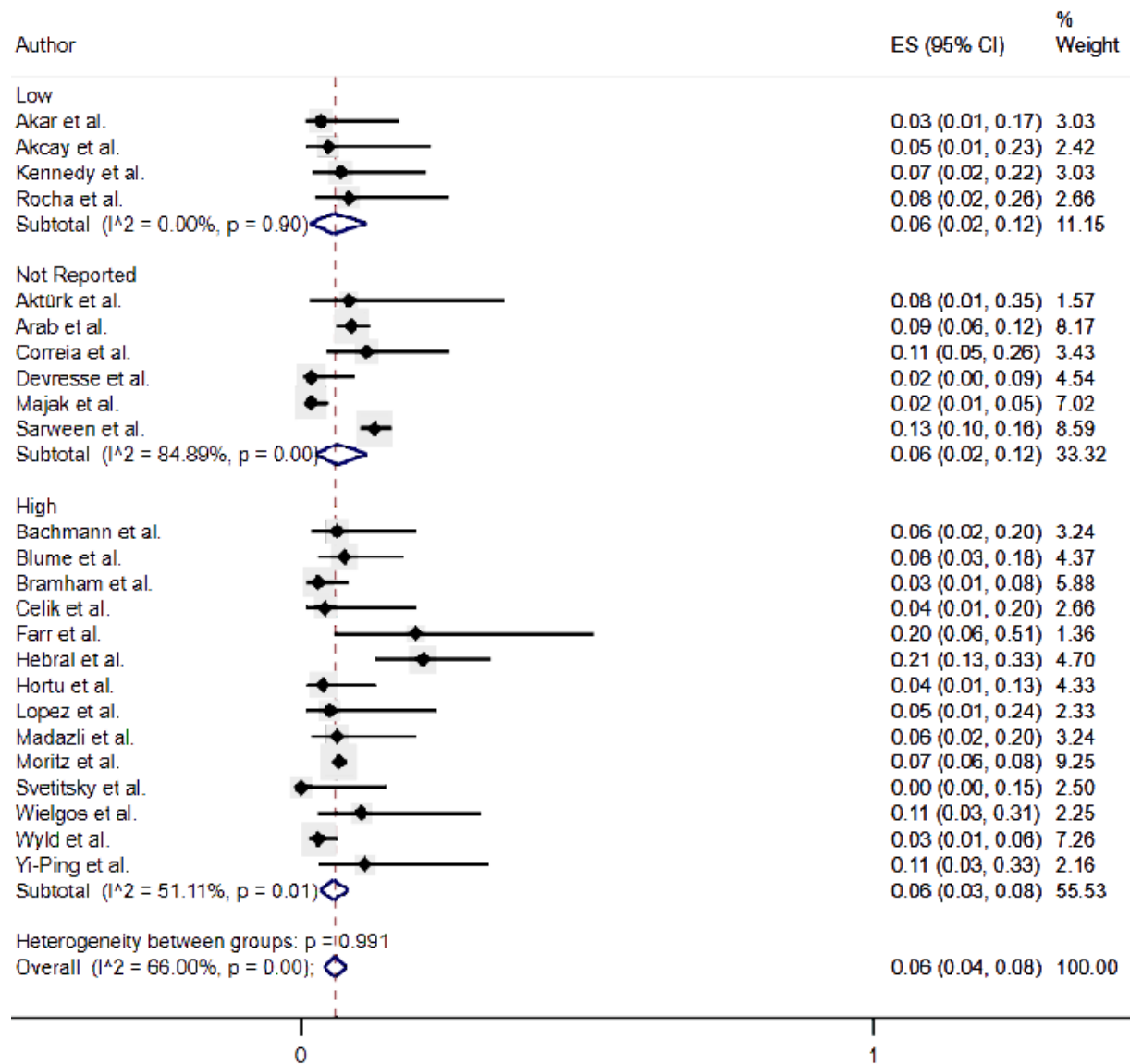


Abbildung 30 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Schwangerschaftsdiabetes im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

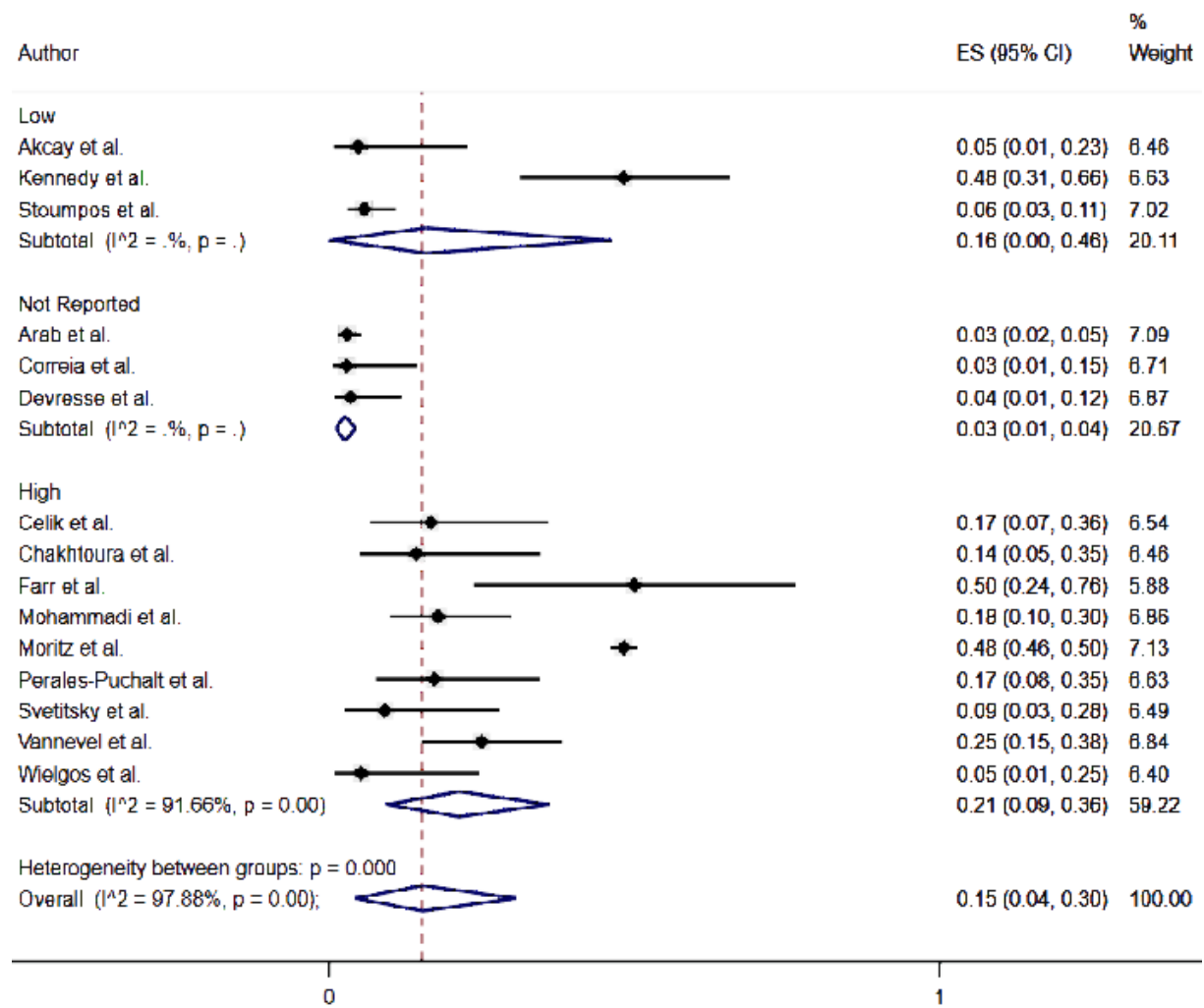


Abbildung 31 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Hypertonie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

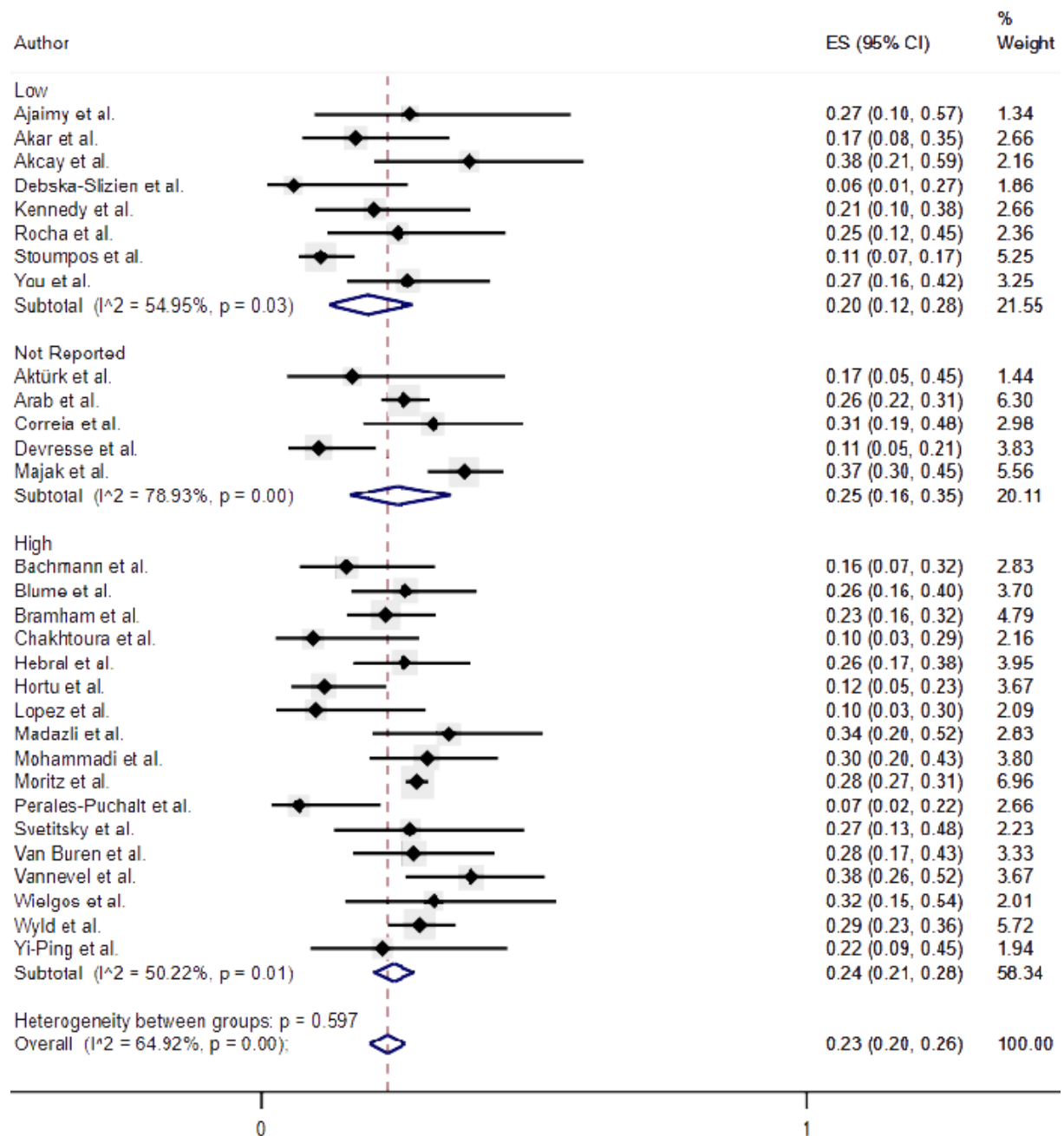


Abbildung 32 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine Präeklampsie im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

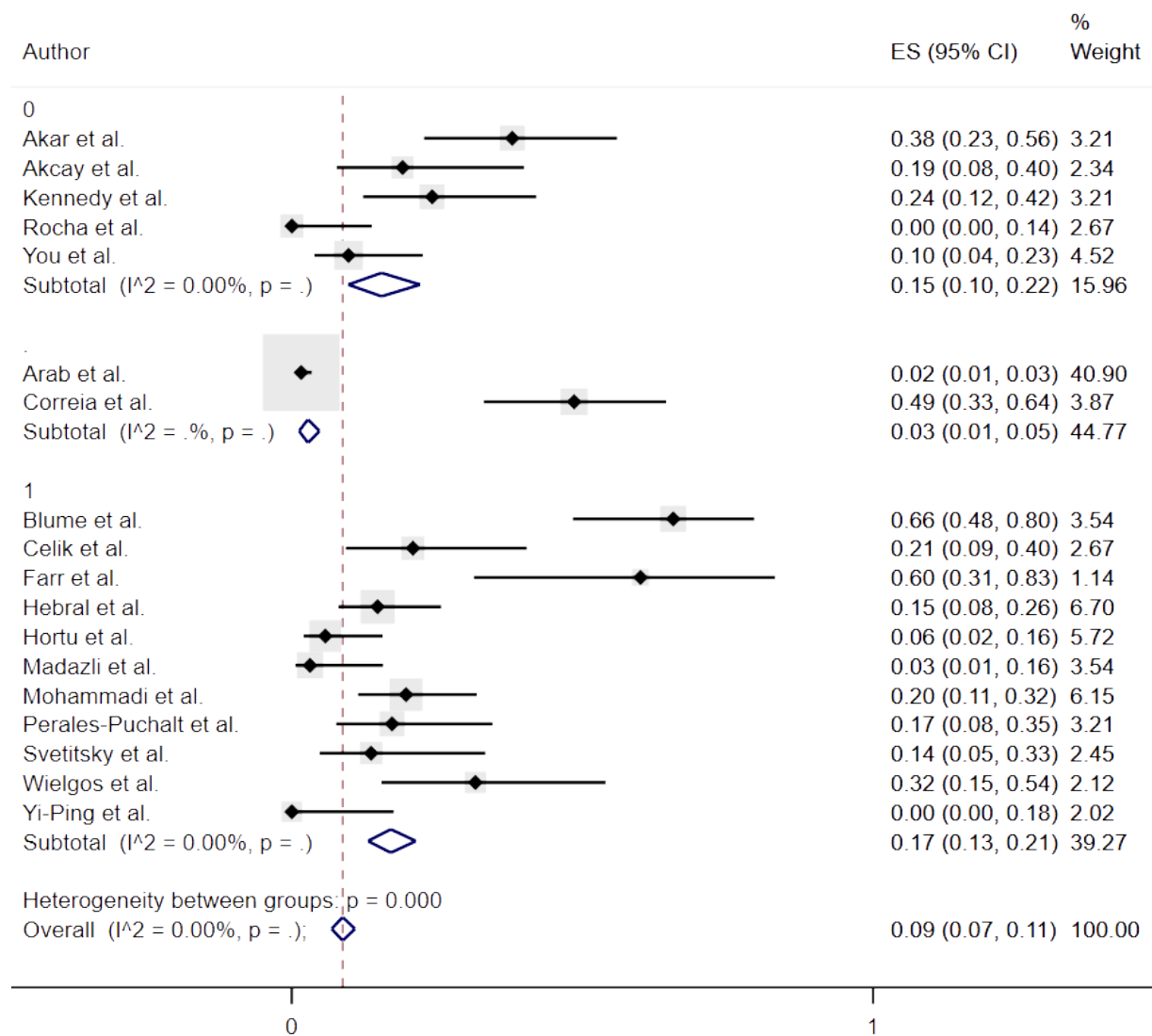


Abbildung 33 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für eine UTI im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

