

Diplomarbeit

**Schwangerschaftsoutcome bei nierentransplantierten
Patientinnen**

eingereicht von

Elisabeth Resch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Dr. Philipp Klaritsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.07.2017

Elisabeth Resch eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und unterstützt haben, denn auch wenn sich unsere Wege manchmal trennten, so war doch jede einzelne Person dafür verantwortlich, dass ich so weit gekommen bin.

Ganz besonderer Dank gilt dabei meiner Familie, die mir immer zur Seite stand und mich motivierte, sodass ich das Medizinstudium überhaupt abschließen konnte. Meinen

Großeltern danke ich für ihr Dasein, ihre Liebe, ihre Anerkennung und ihre

Wertschätzung, die sie mir immer entgegen brachten. Meinen Eltern danke ich für ihren

Rat, ihre Geduld und ihre seelische und finanzielle Unterstützung. Ich bin meiner Mutter

für all ihre Fürsorge und Aufopferung und meinem Vater für seine unersetzlichen

Ratschläge und Erfahrungswerte unendlich dankbar.

Dank gilt ebenfalls meinen Betreuern, die mir dieses spannende Thema zur Verfügung stellten und mir somit einen wundervollen Abschluss meines Medizinstudiums ermöglichten.

Zusammenfassung

Fragestellung

In dieser Diplomarbeit wurde 1) das Schwangerschaftsoutcome von nierentransplantierten Frauen, die in Graz von 1985 bis 2015 betreut wurden, erhoben und mit internationalen Daten aus der Literatur verglichen. 2) wurden die Patientinnen mit nicht-schwangeren nierentransplantierten Frauen, die in Graz in Betreuung waren, verglichen zur Beurteilung des Einflusses der Schwangerschaft auf die Nierenfunktion.

Methodik

Über das elektronische Patientenarchiv des Universitätsklinikum Graz Medocs und PIA wurden retrospektiv alle Frauen, die nach Nierentransplantation im Zeitraum 01.01.1985-31.12.2015 schwanger geworden sind, erfasst und jeder Fall systematisch analysiert. Diese Datenanalyse war Teil einer multizentrischen Studie mit dem Titel „Pregnancy and renal outcome after maternal renal transplantation“ (Protokoll-Version 2 – 05.09.2015). Studienleitung war das Universitätsspital in Leuven, Belgien (Tim Van Mieghem und Valerie Vannevel). Es wurden mütterliche Daten, Transplantationsdaten, perikonzeptionelle Daten, der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft, die perinatalen und neonatalen Daten, der mütterliche Langzeit Follow-up und Details zur Nierenfunktion erhoben. Die Patientinnen wurden sowohl als Fallvignetten dargestellt als auch in ihrer Gesamtheit deskriptiv statistisch erfasst.

Zusätzlich wurden nur für diese Diplomarbeit nicht-schwangere Vergleichspatientinnen gematcht nach Geburtsalter (+/- 5 Jahre) und Transplantationszeitpunkt (+/- 5 Jahre) ausgewählt und die Daten zu den Patientinnen, zum End-stage Nierenversagen, zum Transplantat und zum Transplantationsverlauf sowie zum Nierenfunktionsverlauf über die Zeit und das Langzeit-Outcome erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (EK-Nummer 28-238 ex 15/16).

Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von 31 Jahren wurden 10 Patientinnen erfasst, die den Einschlusskriterien entsprachen und ihre individuellen Verläufe in Form von Fallvignetten dargestellt. Es kam zu 18 Schwangerschaften und 14 Geburten. 80% waren Primiparae. Die Schwangerschaft trat durchschnittlich nach 5 Jahren nach der Nierentransplantation auf (Bereich 1-12 Jahre). Schwangerschaftskomplikationen inkludierten Präeklampsie

(n=3), Gestationsdiabetes (n=1), vorzeitiger Blasensprung (n=1) und vorzeitige Wehentätigkeit (n=1). Eine Verschlechterung des präexistenten Hypertonus trat in drei Fällen auf und einer Proteinurie in zwei Fällen. Während den Schwangerschaften kam es zu keinen Transplantatabstoßungsreaktionen. Bei einer Schwangerschaft kam es zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung, in neun Fällen zu Frühgeburten (Bereich 27-36 SSW), ein Kind war SGA und drei zeigten geringgradige angeborene Anomalien (muskulärer Ventrikelseptumdefekt, persistierendes Foramen Ovale und neuronale intestinale Dysplasie). Kein Kind verstarb. Das mittlere kindliche Gestationsalter war 35.2 SSW, das mittlere Gewicht 2287g. Im Langzeit-Follow-up kam es bei drei Frauen zu einem Transplantatverlust und eine Frau wurde dialysepflichtig.

Beim Gruppenvergleich mit gematchten Kontrollfrauen fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie [Azathioprin 3/10 versus 0/10 (p=0.033), Mycophenolatmofetyl 1/10 versus 6/10 (p=0.009), bei Cyclosporin, Tacrolimus und Prednisolon fand sich kein Unterschied]. Bei der antihypertensiven Therapie fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein Transplantatverlust fand sich bei 4/10 versus 5/10 Patientinnen (p=0.416), somit kein Unterschied zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen kam es zu keinem Todesfall. Die Mittelwerte der letzten Serumkreatininwerte waren 4.38 versus 3.33 mg/dl (p=0.297), somit nicht unterschiedlich. Die Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate waren 28.3 versus 36.9 ml/min (p=0.218), somit kein Unterschied. Aufgrund der zu geringen Daten zu der Kreatinin/Protein Ratio konnte kein Gruppenvergleich durchgeführt werden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte sich in der Schwangerschaft eine nicht signifikante Nierenfunktionsverschlechterung, jedoch gab es zur Vergleichskohorte keine signifikanten Unterschiede im Langzeitverlauf. Außerdem zeigte sich kein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung. Auffällig war die hohe Anzahl an Frühgeborenen, wie sie auch in der Literatur beschrieben wird. Das generelle Outcome der Kinder war gut.

Abstract

Pregnancy and renal outcome after maternal renal transplantation

Objective

Aim of this thesis was 1) to evaluate pregnancy outcome in renal transplant recipients from Graz during the study time period between 1985 and 2015 and to compare the findings with data from the literature, and 2) to compare findings with a local cohort of matched women who did not get pregnant after renal transplantation.

Methods

Retrospectively all renal transplant recipients who became pregnant between January 1, 1985 and December 31, 2015 were included. Data were collected from the local electronic patient data system called Medocs[®] and PIA[®] as part of a multi-center study entitled „Pregnancy and renal outcome after maternal renal transplantation“ (protocol version 2 dated from September 5, 2015). Principal investigators were Tim Van Mieghem and Valerie Vannevel from the university hospital Leuven, Belgium. Data collected included maternal demographic data, transplantation data, peri-conceptual data, renal transplant function during pregnancy, perinatal and neonatal data, maternal long-time follow-up, and detail of renal function. Case report forms were used and descriptive statistics were done using OpenOffice Calculator (Apache OpenOffice 4.1.3).

Additionally findings in pregnant women were compared to matched women who did not become pregnant following renal transplantation. Matching was done according to year of birth (+/- 5 years) and time of transplantation (+/- 5 years). Data were compared regarding end-stage renal disease, type of donor and renal function outcome including long-time follow-up. The study was approved by the local ethic committee (number 28-238 ex 15/16).

Results

During the study period of 31 years 10 women were included. Pregnancy occurred 18 times and resulted in 14 births. Eighty percent of the women were primipara. At the mean of 5 years after renal transplantation women became pregnant (range 1-12 years). Pregnancy complications included preeclampsia (n=3), gestational diabetes (n=1), premature rupture of the membranes (n=1) and preterm labor (n=1). Preexisting hypertension worsened in three cases and preexisting proteinuria in two. No transplant

rejection happened during pregnancies. There was one case of intrauterine growth restriction, nine cases of preterm birth (range 27-36 weeks); one infant was small for gestational age and three had minor congenital anomalies (muscular ventricular septal defect, persisting foramen ovale and neuronal intestinal dysplasia). No child died. The mean gestational age of the infants was 35.2 weeks, mean birth weight was 2287 grams. During long-time follow-up renal transplant rejection happened in three women; one women needed dialysis.

Compared to matched controls we found significant differences regarding immune-suppressive therapy with azathioprine (3/10 versus 0/10, $p=0.033$), and mycophenolatmofetyl (1/10 versus 6/10, $p=0.009$). No differences were found regarding cyclosporine, tacrolimus and prednisolone.

No differences were found regarding anti-hypertensive therapy between groups. Transplant rejection occurred in 4/10 cases compared to 5/10 controls ($p=0.416$), difference not significant. In both groups no one died. Mean serum creatinine levels were 4.38 compared to 3.33 mg/dL ($p=0.297$), difference not significant. Mean glomerular filtration rate was 28.3 compared to 36.9 ml/min ($p=0.218$), difference not significant. Creatinine/protein ratio was not calculated due to small numbers.

Conclusion

Compared to matched controls we observed a mild-not significant decline in renal function. There was no increased risk in renal transplant rejection. Interestingly we found an increased rate of preterm birth as reported in the literature. The children' overall outcome was favorable.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Die chronische Niereninsuffizienz.....	2
1.2 Nierentransplantation.....	6
1.3 Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation.....	9
1.4 Medikation und Immunsuppression in der Schwangerschaft.....	12
1.5 Auswirkungen der Schwangerschaft auf Nierenfunktion und ableitende Harnwege	16
1.6 Schwangerschaftskomplikationen	17
1.7 Fragestellung.....	22
2 Material und Methoden.....	23
3 Ergebnisse – Resultate.....	26
3.1 Fallvignetten.....	28
3.2 Vergleich mit nicht-schwangeren Patientinnen.....	99
4 Diskussion.....	100
4.1 Eigene Daten.....	100
4.2 Vergleich mit der Literatur.....	103
4.3 Wie kann man nierentransplantierte Frauen vor der Schwangerschaft beraten?.....	105
4.4 Wie betreue ich nierentransplantierte Schwangere?.....	106
4.5 Limitationen und Stärken der Arbeit.....	110
4.6 Schlussfolgerung.....	110
5 Literaturverzeichnis.....	111

Glossar und Abkürzungen

A = Arteria

ACE = Angiotensinkonversionsenzym

ANV = Akutes Nierenversagen

ART = Assisted Reproductive Techniques

BMI = Body Mass Index

β -hCG (MoM) = β -humanes Choriongonadotropin (Multiple of the Median)

CAPD = Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse

CCPD = Kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse

CKD = Chronic Kidney Disease

CMV = Cytomegalievirus

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

CyA = Cyclosporin A

DD = Differentialdiagnose

ED = Erstdiagnose

eGFR = Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

EPH=Ödeme-Proteinurie-Hypertension

ESP = Europäisches Senioren-Programm

FSGN = Fokale Segmentale Glomerulonephritis

G2A1 = Mild eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und normal bis leicht erhöhte Albuminurie

GE=Grunderkrankung

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

HELLP = H = Hemolysis, EL = Elevated Liver Enzymes, LP = Low Platelet Count

HLA = Humane Leukozytenantigen

ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

IPD = Intermittierende Peritonealdialyse

IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie

kg = Kilogramm

LKH = Landeskrankenhaus

m = Meter

min = Minute(n)

ml = Milliliter

mmol = Millimol
μl = Mikroliter
NEC = Nekrotisierende Enterokolitis
NINS = Niereninsuffizienz
NP = Neoplasie
NSD = Nebenschilddrüsen
NSU = Nabelschnurumschlingung
NT (MoM) = Nackentransparenz (Multiple of the Median)
NVT = Nierenvenenthrombose
NTX = Nierentransplantation
ÖGD = Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PAE = Pulmonale Arterienembolie
PAPP-A (MoM) = Pregnancy-associated plasma protein A (Multiple of the Median)
PDT = Photodynamische Therapie
PPROM = Preterm Prelabor Rupture Of Membranes
PVL = Periventrikuläre Leukenzephalomalazie
RDS = Respiratory Distress Syndrome
ROP = Retinopathie des Frühgeborenen
SGA = Small for Gestational Age
SIH=Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
SS= Schwangerschaft
SSW = Schwangerschaftswoche
TX = Transplantat
UB = Unterbauch
UE = Untere Extremität
USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabellenverzeichnis

	Seite	
Tabelle 1.1	Mütterliche Daten Patientin 1	28
Tabelle 1.2	Transplantationsdaten Patientin 1	28
Tabelle 1.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 1	29
Tabelle 1.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 1	29
Tabelle 1.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 1)	30
Tabelle 1.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 1)	31
Tabelle 1.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 1	31
Tabelle 1.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 1	32
Tabelle 1.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 1	32
Tabelle 1.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 1	33
Tabelle 2.1	Mütterliche Daten Patientin 2	35
Tabelle 2.2	Transplantationsdaten Patientin 2	35
Tabelle 2.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 2	36
Tabelle 2.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 2	36
Tabelle 2.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 2)	37
Tabelle 2.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 2)	38
Tabelle 2.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 2	38
Tabelle 2.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 2	39
Tabelle 2.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 2	39
Tabelle 2.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 2	40
Tabelle 3.1	Mütterliche Daten Patientin 3	42
Tabelle 3.2	Transplantationsdaten Patientin 3	42
Tabelle 3.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 3	43
Tabelle 3.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 3	43
Tabelle 3.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 3)	44
Tabelle 3.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 3)	45
Tabelle 3.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 3	45
Tabelle 3.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 3	46

Tabelle 3.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 3	46
Tabelle 3.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 3	47
Tabelle 4.1	Mütterliche Daten Patientin 4	49
Tabelle 4.2	Transplantationsdaten Patientin 4	49
Tabelle 4.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 4	50
Tabelle 4.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 4	50
Tabelle 4.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 4)	51
Tabelle 4.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 4)	52
Tabelle 4.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 4	52
Tabelle 4.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 4	53
Tabelle 4.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 4	53
Tabelle 4.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 4	54
Tabelle 5.1	Mütterliche Daten Patientin 5	56
Tabelle 5.2	Transplantationsdaten Patientin 5	56
Tabelle 5.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 5	57
Tabelle 5.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 5	57
Tabelle 5.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 5)	58
Tabelle 5.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 5)	59
Tabelle 5.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 5	59
Tabelle 5.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 5	60
Tabelle 5.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 5	60
Tabelle 5.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 5	61
Tabelle 6.1	Mütterliche Daten Patientin 6	63
Tabelle 6.2	Transplantationsdaten Patientin 6	63
Tabelle 6.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 6	64
Tabelle 6.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 6	64
Tabelle 6.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 6)	65
Tabelle 6.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 6)	66
Tabelle 6.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 6	66
Tabelle 6.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 6	67

Tabelle 6.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 6	67
Tabelle 6.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 6	68
Tabelle 7.1	Mütterliche Daten Patientin 7	70
Tabelle 7.2	Transplantationsdaten Patientin 7	70
Tabelle 7.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 7	71
Tabelle 7.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 7	71
Tabelle 7.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 7)	72
Tabelle 7.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 7)	73
Tabelle 7.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 7	73
Tabelle 7.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 7	74
Tabelle 7.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 7	74
Tabelle 7.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 7	75
Tabelle 8.1	Mütterliche Daten Patientin 8	77
Tabelle 8.2	Transplantationsdaten Patientin 8	77
Tabelle 8.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 8	78
Tabelle 8.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 8	78
Tabelle 8.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 8)	79
Tabelle 8.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 8)	80
Tabelle 8.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 8	80
Tabelle 8.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 8	81
Tabelle 8.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 8	81
Tabelle 8.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 8	82
Tabelle 9.1	Mütterliche Daten Patientin 9	84
Tabelle 9.2	Transplantationsdaten Patientin 9	84
Tabelle 9.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 9	85
Tabelle 9.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 9	85
Tabelle 9.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 9)	86
Tabelle 9.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 9)	87
Tabelle 9.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 9	87
Tabelle 9.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 9	88

Tabelle 9.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 9	88
Tabelle 9.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 9	89
Tabelle 10.1	Mütterliche Daten Patientin 10	91
Tabelle 10.2	Transplantationsdaten Patientin 10	91
Tabelle 10.3	Perikonzeptionelle Daten Patientin 10	92
Tabelle 10.4	Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 10	92
Tabelle 10.5	Perinatale Daten (Kinder Patientin 10)	93
Tabelle 10.6	Neonatale Daten (Kind Patientin 10)	94
Tabelle 10.7	Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 10	94
Tabelle 10.8	Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 10	95
Tabelle 10.9	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 10	95
Tabelle 10.10	Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 10	96

1 Einleitung

Das Thema für meine Diplomarbeit wurde mir von meinem Betreuer Assoz. Prof. Dr. Philipp Klaritsch vorgeschlagen und ich war von Anfang an davon begeistert, obwohl ich noch nicht genau wusste, was auf mich zukommen würde. Mir gefiel besonders die Idee, dass meine Diplomarbeit aus einer retrospektiven Studie, einer Literaturrecherche und der Erstellung eines Leitfadens besteht. Ich konnte somit selbstständig Daten auswerten, zusätzlich einen Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Ländern erstellen und daraus dann Schlüsse für eine sinnvolle und effiziente zukünftige Behandlung nierentransplantierter Patientinnen am LKH Graz ziehen.

Frauen mit einer schweren Niereninsuffizienz, die vielleicht zusätzlich auch noch dialysepflichtig sind, können aufgrund der gestörten Ovarialfunktion häufig nicht schwanger werden. Eine Nierentransplantation ermöglicht wieder eine Schwangerschaft und steigert auch die Lebensqualität. Es handelt sich bei einer Schwangerschaft nach einer Nierentransplantation jedoch um eine Risikoschwangerschaft, die eine besonders intensive Betreuung erfordert. Die Häufigkeit spezieller mütterlicher und kindlicher Komplikationen ist im Vergleich zur Normalbevölkerung laut verschiedener Literaturquellen erhöht, obwohl das Nierenoutcome in den meisten Fällen zufriedenstellend ist. Der weibliche Körper verändert sich während einer Schwangerschaft und darauf muss vor allem bei einer Risikoschwangerschaft Rücksicht genommen werden. Die obligatorische Medikamenteneinnahme nach einer Transplantation hat ebenfalls Auswirkungen auf das ungeborene Kind und die Schwangere. Daher ist eine gute Beratung bei Kinderwunsch besonders wichtig. Teratogene Medika sollten abgesetzt werden und die Medikation sollte so eingestellt werden, dass ein Benefit für die Mutter und kein Schaden für das Ungeborene gegeben sind. Der von mir erstellte Leitfaden soll in Zukunft eine adäquate Behandlung für nierentransplantierte Frauen im gebärfähigen Alter ermöglichen.

1.1 Die chronische Niereninsuffizienz

Der Anteil an Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wächst in den westlichen Industriestaaten kontinuierlich. Mittlerweile zeigen populationsbasierte Studien, dass 5-10% der europäischen und der nordamerikanischen Bevölkerung eine chronische Nierenerkrankung haben. Die meisten dieser Patienten leiden unter Bluthochdruck und/oder Diabetes mellitus, deren Folgeschäden sich dann im höheren Lebensalter bemerkbar machen. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz handelt es sich um ein klinisches Syndrom, das im Rahmen unterschiedlichster Grunderkrankungen auftritt. Der langsam fortschreitende Prozess der Nierenfunktionsverschlechterung über Monate bis Jahre führt schlussendlich zu einem sogenannten chronischen Nierenversagen und der Notwendigkeit einer Dialyse oder einer Transplantation [1].

Meistens liegt die chronische Niereninsuffizienz erworbenen Ursachen zugrunde, dazu zählen vor allem Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, chronisch interstitielle Nephritiden durch Analgetika- oder Diuretikagebrauch sowie primäre und sekundäre Glomerulonephritiden. Laut Quasi-Niere Berichte von 2006/2007 machen die kongenitalen Ursachen nur 1% der Gründe für eine terminale Niereninsuffizienz aus. Zu den angeborenen Ursachen zählen die autosomal-dominant vererbten familiären Zystennieren, das X-chromosomal vererbte Alport-Syndrom und die juvenile Nephronophthase, durch eine Mutation oder Deletion der Gene NPHP 1-7 ausgelöste Erkrankung [1].