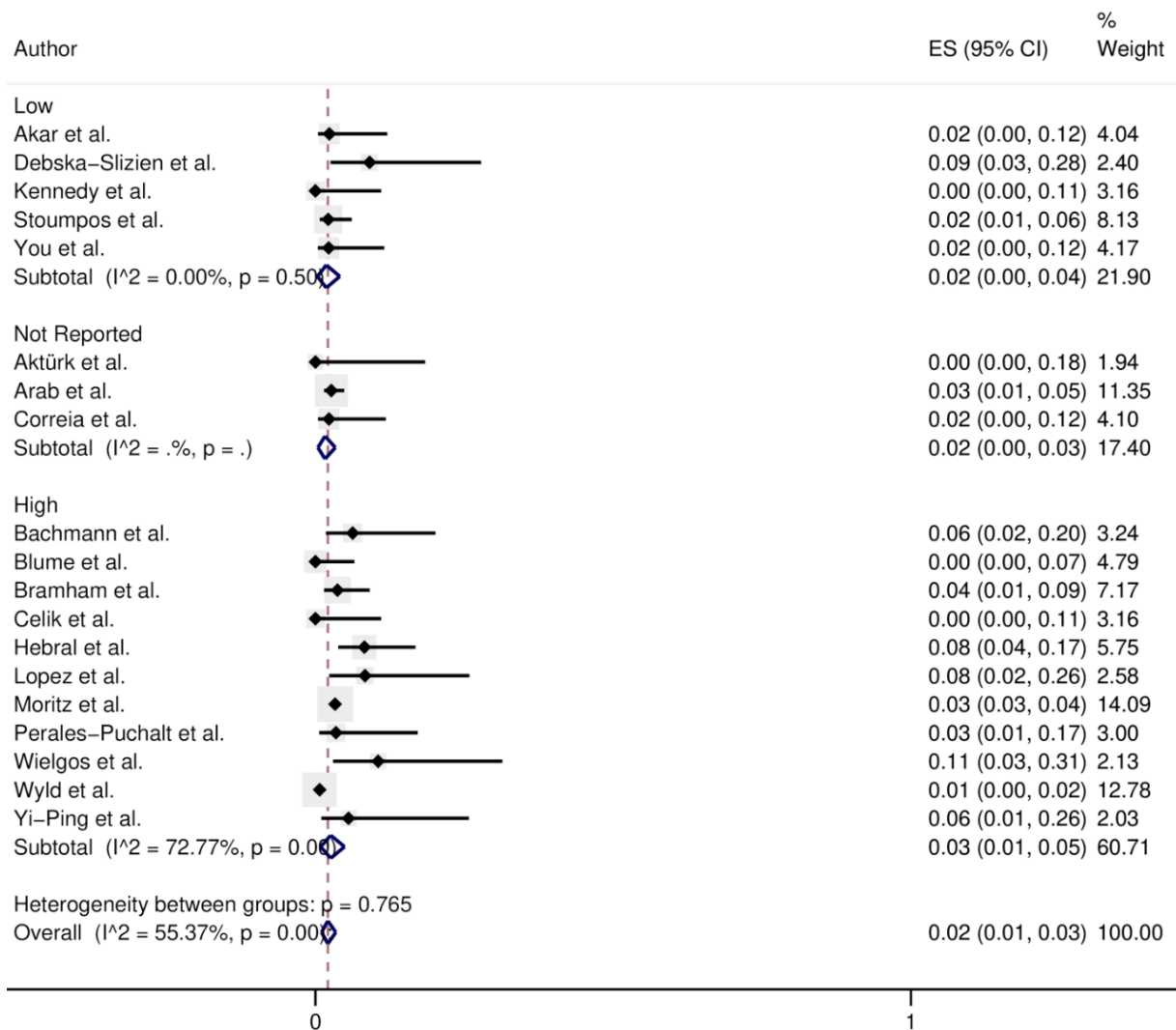


Abbildung 34 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für Anomalien im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption



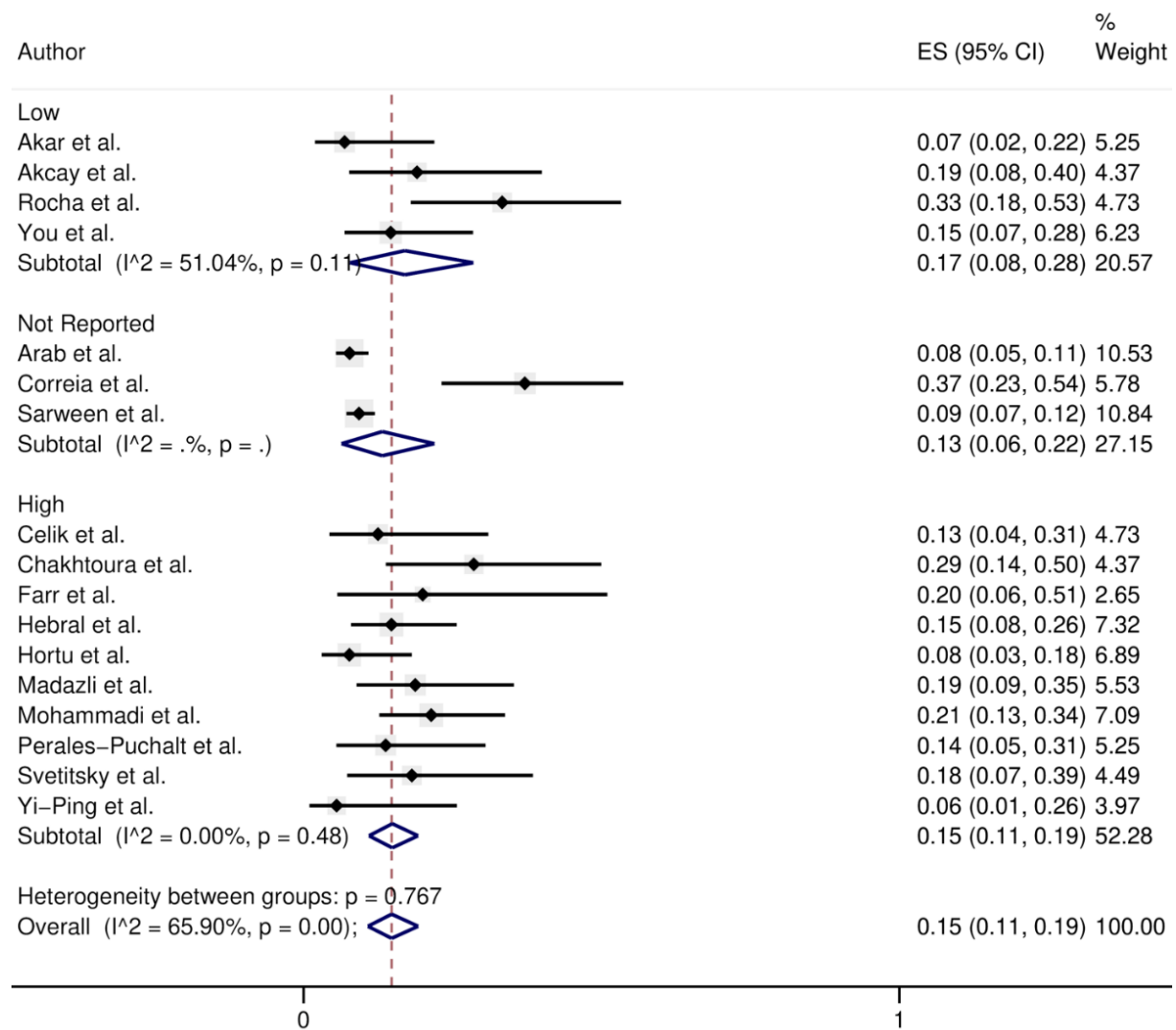


Abbildung 35 Forest Plot zur Darstellung der Prävalenz für IUGR im Vergleich der verschiedenen Intervalle zwischen Transplantation und Konzeption

#### 4.1.1 Zu Grunde liegende Nierenerkrankungen

Insgesamt gaben 20 Studien Aussagen darüber, welche Erkrankung ursächlich für die Entstehung der terminalen Niereninsuffizienz und letztendlich der Nierentransplantation war. Dabei waren Glomerulonephritiden mit 34 % die häufigsten Grunderkrankungen (95 % KI, 0.32-0.36). 18 % litten unter einer Refluxerkrankung (95 % KI, 0.15-0.20), 5 % an einer diabetischen Nephropathie (95 % KI, 0.03-0.06), 5 % an einer polyzystischen Nierenerkrankung, (95 % KI, 0.03-0.07), 8 % an einer chronischen Pyelonephritis (95 % KI, 0.05-0.11) und 5 % an einem systemischen Lupus erythematodes (95 % KI, 0.02-0.08). Zu den restlichen Erkrankungen zählen unter anderem das Alport-Syndrom, Nierensteine, FMF, Purpura Schönlein-Henoch und hereditäre Nierenfehlbildungen oder die Erkrankungen sind unklarer Genese. Die Dialysedauer vor Transplantation wurde in fünf Studien mit einem Durchschnittswert von 4,3 Jahren (95 % KI, 3.15-5.54) angegeben. Eine Einteilung in CKD Stufen erfolgte in den Studien nicht.

Bei 40 % der Patientinnen existierte schon vor der Schwangerschaft eine Hypertonie (95 % KI, 0.32-0.48), bei 14 % lag bereits eine Proteinurie vor (95 % KI, 0.05-0.25) und bei 5 % bestand schon ein Diabetes mellitus (95 % KI, 0.02-0.06) (dieser Wert exkludiert die Patientinnen, welche aufgrund einer diabetischen Nephropathie ein Transplantat erhielten).

#### 4.1.2 Immunsuppression und Medikation

In 25 Studien wurden Aussagen über die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft eingenommene Immunsuppression getroffen. Dabei gaben elf Studien mit 417 Patientinnen an, welche Kombinationen der Medikamente die Patientinnen einnahmen. Aus 14 Studien mit 2774 Patientinnen ließen sich nur Angaben darüber entnehmen, auf Basis welches Calcineurininhibitors die Medikation bestand.

Die häufigsten Kombinationen waren mit 46 % ein CNI, Azathioprin und ein Steroid (meistens Prednisolon) (95 % KI, 0.41-0.50) und mit 33 % ein CNI und Prednisolon (95 % KI, 0.28-0.38). Dabei waren 48 % der Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (95 % KI, 0.43-0.53) und 48 % Tacrolimus (95 % KI, 0.43-0.54).

In den Studien, welchen keine Therapiekombinationen erfassten, nahmen 46 % eine auf Cyclosporin A basierende (95 % KI, 0.44-0.48) und 32 % eine auf Tacrolimus basierende Kombination ein (95 % KI, 0.30-0.34).

10 % nahmen zum Zeitpunkt der Konzeption oder während der Schwangerschaft mycophenolatmofetil/mycophenolsäurehaltige Arzneimittel ein (95 % KI, 0.06-0.14). In drei Studien (Akar et al., 2015; Kennedy & Hussein, 2012; Stoumpos et al., 2016) wurde explizit darauf hingewiesen, dass den Patientinnen in ihrem Zentrum davon abgeraten wurde, während der Einnahme von MMF schwanger zu werden. Meistens wurden die Patientinnen, welche weiterhin MMF einnahmen, ungeplant schwanger und die Medikation wurde bei Bekanntwerden der Schwangerschaft gewechselt. 3 % nahmen während der Schwangerschaft Acetylsalicylsäure ein (95 % KI, 0.02-0.05).

### **4.1.3 Geburtsergebnisse**

Das Schwangerschaftsalter lag im Durchschnitt bei 35,9 Wochen (95 % KI, 35.22-36.50). 49 % der Säuglinge kamen als Frühgeburt (95 % KI, 0.47-0.51) zur Welt. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 2504 g (95 % KI, 2349.31-2658.98). 33 % der Säuglinge wogen weniger als 2500 g (95 % KI, 0.31-0.35) und 12 % weniger als 1500 g (95 % KI, 0.06-0.19). In der deutschen Bevölkerung kommen durchschnittlich 8,4 % der Neugeborenen vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt und 6,6 % haben ein niedriges Geburtsgewicht. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017) (Unicef, 2019)

Mit 62 % der Säuglinge kam mehr als die Hälfte der Föten durch eine Sectio zur Welt (95 % KI, 0.60-0.64). Dieser Wert ist doppelt so hoch wie der deutsche Durchschnitt von 30,5 %. (Statistisches Bundesamt, 2018)

Es kamen 84 % der Föten als Lebendgeburt zur Welt (95 % KI, 0.80-0.89). 7 % der Föten wurden als Fehlgeburt geboren (95 % KI, 0.04-0.10) und bei 4 % wurde ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt (95 % KI, 0.03-0.04).

#### **4.1.3.1 Anomalien**

Bei 2 % der Föten trat eine Anomalie während der Schwangerschaft oder nach der Geburt auf (95 % KI, 0.01-0.03). Im Folgenden werden die angegebenen Anomalien vorgestellt. Bei dem Fötus einer Patientin die weiterhin MMF einnahm, kam es zur einer Kraniofazialen Deformität. Die Schwangerschaft wurde in der 15. Woche beendet. (Akar et al., 2015) Ein Säugling wurde mit Hemifazialer Mikrosomie und Kryptorchismus geboren, ein weiterer mit Strabismus und Asthma bronchiale (Bachmann et al., 2019). Ein Kind wurde mit einem Herz- und Nierendefekt und ein zweites mit einer

Zerebralparese geboren (Dębska-Ślizień et al., 2014). Zudem wurde ein Kind mit Trisomie 21, eines mit einer Pylorusstenose und ein anderes mit einer Arteriovenösen Leberfistel geboren. Drei weitere Anomalien zeigten sich nach Geburt. Eine Patientin nahm während der Schwangerschaft MPA ein (Hebral et al., 2014). Ein Kind, deren Mutter während der Schwangerschaft MMF einnahm, wurde mit einer Ösophagusatresie geboren und starb innerhalb eines Jahres. Ein weiterer Säugling erlitt multiple Malformationen und starb ebenfalls nach der Geburt (López et al., 2011). Ein Neugeborenes kam mit Gaumenspalte, Mikrotie, Hypertelorismus und Mikrognathie zur Welt. Die Mutter nahm während der Schwangerschaft ebenfalls MMF ein. (Perales-Puchalt, 2012) Ein Kind wurde mit einem Atriumseptumdefekt und zwei Kinder mit einem vesikoureteralem Reflux geboren. (Stoumpos et al., 2016) Zwei Neugeborene wiesen einen Ventrikelseptumdefekt auf und ein Neugeborenes ein persistierendes Foramen Ovale, einen Leistenbruch und ein verkürztes Zungenfrenulum (Wielgos et al., 2012). Ein weiteres Kind wurde mit einer megazystischen Hirnläsion mit Kalzifikationen, bilateralen Arthrogryposis der Ellen und Knöchel, einer Aortenisthmusstenose sowie einer Zerebralparese geboren. (Yi-Ping & Jin-Chung, 2016) Ein Säugling wies eine Mikrotie und eine Analfissur auf. (You et al., 2014) Regelmäßigkeiten der Fehlbildungen waren nicht zu erkennen.

Bei 15% der Föten war eine intrauterine Wachstumsretardierung zu verzeichnen (95% KI, 0.11-0.19). Dieser Wert liegt deutlich über dem deutschen Durchschnittswert der Allgemeinbevölkerung von 1,7%. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017)

#### **4.1.4 Komplikationen in der Schwangerschaft**

Als häufigste Komplikation während der Schwangerschaft trat die Anämie mit 39% auf (95% KI, 0.26-0.52). Eine Harnwegsinfektion entwickelten 9% der Schwangeren (95% KI, 0.07-0.11). Laut dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen traten im Vergleich dazu bei Schwangeren in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2016 Harnwegsinfektion bei 0,4% der Schwangeren und eine Anämie bei 1,6% der Schwangeren auf. (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017)

Eine Hypertonie entwickelten 15 % der Frauen (95 % KI, 0.04-0.30). Auch in der deutschen Allgemeinbevölkerung stellt eine Hypertonie bei Schwangeren mit 5 - 10 % eine häufige Komplikation dar. (Seeland et al., 2019) Noch häufiger kam es zu einer Präeklampsie mit 23 % (95 % KI, 0.20-0.26). Im Vergleich dazu tritt diese Komplikation nur bei 2,3 % der Schwangeren in der Allgemeinbevölkerung auf. Weitere Komplikationen waren Schwangerschaftsdiabetes mit 6 % (95 % KI, 0.04-0.08) und die Proteinurie mit 18 % (95 % KI, 0.08-0.29).

5 % entwickelten während der Schwangerschaft das HELLP-Syndrom (95 % KI, 0.00-0.12).

#### 4.1.5 Transplantatfunktion

Insgesamt gaben 17 Studien Auskunft darüber, ob es während der Schwangerschaft zu einer akuten Abstoßungsreaktion kam. Dies war bei 1 % der Patientinnen der Fall (95 % KI, 0.00-0.02). 2 % der Patientinnen verloren ihr Transplantat während der Schwangerschaft (95 % KI, 0.00-0.06). Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Geburt verzeichneten 5 % der Patientinnen einen Transplantatverlust (95 % KI, 0.04-0.06).

21 Studien erfassten das durchschnittliche Serumkreatinin (SCr) vor der Schwangerschaft. Dieses betrug 1,17 mg/dl (95 % KI, 0.98-1.37). Vier Studien erfassten das SCr jedes Trimesters. Dieses lag im ersten Trimester bei 1,15 mg/dl (95 % KI, 0.73-1.56), im zweiten bei 1,13 mg/dl (95 % KI, 0.66-1.61) und im dritten bei 1,23 mg/dl (95 % KI, 0.53-1.93).

Hierbei konnte festgestellt werden, dass der Wert in allen Studien im ersten Trimester sank und bis zum letzten Trimester über den Ausgangswert anstieg. Nur zwölf der Studien erfassten auch das SCr nach der Schwangerschaft zu einem Zeitpunkt maximal ein Jahr nach Geburt des Kindes. Dieses lag bei 1,27 mg/dl (95 % KI, 0.96-1.57).

Die GFR vor der Schwangerschaft wurde in 15 Studien erfasst und betrug durchschnittlich 63,21 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95 % KI, 58.41-68.02). In acht dieser Studien wurde auch die GFR innerhalb eines Jahres nach Schwangerschaft erfasst und betrug 57.07 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95 % KI, 51.09-63.06).

In zehn Studien (547 Schwangerschaften) wurde von einer Verschlechterung der Nierenfunktion während der Schwangerschaft oder in den darauffolgenden zwölf Monaten

gesprochen. Dabei wurde die Verschlechterung der Nierenfunktion unterschiedlich definiert. Insgesamt wurde bei 142 Patientinnen angegeben, dass sich die Transplantatfunktion verschlechtert habe. In den Studien von Bramham et al. und Kennedy et al. wurde diese definiert als einen Anstieg des Serumkreatininwertes um mehr als 20 %. Dies traf in den genannten Studien bei 43,7 % der Patientinnen zu. (Kennedy & Hussein, 2012) (Bramham et al., 2013) Bei Bachmann et al. wurde die Verschlechterung definiert als einen Anstieg des SCr um mehr als 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. (Bachmann et al., 2019) In der Studie von Stoumpos et al. wurde bei 42,7 % der Patientinnen von einem Verlust der GFR während der Schwangerschaft und ein Jahr nach der Schwangerschaft von  $\geq 20\%$  gesprochen. (Stoumpos et al., 2016) You et al. definierten die Verschlechterung als den Anstieg des SCr um mehr als 0,3 mg/dl innerhalb der ersten drei Monate nach Entbindung, was bei 10 % der Schwangerschaften eintrat. (You et al., 2014) Alle weiteren Studien definierten die Verschlechterung der Transplantatfunktion nicht näher. Insgesamt trat eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei 25,0 % (95% CI 0.21-0.29) der Patientinnen ein.

## **4.2 Fallbeispiele der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“**

Die Daten umfassen fünf Schwangerschaften von vier Patientinnen im „Klinikum rechts der Isar“ welche eine Nierentransplantation in diesem Klinikum empfangen und danach schwanger wurden. Die Patientendaten wurden retrospektiv analysiert. Es kam insgesamt zu fünf Lebendgeburten, wobei eine davon eine Zwillingsschwangerschaft war, sowie ein Abort bei derselben Patientin. Die Patientinnen erhielten ihr Transplantat im „Klinikum rechts der Isar“ im Zeitraum zwischen dem 14.01.2004 und dem 14.10.2009. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 109,75 Monate. Keine Patientin verlor in diesem Zeitraum das Transplantat. Vier der Säuglinge wiesen eine regelrechte Entwicklung auf und einer einen Minderwuchs.

### **4.2.1 Patientencharakteristik**

*Tabelle 4* bietet eine Übersicht über die Schwangerschaften, das Alter der Patientinnen bei Transplantation und Konzeption, das Intervall zwischen Transplantation und Konzeption, den BMI, die Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen, die Dialyseperiode und die Art der Transplantation.

Die Patientinnen waren bei der Nierentransplantation im Median 24,3 Jahre alt (18,0 - 32,9), bei Konzeption 30 Jahre alt (25,4 - 37,6) und das Intervall zwischen Transplantation und Konzeption lag bei 5,6 Jahren (4,4 - 7,9). Die letzten zwei Werte erfassen nicht die Daten für die Schwangerschaft mit Abort. Für alle Patientinnen war es die erste Transplantation und auch die erste Schwangerschaft(en). Die Hälfte der Patientinnen erhielt eine Lebendspende. Das Dialyseintervall lag im Median bei 3,5 (2-5) Jahren.

*Tabelle 4 Übersicht über die Patientencharakteristika mit demografischen Parametern, Erkrankungen und Angaben zum Nierentransplantat*

<b>Fallnummer (Patientin - Schwangerschaft)</b>	<b>Alter bei NTX</b>	<b>Alter bei Konzeption</b>	<b>Intervall NTX- Konzeption</b>	<b>BMI</b>
<b>Ia</b>	27,4	34,0	6,5	24,4
<b>Ib</b>		n. a.	n. a.	n. a.
<b>II</b>	21,1	25,4	4,4	23,3
<b>III</b>	18,0	25,9	7,9	18,7
<b>IV</b>	32,9	37,6	4,7	21,3

<b>Fallnummer</b>	<b>Grunderkrankung</b>	<b>Begleiterkrankung</b>
<b>I</b>	Rapid progressive Glomerulonephritis	arterielle Hypertonie, sekundärer Hyperparathyreoidismus
<b>II</b>	terminale Niereninsuffizienz unklarer Genese, Schrumpfniere beidseits	renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Gluko- kortikoidinduzierter Diabetes mellitus
<b>III</b>	terminale Niereninsuffizienz, rapid- progressive Autoimmunglomerulon- ephritis vom Good-pasture-Typ, einseitige Zystenniere	arterielle Hypertonie, renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus
<b>IV</b>	terminale Niereninsuffizienz, chronische Glomerulonephritis vom Good-pasture Typ, Schrumpfniere beidseits	arterielle Hypertonie, renale Anämie

<b>Fallnummer</b>	<b>Dialyseperiode (in Jahren)</b>	<b>Lebendspende</b>	<b>Spender- geschlecht</b>	<b>Verwandtschaft</b>
<b>I</b>	keine Dialyse	ja	w	Mutter
<b>II</b>	5 (Hämodialyse)	nein		

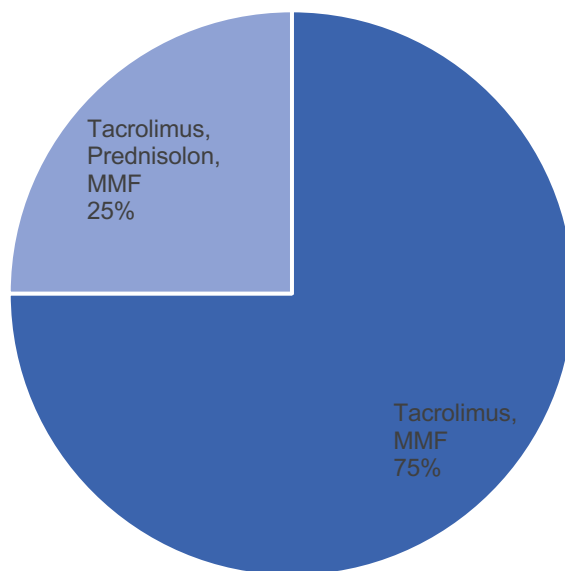
Fallnummer	Dialyseperiode (in Jahren)	Lebendspende	Spender- geschlecht	Verwandtschaft
III	2 (Hämodialyse)	nein		
IV	keine Dialyse	ja	m	Vater

#### 4.2.2 Medikation

Der nachfolgende Abschnitt bietet eine Übersicht sowohl über die eingenommene Immunsuppression der Patientinnen vor und während der Schwangerschaft als auch über die weitere eingenommene Medikation.

##### 4.2.2.1 Immunsuppression vor und während der Schwangerschaft

In *Abbildung 36* und *37* ist die Immunsuppression vor und während der Schwangerschaft dargestellt. Die Einnahme von MMF wurde bei allen Schwangerschaften vor Konzeption eingestellt. Alle Patientinnen erhielten Tacrolimus als Calcineurininhibitor.



*Abbildung 36* Immunsuppression vor der Schwangerschaft



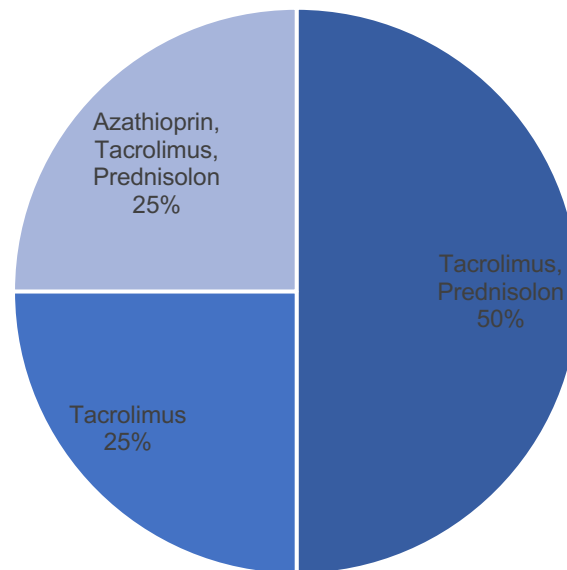


Abbildung 37 Immunsuppression während der Schwangerschaft

#### 4.2.2.2 Weitere Medikation

Die zusätzlich eingenommen Medikamente sind in *Tabelle 5* dargestellt.

Tabelle 5 Übersicht über die sonstige Medikation

Fallnummer	Medikament
Ia	Kalzium, Magnesium, Eisen
II	„ASS 100“, EPO
III	n. a.
IV	„ASS 100“, „Presinol“, „Bicanorm“

#### 4.2.3 Entbindungsparameter

Das Schwangerschaftsalter für die lebend geborenen Säuglinge lag im Median bei 33 Wochen (30-38). Drei von fünf Säuglingen wurden über eine primäre Sectio entbunden, einer vaginal und bei einem kam es zu einem Abort. Das SCr bei Geburt lag bei 1,7 (1,3-2,9) mg/dl, die GFR bei 48,5 (36-53) ml/min/1,73m<sup>2</sup> und der Blutdruck bei 134/90 (127-144/ 80-95) mmHg. Eine Übersicht über diese Parameter ist in *Tabelle 6* zu finden. *Abbildung 38* stellt das Verhältnis zwischen Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer dar.