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt als Maß für die Nierenfunktion und wird zur Stadieneinteilung einer chronischen Nierenerkrankung genutzt. Diese kann in fünf Stadien nach der eGFR (ml/min/1.73 m²) eingeteilt werden, wobei Stadium 3 nochmal in mild-mäßig und mäßig-schwer unterteilt wird. Mithilfe der GFR kann auf die ungefähre Anzahl an funktionsfähigen Nephronen geschlossen werden, da sie die Summe der Filtration in den einzelnen funktionsfähigen Nephronen beschreibt. Im Durchschnitt hat ein gesunder Mensch ohne Nierenerkrankung 1 Million Nephronen pro Niere. Die Abnahme der GFR kann nun das Fortschreiten der Grunderkrankung bedeuten oder es handelt sich um einen zusätzlichen reversiblen Prozess, der durch nephrotoxische Medikamente oder durch einen Wasser- und Salzverlust in den Zellen ausgelöst wurde. Eine Verbesserung der Nierenfunktion wird durch einen Anstieg der GFR erkennbar. Im Alter kommt es dann zu einem physiologischen GFR-Verlust von 0.4-1 ml/min/Jahr. Serumkreatinin-Werte werden nicht zur Stadieneinteilung genutzt, da sie noch normal sein können, auch wenn die

Nierenfunktion bereits eingeschränkt ist. Die frühen Funktionseinschränkungen können durch das Serumkreatinin nicht aufgezeigt werden, aber in den Stadien 3-5 einer chronischen Nierenerkrankung dient es als ein guter Verlaufsparemeter [1].

Häufig entwickeln sich im Verlauf des chronischen Nierenversagens über Monate bis Jahre Schrumpfnieren, da die Nieren meistens kleinzystisch degenerieren. Ausnahmen gibt es bei autosomal-dominanter, polyzystischer Nierenerkrankung, wo die Nieren im Verlauf der Erkrankung 30 cm und sogar größer werden können, sowie bei perfiltrierenden und hyperplastischen Nieren bei Diabetes mellitus, die häufig an Größe gewinnen und erst sehr spät schrumpfen. Das chronische Nierenversagen ist irreversibel. Es gibt ein paar auf eine chronische Niereninsuffizienz hinweisende Laborparameter. Dazu zählen eine normochrome normozytäre Anämie aufgrund des Erythropoietinmangels, eine Hyperphosphatämie aufgrund der verringerten renalen Ausscheidung von Phosphat und häufig eine Hypokalzämie aufgrund des Mangels an aktivem Vitamin D [1].

Das chronische Nierenversagen beschreibt ein „pan-metabolisches“ und „pan-endokrines“ Syndrom und führt in weiterer zu einer metabolischen Azidose, sekundärem Hyperparathyreoidismus, renaler Osteopathie, Störung der Vitamin-D3-Aktivierung, peripherer Insulinresistenz, eingeschränkter Kaliumtoleranz und Mikroinflammationen.

Häufige in der Klinik auftretende Symptome im Rahmen des chronischen Nierenversagens lassen sich in gewisse Körperregionen gliedern. Die Haut kann generalisierten Pruritus und Ödeme aufweisen, der Gastrointestinaltrakt fühlt sich angegriffen und dies kann sich in Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen äußern und in Herz und Lunge kann es zur Überwässerung und zu Atemnot in Form einer Belastungsdyspnoe oder eines Lungenödems kommen. Die Niere produziert eine Nykturie, da kein konzentrierter Urin mehr hergestellt werden kann, die Beine leiden unter Restless-legs-Syndrom, Wadenkrämpfen und Ödemen und neurologische Symptome sind Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit (Enzephalopathie) und neuropathische Muskelschwäche. Weitere häufige Symptome sind Blässe und Müdigkeit im Rahmen der Anämie, Blutungsneigung durch urämische Thrombozytenfunktionsstörung, Bluthochdruck mit Kopfschmerzen und Sehstörungen sowie urämischer Fötör [1].

Das wichtigste in der Therapie einer chronischen Niereninsuffizienz ist eine Veränderung der Lebensgewohnheiten, vor allem bei den häufigsten Auslösern der Erkrankungen Bluthochdruck und Diabetes mellitus im Rahmen des metabolischen Syndroms. Eine frühzeitige Erkennung und eine konsequente medikamentöse Behandlung von Diabetes mellitus und Bluthochdruck kann das Entstehen und das Fortschreiten einer chronischen

Nierenerkrankung verhindern oder zumindest verlangsamen. Die Progression des chronischen Nierenversagens kann durch eine Veränderung der Lebensgewohnheiten verbessert werden, dazu zählen eine Reduktion von Übergewicht, regelmäßige körperliche Betätigung, eine Reduktion des Kochsalzkonsums, obst- und gemüsereiche Ernährung, eine Reduktion der gesättigten Fettsäuren in der Nahrung sowie Nikotinverzicht und eine Reduktion des Alkoholkonsums [1].

Die kontinuierliche Progression der Nierenfunktionsverschlechterung führt oft zur Notwendigkeit der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens, der Peritonealdialyse, der Hämodialyse und später, oder in seltenen Fällen auch präemptiv, der Nierentransplantation. Die Peritonealdialyse stellt häufig die Therapie der ersten Wahl dar, wird aber prozentual nicht sehr häufig bei den betroffenen Patienten eingesetzt. Mithilfe dieses Verfahrens kann die noch vorhandene Eigendiurese länger erhalten werden, der Patient ist ortsunabhängig, eigenverantwortlich und kann häufig den Beruf weiter ausüben. Das Verfahren ist kosteneffizienter als die Hämodialyse und auch kreislaufschonend und eignet sich daher gut für ältere Personen. Über einen permanent implantierten, intraperitonealen sogenannten Tenckhoff-Katheter und ein Überleitungsschlauchsystem kann Dialysat in die Bauchhöhle eingeleitet und seitlich im Unterbauch durch die Bauchwand ausgeleitet werden. Das Dialysat verbleibt 4-8 Stunden intraperitoneal und wird 3-5 Mal pro Tag vom Patienten ausgetauscht. Für die Peritonealdialyse kann das gut durchblutete Peritoneum als natürliche, semipermeable Membran eingesetzt werden. Als Barriere fungieren hauptsächlich das Kapillarendothel sowie das Interstitium und das Darmmesothel, wobei die Elimination von Giftstoffen und Wasser erfolgt. Die Diffusionsrate hängt in weiterer Folge von der viszeralen Durchblutung und der Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und Dialysat ab [1].

In den meisten Fällen wird eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) durchgeführt, wobei der Patient selbst alle 4-6 Stunden tagsüber und nachts alle 8 Stunden einen Dialysatwechsel durchführt. Eine Alternative dazu ist die nächtliche, gerätegesteuerte kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse (CCPD), die ca. 4-5 Zyklen pro Nacht und einen manuellen Wechsel pro Tag beinhaltet. Ein selten durchgeführtes und weniger effektives Verfahren wäre noch die intermittierende Peritonealdialyse (IPD), die 3-mal wöchentlich in einem Dialysezentrum durchgeführt wird. Die Peritonealdialyse geht auch mit typischen Komplikationen einher, dazu zählen Infektionen wie ein Kathetertunnelinfekt, Infekt der Katheteraustrittsstelle oder eine Peritonitis [1].

Ein weiteres Nierenersatzverfahren ist die Hämodialyse. Bevor mit einer Hämodialyse begonnen werden kann, muss eine primäre arteriovenöse Fistel angelegt werden, die als Gefäßzugang für die Hämodialyse genutzt werden kann. Es gibt zwar auch Kunststoffshunts und Vorhofkatheter, deren mediane Funktionsdauer bei ca. 2 Jahren liegt, jedoch sind primäre arteriovenöse Fisteln zu bevorzugen, da weniger thrombotische Verschlüsse und Infektionen zu erwarten sind und die Funktionsdauer bei 5-10 Jahren liegt. Nach ungefähr einem Monat sollte sich ein ausreichend gutes Shuntgefäß entwickelt haben, das bei jeder Dialysebehandlung mit zwei Nadeln punktiert wird. Dann wird das Blut mithilfe einer Rollerpumpe mit einer Geschwindigkeit von 200-300 ml/min durch die Schläuche der Dialysemaschine gepumpt. Im Dialysator fließt das Blut dann durch feine Hohlfasern, die auch Kapillaren genannt werden, wo auch der eigentliche Stoffaustausch an einer semipermeablen Membran in beide Richtungen stattfindet. Harnpflichtige Substanzen werden verworfen und erwünschte Stoffe wie Kalzium und Bikarbonat werden dem Patienten zugeführt. Der Stoffaustausch und der Flüssigkeitstransport über die Membran erfolgen durch drei Verfahren, die Diffusion, die Konvektion und die Ultrafiltration. Den meisten Patienten kann während einer Dialyse 2-3 l Wasser ohne größere Probleme entzogen werden [1].

Die intermittierende Hämodialyse wird bei einem Patienten mit chronischem Nierenversagen meistens 3-4 Mal pro Woche für jeweils 4-6 Stunden durchgeführt, manchmal gibt es auch die Möglichkeit einer Nachtdialyse. Für jeden Patienten muss das Dialyseregime und die Dialyседosis individuell festgelegt werden, die von vielen zusätzlichen Faktoren abhängig sind. Diese können die mitgebrachte Flüssigkeitsmenge und Ultrafiltrationstoleranz sein, die Nierenrestfunktion und die Urinmenge, Muskelmasse und Gewicht sowie der Dialysator selbst [1].

Patientinnen, die mittels Hämodialyse und CAPD behandelt werden, weisen eine niedrige Reproduktionsrate auf [2, 3]. Dies liegt einerseits am geringen Anteil von Patientinnen im reproduktiven Alter, andererseits leiden diese Frauen an Zyklusunregelmäßigkeiten bis zur sekundären Amenorrhö bei Hyperprolaktinämie und anderen Hormonstörungen mit anovulatorischen Zyklen [3].

1.2 Nierentransplantation

Im Jahre 1956 [4] wurde erstmals eine erfolgreiche Nierentransplantation an eineiigen Zwillingen von J.E. Murray und J.H. Harrison in Boston, USA, durchgeführt. Damit wurde ein jahrhundertealter Traum erfüllt, ein krankes Organ durch ein gesundes zu ersetzen. Die Transplantationsmedizin hat sich rasch weiterentwickelt und eine Nierentransplantation gilt heutzutage als eine standardisierte und bewährte Behandlungsmöglichkeit, Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz medizinisch, sozial und psychisch ein neues, besseres Leben zu ermöglichen. Es gibt mehrere Definitionen der Organtransplantation. Eine Autotransplantation beschreibt die Entnahme und Transplantation bei ein und demselben Individuum. Bei einer Isotransplantation handelt es sich bei Spender und Empfänger um genetisch identische Zwillinge. Eine Alлотransplantation beschreibt eine Transplantation zwischen genetisch nicht identischen Individuen der gleichen Spezies, wie z.B. zwischen zwei Menschen. Weiters kann noch zwischen einer Lebendspende und einer Kadaverspende bzw. postmortalen Spende unterschieden werden. Eine Lebendspende beschreibt eine Organspende zwischen Familienangehörigen oder sich sehr nahe stehenden Personen. Prognostisch gesehen ist es die beste Transplantationsart, es muss aber unbedingt Freiwilligkeit gegeben sein. Bei einer Kadaverspende bekommt man das Organ von einem hirntoten Spenders. Die Niere wird dann heterotrop implantiert, das bedeutet, sie kommt an eine andere Stelle im Körper und wird im Unterbauch links oder rechts extraperitoneal implantiert [5].

Die Voraussetzungen für eine Nierentransplantation sind eine terminale Niereninsuffizienz und die Dialysepflichtigkeit. Zu den häufigsten Auslösern für eine terminale Niereninsuffizienz gehören Diabetes mellitus (36%), Hypertonie (29%), Glomerulonephritis (11%), Zystennieren (3%), interstitielle Nephritiden (3%) und andere Ursachen (18%) [5]. Kontraindikationen für eine Nierentransplantation wären eine akute Infektion, eine bestehende maligne Erkrankung, eine schwere psychiatrische Erkrankung, Drogenabhängigkeit sowie schwergradige vaskuläre und kardiale Erkrankungen [5, 6]. Die Collaborative Transplant Study zeigt anhand einer großen Anzahl von nierentransplantierten Patienten auf, dass die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebendnierentransplantationen 10% über der nach Leichennierentransplantationen liegt [5]. Vorteile einer Lebendnierenspende gegenüber einer Leichennierenspende beruht auf verschiedensten Faktoren, dazu zählen eine verkürzte Wartezeit und somit verkürzte Dialysedauer, eine verkürzte kalte Ischämiezeit, eine verbesserte Organqualität durch eine

planbare Entnahme, eine optimale Zeitplanung der Nierentransplantation sowie eine peri- und postoperative planbare Immunsuppression [5, 6]. Eine Organtransplantation wird rechtlich durch das Transplantationsgesetz geregelt. Eine Leichennierenspende kann nur bei hirntoten Spendern realisiert werden, die keine Tumoren oder Infektionen der Niere haben und auch sonst an keiner malignen Tumorerkrankung erkrankt sind. Da es aber einen großen Organmangel gibt, werden immer mehr Organspenden mit erweiterten Spenderkriterien realisiert [6]. Bei der postmortalen Organspende erfolgt die Vermittlung über die Stiftung Eurotransplant in Holland. Diese sogenannte Allokation findet mithilfe einer Warteliste von Eurotransplant statt, auf der alle Empfänger einen bestimmten Punktwert erhalten, der hauptsächlich von der HLA-Kompatibilität und der Wartezeit des Empfängers abhängig sind. Es können auch Bonuspunkte vergeben werden, z.B. bei seltenen HLA-Merkmalen, bei der lokalen Nähe zum Entnahmeort und für Kinder und Patienten mit erhöhter Dringlichkeit. Die Patienten mit dem höchsten Punktwert erhalten dann die postmortale Organspende. Beim europäischen Senioren-Programm (ESP) und dem Kinderprogramm gelten wiederum andere Vermittlungsrichtlinien [5].

Die Niere wird extraperitoneal in die kontralaterale Fossa iliaca transplantiert und die mit einem Patch versehene A. renalis wird mit einer End-zu-Seit-Anastomose auf die A. iliaca externa oder die A. iliaca communis genäht. Genauso wird die V. renalis mit einem Patch End-zu-Seit auf die V. iliaca externa anastomosiert [6].

Nach einer Transplantation kann es auch zu einer Abstoßungsreaktion kommen, die in eine hyperakute, eine akute interstitielle, eine akute vaskuläre und eine chronische Rejektion unterschieden werden. Die hyperakute Rejektion findet innerhalb von Stunden nach der Transplantation durch präformierte zytotoxische Antikörper statt. Die akute interstitielle Rejektion tritt meist eine Woche bis Monate nach der Transplantation auf und ist durch eine T-zellulär vermittelte Immunreaktion bedingt. Die antikörpervermittelte akute vaskuläre Rejektion entwickelt sich meist in den ersten Wochen nach der Transplantation. Die chronische Rejektion entsteht nach Jahren und ist nur wenig beeinflussbar [5].

Momentan beträgt die mittlere Lebensdauer einer transplantierten Niere 12-15 Jahre. Zu den Nebenwirkungen zählen durch die Immunsuppressiva ausgelöste Nebenwirkungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Risiko für bestimmte Malignome. Wie bei allen Operationen können auch nach einer Nierentransplantation Komplikationen beobachtet werden. Dazu zählen vor allem die akute Rejektion, der arterielle Verschluss bzw. die venöse Thrombose, die Lymphfistel bzw. die Lymphozele, die Ureternekrose sowie Virusinfektionen und andere [5].

Am 10. März 1958 gebar die erste nierentransplantierte Frau ein Kind, das somit das erste Kind einer nierentransplantierten Frau war [4]. Sie bekam ihre Transplantatniere von ihrer eineiigen Zwillingsschwester, sodass Probleme mit der immunsuppressiven Medikation und damit verbundenen Infektionen in der Schwangerschaft vermieden werden konnten. Dieses Ereignis führte zu neuen wichtigen Erkenntnissen, denn anscheinend ermöglichte eine Transplantation die Wiederherstellung der Fruchtbarkeit niereninsuffizienter Frauen. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation warf viele Fragen betreffend des Effektes der Schwangerschaft auf die transplantierte Niere und des Effektes der Nierenerkrankung auf den Fetus und auf schwangerschaftsassozierte Komplikationen auf. Weitere Schwangerschaften nierentransplantierter Frauen folgten und diese Frauen wurden mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt. Jede neue Generation an Immunsuppressiva musste auf Teratogenität untersucht werden und immunsuppressive Therapien setzen Frauen dem Risiko einer Infektion aus, die ebenfalls verheerende Auswirkungen auf den Fetus haben kann [2].

1.3 Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation

Immunsuppressiva sind Stoffe, die Immunreaktionen abschwächen oder unterdrücken und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und bei der Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen große therapeutische Bedeutung haben. Biogene Immunsuppressiva hemmen insbesondere die Aktivierung der T-Zellen. Es werden Zytostatika, Glucocorticoide und monoklonale Antikörper als Immunsuppressiva eingesetzt. Ebenso finden Antibiotika, deren antibiotische Wirkung nicht genutzt wird, in der immunsuppressiven Therapie Verwendung. Zu den wichtigsten immunsuppressiven Antibiotika zählen Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und strukturell ähnliche Makrolide sowie semisynthetische Derivate der Mykophenolsäure [7].

Normalerweise wird die Immunsuppression mit einer 4-fach-Kombination im Rahmen einer Induktionstherapie begonnen, wenige Tage danach kann bereits auf eine 3-fach-Kombination reduziert werden. Nach einigen Monaten oder Jahren kann auf eine 2-fach-Kombination und schließlich auf eine Monotherapie umgestellt werden [8].

Ich möchte nun auf die in der Studie verwendeten Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin, Tacrolimus, Prednison) etwas genauer eingehen.

1.3.1 Cyclosporin

Cyclosporin wird vor allem zur Verhinderung der Transplantat-Abstoßung nach Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas und Knochenmark eingesetzt. Ebenso wird es zur Prophylaxe und Therapie bei der Graft-versus-Host-Krankheit eingesetzt und bei schweren Autoimmunerkrankungen. Es verhindert die Reifung zytotoxischer T-Zellen und unterbindet somit die zelluläre Immunabwehr. Es sind jedoch auch einige Nebenwirkungen zu beachten, wie z.B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, arterielle Hypertonie, Dysmenorrhö, Amenorrhö, Verdauungsprobleme und Hirsutismus. Cyclosporin kann neben Kortikosteroiden auch mit anderen Immunsuppressiva kombiniert werden. Es müssen zusätzlich zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachtet werden [7]. Unter Cyclosporin kann es auch zu einer Gingivahyperplasie kommen, die sich bei einer Umstellung auf Tacrolimus fast ausnahmslos zurück bildet [8].

1.3.2 Tacrolimus

Tacrolimus wird zur Prophylaxe der Transplantatabstoßungen nach Nieren- und Lebertransplantationen in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt. Es hemmt nicht

nur die Reifung der T-Zellen wie Cyclosporin, sondern es unterbindet ebenfalls die T-Zell-abhängige Aktivierung von B-Zellen. Die Nebenwirkungen von Tacrolimus bei topischer Anwendung sind mit denen von Cyclosporin vergleichbar, es kommen dann aber noch depressive Verstimmungen und Störung des Sehvermögens dazu [7]. Die Neurotoxizität ist häufig stärker ausgeprägt und manifestiert sich in Kopfschmerzen und Tremor, eine diabetogene Wirkung ist auch vorhanden [8].

Tacrolimus und Cyclosporin werden alle 12 Stunden eingenommen und sollten einmal monatlich morgens vor der Medikamenteneinnahme im EDTA-Blut bestimmt werden. Die Dosierung von Tacrolimus und Cyclosporin erfolgt nach Bestimmung des Talspiegels, der regelmäßig kontrolliert wird [8].

1.3.3 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil wird in Kombination mit Cyclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt. Es hemmt die Lymphozytenproliferation und die Antikörperbildung. Die Nebenwirkungen sind sehr vielfältig, wie z.B. Sepsis, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Harnwegsinfektionen, Candidose, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen und Herpesinfektionen [7]. Aufgrund der Hemmung der Proliferation der Fibroblasten durch Mycophenolatmofetil treten auch häufig Wundheilungsstörungen auf. Die perioperative Pausierung erscheint daher ratsam. Das Medikament wird zweimal täglich eingenommen, die Dosierung liegt bei 2x500 mg oder 2x1000 mg, da die Dosierung nach Serumspiegel zurück gegangen ist [8].