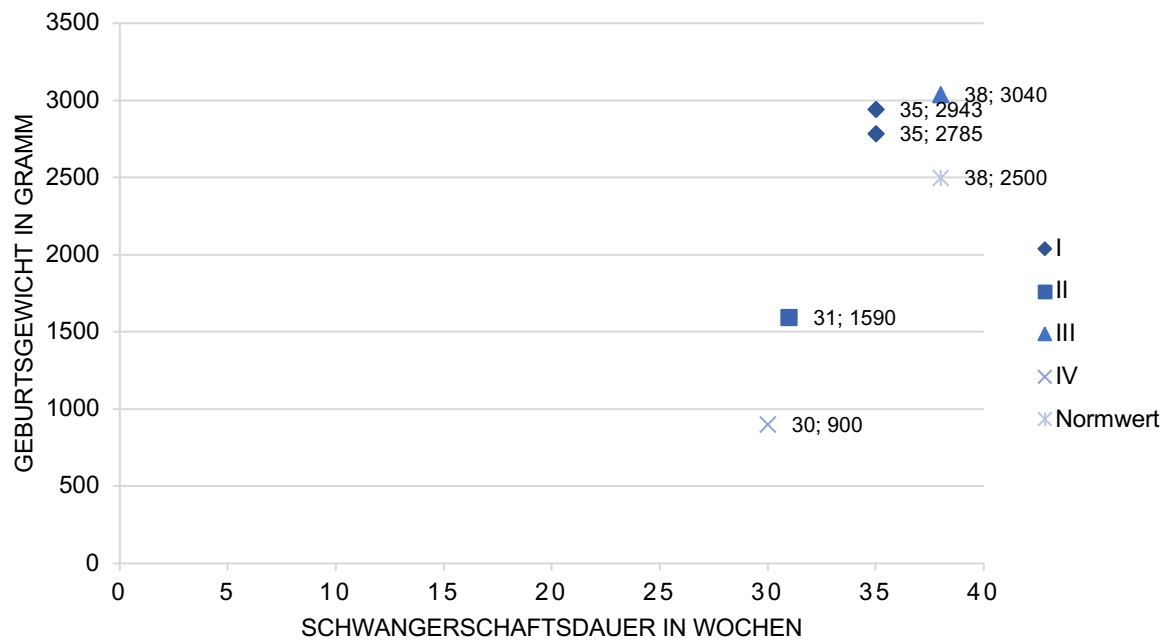


Abbildung 38 Relation von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer

Tabelle 6 Übersicht über die Entbindungsparameter

Fallnummer	Alter bei Entbindung	Schwangerschafts- alter	Entbindungsmodus
Ia	35	35	primäre Sectio
Ib	n. a.	n. a.	Abort
II	26	31	primäre Sectio
III	26	38	vaginal
IV	38	30	primäre Sectio

Indikation Sectio	Kreatinin (mg/dl)	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	BP ((mmHg)
Zwillingsgeburt	n. a.	48	137/92
Abort			
zunehmende Gefahr des Transplantat- versagens, zunehmende Proteinurie auf 4,9g/24h Hypertonie mit Werten 160/110mg und Kreatinin-Anstieg >3,3 mg/dl	2,9	49	127/87
Frustrane Kontraktionen vor 37. SSW	1,3	53	130/80
Gestose, zunehmende pathologische Nierenwerte und pathologische Dopplerwerte des Kindes	1,7	36	144/95

#### 4.1.6 Komplikationen in der Schwangerschaft

*Tabelle 7* gibt eine Übersicht über die Komplikationen während der Schwangerschaft.

*Tabelle 7 Übersicht über die Komplikationen*

Fallnummer	Präeklampsie	Hypertonie	Infektionen	Schwangerschaftsdiabetes
<b>Ia</b>	nein	ja	nein	nein
<b>Ib</b>				nein
<b>II</b>	nein	ja	nein	ja
<b>III</b>	nein	nein	rezidivierende Harnwegsinfekte ohne Kreatinin-Anstieg	nein
<b>IV</b>	ja	ja	Pyelonephritis mit Nachweis von E. Coli	nein

#### 4.1.7 Kindliche Charakteristik

Das Geburtsgewicht lag im Median bei 2785g (900-3040). Nach der Einteilung des Geburtsgewichtes der WHO, liegt nur das Gewicht eines Kindes im Normalbereich. Ein Kind hatte mit 900g ein extrem niedriges Geburtsgewicht und eines wies mit 1590g ein niedriges Geburtsgewicht auf.

Die Geburtsgröße betrug im Median 43 cm (36-54) und der Kopfumfang 29,7 cm (25,0-34,0). Der pH-Wert lag bei 7,3 (7,2-7,4) und der Apgar Score im Durchschnitt bei 7 7 9. Ein Überblick über die Geburtsparameter ist der *Tabelle 8* zu entnehmen.

*Tabelle 8 Übersicht über die Geburtsparameter*

Fallnummer	Geburtsgewicht (Gramm)	Geburtslänge (cm)	Kopfumfang (cm)
<b>Ia</b>	2785; 2943	46, 43	31; 29
<b>Ib</b>			
<b>II</b>	1590	42	29,7
<b>III</b>	3040	54	34,0
<b>IV</b>	900	36	25,0

Fallnummer	Geschlecht	Apgar Score	PH-Wert	perinatale Diagnosen
Ia	w, w	7 7 8	7,2	o. B.
Ib				
II	w	6 7 8	7,4	o. B.
III	m	8 9 10	7,2	o. B.
IV	w	5 6 8	7,4	Minderwuchs

Der Säugling von Patientin II verbrachte 23 Tage auf der Neugeborenen-Intensivstation mit der Diagnose Frühgeborenes mit Atemnotsyndrom.

#### 4.1.8 Transplantatfunktion

Die Darstellung der Transplantatfunktion erfolgt im folgenden Abschnitt durch die Darlegung der Nephrologischen Komplikationen, sowie den Verlauf des SCr, der GFR und der Proteinurie vor, während und nach der Schwangerschaft.

##### 4.1.8.1 Nephrologische Komplikationen

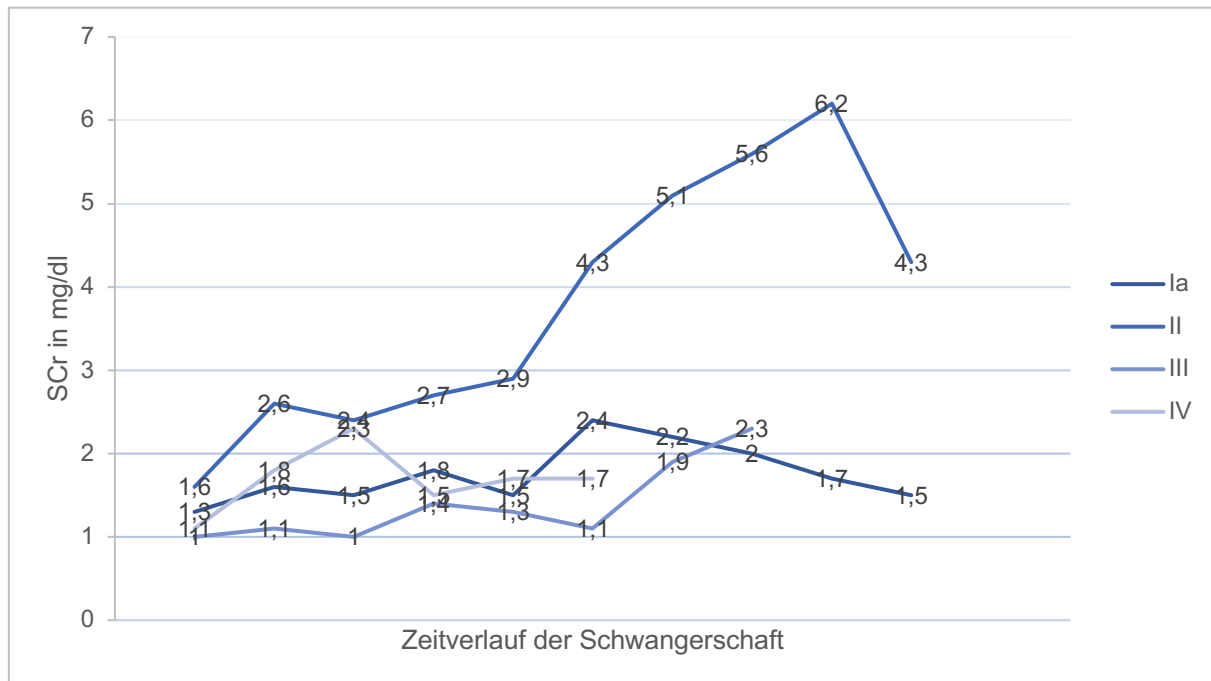
*Tabelle 9* gibt einen Überblick über die aufgetretenen Nephrologischen Komplikationen.

*Tabelle 9 Übersicht über die Transplantatfunktion*

Fallnummer	akute Abstoßung	Renale Komplikationen während SSW
Ia	nein	nein
Ib		
II	nein	nein
III	nein	leichte Stauung des NTX
IV	Befürchtung einer infektionsbedingten Abstoßung der Niere, Kortison hochdosiert	SS-bedingte Stauung des Nierentransplantates in der rechten Fossa iliaca, Kreatinin 2,2 mg/dl

#### 4.1.8.2 Serumkreatinin

In *Abbildung 39* sind die Kreatininwerte vor Konzeption, während der Schwangerschaft, in jedem Trimester und nach der Schwangerschaft dargestellt.



*Abbildung 39* Verlauf des SCr

#### 4.1.8.3 Glomeruläre Filtrationsrate

*Abbildung 40* zeigt den Verlauf der GFR. Der erste Wert der x-Achse beschreibt einen Zeitpunkt vor der Schwangerschaft, der zweite Punkt während der Schwangerschaft, der dritte Punkt einen Wert bei Entbindung und der vierte Punkt einen Wert nach der Schwangerschaft.

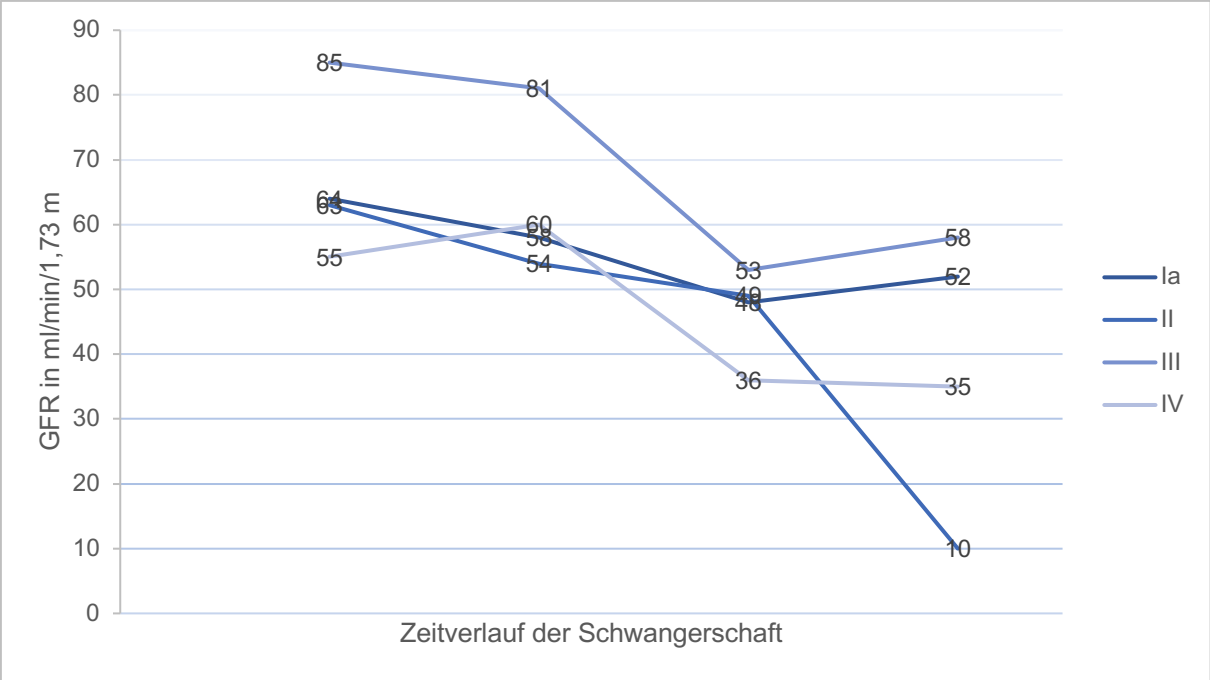
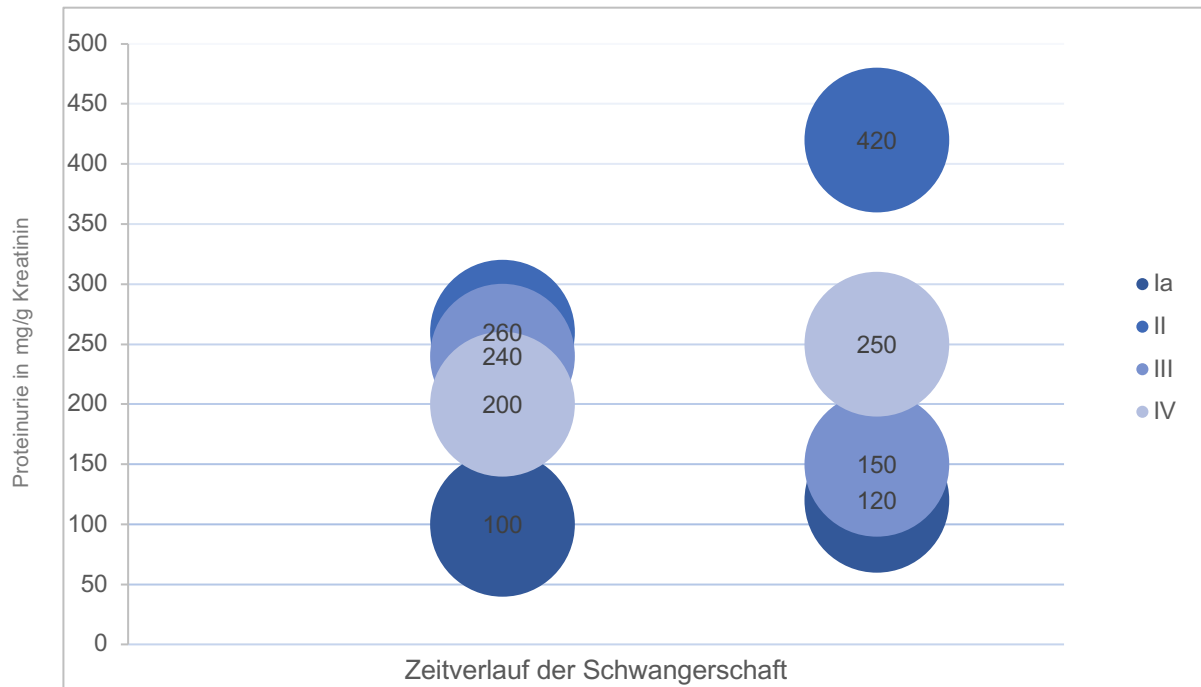


Abbildung 40 Verlauf der GFR

#### 4.1.8.4 Proteinurie

In *Abbildung 41* wird die höchste Proteinurie während und nach der Schwangerschaft dargestellt.



*Abbildung 41* höchste Proteinurie während und nach der Schwangerschaft

### 4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 10 fasst die wichtigsten Parameter der Patinetinnen aus den bisherigen Abschnitten zusammen.

Tabelle 10 Übersicht über die wichtigsten Parameter

<b>Fallnummer/ Eigenschaften</b>	<b>Ia</b>	<b>Ib</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Alter bei NTX (in Jahren)	27,4		21,1	18,0	32,9
Alter bei Konzeption (in Jahren)	34	n. a.	25,4	25,9	37,6
Intervall NTX-Konzeption (in Jahren)	6,5	n. a.	4,4	7,9	4,7
Schwangerschaftsalter (in Wochen)	35	n. a.	31	38	30
Entbindungsmodus	primäre Sectio	Abort	primäre Sectio	vaginal	primäre Sectio
Geburtsgewicht (in Gramm)	2785; 2943	-	1590	3040	900
Präeklampsie	nein	n.a.	nein	nein	ja
Hypertonie	ja	n.a.	ja	nein	ja
Infektionen	nein	n.a.	nein	ja	ja
Schwangerschaftsdiabetes	nein	n.a.	ja	nein	nein



## **5 Diskussion**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Schwangerschaften nach Nierentransplantationen mit positivem Ergebnis möglich sind. Die Prävalenz an Lebendgeburten in der Transplantationskohorte war nur etwas geringer als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Jedoch verlaufen diese Schwangerschaften nicht immer komplikationslos. Frühgeburten, niedrigere Geburtsgewichte, häufige Sectiones und eine Verschlechterung der Transplantatfunktion treten vermehrt auf.

### **5.1 Diskussion der Methodik**

Im Folgenden soll zum einen die Methodik der systematischen Literaturübersicht und zum anderen die der Datenextraktion des „Klinikum Rechts der Isar“ diskutiert werden. Damit werden Verbesserungen bezüglich des methodischen Vorgehens ausgearbeitet.

#### **5.1.1 Diskussion der Methodik der systematischen Literaturübersicht**

Die Forschung anhand von systematischen Übersichtsarbeiten bietet den Vorteil, dass auf der Basis einer großen Studienpopulation die Analyse vorgenommen werden kann. In dieser Arbeit konnten Studien aus Industrienationen, also Regionen mit vergleichbaren medizinischen Standards, zusammengefasst werden. Bei solch einer Analyse kann eine Homogenität des Patientenkollektivs nicht erzeugt werden, da individuelle klinische Faktoren, wie Medikation oder auch sozioökonomische Verhältnisse die Ergebnisse beeinflussen. Außerdem fassten die meisten Studien Patientenkohorten mit einer breiten zeitlichen Variabilität der Transplantationen und Schwangerschaften zusammen, sodass Veränderungen der Ergebnisse über die Jahre kaum feststellbar waren. Zudem lagen keine originalen Patientendaten vor, wodurch statistische Untersuchungen nur in einem eingeschränkten Maß möglich sind. Dadurch können zum Beispiel keine signifikanten Unterschiede bezüglich verschiedener Immunsuppressionen oder Nierenparameter in Bezug auf die Geburtsergebnisse ausgearbeitet werden. Dies wäre jedoch für die Erstellung von Handlungsempfehlungen hilfreich. Durch eine selektierte Studienauswahl konnten auch Bias entstanden sein. Weitere limitierende Faktoren ergaben sich durch die teilweise geringen Studienpopulationen, die Tatsache, dass es sich um retrospektive Studien handelte, sowie fehlende einheitliche Definitionen. Die

uneinheitlichen Definitionen beziehen sich vor allem auf die Komplikationen, die Immunsuppression, die Definitionen der Geburtsergebnisse, die Transplantatfunktion sowie der unterschiedliche oder fehlende Follow-up Zeitraum.

### **5.1.2 Diskussion der Methodik der Datenextraktion des Patientenstamms des „Klinikum rechts der Isar“**

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie. Durch den sehr kleinen Patientenstamm, welcher sich daraus ergibt, dass eine Nierentransplantation zusammen mit einer Schwangerschaft ein seltenes Ereignis ist, waren statistische Untersuchungen nicht möglich. Daher konnten in dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Komplikationen, Medikationen, Geburtsergebnissen und Transplantatfunktionen geliefert werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse der Arbeit**

Die Fallzahl (n=4) der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ ist als nicht ausreichend zu bewerten. Leider war der Zugriff auf weitere Patientendaten nicht möglich. So hätten mit einer größeren Patientenkohorte statistisch relevante Untersuchungen mit einer höheren Aussagekraft erreicht werden können. Die Metaanalyse zeigt Ergebnisse wie in vergleichbaren Arbeiten. Somit konnte diese lediglich den bestehenden Kenntnisstand untermauern jedoch nicht zu neuem Erkenntnisgewinn beitragen.

## **5.3 Interpretation und Vergleich der Ergebnisse**

Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt lag in der Studienpopulation bei 84 % (95 % KI 0.80-0.89) und ist somit nur minimal geringer als die der deutschen Allgemeinbevölkerung mit 87,3 %. Bei dem untersuchten Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ kam es bei einer von fünf Schwangerschaften zu einem Abort und einer Zwillingsschwangerschaft. Demnach ist hier die Prävalenz an Lebendgeburten so hoch wie die Prävalenz in den analysierten Studien. In anderen Metaanalysen von Shah et al. war diese mit einem geringeren Wert von 72,9 % (95 % KI 70.0-75.6) und bei Deshpande et al. mit 73.5 % (95 % KI 72.1–74.9) angegeben. (Shah et al., 2019) (Deshpande et al., 2011) Zurückzuführen ist dies unter anderem auf eine abweichende Studienselektion, welche auch Entwicklungsländer einschließt, sowie die Analyse älterer Studien, in denen die Gegebenheiten noch anderen medizinischen Standards

entsprachen. Damit konnten Wyld et al. in ihrer Arbeit mit 692 Schwangerschaften einen signifikanten Anstieg der Wahrscheinlichkeit für Lebendgeburten über den Verlauf der Jahre feststellen (1970er Jahre 60 %, nach 2000 bis zu 85 %). (Wyld et al., 2013) Eine Studie mit 92 Schwangerschaften eines Transplantationszentrums in Hannover gibt sogar eine Lebendgeburtenrate von 90,5 % an. (Schwarz et al., 2022) Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Schwangerschaften nach Nierentransplantationen mit einer ähnlich hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Lebendgeburt führen wie Schwangerschaften ohne eine vorliegende Nierentransplantation der Mutter. Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass eine hohe Prävalenz an Lebendgeburten nicht bedeutet, dass die Schwangerschaften komplikationslos verlaufen oder die Transplantatfunktion nicht beeinträchtigt wird.

Die hohe Prävalenz an Fehlgeburten von 7,0 % (95 % KI 0.04-0.10) erklärt sich durch die engmaschigen Kontrollen der Schwangerschaften bei transplantierten Patientinnen. Fehlgeburten im ersten Trimester verlaufen sonst häufig unerkannt und werden somit nicht in Statistiken erfasst. Die Prävalenz für frühzeitige Schwangerschaftsabbrüche liegt mit 6 % (95 % KI 0.05-0.06) niedriger als im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit 11,3 %. (Statista Research Department, 2021) Es ist anzunehmen, dass es durch die genaue Schwangerschaftsplanung bei dieser Patientenkohorte seltener zu ungeplanten Schwangerschaften und somit auch zu weniger Schwangerschaftsabbrüchen kommt.

Das Alter der Patientinnen bei Konzeption war mit durchschnittlich 30,8 Jahren (95 % KI 29.87-31.71) ähnlich hoch wie das der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ mit 30 Jahren im Median (25,4-37,6). Laut der Metaanalyse von Deshpande et al. kommt es bei einem geringeren mütterlichen Alter zu einer höheren Rate an Lebendgeburten, sowie zu weniger Fehlgeburten. (Deshpande et al., 2011) Auch die Studie von Wyld et al. konnte als einzigen Faktor, in Assoziation mit der Rate an Lebendgeburten, das mütterliche Alter feststellen. (Wyld et al., 2013)

Glomerulonephritiden stellten die häufigste Grunderkrankung dar, die zu einer Transplantation führte. Auch in dem Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ hatten 75 % als Grunderkrankung eine Glomerulonephritis. In einer landesweiten italienischen Studie von Piccoli et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen Stadien der CKD und nachteiligen Schwangerschaftsergebnissen festgestellt. (Piccoli & Cabiddu, 2016) Eine weitere Studie erkannte einen signifikanten

Zusammenhang zwischen der CKD Stufe 3B oder schlechter und einem niedrigem Geburtsgewicht. (Stoumpos et al., 2016) Rocha et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Schwangerschaft bei Frauen mit einer milden Nierenerkrankung (definiert durch SCr <1,3mg/dl) kein Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion darstellt. (Rocha et al., 2013)

Das durchschnittliche Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft lag in der Studienpopulation mit fünf Jahren (95 % KI, 4.32-5.66) niedriger als das der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ mit 5,6 Jahren im Median (4,4-6,5).

Über den idealen Zeitraum zwischen Transplantation und Schwangerschaft wurden in der Literatur keine einheitlichen Aussagen getroffen. Langjährig wurde den Patientinnen empfohlen, sie sollen nach der Transplantation mindestens zwei Jahre bis zur Schwangerschaft warten, um das Abstoßungsrisiko zu verringern und eine stabilere Transplantatfunktion zu erreichen. (J. Davison, 1987) Die Entwicklungen der letzten Jahre zeigen, dass eine Schwangerschaft auch schon zwölf Monate nach Transplantation empfohlen werden kann. Auch die langen Wartezeiten auf ein geeignetes Spenderorgan verlangen eine weniger strenge Regelung. In zwei der analysierten Studien wurde angegeben, dass in ihren Zentren eine Schwangerschaft bei gesunden Patientinnen auch schon ein Jahr nach Transplantation möglich wird. (You et al., 2014) Schwangerschaften unter einem Jahr nach Transplantation sollten auf Grund der hoch dosierten Einnahme von Immunsuppressiva nach wie vor nicht empfohlen werden. (Dębska-Ślizień et al., 2014) Gemäß einer Studie, welche 729 Schwangerschaften nach Nierentransplantationen erfasste, wurde von einem höheren Risiko das Spenderorgan zu verlieren im ersten und zweiten Jahr nach Transplantation berichtet. Hingegen wurde eine Schwangerschaft im dritten Jahr nach Transplantation nicht mit einer erhöhten Transplantatverlustrate in Verbindung gebracht. (Rose et al., 2016)

Im Vergleich der Intervalle zwischen Transplantation und Schwangerschaft von weniger als fünf Jahren mit dem Intervall von mehr als fünf Jahren, konnte festgestellt werden, dass bei dem Intervall von weniger als fünf Jahren die Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht (0,32 95 % KI 0.30-0.34 vs. 0,41 95 % KI 0.34-0.48), Fehlgeburten (0,05 95 % KI 0.02-0.09 vs. 0,14 95 % KI 0.08-0.21), Sectiones (0,61 95 % KI 0.59-0.63 vs. 0,75 95 % KI 0.70-0.80), Anämien (0,35 95 % KI 0.19-0.53 vs. 0,49 95 % KI 0.26-0.72), akute Abstoßungen (0,00 95% KI 0.00-0.01 vs. 0,04 95 % KI 0.01-0.07), Pro-

teinurien (0,12 95% KI 0.03-0.26 vs. 0,27 95% KI 0.10-0.48), intrauterine Wachstumsretardierungen (0,15 95% KI 0.11-0.19 vs. 0,17 95% KI 0.08-0.28) und das HELLP-Syndrom (0,05 95% KI 0.00-0.12 vs. 0,09 95% KI 0.02-0.38) höher waren als in dem Intervall von mehr als fünf Jahren. Im Intervall von mehr als fünf Jahren kam es zu niedrigeren Geburtsgewichten (2501,21 95% KI 2330.83-2671.60 vs. 2559,07 95% KI 2137.35-2980.80), einem kürzeren Schwangerschaftsalter (35,35 95% KI 34.64-36.25 vs. 36,81 95% KI 35.68-37.93) einer höheren Prävalenz an Frühgeburten (0,53 95% KI 0.51-0.55 vs. 0,40 95% KI 0.35-0.46), Lebendgeburten (0,87 95% KI 0.82-0.92 vs. 0,76 95% KI 0.69-0.82), Hypertonie (0,21 95% KI 0.09-0.36 vs. 0,16 95% KI 0.00-0.46), Präeklampsie (0,24 95% KI 0.21-0.28 vs. 0,20 95% KI 0.12-0.28), Harnwegsinfekten (0,17 95% KI 0.13-0.21 vs. 0,15 95% KI 0.10-0.22) und Anomalien (0,03 95% KI 0.01-0.05 vs. 0,02 95% KI 0.00-0.04). Die Prävalenzen für einen frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch (0,05 95% KI 0.04-0.06 vs. 0,05 95% KI 0.02-0.07) und Schwangerschaftsdiabetes (0,06 95% KI 0.03-0.08 vs. 0,06 95% KI 0.02-0.12) waren gleich hoch.