1.3.4 Azathioprin

Azathioprin ist das Immunsuppressiva, das klinisch akzeptable Ergebnisse nach Transplantationen überhaupt erst möglich machte. Es hemmt die Zellteilung von B- und T-Lymphozyten, aber auch anderer Zelllinien. Eine typische Nebenwirkung ist die Knochenmarkdepression mit daraus folgender Leuko- und Thrombozytopenie [8]. Nausea, Erbrechen und Anorexie werden durch die Hemmung der Schleimhautproliferation ausgelöst und in seltenen Fällen kommt es auch zur cholestatischen Hepatose [9]. Das Präparat wird nur mehr selten eingesetzt, die Dosierung von ca. 50-75 mg wird einmal täglich eingenommen [8].

1.3.5 Prednison

Prednison und Prednisolon zählen zu den halogenierten Glukokortikoiden und steigern die Synthese von Enzymproteinen und schalten die Synthese anderer Proteine wiederum ab. Sie hemmen auch die Aktivierung von T-Zellen und haben daher eine starke suppressive Wirkung auf zelluläre Immunreaktionen. Die Antikörpersynthese wird gar nicht oder nur gering beeinflusst. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählen Osteoporose, Wachstumsstörungen bei Kindern und die Manifestation oder das Entgleisen eines Diabetes mellitus. Die Dosierung erfolgt nach den allgemeinen Richtlinien für Glukokortikoide [9].

1.4 Medikation und Immunsuppression in der Schwangerschaft

Statistiken besagen, dass 15-50% aller Schwangeren Medikamente im ersten Schwangerschaftsdrittel einnehmen. Oft wissen die betroffenen Frauen noch gar nicht, dass sie schwanger sind, jedoch kann dieses Unwissen besonders schwerwiegende Auswirkungen haben, da sich das Ungeborene in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten in der sensiblen Phase der Organogenese befindet. Exogene Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung, die zu morphologischen oder biochemischen Anomalien sowie zu Verhaltensstörungen des Kindes führen und unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden, definieren laut WHO den Begriff Teratogenität. Es gibt auch einige Arzneimittel, die eine teratogene Wirkung haben, wobei Thalidomid das wohl bekannteste teratogene Medikament aus der Vergangenheit ist. Thalidomid wurde zwischen 1958 und 1961 als Schlafmittel eingesetzt und es wurden in diesem Zeitraum rund 10 000 Kinder mit schweren Gliedmaßendefekten geboren, deren Mütter Thalidomid eingenommen hatten. Bei chronisch erkrankten Schwangeren darf jedoch auf die Medikation während der Schwangerschaft nicht verzichtet werden, da es ansonsten zu einer dramatischen Verschlechterung der Grunderkrankung kommen kann und auch die Entwicklung des Feten stark gefährdet wird. Eine ausführliche Aufklärung über tatsächlich bestehende Risiken einer bereits erfolgten medikamentösen Therapie in der Frühgravidität ist besonders wichtig, da es ansonsten zu zahlreichen Schwangerschaftsabbrüchen ohne fundierte Indikation kommt. Der teratogene Effekt vieler potenziell embryo- oder fetotoxischer Wirkstoffe ist vor allem von der Dosis und der Expositionszeit abhängig. Bei vielen dieser Wirkstoffen fehlen Studien mit statistischer Aussagekraft, grundsätzlich sind aber erprobte ältere Präparate neuen Wirkstoffen vorzuziehen [10].

Es können bei der Verabreichung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft grundsätzlich drei verschiedene Situationen vorliegen. Eine mögliche Situation wäre, wenn das Medikament für die Schwangere lebensnotwendig, für das Ungeborenen aber absolut toxisch ist. Dann gibt es Medikamente, die vielleicht für die Schwangere von untergeordneter Bedeutung sind, aber für die normale Entwicklung des ungeborenen Kindes unerlässlich sind. Zu guter Letzt gib es auch Arzneimittel, von denen die Mutter und das ungeborene Kind gleichermaßen profitieren [11].

Während einer Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen des mütterlichen Arzneimittelstoffwechsels, die zu beachten sind. Man muss von einem vergrößerten Verteilungsraum für zugeführte Medikamente durch Zunahme des interstitiellen

Flüssigkeitsvolumens ausgehen, vor allem beim Auftreten von Präeklampsie. Daher sollte der Plasmaspiegel des Wirkstoffes bei einer Dauertherapie regelmäßig kontrolliert werden [10, 11]. Weiters sollte die durchschnittliche Zunahme von 3-4 kg Körperfett beachtet werden, da lipophile Arzneistoffe besser im Fettgewebe gespeichert werden und der Wirkungseintritt verzögert auftritt, die Wirkdauer aber länger anhält [11]. Die Resorption von Arzneistoffen ist durch eine verminderte Magen- und Darmmotilität bzw. -entleerung verzögert, insbesondere wenn die Medikamente die Magen- oder Darmmotilität zusätzlich hemmen [11]. Durch verminderte Proteinbindungen kann der frei verfügbare wirksame Anteil bei Substanzen mit Proteinbindung variieren bzw. zunehmen [10, 11]. Dies führt zu einem rascheren Wirkungseintritt, aber einer kürzeren Wirkungsdauer [11]. Durch Anstieg der Sexualsterioide kann die Aktivierung mütterlicher Leberenzyme zu einer beschleunigten Inaktivierung von Arzneimitteln führen. Bei Schwangeren mit Grunderkrankungen wie z.B. Niereninsuffizienz ist besondere Vorsicht angebracht, da die Grunderkrankung den Abbau und die Ausscheidung von Arzneimitteln beeinträchtigt [10]. Generell werden Arzneistoffe, die unverändert renal ausgeschieden werden, schneller eliminiert, da der renale Blutfluss um 89-90% zunimmt und die glomeruläre Filtrationsrate um 70% steigt [11].

Grundsätzlich sollten in der Arzneimittelberatung vor und während einer Schwangerschaft ein paar Grundlagen beachtet werden. Bei Frauen im fertilen Alter sollte immer die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Ältere erprobte Präparate sind daher in der Behandlung zu bevorzugen bzw. sollte bei der Behandlung mit erwiesenen Teratogenen für eine sichere Kontrazeption gesorgt werden. Bei Kinderwunsch von chronisch erkrankten Patientinnen sollte frühzeitig eine Einstellung auf eine in der Schwangerschaft erprobten Medikation erfolgen. Für die meisten Erkrankungen gibt es Therapieregime ohne teratogenes Risiko. Aus Angst vor Fehlbildungen sollte auf keinem Fall abrupt auf die Medikation verzichtet werden, da dies zu einer Exazerbation der mütterlichen Grunderkrankung und zu Folgeschäden für Mutter und Kind führen kann. Grundsätzlich sind Monotherapien mit einer moderaten Dosierung wünschenswert, vor allem für die sensible Zeit der Organogenese zwischen Tag 15 und 60 nach der Befruchtung. Aus Unkenntnis über die bestehende Gravidität werden häufig Medikamente eingenommen, in deren Produktinformation eine Kontraindikation bei Gravidität erwähnt wird, jedoch beruht dies meist auf mangelnde Daten beim Menschen und sorgt für unbegründete Besorgnis. Ein Schwangerschaftsabbruch ist nur bei wenigen Präparaten indiziert, sofern sie während der Organogenese verabreicht wurden. Mithilfe der

Sonographie können in SSW 20 bis 22 Fehlbildungen ausgeschlossen werden bzw. bei nicht therapierbaren Anomalien kann noch ein Schwangerschaftsabbruch in Erwägung gezogen werden [10].

Ein paar, ebenfalls in dieser Studie verwendete, Arzneimittel stellen eine Indikation zur sonographischen Fehlbildungsdiagnostik dar. ACE-Hemmer können bei fortgesetzter Einnahme im 2./3. Trimenon aufgrund tubulärer Dysgenese Oligohydramnion, Gelenkkontrakturen, Lungenhypoplasie und Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte auslösen, in der Fetalperiode und der peripartalen Phase kann es auch zu Nierenschäden, im schlimmsten Fall auch zum intrauterinen Fruchttod kommen [10].

Bei einer hoch dosierten systemischen Gabe von Glukokortikoiden kann eine faziale Spaltbildung entstehen, in der Fetalperiode führt die weitere Dauertherapie zu Wachstumsrestriktionen [10]. Weiters gibt es bereits 12 publizierte Fehlbildungsfälle durch die Verabreichung von Mycophenolatmofetil [12] in Form einer typischen Embryopathie mit orofazialer Spaltbildung, Mikrotie, Atresie des äußeren Gehörganges, Mikrognathie und Hypertelorismus. Bei vielen neueren Präparaten sollte der Patientin aus psychischer Indikation eine eingehende sonographische Diagnostik angeboten werden, um die Ängste und Sorgen zu reduzieren, die meist aufgrund der Angaben auf den Beipackzetteln entstehen [10].

Arzneimittel der Wahl in der Schwangerschaft zur Immunsuppression wären Prednison oder Prednisolon aufgrund eines geringeren placentaren Transfers mit einer Erhaltungsdosis bis 0.5 mg/kg/Tag, als Stoßtherapie bis 1000 mg/Tag. Bei Schwangeren, die unter Hypertonie leiden, wäre Methyldopa Mittel der ersten Wahl in der antihypertensiven Therapie. Es kann in einer Dosierung bis 2000 mg/Tag verteilt auf 3-4 Einzeldosen in allen Phasen der Schwangerschaft verabreicht werden. Unter den Betablockern sollten ältere Präparate wie Metoprolol in einer Tagesdosis bis 200 mg/Tag verordnet werden. Es gibt Berichte über intrauterine Wachstumsretardierungen unter der Therapie mit Betablockern, jedoch können diese auch durch die Grunderkrankung bedingt sein und müssen kritisch betrachtet werden. Da Betablocker plazentagängig sind, können beim Neugeborenen Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie ausgelöst werden, die innerhalb der ersten 48 Stunden post partum wieder verschwinden, jedoch eine aufmerksame Überwachung erfordern [10]. Eine regelmäßige Einnahme kann vor allem in der Spätschwangerschaft zu intellektuellen Störungen beim Kind führen [11]. Labetalol zählt zu den α - und β -Blockern und kann ebenfalls in der Schwangerschaft eingesetzt werden [13]. Dihydralazin gehört zu den am längsten benutzten Medikamenten bei

Schwangerschaftshypertonie und kann in einer Tagesdosis bis 100 mg/Tag eingenommen werden. Es gibt bisher keinen Hinweis auf Teratogenität und bei Hochdruckkrisen im Rahmen einer Präeklampsie kann es sogar intravenös verabreicht werden [10]. Das gleiche gilt für Hydralazin, das ebenfalls bevorzugt zur akuten Blutdrucksenkung verabreicht wird [14]. Nach dem ersten Trimenon kommen weitere Präparate als Mittel zweiter Wahl in Frage, dazu gehören Nifedipin, Clonidin, Prazosin oder Urapidil, bei ausgeprägten Fällen auch Magnesium. Magnesiumsulfat kann auch als Infusionslösung zur Behandlung der Präeklampsie eingesetzt werden, da es nicht nur den Blutdruck, sondern auch die Krampfneigung der Mutter senkt [10].

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine arterielle Hypertonie bei Kinderwunsch bevorzugt mit Methyldopa, älteren Betablockern oder Dihydralazin eingestellt werden sollte [10].

Zur Prävention der Präeklampsie und als Dauermedikation zur Thromboseprophylaxe wird gelegentlich Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung von 50-150 mg/Tag verwendet [10]. In großen Studien [15] wurde der Einsatz niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei einer Dosis von 60-100 mg/Tag untersucht, ob dies die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bei Patientinnen mit einem hohen Präeklampsie-Risiko senken kann. Es könnte sich ein Vorteil ergeben, allenfalls wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet, obwohl das Absetzen der Medikation zumindest 5 Tage vor Entbindungstermin empfohlen wird. Somit scheint die Gabe von Acetylsalicylsäure in der Schwangerschaft zur Thrombozytenaggregationshemmung akzeptabel zu sein [10].

1.5 Auswirkungen der Schwangerschaft auf Nierenfunktion und ableitende Harnwege

Während einer Schwangerschaft steigt die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Plasmaflow um 30-50%. Daher kommt es zu einer Erniedrigung der Normalwerte für Harnstoff und Kreatinin um etwa 25%. Bei allen Schwangeren sollte regelmäßig eine Harnuntersuchung durchgeführt werden, um Komplikationen aufgrund einer unbehandelten Bakteriurie zu vermeiden. Bakteriurien treten mit 4-7% relativ häufig während einer Schwangerschaft und können unbehandelt in eine Pyelonephritis übergehen. 20-40% der unbehandelten Bakteriurien gehen in eine Pyelonephritis über und erhöhen somit das Abortrisiko. Es sollte eine rasche Antibiotikatherapie für 7-10 Tage eingeleitet werden, bevorzugt mit Penicillinen, Cephalosporinen oder Erythromycin. Auch Nierensteine treten mit einer Inzidenz von 1:1500 Schwangerschaften relativ häufig auf, wobei jedoch 50-70% der Steine spontan abgehen und nur eine konservative, spasmolytische Therapie benötigen. Im Laufe einer Schwangerschaft kommt es auch zu einer „physiologischen“ Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems und des Harnleiters. Selten kommt es zu einer Ruptur des Nierenbeckenkelchsystems, die spontan aufgrund einer Stauung, ausgelöst durch einen Stein oder ein Tumorwachstum, entstehen kann [16]. Harnwegsinfektionen in einer Schwangerschaft müssen immer antibiotisch behandelt werden, da ansonsten die Gefahr einer Übersiedelung der Keime in den Genitaltrakt besteht. Sollten die Harnwegsinfekte rekurrend auftreten, dann sollte eine Langzeitprophylaxe durchgeführt werden [11]. Im zweiten Trimenon kann es durch Harnwegsinfektionen zu gehäuften Aborten, einer deutlich erhöhten perinatalen Mortalität, einem gesteigerten Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung sowie einer deutlich erhöhten Präeklampsierate kommen [3].

1.6 Schwangerschaftskomplikationen

Eine Nierenerkrankung hat großen Einfluss auf eine Schwangerschaft und erhöht das Präeklampsierisiko, das Risiko für Frühgeburt, das Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung, das Risiko für Fruchttod und die maternale Morbidität und Mortalität. Auch umgekehrt wirkt sich die Schwangerschaft auf die Nierenerkrankung aus. Es kommt zu hämodynamischen Veränderungen, einer vermehrten Proteinurie, einem erhöhten Blutdruck, Erkrankungen wie Präeklampsie, zusätzliche reversible Nierenfunktionsverschlechterungen sowie auch irreversiblen Nierenfunktionsverschlechterungen [3]. Alle schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen müssen rechtzeitig diagnostiziert und therapiert werden, da sie ansonsten das Leben der Mutter und des ungeborenen Kindes gefährden [11].

1.6.1 Gestationshypertonie

Eine Gestationshypertonie beschreibt einen Bluthochdruck ohne Proteinurie. Die Hypertonie entsteht nach der 20. Schwangerschaftswoche und hält nicht länger als 12 Wochen nach der Geburt an. Eine chronische Hypertonie im Vergleich dazu besteht meist schon vor der Schwangerschaft oder hält länger als 6 Wochen nach der Geburt an [17]. Die Kenntnis des physiologischen Blutdruckverhaltens während einer Schwangerschaft ist von großer Bedeutung, da man Hinweise für ein erhöhtes Risiko für eine spätere hypertensive Schwangerschaftserkrankung recht früh vorfindet. Zwischen der 18. und der 22. Schwangerschaftswoche sollte es zu einer Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks kommen, sowohl bei Schwangeren ohne Vorerkrankung als auch bei Schwangeren mit einer chronischen Hypertonie. Ein Fehlen der Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks kann somit ein Hinweis für eine spätere hypertensive Schwangerschaftserkrankung sein [18].

1.6.2 Präeklampsie

Die Präeklampsie beschreibt ein multifaktorielles Geschehen unter Beteiligung des Gerinnungssystems [19]. Die Symptome beinhalten Kopfschmerzen und Augenflimmern, generalisierte Ödeme und Oligurie, Übelkeit und Völlegefühl, Hyperreflexie, Hypertonie sowie Proteinurie [11]. In Westeuropa beträgt die Gesamtfrequenz an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen 5-8%, wobei es sich in 70% der Fälle um eine Präeklampsie handelt und in 30% um einen präexistenten und/oder zuvor nicht diagnostizierten

Hypertonus. Bei bis zu 10% der Schwangerschaften von Erstgebärenden tritt Präeklampsie auf [20]. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen stehen noch immer an 2. bzw. 3. Stelle der häufigsten mütterlichen Todesursachen und sie sind mit 20-25% eine der häufigsten Ursachen der perinatalen Mortalität. Außerdem sind sie in bis zu 40% der Fälle für iatrogene Frühgeburten verantwortlich [17].

Schwere Verlaufsformen einer Präeklampsie sind eine Eklampsie und das sogenannte HELLP-Syndrom. Das HELLP-Syndrom beschreibt eine typische laborchemische Trias aus Hämolyse (H=Hemolysis), pathologisch erhöhten Leberenzymwerten (EL=Elevated Liver Enzymes) und einer Thrombozytopenie von $<100000/\mu\text{l}$ (LP=Low Platelet Count) [17]. Eine echte Eklampsie mit tonisch-klonischen Krämpfen ist auf keine anderen Ursachen wie z.B. Epilepsie zurückzuführen [17] und macht eine sofortige Entbindung notwendig [11]. Komplikationen einer schweren Präeklampsie können zusätzlich ein Lungenödem, Niereninsuffizienz, ophthalmologische Komplikationen und zentralnervöse Geschehen sein. Kindliche Komplikationen können eine intrauterine Wachstumsrestriktion und eine intrauterine Hypoxie darstellen. Sollte eine intrauterine Wachstumsrestriktion bereits vorliegen, die Schwangere hat aber noch keine klinische Symptomatik entwickelt, dann entsteht in 22% der Fälle im weiteren Verlauf der Schwangerschaft noch eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung [17].

Es kann sich auch eine Pfropfpräeklampsie bei Schwangeren mit einer chronischen Hypertonie entwickeln, die das Auftreten der Symptome einer Präeklampsie beschreibt, meist in Zusammenhang mit einer neu aufgetretenen Proteinurie oder einem plötzlichen Blutdruckanstieg und einer Eiweißausscheidung im Urin. 15-30% aller Frauen mit einer chronischen Hypertonie entwickeln eine Pfropfpräeklampsie, die eine weitaus schlechtere Prognose für Mutter und Kind bedeutet als eine chronische Hypertonie allein [17]. Bei einer vorbestehenden Hypertonie über mindestens vier Jahre entwickeln sich in 31% der Fälle Pfropfpräeklampsien und bei einer präexistenten Hypertonie über weniger als vier Jahre in 22% der Fälle [21]. Patientinnen nach einer Nierentransplantation haben ein 30-40-prozentiges Risiko eine Pfropfpräeklampsie zu entwickeln [17]. Bei diesen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen darf man auch das Wiederholungsrisiko nicht unterschätzen und daher ist eine Beratung vor der nächsten Schwangerschaft dringend induziert [22].

Laut Jaehde et al [11] kann prophylaktisch vom Beginn der Schwangerschaft bis zur vollendeten 37. SSW Acetylsalicylsäure 50-100 mg/Tag oder Magnesiumsalze 15-20 mmol/Tag von der 16. bis zur vollendeten 37. SSW verabreicht werden. W. Rath [17]

beschreibt, dass nur unter bestimmten Konstellationen die Gabe von Acetylsalicylsäure 60-80 mg/Tag ab der 10.-12. SSW sinnvoll ist.

Im Endeffekt besteht die kausale Therapie hypertensiver Schwangerschaftskomplikationen in der Beendigung der Schwangerschaft mit Entfernung der auslösenden Ursache, der Plazenta. Zusätzlich können nur die Symptome behandelt werden, indem der Blutdruck stabilisiert wird und zerebrovaskuläre Komplikationen verhindert werden [17].