Vergleichbare Erkenntnisse waren in der Literatur zu finden. Mohammadi et al. stellten fest, dass es bei einem größerem TPI (Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft) (>4 Jahre) zu einer höheren Rate an Frühgeburten kommt. (Mohammadi & Borg, 2017) Bachmann et al. berichten ebenfalls von einer höheren Rate an Frühgeburten, Präeklampsie und niedrigem Geburtsgewicht bei einem Intervall größer als fünf Jahre. (Bachmann et al., 2019) Die Studie von Hortu et al. erkannte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem vergrößertem TPI und verringerten postpartalem SCr. (Hortu et al., 2020) Auch Hengst kam schon 1999 bei einer Untersuchung von 40 Schwangerschaften an der Charité zu dem Ergebnis, dass der optimale Zeitpunkt für eine Schwangerschaft zwischen dem vollendeten zweiten Lebensjahr bis zum fünften Jahr nach Transplantation liegt. Hier sei, auch in Bezug auf das Geburtsgewicht, mit den günstigsten Ergebnissen zu rechnen. Erklärt werden können diese Ergebnisse dadurch, dass ab einem Intervall von mehr als fünf Jahren nach Transplantation das Risiko für eine verringerte Transplantatfunktion steige. Ein möglicherweise entstandener Hypertonus und Nebenwirkungen der Immunsuppression können auftreten. In den ersten beiden Jahren der Initialphase nach Transplantation ist eine höhere Immunsuppression notwendig, um die Transplantatfunktion zu stabilisieren. (Hengst, 1999)

Im Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ zeigte sich, dass die Patientinnen mit einem TPI von unter fünf Jahren (Fall II und IV) untergewichtige Säuglinge zur Welt brachten und diese geringe Schwangerschaftsalter aufwiesen als die der Mütter mit einem TPI über fünf Jahren. Sie zeigten also gegenteilige Ergebnisse wie die der Metaanalyse. Zu begründen ist dies einmal dadurch, dass diese Intervalle nur minimal unter dem von fünf Jahren lagen (4,4 und 4,7 Jahre) und somit auch als verhältnismäßig längere Intervalle zu betrachten sind. Außerdem stellt das Intervall zwischen Transplantation und Schwangerschaft nur einen von vielen relevanten Parametern zur Prognose der Geburts- und Schwangerschaftsergebnisse dar. Es zeigt sich, dass diese Patientinnen Komplikationen, sowie eine schlechtere Transplantatfunktion aufwiesen, als die Schwangerschaften mit besseren Ergebnissen.

62 % der Säuglinge der Studienpopulation wurden durch eine Sectio entbunden (95 % KI 0.60-0.64). Im „Klinikum rechts der Isar“ kamen drei Säuglinge (60 %) durch eine primäre Sectio und einer durch eine vaginale Geburt (20 %) zur Welt. Außerdem kam es zu einem Abort. Alle Sectiones waren klinisch indiziert. In den Metaanalysen von Deshpande et al. und Shah et al. wurde die Prävalenz an Sectiones mit ähnlichen Werten angegeben (56,9 % und 62,6 %, 95 % KI 57.6-67.3). (Deshpande et al., 2011) (Shah et al., 2019). Auffällig ist auch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entbindung per Sectio bei Patientinnen mit einem TPI von weniger als fünf Jahren (0,61 95 % KI 0.59-0.63 vs. 0,75 95 % KI 0.70-0.80). Im Großteil der Studien wurde nicht angegeben, wieso die Säuglinge durch eine Sectio entbunden wurden. Zu den Indikationen zählen nicht nur die absoluten, sondern auch die relativen Faktoren, wie Komplikationen und die verschlechterte Transplantatfunktion. In der Studie von Kennedy et al. wurde berichtet, dass der Großteil der Säuglinge auf Grund von Präeklampsie durch eine Notsectio entbunden wurde. (Kennedy & Hussein, 2012) Auch in der Studie von Bramham et al. waren 57 % der Sectiones auf Grund von unmittelbarer Bedrohung des Lebens der Mutter, des Fötus oder auf Grund von fetalen Distress indiziert. Nur 3 % der Patientinnen entbanden mit einer Sectio ohne klinische Gründe. (Bramham et al., 2013) Mohammadi et al. konnten feststellen, dass die Patientinnen mit einem SCr über 1,23 mg/dl eine höhere Rate an Notsectiones hatten. (Mohammadi & Borg, 2017) In der Literatur wurde allerdings auch davon berichtet, dass nicht alle Sectiones auf Grund von Komplikationen erfolgten. (Stoumpos et al., 2016) Eine Nierentransplantation sollte nicht als alleinige Indikation zur Durchführung einer Sectio dienen. Die normale

vaginale Geburt ist wahrscheinlich die sicherste Geburtsform für Schwangere mit Nierentransplantation. Die Sectio sollte strengen Indikationen unterliegen. (Ponticelli, Zaina, & Moroni, 2021) Bei der Operation kann es auf Grund der anatomischen Gegebenheiten zur Beschädigung des Transplantats oder des Ureters kommen. Vor der Operation sollte ein Ultraschall zur genauen Lokalisation der Niere erfolgen. Allgemein kann das Verletzungsrisiko durch genaue Kenntnisse über die Änderungen der Anatomie bei Transplantation verringert werden. (Akar et al., 2015) (Ong & Kumar, 2020) (Gordon & Tatsis, 2019)

Das Schwangerschaftsalter lag durchschnittlich bei 35,9 Wochen (95 % KI 35.22-36.50). Beim Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ lag das Schwangerschaftsalter nur bei 30,5 Wochen im Median (26-38). Die Rate an Frühgeburten in den Studien lag bei 49 % (95 % KI 0.47-0.51). Mit 53 % (95 % KI 0.51-0.55) lag dieser Wert in der Kohorte mit dem größerem TPI höher als der der Kohorte mit dem geringeren Intervall mit 40 % (95 % KI 0.35-0.46).

Fraglich bleibt, ob diese Frühgeburten spontan oder durch Interventionen ausgelöst wurden. Es ist anzunehmen, dass die Frühgeburten mit dem höheren Alter der Patientinnen zusammenhängen. Die Frauen sind oft älter auf Grund der langwierigeren Krankheitsgeschichte und der Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan. Außerdem kann die Rate an Frühgeburten mit Komplikationen wie Hypertonie und Präeklampsie oder einer schlechteren Gesamtnierenfunktion zusammenhängen. Auch Harnwegsinfekte, eine häufige Komplikation während der Schwangerschaft, können unbehandelt zu einer akuten Pyelonephritis führen und eine Frühgeburt auslösen. Ein SCr >1,25 mg/dl und eine höhere CKD Stufe soll auch zu einer höheren Rate an Frühgeburten führen. (Mohammadi & Borg, 2017) (Piccoli & Cabiddu, 2016) (Majak et al., 2017) (You et al., 2014) (Joesphson & McKay, 2010) (Murphy, 2007)

Im „Klinikum rechts der Isar“ kamen drei der vier Säuglinge vor der 38. Woche zur Welt. Auch in einer Studie eines deutschen Transplantationszentrums kam es zu einer ähnlichen Prävalenz an Frühgeburten (76 %). (Schwarz et al., 2022) Im Fall Ia (35 SSW) war zu beobachten, dass die Patientin schon vor der Schwangerschaft unter einer arteriellen Hypertonie litt. Außerdem wies sie ein hohes SCr während der Schwangerschaft von bis zu 1,8 mg/dl auf. Im Fall II (31 SSW) fiel auf, dass eine hohe SCr während der Schwangerschaft von bis zu 2,7 mg/dl auftraten. Die Entbindung musste eingeleitet werden auf Grund eines Kreatininanstiegs auf über 3,3 mg/dl und

einem Blutdruck von 160/110mg. Patientin III (38 SSW) hatte ein junges Alter von 25,9 Jahren bei Konzeption. Trotz einer Hypertonie als Begleiterkrankung und rezidivierenden Harnwegsinfekten kam es zu einem normalen Geburtsergebnis. Auffällig waren hier die durchweg stabilen Nierenparameter (SCr und GFR). Der Säugling kam durch eine vaginale Entbindung zur Welt. Fall IV wies mit 30 Schwangerschaftswochen das geringste Schwangerschaftsalter auf. Ursächlich dafür könnte das hohe Alter der Mutter bei Konzeption von 37,6 Jahren sein. Die Patientin hatte eine arterielle Hypertonie, Präeklampsie-Episoden und eine Pyelonephritis mit Nachweis von E. Coli. Der Säugling musste auf Grund pathologischer Nieren- und Dopplerwerte des Kindes durch eine primäre Sectio entbunden werden. Das höchste SCr lag bei 1,9 mg/dl und die GFR bei 36 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nicht außer Acht zu lassen sind die Folgen von Frühgeburten. 30 % aller neonatalen Todesfälle sind einer Frühgeburlichkeit geschuldet. (Königer, Mach, Kimmig, & Schlußner, 2016)

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Studienpopulation lag bei 2504,15g (2349.31-2658.98). In der Metaanalyse von Desphande et al. war ein ähnlicher Wert von 2420g (95% KI, 2395-2445) zu finden. Sowohl die niedrigen Geburtsgewichte der Studienpopulation als auch die des Patientenstammes des „Klinikum rechts der Isar“ lassen sich gemäß der Literatur durch die hohe Rate an Frühgeburten sowie durch die häufig eintretende intrauterine Wachstumseinschränkung erklären. Außerdem wurde festgestellt, dass auch eine CKD des Stadiums 3B oder schlechter, das Auftreten einer Präeklampsie, ein erhöhtes SCr vor Konzeption (>1,25 mg/dl) ein geringes Schwangerschaftsalter und eine GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im ersten Trimester mit einem geringen Geburtsgewicht assoziiert sind. (Mohammadi & Borg, 2017) (Wyld et al., 2013) (Madazlı et al., 2020) (Hortu et al., 2020) (Stoumpos et al., 2016) Bei den untergewichtigen Säuglingen des Patientenstammes des „Klinikum rechts der Isar“ (Fall II: 1590g; Fall IV: 900g) fiel auf, dass beide Säuglinge ein sehr geringes Schwangerschaftsalter unter 34 Wochen hatten, Patientin IV eine Präeklampsie aufwies und Patientin II eine GFR während des ersten Trimesters von unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und ein SCr vor der Schwangerschaft von >1,25 mg/dl hatte. Der Säugling von Fall IV wies außerdem eine Kleinwüchsigkeit auf.



### 5.3.1 Immunsuppression und andere Medikation

In der Studienpopulation nahmen nahezu alle Patientinnen einen Calcineurininhibitor ein. Diese stehen unter dem Verdacht mit Intrauterinen Wachstumsretardierungen zusammenzuhängen. (Little et al., 2000) (Armenti et al., 1995) In anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Tacrolimus und dem Auftreten von Schwangerschaftsdiabetes erkannt. Es wurde hier angeraten, dass Frauen mit einem erhöhtem Diabetesrisiko (hoher BMI oder Diabetes mellitus in der Vergangenheit) als Calcineurininhibitor Cyclosporin A verschrieben bekommen sollten. (Hebral et al., 2014) Cyclosporin A soll mit einer höheren Prävalenz an Hypertonie, Hyperlipidämie und einem Abstoßungsrisiko in Verbindung stehen. (Halloran, 2004)

Im „Klinikum rechts der Isar“ entwickelte Patientin II einen Schwangerschaftsdiabetes. Die Patientin nahm Tacrolimus. Der BMI der Patientin lag im Normalbereich und sie zeigte auch vor der Schwangerschaft keinen Diabetes mellitus als Begleiterkrankung. Keine der Patientinnen nahm Cyclosporin A ein. Vier Studien der Metaanalyse erkannten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahl des Calcineurininhibitors und nachteiligen Schwangerschafts- und Transplantatergebnissen. (You et al., 2014) (Wielgos et al., 2012) (Perales-Puchalt, 2012) (Hortu et al., 2020)

Drei der Studien gaben an, dass explizit davon abgeraten wird, während der Einnahme von MMF schwanger zu werden. (Akar et al., 2015; Kennedy & Hussein, 2012; Stoumpos et al., 2016) Im jährlichen Report des TPR wurden signifikante Unterschiede zwischen Patientenkohorten festgestellt, welche sechs Wochen vor der Schwangerschaft MPA/MMF absetzten im Vergleich zu denen, die es weiterhin einnahmen. Demnach hatte die erste Kohorte eine höhere Prävalenz an Lebendgeburten und eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass Geburtsdefekte auftreten. (Moritz, 2017) Es wurde auch erkannt, dass Malformationen gehäuft als Mikrotien auftraten. (Sifontis et al., 2006) Keine der Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ nahm MMF während der Schwangerschaft ein. Auch die Gabe des mTOR Inhibitors „Sirolimus“ wird derzeit wegen des antiproliferativen Wirkmechanismus nicht empfohlen. (Dębska-Ślizień et al., 2014)

### 5.3.2 Komplikationen

Die Studienlage zeigt, dass simultane Nieren-Pankreas Transplantationen, Zwillingsschwangerschaften, eine unterstützte Reproduktion, zwei oder mehr stattgehabten

Nierentransplantationen und niedrige GFR-Werte vor der Schwangerschaft, prädiktive Faktoren für ein hohes Risiko an Komplikationen darstellen. (Kennedy & Hussein, 2012) (Bramham et al., 2013) (Hebral et al., 2014)

Im Patientenstamm des „Klinikum rechts der Isar“ wiesen drei der vier Patientinnen schon vor der Schwangerschaft eine arterielle Hypertonie auf, während der Schwangerschaft entwickelte auch die vierte Patientin einen Hypertonus, wobei bei Patientin III der Hypertonus während der Schwangerschaft nicht mehr nachweisbar war. Bei allen Patientinnen mit einer Hypertonie während der Schwangerschaft zeigten sich schlechtere Werte für die Neugeborenen in Form eines niedrigen Geburtsgewichts und eines unreifen Schwangerschaftsalters. In den analysierten Studien war die Prävalenz einer Hypertonie mit 15 % niedrig (95 % KI 0.04-0.30). Es ist bekannt, dass Patientinnen mit einer chronischen Nierenerkrankung auch nach Transplantation und vor allem während der Einnahme von Calcineurininhibitoren, unter einem hohen Blutdruck leiden. (Candido et al., 2016) Außerdem ist zu beachten, dass als Folge einer Hypertonie auch eine Nierenschädigung auftreten kann und sollte deshalb auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen werden. (Ritz, 2007) Durch die Hypertonie kommt es zu kardiovaskulären Veränderungen, die mit beachtet werden müssen. (J. M. Davison, 1994) Nach dem Consensus Report der American Society of Transplantation werden keine speziellen Medikamente empfohlen, um die Hypertonie zu behandeln. Es wird jedoch betont, dass die Werte im Normbereich liegen sollten. (McKay & Josephson, 2005)

Die Präeklampsie stellte mit 23 % die zweit häufigste Komplikation dar (95 % KI 0.20-0.26). Patientinnen mit einem TPI über fünf Jahre hatten eine höhere Prävalenz für eine Präeklampsie. In einer Studie aus einem deutschen Transplantationszentrum wurde dieser Wert ähnlich angegeben (24 %). (Schwarz et al., 2022) Im „Klinikum rechts der Isar“ nur eine Patientin (Fall IV) eine Präeklampsie. Der Säugling kam mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht von 900 g und einem Schwangerschaftsalter von 30 Wochen zur Welt. Außerdem kam es bei der Patientin zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion. Das SCr stieg während der Schwangerschaft auf 2,3 mg/dl und im Nachbeobachtungszeitraum auf 4 mg/dl. Die GFR sank von 55 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vor Schwangerschaft auf 36 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei Entbindung.