1.6.3 Frühgeburtlichkeit

Jede Geburt vor der abgeschlossenen 37. SSW wird als Frühgeburt bezeichnet [23]. Es gibt mehrere Faktoren, die als mögliche Ursachen einer drohenden Frühgeburt angesehen werden, da sie direkt in Verbindung mit den Mechanismen der Wehenentstehung gebracht werden können. Dazu zählen Infektionen, körperliche Überbelastung, blutungs- und kontraktionsauslösende Arzneimittel, Mehrlinge und Uterusfehlbildungen [11]. Weitere Ursachen für eine Frühgeburt von der mütterlichen Seite her können auch sozioökonomische Faktoren wie Alter oder psychische Belastung sein, Plazentainsuffizienz, Zervixinsuffizienz und in ca. 15% der Fälle sind es schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen. Vonseiten des Fetus können auch noch Mangelentwicklung, Chromosomenanomalien und in ca. 10% der Fälle Fehlbildungen zur Frühgeburt führen [23].

Klinische Zeichen einer drohenden Frühgeburt sind eine Auflockerung und Dilatation der Zervix, ein vorzeitiger Blasensprung oder vorzeitige Wehen. Bei Frühgeburten treten zusätzlich gehäuft Lageanomalien und Nabelschnurkomplikationen auf. Je nach Gestationsalter sind die Organe des Kindes noch unreif, vor allem die Lunge und das ZNS. Dies kann sich für das Frühgeborenen als gefährlich erweisen. Es kann sich bei einer Geburt vor der 34. SSW ein Atemnotsyndrom entwickeln oder es entstehen Apnoen und Bradykardien aufgrund der Unreife des ZNS. Es treten auch gehäuft intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen auf. Weitere Folgen der Unreife des Kindes sind Retinopathie, eine erhöhte Infektionsgefahr, Hypothermie, Hypervolämie, Elektrolytstörungen, Probleme beim Nahrungsaufbau und die nekrotisierende Enterokolitis [23].

Bei der Therapie muss das mütterliche und das kindliche Risiko abgewogen werden [23]. Die Behandlungsmöglichkeiten sind leider relativ beschränkt, wobei eine Möglichkeit die Ruhigstellung der Schwangeren in Form von Bettruhe ist [24]. Eine weitere Möglichkeit ist die Verlängerung der Tragzeit durch eine sogenannte Tokolyse mit einem β -

Mimetikum. Dabei werden wehenhemmende Medikamente verabreicht während gleichzeitig die fetale Lungenreifung zwischen 23+0 bis 34+0 SSW durch die Gabe von Betamethason zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms induziert ist. Sollte die Tokolyse erfolglos sein, so muss jedoch die Frühgeburt eingeleitet werden [23].

Laut Breckwoldt et al. zeigen 16% aller Frühgeborenen große Fehlbildungen und Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g weisen sogar in ca. 31% der Fälle Fehlbildungen auf [24].

Die Erstversorgung des Frühgeborenen und eine adäquate Versorgung in den ersten Lebensstunden sind zur Senkung der Perinatalmortalität und -morbidity entscheidend [23].

1.6.4 Gestationsdiabetes

Ein Gestationsdiabetes beschreibt das erstmalige Auftreten einer Glukosetoleranzstörung während einer Schwangerschaft [11]. International schwanken die Häufigkeitsangaben zwischen <1% bis <20%. Anamnestische Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes wären habituelle Aborte, intrauteriner Fruchttod, Frühgeburten, Diabetes mellitus in der Familie, Fehlbildungen und vorausgegangene Geburtsgewichte von >4000 g. Vorliegende Schwangerschaftsbefunde können auch richtungsweisend sein, dazu zählen Hydramnion, eine sonographisch diagnostizierte fetale Makrosomie, Glukosurie, mütterliches Alter über 30 Jahre, Adipositas, eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, rezidivierende Harnwegsinfekte, Soorinfektionen und eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Bei Vorliegen gewisser Risikofaktoren sollte ein oraler Glukosetoleranztest bereits im ersten Trimenon durchgeführt werden. Dieser sollte zwischen 24. und 28. SSW und 32. und 34. SSW dann wiederholt werden. Das generelle Gestationsdiabetes-Screening-Programm gehört zwar noch nicht zum Standard, der geeignete Zeitpunkt für die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztest wäre aber immer zwischen 24. und 28. SSW [25]. Die Gestationsdiabetesdiagnostik und -therapie sind hingegen weitestgehend standardisiert [26].

An der Grazer Frauenklinik durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass die perinatale Mortalität bei Schwangeren mit einer Glukosetoleranzstörung etwa 6-mal höher als bei einer Rhesusinkompatibilität und 300-mal höher als bei Toxoplasmose ist. Laut einer weiteren Studie ist der Gestationsdiabetes die dritthäufigste Ursache eines intrauterinen Fruchttodes und man vermutet, dass er in etwa einem Drittel der Fälle die Ursache eines ungeklärten Fruchttodes ist. Bereits bei einem erhöhten Wert im Glukosetoleranztest und somit nur einer eingeschränkten Glukosetoleranz findet man eine mit dem

Gestationsdiabetes vergleichbare fetale Morbidität [25]. Unbehandelt kann er zu einem makrosomen Kind oder einer letalen Embryotoxizität führen [11].

Laut Lang et al. (1990) besteht nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes ein Risiko von 50% für das erneute Auftreten einer Glukosetoleranzstörung in der folgenden Schwangerschaft [27]. Für Frauen, die einen Gestationsdiabetes durchgemacht haben, besteht in den 10 Jahren nach der Schwangerschaft ein Risiko von 40-50% einen manifesten Diabetes mellitus, meist vom Typ 2, zu entwickeln. Nach einer Langzeitstudie entwickeln 47% der ehemaligen Schwangerschaftsdiabetikerinnen einen manifesten Diabetes mellitus oder eine Glukosetoleranzstörung innerhalb von 16 Jahren [25].

1.6.5 Sectio

Nach einer Nierentransplantation wird aufgrund der besonderen anatomischen Situation der Transplantatniere sowie bei zusätzlichem renalen Minderwuchs oder renaler Osteopathie die elektive Sectio bevorzugt. Eine vaginale Entbindung ist zwar nicht kontraindiziert, kann aber nur in weniger als 50% der Fälle durchgeführt werden. Bei einer chirurgischen Entbindung sollte die Gefäßsituation der Transplantatniere berücksichtigt werden, was vor allem bei atypisch gelegenen Transplantatnieren besonders schwierig ist [3].

1.7 Fragestellung

In dieser Diplomarbeit wurde 1) das Schwangerschaftsoutcome von nierentransplantierten Frauen, die in Graz von 1985 bis 2015 betreut wurden, erhoben und mit internationalen Daten aus der Literatur verglichen. 2) wurden die Patientinnen mit nicht-schwangeren nierentransplantierten Frauen, die in Graz in Betreuung waren, verglichen zur Beurteilung des Einflusses der Schwangerschaft auf die Nierenfunktion.

2 Material und Methoden

Über das elektronische Patientenarchiv des Universitätsklinikum Graz Medocs und PIA wurden retrospektiv alle Frauen, die nach Nierentransplantation im Zeitraum 01.01.1985-31.12.2015 schwanger geworden sind, erfasst und jeder Fall systematisch analysiert. Diese Datenanalyse war Teil einer multizentrischen Studie mit dem Titel „Pregnancy and renal outcome after maternal renal transplantation“ (Protokoll-Version 2 – 05.09.2015).

Studienleitung war das Universitätsspital in Leuven, Belgien (Tim Van Mieghem und Valerie Vannevel).

Es wurden folgende Daten erhoben:

- 1) Mütterliche Daten: Geburtsdatum, Anamnese, Schwangerschaften vor der Transplantation, Body Mass Index (BMI), Ethnizität. Der BMI wurde berechnet mit Körpergewicht in Kilogramm (kg): $(\text{Körpergröße in Meter (m)})^2$. Die Einheit wurde in kg/m^2 angegeben. Ethnizität wurde dokumentiert als kaukasisch, lateinamerikanisch, asiatisch, afrikanisch oder andere.
- 2) Transplantationsdaten: Ursache des chronischen Nierenversagens (End-stage renal disease), Zeitpunkt der Hämodialyse, Zeitpunkt der Transplantation, Transplantationstyp (Lebendspende oder Kadaverniere).
- 3) Perikonzeptionelle Daten: Immunsuppressive Therapie zu Schwangerschaftsbeginn (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin, Tacrolimus, Prednison), Bluthochdruck zu Schwangerschaftsbeginn (ja/nein), antihypertensive Therapie zu Schwangerschaftsbeginn (Labetalol, Nifedipin, ACE-Hemmer, Hydralazin, α -Methyldopa), Proteinurie zu Schwangerschaftsbeginn (ja/nein), Konzeption spontan oder nach ART (assisted reproductive techniques), errechneter Geburtstermin.
- 4) Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft: Transplantatabstoßung (ja/nein), Änderung der immunsuppressiven Therapie während der Schwangerschaft (ja/nein), Nierenbiopsie während der Schwangerschaft (ja/nein), Transplantatverlust/ Hämodialyse während der Schwangerschaft (ja/nein).
- 5) Perinatale Daten: Gestationsalter bei der Geburt (Wochen), Aspirineinnahme während der Schwangerschaft (ja/nein), Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon (NT (MoM)=Nackentransparenz (Multiple of the Median, Vielfaches des Median-Wertes), PAPP-A (MoM)=Pregnancy-associated plasma

protein A (Multiple of the Median), β -hCG (MoM)= β -humanes Choriongonadotropin (Multiple of the Median)), Geburtsmodus (Vaginal/ Sectio caesarea), Abortus (ja/nein), Verschlechterung des Hypertonus (ja/nein), Verschlechterung der Proteinurie (ja/nein), Präeklampsie (ja/nein), Spontangeburt oder Geburtseinleitung, Grund für operative Entbindung, Fetale Wachstumsrestriktion (ja/nein), fetaler Tod (ja/nein), maternaler Tod (ja/nein), früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM=Preterm prelabor rupture of membranes, ja/nein), Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW (vorzeitige Wehen, ja/nein), Gestationsdiabetes (ja/nein), Harnwegsinfektionen (ja/nein), Bluttransfusion (ja/nein).

- 6) Neonatale Daten: Geburtsgewicht, Small for gestational age-SGA (Gewicht <10. Perzentile, ja/nein), Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation (ja/nein), Beatmungsnotwendigkeit (ja/nein), Dauer der Beatmung, CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure, ja/nein), Dauer der CPAP-Beatmung (in Tagen), Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom (RDS-respiratory distress syndrome grade II-IV, ja/nein), Sepsis (ja/nein), intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH, ja/nein), IVH-Grad (I-IV), Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL, ja/nein), Grad der PVL (I-IV), Retinopathie des Frühgeborenen (ROP, ja/nein), Grad der ROP (I-V), Nekrotisierende Enterokolitis (NEC, ja/nein), kongenitale Anomalien (ja/nein), kindlicher Tod (ja/nein).
- 7) Mütterlicher Langzeit Follow-up: Transplantatverlust/Dialyse (ja/nein), Zeitpunkt des Transplantatverlustes, mütterlicher Tod (ja/nein).
- 8) Details zur Nierenfunktion: Serumkreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (geschätzte GFR-eGFR und 24 Stunden Kreatinin-Clearance), Protein/Kreatinin Ratio und 24 Stunden Proteinurie zu den folgenden Zeitpunkten: 1 Jahr vor der Schwangerschaft, 6 Monate vor der Schwangerschaft, letzter Wert vor der Schwangerschaft, mit 20 Schwangerschaftswochen, letzter Wert vor Geburt, 6 Monate post partum, 2 Jahre post partum, 5 Jahre post partum, letzte bekannten Werte.

Die Daten wurden in das Programm OpenOffice Calculator eingetragen und ausgewertet. Die Patientinnen wurden sowohl als Fallvignetten dargestellt als auch in ihrer Gesamtheit deskriptiv statistisch erfasst.

Zusätzlich wurden nur für diese Diplomarbeit nicht-schwangere Vergleichspatientinnen nach folgenden Kriterien ausgewählt: Geburtsalter (\pm 5 Jahre) und Transplantationszeitpunkt (\pm 5 Jahre).

Es wurden die Daten zu den Patientinnen, zum End-stage Nierenversagen, zum Transplantat und zum Transplantationsverlauf sowie zum Nierenfunktionsverlauf über die Zeit und das Langzeit-Outcome erhoben.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik (OpenOffice Calculator). Die numerischen Werte der Nierenfunktionsvergleiche der schwangeren und nicht-schwangeren Patientinnen wurden mittels t-test verglichen. Statistische Signifikanz war bei einem $p < 0.05$ gegeben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt (EK-Nummer 28-238 ex 15/16)

3 Ergebnisse – Resultate

Im Studienzeitraum von 1985-2015 wurden 10 schwangere Patientinnen nach Nierentransplantation in Graz identifiziert.

Es kam zu insgesamt 18 Schwangerschaften nach den Transplantationen, zwei Patientinnen wurden dreimal schwanger, vier Patientinnen wurden zweimal schwanger und weitere vier Patientinnen wurden einmal schwanger. Eine Patientin hatte vor der Transplantation zwei Aborte (11%), dann nach der Transplantation einen Abortus incompletus und schließlich eine erfolgreiche Schwangerschaft. Zwei Patientinnen hatten bereits vor der Transplantation eine Schwangerschaft (11%) und dann nach der Transplantation jeweils einen Abort.

Unter den 10 Patientinnen kam es zu 18 Schwangerschaften, viermal zu einer Interruptio (22%) und zu 14 (78%) Geburten. Bei einer Patientin konnte nicht genau anamnestisch erhoben werden, ob ein weiterer Abort vor der Transplantation oder nach der Transplantation stattfand.

Das mittlere Alter bei der Nierentransplantation lag bei 24 Jahre (Bereich 9-36 Jahre) und das mittlere Alter bei der Geburt lag bei 32 Jahren (Bereich 21-41 Jahre). Vier Patientinnen waren bereits über 35 Jahre alt als sie schwanger wurden, konnten das Kind aber bis zur Geburt austragen. Unter den Abbrüchen waren zwei der Patientinnen über 35 Jahre alt (36 und 37 Jahre) und zwei unter 35 Jahre alt (29 und 34 Jahre).

Es konnte 11-mal vor der SS ein BMI erhoben werden, der Mittelwert betrug 23.7, das Minimum 18.4 und das Maximum 32.

Die Schwangerschaften der Patientinnen traten im Durchschnitt 5 Jahre nach der Transplantation ein, Minimum war innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation, Maximum war 12 Jahre nach der Transplantation. Bei einer Patientin wurde eine ICSI bei der dritten Schwangerschaft durchgeführt, alle anderen Schwangerschaften der Patientinnen waren spontan.

Die Patientinnen bekamen unterschiedliche immunsuppressive Therapien während der Schwangerschaften, es konnten genaue Daten zu 13 Schwangerschaften gefunden werden, davon wurde 5-mal (38.5%) Azathioprin verabreicht, einmal (7.7%) Mycophenolatmofetil, dreimal (23.1%) Cyclosporin, 8-mal (61.5%) Tacrolimus, 6-mal (46.2%) Prednison, bei fünf Schwangerschaften konnte die genaue Medikation nicht erhoben werden. Bei elf Schwangerschaften wurde die antihypertensive Therapie erhoben und es wurden dreimal

ACE-Hemmer (27%) eingenommen, je einmal Nifedipin (9.1%), Hydralazin (9.1%) und α -Methyldopa (9.1%), aber nie Labetalol.

Dreimal war ein persistierender Hypertonus vor der Schwangerschaft bekannt, einmal eine Proteinurie. Dreimal (21.4%) konnte definitiv eine Verschlechterung der Hypertonie und zweimal (14.3%) eine Verschlechterung der Proteinurie festgestellt werden.

Es trat einmal (7.1%) ein Gestationsdiabetes auf, einmal (7.1%) PPRM, einmal (7.1%) spontane vorzeitige Wehen und in drei (21.4%) Fällen Präeklampsie.

Es waren keine Bluttransfusionen während den Schwangerschaften notwendig, es trat kein mütterlicher Tod im Studienzeitraum ein und während den Schwangerschaften kam es zu keiner akuten Transplantatabstoßung, keinen Veränderungen in der Immunsuppression, keiner Nierenbiopsie und keinem Transplantatverlust.

Ein Kind wurde vaginal entbunden, 10 Geburten verliefen per Sectio caesarea und bei 3 Geburten konnte der Geburtsmodus nicht erhoben werden. Das minimale Gestationsalter lag bei 27+6 Wochen, das maximale Gestationsalter bei 39+1 Wochen und das mittlere Gestationsalter betrug 35.2 Wochen. Die Frühgeburtlichkeit lag bei 69.2%.

Das mittlere Geburtsgewicht betrug 2287g, das minimale Geburtsgewicht lag bei 634g und das maximale Geburtsgewicht betrug 3000g.

Unter den 14 Geburten trat eine intrauterine fetale Wachstumsrestriktion auf und ein weiteres Kind war SGA. Drei (21.4%) Kinder kamen post partum auf die neonatologische Intensivstation, es mussten 2 (14.3%) Kinder mittels CPAP beatmet werden, und einmal (7.1%) wurde ein höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom und eine Sepsis diagnostiziert. Bei 3 Kindern (21.4%) wurden geringgradige angeborene Anomalien festgestellt (muskulärer Ventrikelseptumdefekt, persistierendes Foramen Ovale und neuronale intestinale Dysplasie), kein Kind verstarb.

Bei den 10 Patientinnen kam es im Langzeit-Follow-up dreimal zu einem Transplantatverlust nach der Schwangerschaft (30%) und eine Patientin wurde wieder dialysepflichtig (10%).

Bei den drei Patientinnen mit Transplantatverlust wurde eine dieser Patientinnen nach der ersten Schwangerschaft wieder dialysepflichtig, wurde erneut nierentransplantiert und bekam dann ein zweites Kind ohne Transplantatprobleme bis zum Studienende. Eine weitere Patientin wurde bereits vor der ersten Schwangerschaft zweimal nierentransplantiert und nach drei erfolgreichen Schwangerschaften war sechs Jahre nach der letzten Schwangerschaft eine erneute Nierentransplantation notwendig. Die dritte Patientin wurde nach der ersten Transplantation dialysepflichtig, wurde ein Jahr nach der

ersten Transplantation schwanger, musste die Schwangerschaft aufgrund eines intrauterinen Fruchttodes abbrechen und nach vier Jahren Dialyse bekam sie eine zweite Niere transplantiert. Eine Patientin wurde sechs Monate nach der Geburt und 31 Monate nach der Transplantation wieder dialysepflichtig.

Die letzten Serumkreatininwerte der Studienpopulation lagen im Mittelwert bei 3.39 mg/dl (Minimum 1.29 mg/dl, Maximum 13.63 mg/dl), die glomeruläre Filtrationsrate lag im Mittelwert bei 31.35 ml/min (Minimum 3.02 ml/min, Maximum 56.5 ml/min) und bei der Protein/Kreatinin Ratio (nicht von allen Patientinnen Daten vorhanden) lag der Mittelwert bei 525 (Minimum 33, Maximum 1826).

3.1 Fallvignetten

3.1.1. Patientin 1

Bei Patientin 1 handelt es sich um eine 28-jährige Primipara mit Grunderkrankung Nierendysplasie (Niereninsuffizienz Grad V) und Zustand nach Nierentransplantation 2010, 5 Jahre vor der Geburt des ersten Kindes. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft sind in den Tabellen 1.1-1.4 dargestellt.

Der Hypertonus der Patientin verschlechterte sich während der Schwangerschaft und die Patientin entwickelte einen Gestationsdiabetes. Die Geburt wurde aufgrund einer suspekten Kardiotokographie eingeleitet, das Kind wurde vaginal im Alter von 39+1 Wochen entbunden und war mit 2630 g small for gestational age, ansonsten unauffällig.

Es kam zu keinem Transplantatverlust und die Patientin wurde auch nicht dialysepflichtig. Die Serumkreatininwerte sind in Tabelle 1.8 dargestellt. Ein Jahr vor der Schwangerschaft betrug der Wert 1.08 mg/dl und zuletzt 1.29 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 1 Jahr vor der Schwangerschaft 71.19 ml/min und zuletzt 56.5 ml/min (siehe Tabelle 1.9). Die Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 1.10 ersichtlich.

Tabelle 1.1: Mütterliche Daten Patientin 1.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	25.11.1987
Anamnese	NTX I re. 25.11.2010 - G2A1 NP (12/13) mildes ANV, 15% Atrophie Nierendysplasie in Kombination mit Knochenerkrankung und geringer Hypakusis (klin. Polyurie) unklarer Genese neg. Familienanamnese St.p. mehrfache Korrekturoperationen wegen Beinfehlstellung bds. St.p. CAPD 09/08 Rez. CMV-Infektion (12/2010 // 10/2011) Post-TX-Hyperparathyreoidismus Pityriasis versicolor
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	24.6
Ethnizität	kaukasisch

NTX=Nierentransplantation, G2A1=Mild eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und normal bis leicht erhöhte Albuminurie, NP=Neoplasie, ANV=Akutes Nierenversagen, CAPD=Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse, CMV=Cytomegalievirus, TX=Transplantat

Tabelle 1.2: Transplantationsdaten Patientin 1.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Nierendysplasie/NINS V
Zeitpunkt der Hämodialyse	CAPD seit 09/2008
Zeitpunkt der Transplantation	25.11.2010
Transplantationstyp	Kadaverniere

NINS=Niereninsuffizienz, CAPD=Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse

Tabelle 1.3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 1.

Perikonzeptionelle Daten

<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Ja
Mycophenolatmofetil	Nein
Cyclosporin	Nein
Tacrolimus	Ja
Prednison	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Nein
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	Nein
Nifedipin	Nein
ACE-Hemmer	Nein
Hydralazin	Nein
α -Methyldopa	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	Nein
Konzeption	Spontan
Errechnerter Geburtstermin	23.04.2015
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 1.4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 1.

Nierenfunktionsverlauf während der SS

Transplantatabstoßung	Nein
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	Nein
Nierenbiopsie während der SS	Nein
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	Nein
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 1.5: Perinatale Daten (Kind Patientin 1).

Perinatale Daten

Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	39+1
Aspirineinnahme während der SS	Nein
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>	
NT (MoM)	2 mm
PAPP-A (MoM)	-
β-hCG (MoM)	-
Geburtsmodus	Vaginal
Abortus	Nein
Verschlechterung des Hypertonus	Ja
Verschlechterung der Proteinurie	Nein
Präeklampsie	Nein
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	suspektes CTG, Z.n. NTX bei Nierendysplasie
Fetale Wachstumsrestriktion	IUGR fraglich – Kind SGA
Fetaler Tod	Nein
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	Nein
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	Nein
Gestationsdiabetes	Ja
Harnwegsinfektionen	Nein
Bluttransfusion	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median, CTG=Kardiotokographie, NTX=Nierentransplantation, IUGR=Intrauterine Wachstumsrestriktion

Tabelle 1.6: Neonatale Daten (Kind Patientin 1).

Neonatale Daten

Geburtsgewicht (Gramm)	2630
SGA	Ja
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Nein
Beatmungsnotwendigkeit	Nein
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	Nein
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	Nein
Sepsis	Nein
Intraventrikuläre Blutung (IVH)	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	Nein
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	Nein
Kongenitale Anomalien	Nein
Kindlicher Tod	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 1.7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 1.

Mütterlicher Langzeit Follow-up

Transplantatverlust/Dialyse	Nein
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	-
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 1.8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 1.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)
1 Jahr vor SS	1.08
6 Monate vor SS	1.19
Letzter Wert vor SS	1.31
Mit 20 SSW	1.13
Letzter Wert vor Geburt	1.19
6 Monate nach Geburt	1.29
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	1.29
Datum letzter Wert	12.11.2015

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 1.9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 1.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
1 Jahr vor SS	71.19
6 Monate vor SS	63.1
Letzter Wert vor SS	55.97
Mit 20 SSW	66.71
Letzter Wert vor Geburt	62.54
6 Monate nach Geburt	56.5
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	56.5
Datum letzter Wert	12.11.2015

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 1.10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 1.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	66
Letzter Wert vor SS	42
Mit 20 SSW	82
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	33
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	33
Datum letzter Wert	12.11.15

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.2. Patientin 2

Bei Patientin 2 handelt es sich um eine 42-jährige Frau mit einer Refluxnephropathie in der Kindheit und Hämodialyse ab dem 8. Lebensjahr. Die erste Nierentransplantation der Patientin fand 1983 statt, im Rahmen einer Lebendspende der Mutter, dann folgten 5 Jahre Dialyse. Die zweite Nierentransplantation war eine Kadaverspende 1998, 14 Jahre lang war die Funktion ausreichend und die dritte Nierentransplantation war eine Lebendspende vom Vater im November 2012. Die Patientin brachte drei Kinder zur Welt, in den Jahren 2000, 2002 und 2006, wobei im Jahre 2002 eine Sterilisation im Rahmen der Sectio caesarea durchgeführt wurde und die dritte Schwangerschaft konnte durch eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ermöglicht werden. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 2.1-2.4 dargestellt.

Es gibt beinahe ausschließlich perinatale und neonatale Daten zum dritten Kind, das aufgrund der maternalen Vorgeschichte mit 36+3 Wochen mit 2570 g Geburtsgewicht durch eine Sectio caesarea entbunden wurde. Das erste Kind wurde in der 38.

Schwangerschaftswoche mit 3000 g Geburtsgewicht und das zweite Kind in der 37.

Schwangerschaftswoche mit 2770 g Geburtsgewicht entbunden. Beim zweiten Kind der Patientin trat auch ein höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom auf.

Es kam zum mehrmaligem Transplantatverlust und die Patientin wurde zwischendurch wieder dialysepflichtig. Der Serumkreatininwert, die glomeruläre Filtrationsrate und die Protein/Kreatinin Ratio konnten nur einmal anfangs 2016 erfasst werden und sind in den Tabellen 2.8-2.10 dargestellt.

Tabelle 2.1: Mütterliche Daten Patientin 2.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	27.04.1973
Anamnese	Refluxnephropathie in der Kindheit Hämodialyse ab dem 8. Lebensjahr 1. Nierentransplantation 1983 (Lebendspende Mutter, dann 5 Jahre Dialyse); 2. Nierentransplantation 1998 (Kadaverspende); 14 Jahre ausreichende Funktion; 3. Nierentransplantation 11/2012 (Lebendspende Vater); Derzeit stabile Nierenfunktion Kleinwuchs Hepatitis C Tubenligatur (Sterilisation) durch Unterbindung mit Durchtrennung im Rahmen der Sectio 2002.
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	22.7
Ethnizität	-

Tabelle 2.2: Transplantationsdaten Patientin 2.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Refluxnephropathie, Niereninsuffizienz beidseits
Zeitpunkt der Hämodialyse	1982-1987
Zeitpunkt der Transplantation	1982, 12/1997, 11/2012
Transplantationstyp	Lebendspende, Kadaverniere, Lebendspende

Tabelle 2.3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 2.

Perikonzeptionelle Daten	3. Kind
<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Nein
Mycophenolatmofetil	Nein
Cyclosporin	Ja
Tacrolimus	Nein
Prednison	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Nein
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	Nein
Nifedipin	Nein
ACE-Hemmer	Nein
Hydralazin	Nein
α -Methyldopa	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	-
Konzeption	ART (ICSI)
Errechnerter Geburtstermin	12.09.2006 (1. Kind 2000, 2. Kind 2002)
SS=Schwangerschaft, ART=Assisted reproductive techniques, ICSI=Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	

Tabelle 2.4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 2.

Nierenfunktionsverlauf während der SS	3. Kind
Transplantatabstoßung	Nein
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	Nein
Nierenbiopsie während der SS	Nein
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	Nein
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 2.5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 2).

Perinatale Daten	3. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	36+3 (1. Kind 38 SSW, 2. Kind 37 SSW)
Aspirineinnahme während der SS	Nein
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>	
NT (MoM)	-
PAPP-A (MoM)	-
β -hCG (MoM)	-
Geburtsmodus	Sectio caesarea
Abortus	Nein
Verschlechterung des Hypertonus	-
Verschlechterung der Proteinurie	-
Präeklampsie	Nein
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	-
Grund für operative Entbindung	Kleinwuchs, Hepatitis C, St.p. NTX
Fetale Wachstumsrestriktion	Nein
Fetaler Tod	Nein
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-
Gestationsdiabetes	Nein
Harnwegsinfektionen	-
Bluttransfusion	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β -hCG= β -humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median, NTX=Nierentransplantation

Tabelle 2.6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 2).

Neonatale Daten	3. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	2570 (1. Kind 3000, 2. Kind 2770)
SGA	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Nein
Beatmungsnotwendigkeit	Nein
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	Nein
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	Nein (2. Kind Ja)
Sepsis	Nein
intraventrikuläre Blutung (IVH)	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	Nein
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	Nein
Kongenitale Anomalien	Nein
Kindlicher Tod	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 2.7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 2.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	Ja
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	11/2012
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 2.8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 2.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl) 3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	2.31
Datum letzter Wert	02.03.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 2.9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 2.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) 3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	25.16
Datum letzter Wert	02.03.2016

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 2.10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 2.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
	3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	333
Datum letzter Wert	02.03.2016

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.3. Patientin 3

Bei Patientin 3 handelt es sich um eine 51-jährige Frau mit einer chronischen Niereninsuffizienz bei einer fokalen segmentalen Glomerulonephritis, die 1993 und dann erneut 2000 zu einer Nierentransplantation führte. Die Patientin gebar mit 31 Jahren und mit 39 Jahren jeweils ein Kind. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 3.1-3.4 dargestellt.

Das erste Kind der Patientin kam mit 31+1 Wochen mittels Sectio caesarea aufgrund eines pathologischen Dopplers, einer malignen Hypertonie sowie steigender Nierenparameter der Mutter auf die Welt. Während der Schwangerschaft kam es bereits zu einer Hypertonieverschlechterung und die Patientin litt unter Präeklampsie. Das Kind kam mit 1140 g Geburtsgewicht und aufgrund einer Sepsis auf die neonatologische Intensivstation und wurde nicht invasiv mit CPAP beatmet. Das zweite Kind wurde aufgrund des mütterlichen Alters ebenfalls per Sectio caesarea entbunden und wog 2750 g bei einem Geburtsalter von 36+3 Wochen. Das Kind wies eine geringgradige kongenitale Anomalie in Form einer neuronalen intestinalen Dysplasie auf und wurde ebenfalls postpartum auf die neonatologische Intensivstation transferiert. Es konnte auch ein Abortus anamnestisch erhoben werden, der genaue Zeitpunkt ist fraglich und könnte zwischen den Schwangerschaften stattgefunden haben.

Die Patientin wurde 1997 wieder dialysepflichtig und wurde 2000 erneut nierentransplantiert.

Die Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate und die Protein/Kreatinin Ratio konnten nur punktuell nach der Geburt des zweiten Kindes erhoben werden und sind in den Tabellen 3.8-3.10 ersichtlich.

Tabelle 3.1: Mütterliche Daten Patientin 3.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	03.07.1964
Anamnese	St.p. 1. NTX 9/1993 + 2.NTX 1/2000 Vitiligo seit dem 8. Lebensjahr Psoriasis vulgaris seit der Pubertät Malignes Melanom Stadium IA St.p. Basalzellkarzinom oberflächliches Melanom 03/2012 PDT von aktinischen Keratosen 05/2012 Abtragung eines mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinoms 01/2015
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	-
Ethnizität	-

NTX=Nierentransplantation, PDT=Photodynamische Therapie

Tabelle 3.2: Transplantationsdaten der Patientin 3.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	chron. NINS bei FSGN, St.p. NTX I 1993 links mit chron. TX-Insuffizienz bei rekurrerender FSGN durch EPH-Gestose
Zeitpunkt der Hämodialyse	Erneut seit 1997 (erster Zeitpunkt unbekannt)
Zeitpunkt der Transplantation	09/1993, 01/2000
Transplantationstyp	-

NINS=Niereninsuffizienz, FSGN=Fokale Segmentale Glomerulonephritis,

NTX=Nierentransplantat, TX=Transplantat, EPH=Ödeme-Proteinurie-Hypertension

Tabelle 3.3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 3.

Perikonzeptionelle Daten	1.Kind	2.Kind
<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Azathioprin	Nein	Nein
Mycophenolatmofetil	Nein	Nein
Cyclosporin	Nein	Ja
Tacrolimus	Ja	Nein
Prednison	Nein	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Ja	-
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Labetalol	Nein	-
Nifedipin	Nein	-
ACE-Hemmer	Nein	-
Hydralazin	Ja	-
α -Methyldopa	Nein	-
Proteinurie zu SS-Beginn	Nein	Nein
Konzeption	-	-
Errechnerter Geburtstermin	1995	11.08.2003

SS=Schwangerschaft

Tabelle 3.4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 3.

Nierenfunktionsverlauf während der SS	1. Kind	2. Kind
Transplantatabstoßung	Nein	Nein
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-	-
Nierenbiopsie während der SS	Nein	Nein
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	Nein	Nein

SS=Schwangerschaft

Tabelle 3.5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 3).

Perinatale Daten	1. Kind	2. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	31+1	36+3
Aspirineinnahme während der SS	-	-
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>		
NT (MoM)	-	-
PAPP-A (MoM)	-	-
β-hCG (MoM)	-	-
Geburtsmodus	Sectio caesarea	Sectio caesarea
Abortus	Nein	Ja
Verschlechterung des Hypertonus	Ja	-
Verschlechterung der Proteinurie	Nein	Nein
Präeklampsie	Ja	Nein
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	Geburtseinleitung	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	pathologischer Doppler, maligne Hypertonie, steigende Nierenparameter der Mutter	Mütterliches Alter über 35
Fetale Wachstumsrestriktion	Nein	Nein
Fetaler Tod	Nein	Nein
Maternaler Tod	Nein	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-	-
Gestationsdiabetes	Nein	Nein
Harnwegsinfektionen	-	-
Bluttransfusion	Nein	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median

Tabelle 3.6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 3).

Neonatale Daten	1. Kind	2. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	1140	2750
SGA	Nein	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Ja	Ja
Beatmungsnotwendigkeit	Ja	Nein
Dauer der Beatmung	-	-
CPAP-Beatmung	Ja	Nein
Dauer der CPAP-Beatmung	-	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	Nein	Nein
Sepsis	Ja	Nein
intraventrikuläre Blutung (IVH)	Nein	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	Nein	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	Nein	Nein
Grad der ROP (I-V)	-	-
Nekrotisierende Enterokolitis	Nein	Nein
Kongenitale Anomalien	Nein	Ja
Kindlicher Tod	Nein	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 3.7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 3.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	Ja
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	1997
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 3.8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 3.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	1.1
2 Jahre nach Geburt	-	1.4
5 Jahre nach Geburt	-	2.07
Letzter Wert	1.66	1.66
Datum letzter Wert	19.11.2013	19.11.2013

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 3.9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 3.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	44.06
5 Jahre nach Geburt	-	27.63
Letzter Wert	35.84	35.84
Datum letzter Wert	19.11.2013	19.11.2013

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 3.10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 3.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	592
5 Jahre nach Geburt	-	426
Letzter Wert	1826	1826
Datum letzter Wert	19.11.2013	19.11.2013

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.4. Patientin 4

Bei Patientin 4 handelt es sich um eine 46-jährige Frau mit Grunderkrankung Diabetes mellitus, IV-gradiger Retinopathie und Zustand nach Pankreas- und Nierentransplantation vor 17 Jahren (1998). Im Studienzeitraum kamen zwei Kinder in den Jahren 2007 und 2010 auf die Welt. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 4.1-4.4 dargestellt.

Das erste Kind wurde mit 35+4 Wochen aufgrund der mütterlichen Erkrankungen per Sectio caesarea und mit einem Geburtsgewicht von 2430 g entbunden. Das zweite Kind der Patientin kam mit 33+4 Wochen mittels Sectio caesarea aufgrund der mütterlichen Erkrankungen, steigender Nierenparametern in der 34. SSW sowie Nabelschnurumschlingung der Extremitäten auf die Welt. Das Geburtsgewicht des Kindes betrug 2140 g, das Kind wurde auf der neonatologischen Intensivstation aufgenommen, mittels CPAP beatmet und es wies auch geringgradige kongenitale Anomalien in Form zweier kleiner muskulärer Ventrikelseptumdefekte und eines persistierenden Foramen Ovale auf.

Es kam zu keinem Transplantatverlust und die Patientin wurde auch nicht dialysepflichtig (siehe Tabelle 4.7). Die Nierenfunktion konnte nur punktuell einmal vor der Geburt des ersten Kindes erhoben werden (siehe Tabelle 4.8 und 4.9) und zeigte eine pathologische Nierenfunktion.

Tabelle 4.1: Mütterliche Daten Patientin 4.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	07.11.1969
Anamnese	Diabetes mellitus Typ I Retinopathia diabetica Stadium IV Amaurose beidseits 1997 Herzkatheterisierung 1998 kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	23.9 (beim 2. Kind 24)
Ethnizität	Kaukasisch

Tabelle 4.2: Transplantationsdaten Patientin 4.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	terminale Niereninsuffizienz mit chronischer Dialyse
Zeitpunkt der Hämodialyse	-
Zeitpunkt der Transplantation	1998
Transplantationstyp	-

Tabelle 4.3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 4.

Perikonzeptionelle Daten	1. Kind	2. Kind
<u><i>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</i></u>		
Azathioprin	Ja	Ja
Mycophenolatmofetil	Nein	Nein
Cyclosporin	Nein	Nein
Tacrolimus	Ja	Ja
Prednison	Nein	Nein
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Nein	Nein
<u><i>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</i></u>		
Labetalol	Nein	Nein
Nifedipin	Nein	Nein
ACE-Hemmer	Nein	Nein
Hydralazin	Nein	Nein
α -Methyldopa	Nein	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	Nein	Nein
Konzeption	Spontan	Spontan
Errechnerter Geburtstermin	02.07.2007	14.06.2010

SS=Schwangerschaft

Tabelle 4.4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 4.

Nierenfunktionsverlauf während der SS

Transplantatabstoßung	Nein
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-
Nierenbiopsie während der SS	Nein
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	Nein

SS=Schwangerschaft

Tabelle 4.5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 4).

Perinatale Daten	1. Kind	2. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	35+4	33+4
Aspirineinnahme während der SS	Nein	Nein
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>		
NT (MoM)	2.2 mm	1.66 mm
PAPP-A (MoM)	1.8116	1.4076
β-hCG (MoM)	9.1845	5.6041
Geburtsmodus	Sectio caesarea	Sectio caesarea
Abortus	Ja	Ja
Verschlechterung des Hypertonus	Nein	Nein
Verschlechterung der Proteinurie	Nein	Nein
Präeklampsie	Nein	Nein
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	-	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	Mütterliche Erkrankungen: St.p. Nieren- (re) und Pankreastransplanta- tion 1998, diab. Amaurosis	Mütterliche Erkrankungen: siehe Kind 1 + steigende Nierenparameter in der 34. SSW, Nabelschnurum- schlingung der Extremitäten
Fetale Wachstumsrestriktion	Nein	Nein
Fetaler Tod	Nein	Nein
Maternaler Tod	Nein	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-	-
Gestationsdiabetes	Nein	Nein
Harnwegsinfektionen	Nein	Nein
Bluttransfusion	Nein	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A=
Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin,
MoM=Multiple of the Median

Tabelle 4.6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 4).

Neonatale Daten	1. Kind	2. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	2430	2140
SGA	Nein	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Nein	Ja
Beatmungsnotwendigkeit	Nein	Ja
Dauer der Beatmung	-	-
CPAP-Beatmung	Nein	Ja
Dauer der CPAP-Beatmung	-	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	Nein	Nein
Sepsis	Nein	Nein
intraventrikuläre Blutung (IVH)	Nein	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	Nein	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	Nein	Nein
Grad der ROP (I-V)	-	-
Nekrotisierende Enterokolitis	Nein	Nein
Kongenitale Anomalien	Nein	Ja
Kindlicher Tod	Nein	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 4.7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 4.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	Nein
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	-
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 4.8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 4.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	2.36	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 4.9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 4.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	24.54	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 4.10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 4.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.5. Patientin 5

Bei Patientin 5 handelt es sich um eine 22-jährige Primipara mit Grunderkrankung Good-Pasture-Syndrom (terminale Niereninsuffizienz Grad V) und Nierentransplantation im Jahre 2012. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft sind in den Tabellen 5.1-5.4 dargestellt.