Die Literatur zeigt, dass die Rate an Frühgeburten bei Patientinnen mit Präeklampsie höher war und die Säuglinge ein geringeres Geburtsgewicht aufwiesen. Eine Präeklampsie soll sich außerdem negativ auf die Transplantatfunktion auswirken. Zwischen dem Auftreten einer Präeklampsie und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Transplantatverlustes bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Es wurde auch die Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zur Verringerung des Präeklampsierisikos empfohlen. (Majak et al., 2017; Mohammadi & Borg, 2017) (Kennedy & Hussein, 2012) Trotz einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure kam es bei Patientin IV zu einer Präeklampsie.

Der Zusammenhang zwischen Präeklampsie und Transplantatversagen kann dadurch erklärt werden, dass Patientinnen mit Präeklampsie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit im späteren Verlauf Nierenschäden erleiden. Außerdem ist die Präeklampsie ein Ausdruck von einer bereits vor der Nierentransplantation existierenden schlechten Nierenfunktion und führt somit auch eher zu einem Transplantatversagen. (Vannevel et al., 2018) (Vikse, Irgens, Leivestad, Skjærven, & Iversen, 2008). Demnach waren bei Schwangerschaft IV pathologische Nierenwerte und ein erhöhtes Abstoßungsrisiko zu erkennen.

Infektionen der Harnwege traten in der Studienpopulation bei 18% der Patientinnen auf (95% KI 0.09-0.28). Im „Klinikum rechts der Isar“ zeigte Patientin IV eine Pyelonephritis mit Nachweis von E. Coli. Es wurde eine infektionsbedingte Abstoßung der Niere befürchtet. Dies wurde durch eine hochdosierte Kortisontherapie verhindert. Der Säugling kam mit einem sehr niedrigem Schwangerschaftsalter und einem sehr niedrigen Gewicht zur Welt. Außerdem wurde bei ihm eine Kleinwüchsigkeit diagnostiziert. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass die Infektionen im Zusammenhang mit Frühgeburten stehen. Bei einer bakteriellen Vaginose soll das Frühgeburtsrisiko doppelt so hoch sein. (Königer et al., 2016) (Farr et al., 2015) Auch sollen rezidivierende Pyelonephritiden mit fötaler Wachstumseinschränkung und fötalem Tod, vorzeitigen Wehen, Abstoßungsreaktionen und papillären Nekrosen im Zusammenhang stehen. (Lessan-Pezeshki, 2002) Durch ein regelmäßiges Screening auf diese Infektionen können diese Folgen bewiesenermaßen verringert werden. (Sangkomkamhang, Lumbiganon, Prasertcharoensuk, & Laopaiboon, 2015)

### 5.3.3 Transplantatfunktion

Eine Verschlechterung der Transplantatfunktion, welche jedoch nicht einheitlich definiert war, trat bei 25 % (95 % KI, 0.21-0.29) der Patientinnen in den ausgewerteten Studien ein und wurde immer über die GFR und das SCr definiert. In den Studien war eine durchschnittliche Abnahme der GFR von 63,21 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95 % CI, 58.41-68.02) vor der Schwangerschaft auf 57,07 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95 % CI, 51.09-63.06) nach der Schwangerschaft zu erkennen. Das SCr verringerte sich von 1,17 mg/dl (95 % CI, 0.98-1.37) auf 1,27 mg/dl (95 % CI, 0.96-1.57). Diese Werte verschlechterten sich auch bei allen Patientinnen des „Klinikum rechts der Isar“ während der Schwangerschaft und nach der Schwangerschaft. Diese Verschlechterung der Nierenfunktion kann multifaktoriell bedingt sein. Die physiologischen Veränderungen der GFR während der Schwangerschaft verursachen möglicherweise eine Glomerulosklerose, welche zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt. (J. M. Davison, 1991) In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer „normalen“ Nierenfunktion und günstigen Schwangerschaftsergebnissen beschrieben. (Dębska-Ślizień et al., 2014; Mohammadi & Borg, 2017) Einige Studien definieren untere Grenzwerte, ab welchen zu einer Schwangerschaft geraten werden kann. Diese liegen bei 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Schwarz et al., 2022) 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Thompson, Kingdon, Tuck, Fernando, & Sweny, 2003) (Armenti et al., 1995) oder 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. (Cabiddu et al., 2018) In einer weiteren Studie wurde eine signifikant längere Transplantatüberlebensrate bei Patientinnen mit einer GFR >50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Vergleich zu der mit <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> gefunden. (Schwarz et al., 2022)

In der Studie von You et al. standen GFR-Werte von unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Zusammenhang mit negativen Schwangerschaftsergebnissen. Dieses Ergebnis war signifikant. Jedoch sei die GFR als prädiktiver Faktor für negative Schwangerschaftsverläufe schlechter geeignet als das SCr vor der Schwangerschaft. (You et al., 2014) Daher konnte auch ein erhöhtes SCr mit negativen Schwangerschaftsergebnissen in Verbindung gebracht werden. Dabei wurden in der Literatur ein SCr von ≥1,42 mg/dl (Bramham et al., 2013), >1,25 mg/dl (Mohammadi & Borg, 2017) oder > 1,53 mg/dl (Kennedy & Hussein, 2012) genannt. Alle Schwangerschaften mit negativen Ergebnissen des „Klinikum rechts der Isar“ (Ia, II und IV) überschritten diesen Grenzwert von 1,53 mg/dl und unterschritten die GFR von 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Patientin III, welche keine negativen Schwangerschaftsergebnisse verzeichnete, hatte eine Ausgangs-GFR von 85 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Einer Studie aus Israel zu Folge, stand auch ein erhöhtes

Alter bei Transplantation im Zusammenhang mit einer verschlechterten Transplantatfunktion. (Svetitsky et al., 2018) Patientin IV zeigte mit einem Alter von 38 Jahren bei Entbindung pathologische Nierenwerte mit einem Abfall der GFR auf 36 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## 6 Ausblick

Zukünftig sollte eine bessere Dokumentation der Patientendaten, nicht nur der transplantierten, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung angestrebt werden. Die Dokumentationsparameter sollten international vereinheitlicht werden. Problematisch sind außerdem die fehlenden Originaldaten der Studien, wodurch nur schwer auswertbare Ergebnisse und womöglich auch Fehlinterpretationen mit weitreichenden Folgen entstehen können. Auch Coscia et al. kamen zu dem Entschluss, dass die freiwilligen Datenbanken wie ANZDATA, USRDS und NTPR, welche auch von einigen eingeschlossenen Studien herangezogen wurden, biased sind, da sie nicht die gesamte Population der Schwangeren nach Nierenerkrankung darstellen und da es sich um eine freiwillige Datenerfassung handelt. In den Untersuchungen von großen Datenbanken besteht nicht die Möglichkeit die Einflüsse von spezifischen Komorbiditäten oder der Immunsuppression zu untersuchen, weshalb andere Studiendesigns entwickelt werden sollen. Es fehlt in vielen Studien auch die Erfassung des Serumkreatinins, welches neben dem Immunsuppressiva-Regime eines der relevantesten Parameter dieser Studienpopulation darstellt. Es sind viele Fragen hinsichtlich der optimalen Behandlung dieser Patientengruppe schwierig mit großen Datenbanken oder einer Metaanalyse zu beantworten. (Coscia & Armenti, 2010)

Wünschenswert wäre außerdem die Vereinheitlichung der Definitionen bezüglich Komplikationen, Geburtsergebnissen und Transplantatparametern, wie z. B. die Verschlechterung der Transplantatfunktion. Auch eine längere Dokumentation des Nachbeobachtungszeitraumes wäre hilfreich, um weitreichendere Aussagen treffen zu können. Fest definierte Zeitpunkte der Schwangerschaft zur Bestimmung der Laborparameter wären zum internationalen Vergleich sinnvoll. Durch eine einheitliche Dokumentation könnten auch individuelle Faktoren, wie die Immunsuppression, größere Beachtung finden und homogenere Studienpopulationen mit größeren Fallzahlen generiert werden. Zukünftig sollten weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten bezüglich Transplantatparametern, sowie Langzeiteffekte auf die Säuglinge durchgeführt werden. Die genannten Punkte sind im klinischen Alltag jedoch finanziell und zeitlich schwer umsetzbar.

## 7 Schlussfolgerung

Bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation sollte vor allem die sorgfältige Planung und Aufklärung der Patientinnen im Vordergrund stehen. Zwar ist die Prävalenz an Lebendgeburten nahezu so hoch wie die in der deutschen Allgemeinbevölkerung, allerdings schließt dies nicht nachteilige Schwangerschafts- Geburts- und Transplantatenergebnisse aus. Ungeplante Schwangerschaften sollten wenn möglich vermieden werden, um Wechselwirkungen mit Medikamenten zu verhindern und um den optimalen Zeitpunkt mit stabiler Transplantatfunktion wählen zu können. Hierbei kann sich an der GFR und dem SCr orientiert werden. Bezüglich des optimalen Intervalls zwischen Transplantation und Schwangerschaft hat sich gezeigt, dass dieses zwischen ein bis zwei und fünf Jahren nach Transplantation liegen sollte. Jedoch ist jeder Patientenfall individuell zu betrachten, da weitere Parameter, wie Komorbiditäten, Komplikationen, Nierenretentionswerte und das maternale Alter eine Rolle spielen. Es sind auch Komplikationen wie Infektionen, Hypertonien und auch Präeklampsien dringendst zu verhindern, da diese den Schwangerschaftsverlauf und die Transplantatfunktion negativ beeinflussen können. Engmaschige Kontrollen sind hier unabdingbar. Empfehlenswert ist außerdem die Beratung hinsichtlich möglicher Alternativen zur Erfüllung des Kinderwunsches (z. B. Adoption). Die Betreuung der Patientinnen sollte idealerweise interdisziplinär erfolgen. Nichts desto trotz fehlen Studiendesigns und international einheitliche Datenerhebungen bezüglich dieser Patientenkohorte um zuverlässige Aussagen treffen zu können.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abdellatif, M., Ghozy, S., Kamel, M. G., Elawady, S. S., Ghorab, M. M. E., Attia, A. W., Le Huyen, T. T., Duy, D. T. V., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2019). Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*, 178(3), 301-314.
- Ajaimy, M., Lubetzky, M., Jones, T., Kamal, L., Colovai, A., de Boccardo, G., & Akalin, E. (2016). Pregnancy in sensitized kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clinical transplantation*, 30(7), 791-795.
- Akar, M. E., Ozekinci, M., Sanhal, C., Kececioğlu, N., Mendilcioglu, I., Senol, Y., Dirican, K., Kocak, H., Dinckan, A., & Suleymanlar, G. (2015). A retrospective analysis of pregnancy outcomes after kidney transplantation in a single center. *Gynecologic and obstetric investigation*, 79(1), 13-18.
- Akcay, O. F., Yeter, H. H., Karcaaltincaba, D., Bayram, M., Guz, G., & Erten, Y. (2021). Obstetric and long-term graft outcomes in pregnant kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clinical transplantation*, e14349.
- Aktürk, S., Celebi, Z. K., Erdoğan, Ş., Kanmaz, A. G., Yüce, T., Şengül, Ş., & Keven, K. (2015). Pregnancy after kidney transplantation: outcomes, tacrolimus doses, and trough levels. *Transplantation Proceedings*, 47(5), 1442-1444.
- Arab, K., Oddy, L., Patenaude, V., & Abenhaim, H. A. (2015). Obstetrical and neonatal outcomes in renal transplant recipients. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(2), 162-167.
- Armenti, V. T., Ahlswede, K. M., Ahlswede, B. A., Cater, J. R., Jarrell, B. E., Mortiz, M., & Burke Jr, J. F. (1995). Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*, 59(4), 476-479.
- Bachmann, F., Budde, K., Gerland, M., Wiechers, C., Heyne, N., Nadalin, S., Brucker, S., & Bachmann, C. (2019). Pregnancy following kidney transplantation-impact on mother and graft function and focus on childrens' longitudinal development. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 376.
- Blume, C., Sensoy, A., Gross, M. M., Guenter, H. H., Haller, H., Manns, M. P., Schwarz, A., Lehner, F., Klempnauer, J., & Pischke, S. (2013). A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation*, 95(1), 222-227.
- Bramham, K., Nelson-Piercy, C., Gao, H., Pierce, M., Bush, N., Spark, P., Brocklehurst, P., Kurinczuk, J. J., & Knight, M. (2013). Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(2), 290-298.
- Braun, F., & Ringe, B. (2006). Nierentransplantation. In E. Nagel & D. Lohlein (Eds.), *Pichlmayrs Chirurgische Therapie, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie*.
- Cabiddu, G., Spotti, D., Gernone, G., Santoro, D., Moroni, G., Gregorini, G., Giacchino, F., Attini, R., Limardo, M., & Gammara, L. (2018). A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *Journal of nephrology*, 31(5), 665-681.