Es kam während der Schwangerschaft zu einer Verschlechterung der Hypertonie sowie der Proteinurie.

Das Kind wurde mit 37+1 Wochen aufgrund der mütterlichen Erkrankungen, einer einfachen Nabelschnurumschlingung um den Hals sowie einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie mittels Sectio caesarea entbunden. Das Geburtsgewicht betrug 2490 g, ansonsten war das Kind unauffällig.

Die Patientin wurde 2015 wieder dialysepflichtig.

Die Serumkreatininwerte sind in Tabelle 5.8 dargestellt. Ein Jahr vor der Schwangerschaft betrug der Wert 1.02 mg/dl und zuletzt 7.23 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 1 Jahr vor der Schwangerschaft 69.2 ml/min und zuletzt 7.32 ml/min (siehe Tabelle 5.9). Die Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 5.10 ersichtlich.

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 5.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	05.02.1993
Anamnese	Good-Pasture-Syndrom Terminale Niereninsuffizienz CKD V-D PD-Katherterimplantation am 14.11.2011 Chronischer Nikotinabusus St.p. akute Hepatitis DD: CMV induzierte cholestatiche Hepatitis Endoxan induzierte medikamentös-toxische Hepatitis Panzytopenie unter Cellcept Hämodialyse seit 8/11 St.p. NTX (Lebenspende) 10.09.2012 (keine Ureterschiene) PD-Katheter noch in situ
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	32
Ethnizität	-

CKD=Chronic Kidney Disease, PD=Peritoneladialyse, DD=Differentialdiagnose,
CMV=Cytomegalovirus, NTX=Nierentransplantation

Tabelle 2: Transplantationsdaten Patientin 5.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Good-Pasture-Syndrom, Terminale Niereninsuffizienz CKD V-D
Zeitpunkt der Hämodialyse	07/2011
Zeitpunkt der Transplantation	10.09.2012
Transplantationstyp	Lebenspende

CKD=Chronic Kidney Disease

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 5.

Perikonzeptionelle Daten

<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Nein
Mycophenolatmofetil	Ja
Cyclosporin	Nein
Tacrolimus	Ja
Prednison	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Ja
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	Nein
Nifedipin	Nein
ACE-Hemmer	Nein
Hydralazin	Nein
α -Methyldopa	Ja
Proteinurie zu SS-Beginn	Nein
Konzeption	Spontan
Errechneter Geburtstermin	29.10.2014

SS=Schwangerschaft

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 5.

Nierenfunktionsverlauf während der SS

Transplantatabstoßung	Nein
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	Nein
Nierenbiopsie während der SS	Nein
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	Nein

SS=Schwangerschaft

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kind Patientin 5).

Perinatale Daten

Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	37+1
Aspirineinnahme während der SS	Ja
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>	
NT (MoM)	1.60 mm
PAPP-A (MoM)	0.2872
β-hCG (MoM)	4.1518
Geburtsmodus	Sectio caesarea
Abortus	Nein
Verschlechterung des Hypertonus	Ja
Verschlechterung der Proteinurie	Ja
Präeklampsie	Nein
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	Einfache NSU um den Hals, SIH, Good pasture Syndrom, Z.n. Nierentransplantation 2012 rechts
Fetale Wachstumsrestriktion	Nein
Fetaler Tod	Nein
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	Nein
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	Nein
Gestationsdiabetes	Nein
Harnwegsinfektionen	Nein
Bluttransfusion	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A=
Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin,
MoM=Multiple of the Median, NSU=Nabelschnurumschlingung, SIH=Schwangerschafts-
induzierte Hypertonie

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kind Patientin 5).

Neonatale Daten

Geburtsgewicht (Gramm)	2490
SGA	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Nein
Beatmungsnotwendigkeit	Nein
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	Nein
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	Nein
Sepsis	Nein
intraventrikuläre Blutung (IVH)	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	Nein
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	Nein
Kongenitale Anomalien	Nein
Kindlicher Tod	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 5.

Mütterlicher Langzeit Follow-up

Transplantatverlust/Dialyse	Ja
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	05/2015
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 5.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)
1 Jahr vor SS	1.02
6 Monate vor SS	1.09
Letzter Wert vor SS	1.07
Mit 20 SSW	0.98
Letzter Wert vor Geburt	1.14
6 Monate nach Geburt	15.13
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	7.23
Datum letzter Wert	04.05.2015

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 5.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
1 Jahr vor SS	69.2
6 Monate vor SS	73.1
Letzter Wert vor SS	74.42
Mit 20 SSW	82.5
Letzter Wert vor Geburt	68.58
6 Monate nach Geburt	3
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	7.32
Datum letzter Wert	04.05.2015

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 5.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	47
Letzter Wert vor SS	46
Mit 20 SSW	117
Letzter Wert vor Geburt	390
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	-
Datum letzter Wert	-

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.6. Patientin 6

Bei Patientin 6 handelt es sich um eine 39-jährige Frau mit der Grunderkrankung chronische interstitielle Nephritis im Rahmen eines vesicourethralen Refluxes bei Schrumpfnieren beidseits (terminale Niereninsuffizienz) und Zustand nach Nierentransplantation 2004. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 6.1-6.4 dargestellt.

Das erste Kind der Patientin 6 kam in der 35. SSW auf die Welt, wog 2920 g und es kam zu einem früh- und vorzeitigen Blasensprung (PPROM). Anamnestisch kam es zu einem Abort und zu einer zweiten Schwangerschaft, jedoch gibt es diesbezüglich keine Daten. Es kann ein Transplantatverlust oder eine Dialysepflichtigkeit nicht ausgeschlossen werden. Es konnten keine Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate oder die Protein/Kreatinin Ratio erhoben werden (siehe Tabelle 6.8-6.10).

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 6.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	01.04.1976
Anamnese	-
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	28.1 (beim 2. Kind 28.9)
Ethnizität	-

Tabelle 2: Transplantationsdaten der Patientin 6.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Terminale NINS bei Schrumpfnieren beidseits (chronische interstitielle Nephritis im Rahmen eines vesicourethralen Refluxes als nephrologische Grunderkrankung)
Zeitpunkt der Hämodialyse	-
Zeitpunkt der Transplantation	14.01.2004
Transplantationstyp	-

NINS=Niereninsuffizienz

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 6.

Perikonzeptionelle Daten	1. Kind	2. Kind
<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Azathioprin	Ja	Ja
Mycophenolatmofetil	Nein	Nein
Cyclosporin	Nein	Nein
Tacrolimus	Ja	Ja
Prednison	Nein	Nein
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Nein	Nein
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Labetalol	Nein	Nein
Nifedipin	Nein	Nein
ACE-Hemmer	Nein	Nein
Hydralazin	Nein	Nein
α -Methyldopa	Nein	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	-	-
Konzeption	Spontan	Spontan
Errechnerter Geburtstermin	12.09.2009	01.11.2010

SS=Schwangerschaft

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 6.

Nierenfunktionsverlauf während der SS	1. Kind	2. Kind
Transplantatabstoßung	-	-
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-	-
Nierenbiopsie während der SS	-	-
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	-	-

SS=Schwangerschaft

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 6).

Perinatale Daten	1. Kind	2. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen)	35	-
Aspirineinnahme während der SS	-	-
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>		
NT (MoM)	3.9 mm	-
PAPP-A (MoM)	-	-
β-hCG (MoM)	-	-
Geburtsmodus	-	-
Abortus	Ja	Ja
Verschlechterung des Hypertonus	-	-
Verschlechterung der Proteinurie	-	-
Präeklampsie	-	-
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	-	-
Grund für operative Entbindung	-	-
Fetale Wachstumsrestriktion	-	-
Fetaler Tod	Nein	-
Maternaler Tod	Nein	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	Ja	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-	-
Gestationsdiabetes	-	-
Harnwegsinfektionen	-	-
Bluttransfusion	-	-

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 6).

Neonatale Daten	1. Kind	2. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	2920	-
SGA	Nein	-
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	-	-
Beatmungsnotwendigkeit	-	-
Dauer der Beatmung	-	-
CPAP-Beatmung	-	-
Dauer der CPAP-Beatmung	-	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	-	-
Sepsis	-	-
intraventrikuläre Blutung (IVH)	-	-
IVH-Grad (I-IV)	-	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	-	-
Grad der PVL (I-IV)	-	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	-	-
Grad der ROP (I-V)	-	-
Nekrotisierende Enterokolitis	-	-
Kongenitale Anomalien	-	-
Kindlicher Tod	-	-

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 6.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	-
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	-
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 6.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 6.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 6.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	-	-
Datum letzter Wert	-	-

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.1.7. Patientin 7

Bei Patientin 7 handelt es sich um eine 38-jährige Frau mit Grunderkrankung chronische Niereninsuffizienz wegen hydronephrotischen Sacknieren beidseits bei Zustand nach Urethrastr stenose als Kind und Nierentransplantation 2001. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionelle Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft sind in den Tabellen 7.1-7.4 dargestellt.

Es wurde mit 11+5 Wochen bei einer Nackentransparenz (MoM) von 6 mm eine Abruption durchgeführt, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Anomalie, einer schweren Fehlbildung und des spontanen intrauterinen Versterbens des Kindes vorlag. Die Patientin hatte in den ersten Wochen der Schwangerschaft ACE-Hemmer und Tetrazykline (Doxycyclin und Clindamycin) eingenommen.

2012 wurde die Patientin wieder dialysepflichtig.

Die Serumkreatininwerte sind in Tabelle 7.8 dargestellt. Ein Jahr vor der Schwangerschaft betrug der Wert 3.33 mg/dl und zuletzt 13.63 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 1 Jahr vor der Schwangerschaft 15.82 ml/min und zuletzt 3.02 ml/min (siehe Tabelle 7.9). Die Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 7.10 ersichtlich.

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 7.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	16.05.1977
Anamnese	Chronische Niereninsuffizienz CKD5d - PD seit 01/2012 St.p. NTX I (Lebendspende der Mutter) [9/01] Renale Grunderkrankung: Refluxnephropathie, Anterograde Refluxplastik 1980, Ureterimplantation 1993, Shuntimplantation re. Unterarm Jänner 1998, Urethrabougierung Zerebrale Toxoplasmose ED 10/2011 Rezidivierende Harnwegsinfekte bei Detrusorinsuffizienz bei Selbstkatheterisierung Sekundärer Hyperparathyreodismus/V.a. 2 NSD-Adenome Ulcera antro-duodenal - H.p. negativ (ÖGD 1/11) - Fraglicher Mb. Crohn bei Epitheloidzellgranulom in der Histo Gastroösophageale Refluxerkrankung Renale Anämie + Folsäuremangel St.p. Herpes simplex Infektion gluteal links 2/12 St.p. Segmentale PAE links 3/2012 Z.n. Sectio 1997 in der 31. SSW
Schwangerschaften vor der Transplantation	1
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	20
Ethnizität	-

CKD=Chronic Kidney Disease, NTX=Nierentransplantation, PD=Peritonealdialyse, ED=Erstdiagnose, NSD=Nebenschilddrüsen, ÖGD=Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, PAE=Pulmonale Arterienembolie, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 2: Transplantationsdaten Patientin 7.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Chron. Niereninsuffizienz wegen hydronephrotischen Sacknieren bds. bei Z.n. Urethrasenose als Kind
Zeitpunkt der Hämodialyse	08/1998 u PD seit 01/2012
Zeitpunkt der Transplantation	09/2001
Transplantationstyp	Lebendspende

PD=Peritonealdialyse

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 7.

Perikonzeptionelle Daten

<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Nein
Mycophenolatmofetil	Nein
Cyclosporin	Nein
Tacrolimus	Nein
Prednison	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Ja
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	Nein
Nifedipin	Nein
ACE-Hemmer	Ja
Hydralazin	Nein
α -Methyldopa	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	-
Konzeption	Spontan
Errechneter Geburtstermin	17.03.2013
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 7.

Nierenfunktionsverlauf während der SS

Transplantatabstoßung	-
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-
Nierenbiopsie während der SS	-
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	-
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kind Patientin 7).

Perinatale Daten

Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	11+5
Aspirineinnahme während der SS	-
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>	
NT (MoM)	6 mm
PAPP-A (MoM)	-
β-hCG (MoM)	-
Geburtsmodus	Vaginal (Apruptio)
Abortus	Ja (Apruptio)
Verschlechterung des Hypertonus	-
Verschlechterung der Proteinurie	-
Präeklampsie	-
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Anomalie, einer schweren Fehlbildung und des spontanen intrauterinen Versterbens des Kindes! Schwangerschaft unter Doxycyclin und Clindamycin, Turner Syndrom beim Kind, Maternale Vorgeschichte
Fetale Wachstumsrestriktion	-
Fetaler Tod	Ja
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-
Gestationsdiabetes	-
Harnwegsinfektionen	Nein
Bluttransfusion	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kind Patientin 7).

Neonatale Daten

Geburtsgewicht	-
SGA	-
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	-
Beatmungsnotwendigkeit	-
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	-
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	-
Sepsis	-
intraventrikuläre Blutung (IVH)	-
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	-
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	-
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	-
Kongenitale Anomalien	-
Kindlicher Tod	-

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 7.

Mütterlicher Langzeit Follow-up

Transplantatverlust/Dialyse	Ja
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	01/2012
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 7.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)
1 Jahr vor SS	3.33
6 Monate vor SS	5.26
Letzter Wert vor SS	5.81
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	6.96
6 Monate nach Geburt	10.85
2 Jahre nach Geburt	12.41
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	13.63
Datum letzter Wert	03.05.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 7.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
1 Jahr vor SS	15.82
6 Monate vor SS	9.31
Letzter Wert vor SS	8.28
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	6.71
6 Monate nach Geburt	4.07
2 Jahre nach Geburt	3.43
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	3.02
Datum letzter Wert	03.05.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf bei Patientin 7.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
1 Jahr vor SS	5296
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	-
Datum letzter Wert	03.05.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

3.1.8. Patientin 8

Bei Patientin 8 handelt es sich um eine 42-jährige Frau mit Grunderkrankung chronische Niereninsuffizienz Stadium V bei schwerer hypertensiver Glomerulopathie und benigner Nephrosklerose sowie Zustand nach Nierentransplantation 2009, jedoch fand 2009 auch eine Explantation des Transplantats statt. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft sind in den Tabellen 8.1-8.4 dargestellt.

Es wurde aufgrund fehlender Herzaktion eine Abruption im Kindesalter von 8+3 Wochen durchgeführt.

Die Patientin wurde 2009 nierentransplantiert und ein Monat später musste eine Transplantatnephrektomie aufgrund einer Nierenvenenthrombose durchgeführt werden, sodass sie von 2009-2013 dialysepflichtig war und 2013 erneut nierentransplantiert wurde. Die Serumkreatininwerte sind in Tabelle 8.8 dargestellt. Ein Jahr vor der Schwangerschaft betrug der Wert 5.03 mg/dl und zuletzt 6.21 mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 1 Jahr vor der Schwangerschaft 10.38 ml/min und zuletzt 7.525 ml/min (siehe Tabelle 8.9). Die Protein/Kreatinin Ratio wurde nicht erhoben (Tabelle 8.10).

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 8.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	05.09.1973
Anamnese	St.p. NTX II (6/2013 li. UB) G3bA2 St.p. NTX I (NVT Lebendspende 01/9 - 02/09) St.p. Transplantatnephrektomie re. Fossa (02/2009) Renale GE: Nephrosklerose Art. Hypertonus Sek. Hyperparathyreoidismus Cholezystolithiasis asymptomatisch St.p. Diskusprolaps - Operation 2003 St.p. Varizen-Operation li UE (09/10) St.p. Zervikalgie ohne sensomotorischem Defizit (04/2013) Suspektes kleines Aneurysma der A. cerebri media rechts St.p. Peritonealdialyse 2/2009 - 6/2013 St.p. CMV Virämie (11/13) V.a. CyA-Toxizität Cervicalsyndrom (Spannungskopfschmerz)
Schwangerschaften vor der Transplantation	1
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	19.6
Ethnizität	-

NTX=Nierentransplantation, UB=Unterbauch, NVT=Nierenvenenthrombose,
GE=Grunderkrankung, UE=Untere Extremität, A=Arteria, CMV=Cytomegalievirus,
CyA=Cyclosporin A

Tabelle 2: Transplantationsdaten Patientin 8.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Chronisch Niereninsuffizienz Stadium V bei schwerer hypertensiver Glomerulopathie und benigner Nephrosklerose
Zeitpunkt der Hämodialyse	Peritonealdialyse 2/2009 - 6/2013
Zeitpunkt der Transplantation	01/2009 und 6/2013
Transplantationstyp	Lebendspende

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 8.

Perikonzeptionelle Daten

<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Nein
Mycophenolatmofetil	Nein
Cyclosporin	Nein
Tacrolimus	Nein
Prednison	Nein
Bluthochdruck zu SS-Beginn	Ja
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	Nein
Nifedipin	Nein
ACE-Hemmer	Ja
Hydralazin	Nein
α -Methyldopa	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	-
Konzeption	Spontan
Errechnerter Geburtstermin	21.10.2010
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaft Patientin 8.

Nierenfunktionsverlauf während der SS

Transplantatabstoßung	-
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-
Nierenbiopsie während der SS	-
Transplantasverlust/ Hämodialyse während der SS	-
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kind Patientin 8).

Perinatale Daten

Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	8+3
Aspirineinnahme während der SS	-
<u><i>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</i></u>	
NT (MoM)	-
PAPP-A (MoM)	-
β-hCG (MoM)	-
Geburtsmodus	Vaginal (Apruptio)
Abortus	Ja (Apruptio)
Verschlechterung des Hypertonus	-
Verschlechterung der Proteinurie	-
Präeklampsie	-
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	-
Grund für operative Entbindung	Keine Herzaktion
Fetale Wachstumsrestriktion	-
Fetaler Tod	Ja
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-
Gestationsdiabetes	-
Harnwegsinfektionen	-
Bluttransfusion	-

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kind Patientin 8).

Neonatale Daten

Geburtsgewicht (Gramm)	-
SGA	-
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	-
Beatmungsnotwendigkeit	-
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	-
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	-
Sepsis	-
intraventrikuläre Blutung (IVH)	-
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	-
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	-
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	-
Kongenitale Anomalien	-
Kindlicher Tod	-

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 8.

Mütterlicher Langzeit Follow-up

Transplantatverlust/Dialyse	Ja
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	02/2009
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 8.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)
1 Jahr vor SS	5.03
6 Monate vor SS	5.4
Letzter Wert vor SS	6.55
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	7.75
6 Monate nach Geburt	7.28
2 Jahre nach Geburt	6.4
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	6.21
Datum letzter Wert	08.03.2012

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf bei Patientin 8.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
1 Jahr vor SS	10.38
6 Monate vor SS	8.97
Letzter Wert vor SS	7.16
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	5.89
6 Monate nach Geburt	6.31
2 Jahre nach Geburt	7.27
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	7.52
Datum letzter Wert	08.03.2012

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 8.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	-
Datum letzter Wert	08.03.2012

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

3.1.9. Patientin 9

Bei Patientin 9 handelt es sich um eine 45-jährige Frau mit Grunderkrankung Schrumpfnieren beidseits und Zustand nach Nierentransplantation 1994. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 9.1-9.4 dargestellt.

Die Patientin wurde dreimal im Studienzeitraum schwanger, das erste Kind kam 1995 mit 2000 g Geburtsgewicht auf die Welt, die zweite Schwangerschaft wurde abgebrochen (Interruptio) und zum dritten Kind konnten teilweise Daten für die Studie erhoben werden. Während der Schwangerschaft zum dritten Kind verschlechterte sich die Proteinurie der Patientin und sie litt unter Präeklampsie. Das Kind wurde mit 27+6 Wochen aufgrund eines pathologischen Dopplers, eines pathologischen CTGs und einer drohenden intrauterinen Asphyxie per Sectio caesarea entbunden. Aufgrund eines Geburtsgewichtes von 634 g und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion wurde das Kind beatmet und kam auf die neonatologische Intensivstation.