- Candido, C., Cristelli, M. P., Fernandes, A. R., Lima, A. C. A. d., Viana, L. A., Sato, J. L., Sass, N., Tedesco-Silva, H., & Medina-Pestana, J. O. (2016). Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications. *Brazilian Journal of Nephrology*, 38(4), 421-426.
- Celik, G., Töz, H., Ertlav, M., Aşgar, N., Özkahya, M., Başci, A., & Hoşçoşkun, C. (2011). Biochemical parameters, renal function, and outcome of pregnancy in kidney transplant recipient. *Transplantation Proceedings*, 43(7), 2579-2583.
- Chakhtoura, Z., Meunier, M., Caby, J., Mercadal, L., Arzouk, N., Barrou, B., & Touraine, P. (2015). Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 187, 1-5.
- Correia, A. C. M. R. (2020). *Pregnancy after kidney or liver transplantation: maternal and fetal outcomes*. Retrieved from
- Coscia, L. A., & Armentì, V. T. (2010). Pregnancy outcomes in kidney recipients: more data are needed. *Nature Reviews Nephrology*, 6(3), 131-132.
- Davison, J. (1987). Pregnancy in renal allograft recipients: prognosis and management. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1027-45.
- Davison, J. M. (1991). Dialysis, transplantation, and pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(2), 127-132.
- Davison, J. M. (1994). 15 Pregnancy in renal allograft recipients: problems, prognosis and practicalities. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 8(2), 501-525.
- Dębska-Ślizień, A., Gałowska, J., Chamienia, A., Bułko-Piontecka, B., Krol, E., Lichodziejewska-Niemierko, M., Lizakowski, S., Renke, M., Rutkowski, P., & Zdrojewski, Z. (2014). *Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature*. Paper presented at the Transplantation Proceedings.
- Deshpande, N., James, N., Kucirka, L., Boyarsky, B., Garonzik-Wang, J., Montgomery, R., & Segev, D. (2011). Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*, 11(11), 2388-2404.
- Devresse, A., & Jassogne, C. (2017). Maternal risks and pregnancy outcomes after kidney transplantation: a single center experience. *American Journal of Transplantation*.
- DIMDI. (2013). ICD-10-WHO Version 201. Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2013/zusatz-definitionen.htm>
- Farr, A., Bader, Y., Husslein, P. W., Györi, G., Mühlbacher, F., & Margreiter, M. (2014). Ultra-high-risk pregnancies in women after renal transplantation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180, 72-76.
- 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 94(9), 989-996.
- Gordon, C. E., & Tatsis, V. (2019). Shearing-force injury of a kidney transplant graft during cesarean section: a case report and review of the literature. *BMC nephrology*, 20(1), 1-4.
- Guillermo Garcia, G., Harden, P., Chapman, J., Nephrology, I. S. o., & Foundations, I. F. o. K. (2012). The global role of kidney transplantation. *The Lancet*, 379, 36-38.

- Halloran, P. F. (2004). Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 351(26), 2715-2729.
- Harris, R., Deeks, J., Altman, D., Bradburn, M., Harbord, R., & Sterne, J. (2008). Metan: Fixed-and random-effects meta-analysis. *The Stata Journal*, 8, 3-28. In.
- Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmaker, P., & Sohn, M. (2016). Die Geschichte der Nierentransplantation. *Der Urologe*(10/16).
- Hebral, A. L., Cointault, O., Connan, L., Congy-Jolivet, N., Esposito, L., Cardeau-Desangles, I., Del Bello, A., Lavayssière, L., Nogier, M. B., & Ribes, D. (2014). Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(9), 1786-1793.
- Hengst, P. (1999). Pregnancy after kidney transplantation. *Der Gynäkologe*, 32(6), 455-460.
- Hortu, I., Arı, S. A., Akdemir, A., Koroglu, O. A., Yılmaz, M., Toz, H., Sagol, S., & Ergenoglu, A. M. (2020). Perinatal outcomes of renal transplant pregnancies: a 22-year experience at a single tertiary referral center. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(17), 3028-3034.
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2017, 12.07.2017). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Retrieved from [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2016\\_BUAW\\_V02\\_2017-07-12.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf)
- Iwen, J. (2017). *Geburtenreport - Eine Routinedatenanalyse zu Kaiserschnitt und Frühgeburt*. Retrieved from <https://www.tk.de/resource/blob/2042902/8f202ed022e06f90a205e3fd8fe53633/geburtenreport-2017-data.pdf>:
- Joesphson, M. A., & McKay, D. B. (2010). Pregnancy in the Renal Transplant Recipient. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 211-222.
- JPT, H., & S., G. (2015). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0. 2011. In: Collaboration Cochrane.
- Kennedy, C., & Hussein, W. (2012). Reproductive health in Irish female renal transplant recipients. *Irish Journal of Medical Science*, 59-63.
- Kiserud, T., Piaggio, G., Carroli, G., & Widmer, M. (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002220>
- Königer, A., Mach, P., Kimmig, R., & Schleußner, E. (2016). Amnioninfektionssyndrom. *Der Gynäkologe*, 49(8), 563-568.
- Kontopantelis, E., Springate, D. A., & Reeves, D. (2013). A re-analysis of the Cochrane Library data: the dangers of unobserved heterogeneity in meta-analyses. *PloS one*, 8(7), e69930.
- Lessan-Pezeshki, M. (2002). Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(5), 703-707.
- Little, M., Abraham, K., Kavanagh, J., Connolly, G., Byrne, P., & Walshe, J. (2000). Pregnancy in Irish renal transplant recipients in the cyclosporine era. *Irish Journal of Medical Science*, 169(1), 19-21.
- López, V., Martínez, D., Vinolo, C., Cabello, M., Sola, E., Gutierrez, C., Burgos, D., Gonzalez-Molina, M., & Hernandez, D. (2011). *Pregnancy in kidney transplant recipients: effects on mother and newborn*. Paper presented at the Transplantation Proceedings.

- Lutz, J., & Witzke, O. (2018). Nierentransplantation aktuell. *Der Nephrologe*.
- Madazli, R., Kaymak, D., Alpay, V., Erenel, H., Dincer, M. T., & Seyahi, N. (2020). Evaluation of obstetric outcomes and prognostic significance of graft function in kidney transplant recipient pregnancies. *Hypertension in pregnancy*, 39(2), 89-94.
- Majak, G. B., Reisæter, A. V., Zucknick, M., Lorentzen, B., Vangen, S., Henriksen, T., & Michelsen, T. M. (2017). Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PloS one*, 12(3), e0173420.
- McKay, D., & Josephson, M. (2005). Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5, 1592-1599.
- Mohammadi, F., & Borg, M. (2017). Pregnancy Outcomes and Impact of Pregnancy on Graft Function in Women After Kidney Transplantation. *Clinical transplantation*.
- Moritz, M. J. (2017). *Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation*.
- Murphy, D. J. (2007). Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 21(5), 773-789.
- Nyaga, V. N., Arbyn, M., & Aerts, M. (2014). Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Archives of Public Health*, 72(1), 1-10.
- Ong, S. C., & Kumar, V. (2020). Pregnancy in a kidney transplant patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(1), 120-122.
- Perales-Puchalt, A. (2012). Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 1363-1366.
- Piccoli, G. B., & Cabiddu, G. (2016). Pregnancy outcomes after kidney graft in Italy: are the changes over time the result of different therapies or of different policies? A nationwide survey (1978–2013). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31.
- Piccoli, G. B., Conijn, A., Consiglio, V., & Nephrology, t. A. S. o. (2009). Pregnancy in Dialysis Patients: Is the Evidence Strong Enough to Lead Us to Change Our Counseling Policy? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.
- Ponticelli, C., Zaina, B., & Moroni, G. (2021). Planned Pregnancy in Kidney Transplantation. A Calculated Risk. *Journal of Personalized Medicine*, 11(10), 956.
- PRISMA. (2020). PRISMA. Retrieved from <http://www.prisma-statement.org>
- Ritz, E. (2007). Niere als Ursache der Hypertonie. *Der Nephrologe*, 2(6), 410-414.
- Rocha, A., Cardoso, A., Malheiro, J., Martins, L., Fonseca, I., Braga, J., & Henriques, A. (2013). Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplantation Proceedings*, 45(3), 1088-1091.
- Rose, C., Gill, J., Zalunardo, N., Johnston, O., Mehrotra, A., & Gill, J. (2016). Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *American Journal of Transplantation*, 16(8), 2360-2367.
- Sachdeva, M., & Miller, I. (2020). *Obstetric and Gynecologic Nephrology*: Springer.
- 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 of systematic reviews*(2).

- Sarween, N., Hughes, S., Evison, F., Day, C., Knox, E., & Lipkin, G. (2016). *Pregnancy outcomes in renal transplant recipients in England over 15 years*. Paper presented at the Nephrology Dialysis Transplantation.
- Schäfer-Graf, U. (2018). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage. Retrieved from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-008l\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf)
- Schwarz, A., Schmitt, R., Einecke, G., Keller, F., Bode, U., Haller, H., & Guenter, H. H. (2022). Graft function and pregnancy outcomes after kidney transplantation. *BMC nephrology*, 23(1), 1-11.
- Seeland, U., Bauersachs, J., Kintscher, U., Hilfiker-Kleiner, D., Roos-Hesselink, J., & Regitz-Zagrosek, V. (2019). Kommentar zu den Leitlinien (2018) der ESC zum Management von kardiovaskulären Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Kardiologe*, 13(3), 138-145.
- Shah, S., Venkatesan, R. L., Gupta, A., Sanghavi, M. K., Welge, J., Johansen, R., Kean, E. B., Kaur, T., Gupta, A., & Grant, T. J. (2019). Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC nephrology*, 20(1), 1-22.
- Sifontis, N. M., Coscia, L. A., Constantinescu, S., Lavelanet, A. F., Moritz, M. J., & Armenti, V. T. (2006). Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*, 82(12), 1698-1702.
- StataCorp, L. (2007). Stata data analysis and statistical Software. *Special Edition Release*, 10, 733.
- Statista Research Department. (2021). Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland bis 2020. Retrieved from <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/232/umfrage/anzahl-der-schwangerschaftsabbrueche-in-deutschland/#professional>
- Statistisches Bundesamt. (2018). Pressemitteilung Nr. 349 vom 17. Septmeber 2018 [Press release]. Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18\\_349\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18_349_231.html)
- Statistisches Bundesamt. (2020). Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt insgesamt und 1. Kind nach Bundesländern. Retrieved from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutter-alter-bundeslaender.html>
- Statistisches Bundesamt. (2021). Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. Retrieved from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>
- Stoumpos, S., McNeill, S. H., Gorrie, M., Mark, P. B., Brennand, J. E., Geddes, C. C., & Deighan, C. J. (2016). Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clinical transplantation*, 30(6), 673-681.
- Svetitsky, S., Baruch, R., Schwartz, I., Schwartz, D., Nakache, R., Goykhman, Y., Katz, P., & Grupper, A. (2018). Long-term effects of pregnancy on renal graft

- function in women after kidney transplantation compared with matched controls. *Transplantation Proceedings*, 50(5), 1461-1465.
- Thompson, B., Kingdon, E., Tuck, S., Fernando, O., & Sweny, P. (2003). Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *Qjm*, 96(11), 837-844.
- Unicef. (2019). JEDES SIEBTE BABY WELTWEIT ZU LEICHT BEI DER GEBURT [Press release]. Retrieved from <https://www.unicef.de/informieren/aktuelles/presse/2019/studie-niedriges-geburtsgewicht-2019/192052>
- Van Buren, M., Van De Wetering, J., Roodnat, J., Berger, S., Tielen, M., & Weimar, W. (2012). Pregnancy after Kidney Transplantation: 'Will Mothers See their Children Grow Up?': 1226. *Transplantation*, 94(10S), 141.
- Vannevel, V., Claes, K., Baud, D., Vial, Y., Golshayan, D., Yoon, E. W., Hodges, R., Le Nepveu, A., Kerr, P. G., & Kennedy, C. (2018). Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation. *Obstetrics & Gynecology*, 131(1), 57-62.
- Vikse, B. E., Irgens, L. M., Leivestad, T., Skjærven, R., & Iversen, B. M. (2008). Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*, 359(8), 800-809.
- Waage, P. (2019). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019. from Deutsche Stiftung Organtransplantation
- Wielgos, M., Szpotanska-Sikorska, M., Mazanowska, N., Bomba-Opon, D., Kociszewska-Najman, B., Jabiry-Zieniewicz, Z., Cyganek, A., Kaminski, P., & Pietrzak, B. (2012). Pregnancy risk in female kidney and liver recipients: a retrospective comparative study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(7), 1090-1095.
- Williams, D., & Davison, J. (2008). Chronic kidney disease in pregnancy. *British Medical Journal*, 336.
- Wyld, M. L., Clayton, P. A., Kennedy, S. E., Alexander, S. I., & Chadban, S. J. (2013). Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients with transplantation as a child. *American Journal of Transplantation*, 169(2), 3173-3182.
- Yi-Ping, L., & Jin-Chung, S. (2016). Pregnancy outcomes after kidney transplantation: A single-center experience in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 55, 314-318.
- You, J. Y., Kim, M. K., Choi, S. J., Oh, S. y., Kim, S. J., Kim, J. H., Oh, H. Y., & Roh, C. R. (2014). Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clinical transplantation*, 28(6), 699-706.

## 9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Thorban bedanken für das Thema, die Unterstützung und das Engagement, das mir die vergangenen Jahre entgegengebracht wurde. Die wissenschaftliche Arbeit an der Dissertation und der Veröffentlichung der Teilergebnisse hat mir stets große Freude bereitet und meine Faszination an der Forschungsarbeit bestätigt.

Ich danke der kompletten Abteilung des interdisziplinären Transplantationszentrums des „Klinikum rechts der Isar“ dafür, dass mir jederzeit Zugang zu den Akten und den Räumlichkeiten der Abteilung ermöglicht wurde. Außerdem danke ich meinen zwei Mentoren Prof. Dr. Stangl aus dem Klinikum Großhadern, sowie Dr. Matevossian aus dem „Klinikum rechts der Isar“ und meinem Statistiker Abdelaziz Abdelaal der Harvard Medical School und der School of Medicine der Boston University.

Ein großer Dank gilt auch meinen lieben Eltern und meinen Freunden für die stetige Unterstützung. Ohne diesen Rückhalt wäre es mir kaum möglich geworden, diese Arbeit erfolgreich fertig zu stellen.

## 10 Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht wie folgt:

**Titel:** Immunsuppression und Risiken bei Gravidität nach Nierentransplantation - Individuelle, interdisziplinäre Betreuung von betroffenen Schwangeren

**Autoren:** Deborah Clement, Manfred Stangl, Stefan Thorban, Edouard Matevossian

**Journal:** Dialyse aktuell 2022; 26(07): 316-322

**Datum der Veröffentlichung:** 08. September 2022

**Titel:** Was sind die Besonderheiten bei Nierentransplantation und Gravidität?

**Autoren:** Deborah Clement, Stefan Thorban, Edouard Matevossian

**Journal:** Dialyse aktuell 2021; 25(01): 6-7

**Datum der Veröffentlichung:** 17. Februar 2021