Es kann ein Transplantatverlust oder eine Dialysepflichtigkeit nicht ausgeschlossen werden, da kein vollständiger Follow-up aufgrund fehlender Daten möglich war.

Die Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Protein/Kreatinin Ratio konnten nur punktuell erhoben werden (siehe Tabellen 9.8-9.10).

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 9.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	27.08.1970
Anamnese	NTX 8/94, Schrumpfniere beidseits
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	18.4
Ethnizität	-

NTX=Nierentransplantation

Tabelle 2: Transplantationsdaten Patientin 9.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Schrumpfniere beidseits
Zeitpunkt der Hämodialyse	10/1988
Zeitpunkt der Transplantation	08/1994
Transplantationstyp	Kadaverniere

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten Patientin 9.

Perikonzeptionelle Daten	3. Kind
<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Azathioprin	Nein
Mycophenolatmofetil	Nein
Cyclosporin	Nein
Tacrolimus	Ja
Prednison	Ja
Bluthochdruck zu SS-Beginn	-
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>	
Labetalol	-
Nifedipin	-
ACE-Hemmer	-
Hydralazin	-
α -Methyldopa	-
Proteinurie zu SS-Beginn	-
Konzeption	-
Errechneter Geburtstermin	20.09.2002 (1. Kind 1995, 2. Kind 1998/99)
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 9.

Nierenfunktionsverlauf während der SS	3. Kind
Transplantatabstoßung	-
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-
Nierenbiopsie während der SS	-
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	-
SS=Schwangerschaft	

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 9).

Perinatale Daten	3. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen)	27+6
Aspirineinnahme während der SS	-
<u>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</u>	
NT (MoM)	-
PAPP-A (MoM)	-
β -hCG (MoM)	-
Geburtsmodus	Sectio caesarea
Abortus	Nein (2. Kind Interruptio)
Verschlechterung des Hypertonus	-
Verschlechterung der Proteinurie	Ja
Präeklampsie	Ja
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	Geburtseinleitung
Grund für operative Entbindung	pathologischer Doppler, pathologisches CTG, drohende intrauterine Asphyxie
Fetale Wachstumsrestriktion	Ja
Fetaler Tod	Nein
Maternaler Tod	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-
Gestationsdiabetes	-
Harnwegsinfektionen	-
Bluttransfusion	-

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A= Pregnancy-associated plasma protein A, β -hCG= β -humanes Choriongonadotropin, MoM=Multiple of the Median

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 9).

Neonatale Daten	3. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	634 (1. Kind 2000)
SGA	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	Ja
Beatmungsnotwendigkeit	Ja
Dauer der Beatmung	-
CPAP-Beatmung	-
Dauer der CPAP-Beatmung	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	-
Sepsis	-
intraventrikuläre Blutung (IVH)	-
IVH-Grad (I-IV)	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	-
Grad der PVL (I-IV)	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	-
Grad der ROP (I-V)	-
Nekrotisierende Enterokolitis	-
Kongenitale Anomalien	Nein
Kindlicher Tod	-

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 9.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	-
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	-
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 9.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl) 3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	2.54
Letzter Wert	1.34
Datum letzter Wert	26.07.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 9.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) 3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	22.65
Letzter Wert	47.57
Datum letzter Wert	26.07.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 9.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio
	3. Kind
1 Jahr vor SS	-
6 Monate vor SS	-
Letzter Wert vor SS	-
Mit 20 SSW	-
Letzter Wert vor Geburt	-
6 Monate nach Geburt	-
2 Jahre nach Geburt	-
5 Jahre nach Geburt	-
Letzter Wert	170
Datum letzter Wert	26.07.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

3.1.10. Patientin 10

Bei Patientin 10 handelt es sich um eine 53-jährige Frau mit Grunderkrankung hydronephrotische Sackniere mit chronisch kompensierter Niereninsuffizienz und Zustand nach Nierentransplantation 1993. Die mütterlichen Daten, Angaben zur Transplantation, die perikonzeptionellen Daten sowie der Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften sind in den Tabellen 10.1-10.4 dargestellt.

Die erste Schwangerschaft der Patientin endete 1996 in der 7. SSW als Abortus incompletus. In der zweiten Schwangerschaft litt die Patientin unter Präeklampsie und es wurden Frühgeburtsbestrebungen vor der 37. SSW durchgeführt. Das Kind kam in der 35+2 Woche mit einem Geburtsgewicht von 2260 g aufgrund eines Geburtsstillstandes in Beckenmitte, einer sekundären Wehenschwäche, einer kurzen Nabelschnur, einer Pfropfpräeklampsie sowie einem Partus prätermaturus per Sectio caesarea auf die Welt. Das Kind war bei der Geburt intensivmedizinisch unauffällig.

Es kam zu keinem Transplantatverlust und die Patientin wurde auch nicht dialysepflichtig. Die Serumkreatininwerte, die glomeruläre Filtrationsrate und die Protein/Kreatinin Ratio konnten nur einmal punktuell erhoben werden (siehe Tabellen 10.8-10.10).

Tabelle 1: Mütterliche Daten Patientin 10.

Mütterliche Daten

Geburtsdatum	11.07.1962
Anamnese	Shuntligatur und Aneurysmaresektion am 3.11.00 NTX 1.9.1993 mit chronisch kompensierter NINS Hyperurikämie Nephrektomie rechts (1969 wegen hydronephrotischer Sackniere) chronisch interstitielle bakterielle Nephritis renale Anämie und latenter Eisenmangel St. p. Menorrhagien
Schwangerschaften vor der Transplantation	0
Aborte vor der Transplantation	0
Body Mass Index	- und 18.4 beim 2. Kind
Ethnizität	-

NTX=Nierentransplantation, NINS=Niereninsuffizienz

Tabelle 2: Transplantationsdaten Patientin 10.

Transplantationsdaten

Ursache des chronischen Nierenversagens	Chronisch kompensierte NINS und Nephrektomie rechts wegen hydronephrotischer Sackniere 1969
Zeitpunkt der Hämodialyse	-
Zeitpunkt der Transplantation	01.09.1993
Transplantationstyp	-

NINS=Niereninsuffizienz

Tabelle 3: Perikonzeptionelle Daten (Kinder Patientin 10).

Perikonzeptionelle Daten	1. Kind	2. Kind
<u>Immunsuppressive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Azathioprin	-	Nein
Mycophenolatmofetil	-	Nein
Cyclosporin	-	Ja
Tacrolimus	-	Nein
Prednison	-	Nein
Bluthochdruck zu SS-Beginn	-	Ja
<u>Antihypertensive Therapie zu SS-Beginn</u>		
Labetalol	-	Nein
Nifedipin	-	Ja
ACE-Hemmer	-	Ja
Hydralazin	-	Nein
α -Methyldopa	-	Nein
Proteinurie zu SS-Beginn	-	Ja
Konzeption	Spontan	-
Errechnerter Geburtstermin	1996	30.04.1999

SS=Schwangerschaft

Tabelle 4: Nierenfunktionsverlauf während der Schwangerschaften Patientin 10.

Nierenfunktionsverlauf während der SS	1. Kind	2. Kind
Transplantatabstoßung	-	-
Änderung der immunsuppressiven Therapie während der SS	-	-
Nierenbiopsie während der SS	-	-
Transplantatverlust/ Hämodialyse während der SS	-	-

SS=Schwangerschaft

Tabelle 5: Perinatale Daten (Kinder Patientin 10).

Perinatale Daten	1. Kind	2. Kind
Gestationsalter bei der Geburt (Wochen+Tage)	7	35+2
Aspirineinnahme während der SS	-	-
<u>Aneuploidie-Screening Ergebnisse im ersten Trimenon</u>		
NT (MoM)	-	-
PAPP-A (MoM)	-	-
β-hCG (MoM)	-	-
Geburtsmodus	Vaginal (Interruptio)	Sectio caesarea
Abortus	Abortus incompletus	2
Verschlechterung des Hypertonus	-	-
Verschlechterung der Proteinurie	-	-
Präeklampsie	-	Ja
Spontangeburt oder Geburtseinleitung	-	Spontan
Grund für operative Entbindung	-	Geburtsstillstand in Beckenmitte, sekundäre Wehenschwäche, kurze Nabelschnur, Pfropfpräeklampsie, Partus prämaturs
Fetale Wachstumsrestriktion	-	-
Fetaler Tod	Ja	Nein
Maternaler Tod	Nein	Nein
Früh- und vorzeitiger Blasensprung vor 37 SSW (PPROM)	-	-
Frühgeburtsbestrebungen vor 37 SSW	-	Ja
Gestationsdiabetes	-	-
Harnwegsinfektionen	-	-
Bluttransfusion	Nein	Nein

SS=Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, NT=Nackentransparenz, PAPP-A=
Pregnancy-associated plasma protein A, β-hCG=β-humanes Choriongonadotropin,
MoM=Multiple of the Median

Tabelle 6: Neonatale Daten (Kinder Patientin 10).

Neonatale Daten	1. Kind	2. Kind
Geburtsgewicht (Gramm)	-	2260
SGA	-	Nein
Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation	-	Nein
Beatmungsnotwendigkeit	-	Nein
Dauer der Beatmung	-	-
CPAP-Beatmung	-	Nein
Dauer der CPAP-Beatmung	-	-
Höhergradiges Surfactant-Mangelsyndrom	-	Nein
Sepsis	-	Nein
intraventrikuläre Blutung (IVH)	-	Nein
IVH-Grad (I-IV)	-	-
Periventrikuläre Leukenzephalomalazie (PVL)	-	Nein
Grad der PVL (I-IV)	-	-
Retinopathie des Frühgeborenen (ROP)	-	Nein
Grad der ROP (I-V)	-	-
Nekrotisierende Enterokolitis	-	Nein
Kongenitale Anomalien	-	Nein
Kindlicher Tod	-	Nein

SGA=Small for gestational age, CPAP= continuous positive airway pressure

Tabelle 7: Mütterlicher Langzeit Follow-up Patientin 10.

Mütterlicher Langzeit Follow-up	
Transplantatverlust/Dialyse	Nein
Zeitpunkt des Transplantatverlustes	-
Mütterlicher Tod	Nein

Tabelle 8: Serumkreatininwerte im zeitlichen Verlauf Patientin 10.

Zeitpunkt	Serumkreatinin (mg/dl)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	2.2
Letzter Wert	1.38	1.38
Datum letzter Wert	30.06.2016	30.06.2016

SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche

Tabelle 9: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Verlauf Patientin 10.

Zeitpunkt	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	43.38	43.38
Datum letzter Wert	30.06.2016	30.06.2016

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

Tabelle 10: Protein/Kreatinin Ratio im zeitlichen Verlauf Patientin 10.

Zeitpunkt	Protein/Kreatinin Ratio	
	1. Kind	2. Kind
1 Jahr vor SS	-	-
6 Monate vor SS	-	-
Letzter Wert vor SS	-	-
Mit 20 SSW	-	-
Letzter Wert vor Geburt	-	-
6 Monate nach Geburt	-	-
2 Jahre nach Geburt	-	-
5 Jahre nach Geburt	-	-
Letzter Wert	56	56
Datum letzter Wert	30.06.2016	30.06.2016

SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche

3.2 Vergleich mit nicht-schwangeren Patientinnen

Es wurde jeweils die letzte Schwangerschaft der Studienpatientinnen mit einer altersentsprechenden und dem Zeitpunkt der Nierentransplantation gematchten Kontrollpatientin verglichen.

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie. Azathioprin 3/10 versus 0/10 ($p=0.033$), Mycophenolatmofetyl 1/10 versus 6/10 ($p=0.009$), bei Cyclosporin, Tacrolimus und Prednisolon fand sich kein Unterschied. Bei der antihypertensiven Therapie fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Transplantatverlust fand sich bei 4/10 versus 5/10 Patientinnen ($p=0.416$), somit kein Unterschied zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen kam es zu keinem Todesfall.

Hinsichtlich der Serumkreatininwerte konnten nur die letzten Werte verglichen werden, da zu den anderen Zeitpunkten zu viele Daten fehlten. Die Mittelwerte der letzten Serumkreatininwerte waren 4.38 versus 3.33 mg/dl ($p=0.297$), somit nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich der glomerulären Filtrationsrate konnten nur die letzten Werte verglichen werden, da zu den anderen Zeitpunkten zu viele Daten fehlten. Die Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate waren 28.3 versus 36.9 ml/min ($p=0.218$), somit kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der zu geringen Daten zu der Kreatinin/Protein Ratio konnte kein Gruppenvergleich durchgeführt werden.

4 Diskussion

4.1 Eigene Daten

Unsere Studie zeigt auf, dass nierentransplantierte Patientinnen eine erhöhte Komplikationsrate während der Schwangerschaft haben, jedoch das Nierenoutcome zur Vergleichskohorte sich nicht signifikant verschlechtert. Die Lebendgeburtenrate von 78% ist im Vergleich mit anderen Studien [28, 29] relativ hoch. Das mittlere Alter der Gebärenden lag bei 32 Jahren und vier der Patientinnen waren über 35 Jahre alt, als sie entbunden haben, und dies war im Vergleich höher als in vielen anderen Studien [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Zusätzlich zur vorausgegangenen Nierentransplantation und meistens in Zusammenhang mit verschiedenster Komorbiditäten, war in diesen Fällen das mütterliche Alter ein zusätzlicher Risikofaktor und trotzdem konnte eine Lebendgeburt ermöglicht werden. Unter den vier Patientinnen, die ihre Kinder nicht austragen konnten, waren zwei Patientinnen über 35 Jahre alt und zwei jünger als 35 Jahre. Es gab in diesen Fällen mehrere Risikofaktoren, die das Austragen eines Kindes deutlich erschwerten (mütterliches Alter über 35 Jahren, teratogene Medikation (ACE-Hemmer, Tetrazykline), Explantation der Transplantatniere ein Monat nach Empfang und ein Jahr bevor Schwangerschaft). Die Schwangerschaften der Patientinnen traten im Durchschnitt 5 Jahre nach der Transplantation ein, die einzige Schwangerschaft, die innerhalb des ersten Jahres eintrat endete in einem Abort, da die Patientin zuvor auch die Transplantatniere explantiert bekam. Es wurde bei einer Patientin eine ICSI bei der dritten Schwangerschaft durchgeführt, jedoch ist aus ethischer Sicht umstritten, ob dies gerechtfertigt sei. Die Patientin hatte zuvor nach ihrer zweiten Schwangerschaft im Rahmen der Sectio eine Sterilisation durchführen lassen.

Die Patientinnen bekamen unterschiedliche immunsuppressive Therapien während der Schwangerschaften und es konnten genaue Daten zu 13 Schwangerschaften gefunden werden, bei fünf Schwangerschaften konnte die genaue Medikation nicht erhoben werden. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen mancher Medikamente könnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme und der Entwicklung gewisser Krankheitsbilder bestehen, der eindeutige Zusammenhang kann jedoch nicht gesichert werden. Es kam unter der Einnahme von Tacrolimus in vier von acht Fällen zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und in weiterer Folge in zwei Fällen davon zur Entwicklung einer

Präeklampsie. Unter der Einnahme von Cyclosporin kam es bei drei Fällen einmal zu einer arteriellen Hypertonie und in weiterer Folge zu einer Präeklampsie und einmal zu einem mehrmaligen Transplantatverlust und eine Dialysepflichtigkeit. Unter Prednison konnte einmal die Entstehung eines Gestationsdiabetes zusammen mit einem SGA-Kind beobachtet werden und in einem weiteren Fall eine intrauterine Wachstumsrestriktion. Unter der Therapie mit Azathioprin und Mycophenolatmofetil konnten keine mit den Medikamenten assoziierten Nebenwirkungen beobachtet werden. Es muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass selten eine Monotherapie und häufiger eine Kombinationstherapie angewendet wurde.

Bei elf Schwangerschaften wurde die antihypertensive Therapie erhoben. Unter der Einnahme von Hydralazin, α -Methyldopa und Nifedipin konnten keine mit den Medikamenten assoziierten Nebenwirkungen festgestellt werden. In drei Fällen wurden jedoch ACE-Hemmer eingenommen und diese Schwangerschaften konnten nicht aufrecht erhalten werden. Einmal kam es zu einem Abortus incompletus, ein weiteres Mal zu einer Abruptio aufgrund fehlender Herzaktion und im dritten Fall wurden zusätzlich Tetrazykline (Doxycyclin und Clindamycin) eingenommen und es wurde eine Abruptio bei einer Nackentransparenz von 6 mm durchgeführt, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Anomalie, einer schweren Fehlbildung und des spontanen intrauterinen Versterbens des Kindes vorlag. Ich möchte jedoch erneut betonen, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von gewissen Präparaten und daraus folgende Nebenwirkungen möglich ist, jedoch gibt es viele zusätzliche Faktoren, die das Outcome beeinflussen können.

Die mütterlichen Komplikationen traten häufiger auf als in der Normalbevölkerung, jedoch ist bereits in mehreren Studien festgestellt worden, dass nierentransplantierte Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie [28, 29, 31, 32, 33, 35], Hypertonie [28, 29, 35] und Gestationsdiabetes [29, 31, 35] haben. Auch in unserer Studie litten mehrere Patientinnen unter einer Verschlechterung der Hypertonie und der Proteinurie und in Zukunft wären engmaschigere Kontrollen während der Schwangerschaft zusammen mit Blutdruckselbstmessungen empfehlenswert [2, 36, 37]. Präeklampsie trat bei den Patientinnen in 21.4% der Fälle auf und dieses Krankheitsbild sollte auch rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Das Nierenoutcome der Patientinnen unterschied sich nicht signifikant von der Vergleichskohorte.

Die Kinder wurden zu 71.4% per Sectio caesarea entbunden, was deutlich öfters als in der Durchschnittsbevölkerung der Fall ist und die Frühgeburtenrate ist mit 69.2% auch

deutlich erhöht. In Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit haben die Kinder auch ein niedrigeres Geburtsgewicht und es kommt auch gehäuft zu intrauterinen fetalen Wachstumsrestriktionen. In unserer Studie gab es diesbezüglich nur einen Fall und ein Kind war SGA. Bei drei Kindern wurden geringgradige angeborene Anomalien festgestellt, es traten keine gravierenden Geburtsdefekte auf. Das Langzeit-Follow-up war gut und im Vergleich mit der Vergleichskohorte signifikant nicht verschlechtert.

4.2 Vergleich mit der Literatur

Im Vergleich mit der Literatur konnten ähnliche Daten und Trends im Outcome beobachtet werden wie in unserer Studie. Bei der Literaturrecherche konnten 10 Studien zum Thema Schwangerschaft und Nierentransplantation gefunden werden, die in den Jahren 2009-2015 veröffentlicht wurden [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39]. Der maximale Studienzeitraum umfasste 50 Jahre und ging bis in das Jahr 1963 zurück [33].

Exemplarisch möchte ich unsere Daten mit einer ähnlich kleinen Studie [28] sowie mit der großen Metaanalyse aus dem Jahre 2011 von Deshpande et al. [29] vergleichen.

Rocha et al. [28] veröffentlichten 2013 eine Studie, die dem Schema unserer Studie sehr ähnlich war und deren Ergebnisse gut vergleichbar waren. Die Kohorte umfasste 24 Schwangerschaften über einen Zeitraum von 28 Jahren. Das mittlere Alter bei der Transplantation war mit 24.2 Jahren ident, jedoch waren in unserer Studie die Patientinnen bei der Geburt älter (Mittelwert 28 vs. 32 Jahre). Das Intervall zwischen Transplantation und Geburt war ähnlich (4.5 vs. 5 Jahre) und die Rate an mütterlichen Komplikationen wie Präeklampsie (25% vs. 21.4%) und Gestationsdiabetes (8.3% vs. 7.1%) war vergleichbar. Es brauchten 12.5% der Patientinnen in der Vergleichsstudie Bluttransfusionen, in unserer Studie wurden keine benötigt. Der Geburtsmodus war in beiden Studien bevorzugt Sectio caesarea (66.7% vs. 71.4%). Das mittlere Geburtsalter lag in beiden Studien bei 35.2 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht war fast ident (2318g vs. 2287g). In beiden Studien kam es bei mehr als der Hälfte der Geburten zu Frühgeburten (54.2% vs. 69.2%). Einziger Unterschied war die deutlich höhere Rate an IUGR (33.3% vs. 7.1%).

Deshpande et al. [29] führten einen systematischen Review und eine Meta-Analyse im Zeitraum 2000-2010 durch, worin aus 1343 Studien schlussendlich 50 Studien zur Analyse eingeschlossen wurden. Diese 50 Studien repräsentieren Daten von 4706 Schwangerschaften bei 3570 nierentransplantierten Patientinnen. Zusätzlich wurden die Daten mit der US-amerikanischen Bevölkerung verglichen. Dies liefert eine besonders genaue und ausführliche Auflistung der Risiken einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation und eine gute Basis zum Vergleich mit den Daten unserer kleinen Studie.

Das mütterliche Alter war jünger als in unserer Studie (29.0 vs. 32 Jahre) und der Abstand zwischen Transplantation und Schwangerschaft war kürzer (3.2 vs. 5 Jahre). Die Lebendgeburtenrate war in beiden Fällen hoch (73.5% vs. 78%) und unsere Lebendgeburtenrate lag sogar über dem europäischen Durchschnitt (75% vs. 78%). Ein

Gestationsdiabetes trat in 8.0% der Fälle auf und in unserer Studie und europaweit gleich häufig (7.1% vs. 7%). Die Präeklampsierate lag bei 27% und europaweit bei 32% und somit deutlich über die 21.4% in unserer Studie. Die Sectiorate lag bei 56.9%, europaweit bei 66% und in unserer Studie bei fast Dreiviertel der Patientinnen (71.4%). Die Frühgeborenenrate von 45.6% war vergleichbar mit der europaweiten Rate von 51% und lag in unserer Studie deutlich darüber mit 69.2%. Das mittlere Geburtsalter (35.6 vs. 35.2 Wochen) und das mittlere Geburtsgewicht (2420 g vs. 2287 g) waren vergleichbar, beide jedoch deutlich niedriger verglichen mit der US-amerikanischen Bevölkerung (38.7 Wochen und 3298 g).

4.3 Wie kann man nierentransplantierte Frauen vor der Schwangerschaft beraten?

Wiles et al. [40] haben eine retrospektive Analyse nach neun Jahren Erfahrung mit Beratungen von chronisch nierenerkrankten Patientinnen vor der Schwangerschaft durchgeführt. 179 Patientinnen haben sich innerhalb dieser neun Jahre für eine Beratung gemeldet und es konnten medizinische Daten der Patientinnen sowie 72 mit freiem Text ausgefüllte Fragebögen von Patientinnen zur Beratung ausgewertet werden. 90% fanden die Beratung informativ, 92% verstanden die gegebenen Ratschläge und 89% half die Beratung für eine Entscheidung betreffend einer zukünftigen Schwangerschaft. 17% fanden die Anwesenheit von einem multidisziplinären Team (ein/e konsultierende/r geburtshilfliche/r Arzt/Ärztin, ein/e Geburtshelfer/in und ein/e Nephrologe/Nephrologin) einschüchternd, die Mehrheit von 89% fand es jedoch hilfreich drei Spezialisten zusammen anzutreffen. In dieser Studie handelt es sich um chronisch nierenerkrankte Patientinnen, aber da die Risiken einer Schwangerschaft und die mütterlichen und kindlichen Komplikationen die gleichen sind, wäre die Beratung durch ein multidisziplinäres Team auch für nierentransplantierte Patientinnen erwünschenswert.

Davison et al. [41] haben 1997 Kriterien vorgeschlagen, die für ein optimales Schwangerschaftsoutcome für eine Auswahl an nierentransplantierten Patientinnen mit Mutterschaftswunsch hilfreich sein sollen [36].

Davison Kriterien [41]:

1. Guter Gesundheitszustand für mindestens 2 Jahre nach Transplantation
2. Keine oder minimale Proteinurie (<500 mg pro Tag)
3. Keine oder milde Hypertonie (<140/90 mmHg) mit Monotherapie unter Kontrolle
4. Stabile Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten <1.5 mg/dL
5. Keine kürzlichen Episoden akuter Abstoßungsreaktionen in den letzten 6 Monaten
6. Negativer Transplantatulschall betreffend Nierenbeckenerweiterungen
7. Gleichbleibende Dosen der Immunsuppression mit Prednisolon <15 mg pro Tag, Azathioprin <2-3 mg pro Tag, und/oder Cyclosporin <4 mg pro Tag

Laut Deshpande et al. [29] wäre eine Konzeption bei stabilem Gesundheitszustand auch bereits ein Jahr nach der Transplantation zu erwägen. Die Immunsuppression sollte auf jeden Fall weitergeführt werden und die Medikation an eine mögliche Schwangerschaft

angepasst werden. Der Langzeit-Effekt der Schwangerschaft auf das Nierentransplantat wird am meisten von der Nierenfunktion vor der Schwangerschaft beeinflusst [2, 42]. Eine Schwangerschaft einer nierentransplantierten Frau erfüllt häufig den Wunsch einer Schwangerschaft, der zuvor aufgrund der Niereninsuffizienz nicht möglich war. Aufgrund der potenziellen Risiken für das Nierentransplantat sowie das mütterliche und das kindliche Wohl ist eine ausführliche Aufklärung diesbezüglich besonders wichtig. Auf keinem Fall sollte einer nierentransplantierten Frau die Möglichkeit einer Schwangerschaft verwehrt bleiben [42]. Umso wichtiger ist die Aufklärung, die Einschätzung des individuellen Risikos und des richtigen Zeitpunktes sowie die Diskussion von Alternativen [42, 43].

4.4 Wie betreue ich nierentransplantierte Schwangere?

Es gibt Empfehlungen für die adäquate Betreuung nierentransplantierten Patientinnen im gebärfähigen Alter nach López et al. [36] und Deshpande et al. [37], die ich im folgenden als Leitfaden zusammengefasst darstelle.

Leitfaden für die Betreuung Schwangerer nach Nierentransplantation

1. Frauen mit chronischer Nierenerkrankung im gebärfähigen Alter:
 - 1.1. Kontrazeption (Intrauterinpessar ist die Methode der Wahl)
 - 1.2. Rötelnimpfung
 - 1.3. Transplantation
2. Posttransplantäre Phase:
 - 2.1. Mindestens 1 Jahr Konzeption mit adäquater Kontrazeption hemmen
 - 2.2. Beurteilung und Überwachung der Transplantatfunktion
 - 2.3. Beibehalten der Immunsuppression
 - 2.4. Stabilisierung der Komorbiditäten
3. Präkonzeptionelle Beratung:
 - 3.1. Besprechung des Effekts einer Schwangerschaft auf das Transplantat
 - 3.2. Besprechung des Risikos mütterlicher Komplikationen: Hypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Transplantatabstoßung und Transplantatverlust
 - 3.3. Gut kontrollierte Hypertonie und Diabetes vor der Schwangerschaft
 - 3.4. Besprechung des Risikos neonataler Komplikationen: Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht
 - 3.5. Anpassung der Immunsuppression bei Bedarf (CAVE: Teratogenität!)
 - 3.6. Testung auf Cytomegalovirus-, Toxoplasmose- und Herpes-simplex-Virusinfektion
 - 3.7. Orientierung nach den Davison Kriterien für ein optimales Schwangerschaftsoutcome:
 - a) Keine oder minimale Proteinurie (<500 mg pro Tag)
 - b) Keine oder milde Hypertonie (<140/90 mmHg) mit Monotherapie unter Kontrolle
 - c) Stabile Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten <1.5 mg/dL
 - d) Keine kürzlichen Episoden akuter Abstoßungsreaktionen in den letzten 6 Monaten
 - e) Negativer Transplantatulschall betreffend Nierenbeckenerweiterungen
 - f) Gleichbleibende Dosen der Immunsuppression mit Prednisolon <15 mg pro Tag, Azathioprin <2-3 mg pro Tag, und/oder Cyclosporin <4 mg pro Tag
4. Frühe Schwangerschaft:

- 4.1. Genaue und frühe Diagnose und Datierung der Schwangerschaft
- 4.2. Häufiges Monitoring der Transplantatfunktion und der Immunsuppressiva-Spiegel
- 4.3. Infektionsserologie (Urinkultur auf Bakterien und virale Infektionen [Zytomegalovirus, Herpes simplex Virus, Hepatitis B und C, Toxoplasmose, Röteln und HIV])
- 4.4. (Glykämie und Blutgruppenbestimmung)
- 4.5. Fetale Kontrolle auf Malformationen, fetalem Wachstum und Wohlbefinden
- 4.6. Mütterliche Kontrolle auf Hypertension, Gestationsdiabetes und Präeklampsie
5. Schwangerschaftsbetreuung:
 - 5.1. Täglich Blutdruckselbstmessung:
 - a) SBP >150mmHg oder DBP +10mmHg → Einleitung einer Therapie
 - b) Unkontrollierter BP im dritten Trimester → Hospitalisierung → kein Ansprechen auf die Therapie führt zur Terminisierung der Schwangerschaft
 - 5.2. Pränatale Betreuung alle 2 Wochen bis zur 28. SSW und dann wöchentlich bis zur Geburt: Gewicht, Urinanalyse und Urin → bei Harnwegsinfekt oder asymptomatischer Bakteriurie Behandlung für 2 Wochen; Prophylaxe während gesamter Schwangerschaft
 - 5.3. Alle 2 Wochen: Blutbild, Serumkreatinin, Blutharnstoffstickstoff, Kreatinin-Clearance, Elektrolyte, Leberfunktion, „fetal wellbeing tests“
 - 5.4. Einmal im Monat: Besuch beim Transplantat-Spezialisten, geburtshilflicher Ultraschall, Immunsuppressiva-Spiegel, Teststreifen auf Proteinurie
 - 5.5. Alle drei Monate: IgM Zytomegalovirus, Toxoplasmose und Herpes simplex (nur im dritten Trimester) in zuvor seronegativen Patientinnen, oraler Glukosetoleranztest
 - 5.6. Kortikosteroide zwischen 26.-34. Schwangerschaftswoche zur fetalen Lungenreifung
 - 5.7. Verdacht auf akute Abstoßungsreaktion: Ultraschallgezielte Biopsie → bei Bestätigung Einleitung von Methylprednisolon sowie Ausschluss von Präeklampsie oder Medikamententoxizität → bei Ansprechen auf die Behandlung Antithymozytenglobulin einleiten und Behandlung weiterführen

6. Geburt:

- 6.1. Anstrebung am Geburtstermin zu gebären, Einleitung in 39. SSW gerechtfertigt
- 6.2. Immer unter klinischer Aufsicht (attention)
- 6.3. Sectio caesarea nur bei angemessenen geburtshilflichen Begründungen
- 6.4. Kontrolle der renalen Funktion und der Immunsuppressiva-Spiegel
- 6.5. Hydrokortison 100 mg alle 8 Stunden

7. Postpartum:

- 7.1. Beobachtung der Level der Immunsuppressiva und Anpassung falls nötig
- 7.2. Beginn einer Kontrazeption, wenn angemessen
- 7.3. Dokumentierte Benefits vom Stillen überwiegen das potenzielle Risiko der immunsuppressiven Aussetzung des Kindes (Stillen bei Azathioprin, Kortikosteroiden und Cyclosporin oder Tacrolimus)
- 7.4. Psychologisches Konsil, wenn benötigt, bei Wochenbettdepression
- 7.5. Bei erfolgreicher Schwangerschaft und Erfüllung der Davison Kriterien kann eine erneute Schwangerschaft in Betracht gezogen werden

4.5 Limitationen und Stärken der Arbeit

Die Arbeit ist durch verschiedene Faktoren limitiert, aber sie zeichnet sich auch durch andere Faktoren aus. Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie und eine prospektive Studie wäre zu bevorzugen. Die Datenerhebung war mühsam und aufgrund mangelnder Unterlagen teilweise unvollständig. Aufgrund der kleinen Kohorte an Patientinnen ist eine Verallgemeinerung der Schlussfolgerung nur eingeschränkt möglich. Trotzdem wurden ähnliche Daten wie in vergleichbaren Studien erhoben und es konnten idente Endergebnisse im Vergleich mit der Literatur erzielt werden. Weiters wurde ein Vergleich mit einer gematchten Kohorte durchgeführt, der in der multizentrischen Studie vom Universitätsspital in Leuven nicht angedacht ist. Dies dient für einen besseren Vergleich zwischen nierentransplantierten Patientinnen, die nicht schwanger wurden, und nierentransplantierten Patientinnen, die eine Schwangerschaft durchgemacht haben, und die Auswirkungen auf das Nierenfunktionsoutcome.

4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte sich in der Schwangerschaft eine nicht signifikante Nierenfunktionsverschlechterung, jedoch gab es zur Vergleichskohorte keine signifikanten Unterschiede im Langzeitverlauf. Außerdem zeigte sich kein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung. Auffällig war die hohe Anzahl an Frühgeborenen, wie sie auch in der Literatur beschrieben wird. Das generelle Outcome der Kinder war gut.

5 Literaturverzeichnis

- [1] R. Hautmann, J.E. Gschwend. Urologie. 5. Auflage. 2014; 446-457.
- [2] S. Hou. Pregnancy in Renal Transplant Recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3): 253-259.
- [3] W. Rath, K. Friese. Erkrankungen in der Schwangerschaft. Sonderausgabe. 2009; 184-205.
- [4] J.E. Murray, D.E. Reid, J.H. Harrison, J.P. Merrill. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med.* 1963; 269(2): 341-343.
- [5] R. Hautmann, J.E. Gschwend. Urologie. 5. Auflage. 2014; 470-480.
- [6] U. Kuhlmann, J. Böhler, F.C. Luft, U. Kunzendorf, M.D. Alscher. Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren. 6. Ausgabe. 2015; 770-771. 758-824.
- [7] E. Teuscher, M.F. Melzig, U. Lindequist. Biogene Arzneimittel: Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie. Wissenschaftliche Buchgesellschaft. 7. Auflage. 2012; 759-764.
- [8] R. Hautmann, J.E. Gschwend. Urologie. 5. Auflage. 2014; 476-478.
- [9] B. Lemmer, K. Brune, D. Palm, G. Fülgraff. Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie. 14. Auflage. 2010; 168-177.
- [10] M. Wehling. Klinische Pharmakologie. Thieme. 2. Auflage. 2011; 675-689.
- [11] U. Jaehde, R. Radziwil, C. Kloft. Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 3. Auflage. 2010; 415-427.
- [12] P. Merlob, B. Stahl, G. Klinger. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol.* 2009; 28: 105-158.
- [13] S.M. Clark, H.E. Dunn, G.D. Hankins. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015 Nov;39(7):548-55. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.011. Epub 2015 Sep 4.
- [14] B. Lemmer, K. Brune, D. Palm, G. Fülgraff. Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie. 14. Auflage. 2010; 436-452.
- [15] CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet.* 1994; 343: 619-629.
- [16] R. Hautmann, J.E. Gschwend. Urologie. 5. Auflage. 2014; 357-358.

- [17] W. Rath, K. Friese. Erkrankungen in der Schwangerschaft. Sonderausgabe. 2009; 73-97.
- [18] M. Hohmann, W. Künzel. Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen in der Schwangerschaft. Gynäkologe. 1999; 32:426-431.
- [19] J.M. Roberts. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol. 1998; 16: 5-15.
- [20] M. Schulz, J. Wacker. Epidemiologie der Präeklampsie. In: L. Heilmann, W. Rath, Hrsg. Schwangerschaftshochdruck. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002: 215-222.
- [21] B.M Sibai, M. Lindheimer, J. Hauth, S. Caritis, P. VanDorsten, M. Klebanoff, C. MacPherson, M. Landon, M. Miodovnik, R. Paul, P. Meis, M. Dombrowski. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med. 1998 Sep 3;339(10):667-71.
- [22] S.T. Niesert. Geburtshilfliche Prognose von Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom. Geburtsh Frauenheilk. 1996; 56:93-99.
- [23] T. Weyersthal, M. Stauber. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. 2013; 606-609.
- [24] M. Breckwolddt, M. Kaufmann, A. Pfeleiderer. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage. 2007; 459-461.
- [25] W. Rath, K. Friese. Erkrankungen in der Schwangerschaft. Sonderausgabe. 2009; 276-282.
- [26] U. Schäfer-Graf, H. Kleinwechter. Diabetes in der Schwangerschaft. AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG. Frauenarzt 42. 2001; Nr. 10.
- [27] U. Lang, W. Künzel. Maternale Blutglukose als Screening für Kohlenhydrattoleranzstörungen in der Schwangerschaft. Gynäkologe. 1990; 23: 303-306.
- [28] A. Rocha, A. Cardoso, J. Malheiro, L.S. Martins, I. Fonseca, J. Braga, A.C. Henriques. Pregnancy After Kidney Transplantation: Graft, Mother, and Newborn Complications. Transplant Proc. 2013; 45: 1088-1091.
- [29] N.A. Deshpande, N.T. James, L.M. Kucirka, B.J. Boyarsky, J.M. Garonzik-Wang, R.A. Montgomery, D.L. Segev. Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant. 2011; 11: 2388-2404.
- [30] T. Songin, B. Pietrzak, R. Brawura-Biskupski-Samaha, B. Kociszewska-Najman, Z. Jabiry-Zieniewicz, A. Cyganek, J. Pazik, M. Wielgos. Pregnancy after Kidney and Liver

- Transplantation: Its Outcome and Effect on the Graft, Mother, and Neonate. *Ann Transplant.* 2014; 19: 660-666.
- [31] M.L. Wyld, P.A. Clayton, S. Jesudason, S.J. Chadban, S.I. Alexander. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2013; 13: 3173-3182.
- [32] L. Aivazoglou, N. Sass, H.T. Silva Jr, J.L. Sato, J.O. Medina-Pestana, L.G. De Oliveira. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 155: 129-131.
- [33] M.L. Wyld, P.A. Clayton, S.E. Kennedy, S.I. Alexander, S.J. Chadban. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients With Transplantation as a Child. *JAMA Pediatr.* 2015 Feb; 169(2):e143626. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3626.
- [34] V. López, D. Martínez, C. Viñolo, M. Cabello, E. Sola, C. Gutierrez, D. Burgos, M. González-Molina, D. Hernandez. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: Effects on Mother and Newborn. *Transplant Proc.* 2011; 43: 2177-2178.
- [35] K. Bramham, C. Nelson-Piercy, H. Gao, M. Pierce, N. Bush, P. Spark, P. Brocklehurst, J.J. Kurinczuk, M. Knight. Pregnancy in Renal Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb; 8(2):290-8. doi: 10.2215/CJN.06170612.
- [36] L.F. López, C.J. Martínez, D.A. Castañeda, A.C. Hernández, H.C. Pérez, E. Lozano. Pregnancy and Kidney Transplantation, Triple Hazard? Current Concepts and Algorithm for Approach of Preconception and Perinatal Care of the Patient With Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46: 3027-3031.
- [37] N.A. Deshpande, L.A. Coscia, V. Gomez-Lobo, M.J. Moritz, V.T. Armenti. Pregnancy After Solid Organ Transplantation: A Guide for Obstetric Management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013; 6(3-4):116-25.
- [38] E. Norrman, C. Bergh, U.B. Wennerholm. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod.* 2014; 30(01): 205-213.
- [39] J.S. Gill, N. Zalunardo, C. Rose, M. Tonelli. The Pregnancy Rate and Live Birth Rate in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1541-1549.
- [40] K.S. Wiles, K. Bramham, A. Vais, K.R. Harding, P. Chowdhury, C.J. Taylor, C. Nelson-Piercy. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience. *BMC Nephrol.* 2015 Mar 14; 16:28. doi: 10.1186/s12882-015-0024-6.

- [41] J.M. Davison, J.E.C. Milne. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol*. 1997; 80: 29-32.
- [42] H. Khedmat, S.M. Alavian, S. Taheri. Pregnancy after renal transplantation: Prospects and concerns. *Ann Transplant*. 2009; 14(2): 55-60.
- [43] M.A. Josephson. Pregnancy in Renal Transplant Recipients: More Questions Answered, Still More Asked. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb; 8(2):182-3. doi: 10.2215/CJN.12131112.