

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie am Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Schwangerschaft nach Lebertransplantation**

Retrospektive Analyse des Outcomes von Schwangerschaften  
nach erfolgter Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Baptiste Frize  
aus Bremen

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. G. Puhl
2. Prof. Dr. med. W. Henrich
3. Prof. Dr. med. J. Klempnauer

Datum der Promotion: 12. September 2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Geschichte der Lebertransplantation .....	1
1.2 Lebertransplantation am Virchow-Klinikum der Charité.....	3
1.3 Schwangerschaft nach Organtransplantation .....	6
1.4 Die regelhafte Schwangerschaft/die pathologische Schwangerschaft .....	7
1.4.1 Schwangerschaftsdauer .....	7
1.4.2 Abort.....	7
1.4.3 Geburtshilfliche Operationen.....	8
1.4.4 Der Apgar-Score.....	8
1.4.5 Risiken während der Schwangerschaft.....	8
1.4.6 Erkrankungen während der Schwangerschaft.....	9
1.5 Inhalt der Dissertation .....	11
1.6 Zentrale Fragestellungen der Dissertation.....	13
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1 Patienten .....	14
2.2 Methoden.....	16
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
3.1 Allgemeine Daten .....	17
3.2 Anamnese der Mütter .....	17
3.2.1 Grunderkrankungen, die zur LTX führten.....	17
3.2.2 Durchschnittsalter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption.....	19
3.2.3 Heutiger Allgemeinzustand der Mütter.....	19
3.2.4 Re-Transplantationen.....	20
3.2.5 Infektionskrankheiten nach LTX.....	22
3.2.6 Body-Mass-Index.....	22
3.3 Schwangerschaftsanamnese.....	23
3.3.1 Outcome der Schwangerschaften.....	23
3.3.2 Durchschnittlicher Abstand zwischen LTX und Konzeption.....	31
3.3.3 Diabetes mellitus.....	32
3.3.4 Arterielle Hypertonie.....	33

3.3.5	Immunsuppression .....	37
3.3.6	Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft .....	38
3.3.7	Nierenfunktion.....	38
3.3.8	Leberfunktion .....	40
3.3.9	Mütterliche Infekte nach der Schwangerschaft.....	42
3.3.10	Empfehlung an andere Patientinnen .....	43
3.3.11	Weiterer Kinderwunsch .....	44
3.4	Geburtsanamnese.....	45
3.4.1	Schwangerschaftsdauer .....	45
3.4.2	Geburtsgewicht.....	46
3.4.3	Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht .....	48
3.4.4	Form der Entbindung.....	50
3.4.5	Apgar-Score .....	51
3.5	Anamnese des Kindes.....	52
3.5.1	Jetziges Alter der Kinder .....	52
3.5.2	Überleben.....	52
3.5.3	Stillen .....	52
3.5.4	Wachstum .....	52
3.5.5	Komplikationen nach der Geburt.....	55
3.5.6	Fehlbildungen/Behinderungen .....	55
3.5.7	Gesundheitlicher Status der Kinder.....	56
3.5.8	Schulische Leistungen.....	59
3.6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	Allgemeine Daten – Stärken und Schwächen der Arbeit – Übersicht über die Literatur..	62
4.2	Anamnese der Mütter .....	66
4.2.1	Grunderkrankungen, die zur LTX führten.....	66
4.2.2	Durchschnittsalter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption .....	67
4.2.3	Heutiger Allgemeinzustand der Mütter .....	67
4.2.4	Re-Transplantationen.....	68
4.2.5	Infektionskrankheiten nach LTX.....	69
4.2.6	Body-Mass-Index.....	69

4.3	Schwangerschaftsanamnese.....	70
4.3.1	Outcome der Schwangerschaften.....	70
4.3.2	Durchschnittlicher Abstand zwischen LTX und Konzeption .....	79
4.3.3	Diabetes mellitus .....	80
4.3.4	Arterielle Hypertonie.....	81
4.3.5	Immunsuppression .....	85
4.3.6	Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft.....	85
4.3.7	Nierenfunktion.....	87
4.3.8	Leberfunktion .....	88
4.3.9	Mütterliche Infekte nach der Schwangerschaft.....	91
4.3.10	Empfehlung an andere Patientinnen.....	91
4.3.11	Weiterer Kinderwunsch .....	91
4.4	Geburtsanamnese.....	92
4.4.1	Schwangerschaftsdauer .....	92
4.4.2	Geburtsgewicht.....	93
4.4.3	Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht .....	94
4.4.4	Form der Entbindung.....	96
4.4.5	Apgar-Score .....	97
4.5	Anamnese des Kindes.....	98
4.5.1	Jetziges Alter der Kinder .....	98
4.5.2	Überleben.....	98
4.5.3	Stillen .....	99
4.5.4	Wachstum .....	99
4.5.5	Komplikationen nach der Geburt.....	100
4.5.6	Fehlbildungen/Behinderungen .....	101
4.5.7	Gesundheitlicher Status der Kinder.....	102
4.5.8	Schulische Leistungen.....	103
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>104</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>112</b>
<b>9</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>113</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASAT:	Aspartat-Aminotransferase, auch als GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) bezeichnet
AZ:	Allgemeinzustand
BMI:	<i>Body-Mass-Index</i> , auch Körpermasseindex genannt.
CsA:	Cyclosporin A
ELTR:	<i>European liver transplant registry</i> , Europäisches Lebertransplantations-Register
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> ist die behördliche Lebensmittelüberwachung und die Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten
k. A.	Keine Angaben
LTX:	Lebertransplantation
Mat. Ind.:	Maternale Indikation
Med. Ind.:	Medizinische Indikation
Mo.:	Monat
p. c.:	Lat.: <i>post conceptionem</i> , „nach/ab dem Zeitpunkt der Empfängnis“
p. m.:	Lat.: <i>post menstruationem</i> , „nach/ab dem Zeitpunkt der Menstruation“
PRC:	<i>Pregnancy Risk Category</i> der <i>Food and Drug Administration</i> , vergleichbar mit den deutschen „Risikogruppen zur Anwendung in der Schwangerschaft“
SS:	Schwangerschaft
SSH:	Schwangerschaftshypertonie
SSW:	Schwangerschaftswoche
Tx:	Transplantation
V.:	Lat.: <i>Vena</i> , übersetzt Vene
Wo.:	Woche

# 1 Einführung

## 1.1 Die Geschichte der Lebertransplantation

Die erste orthotope Lebertransplantation wurde im Jahre 1963 von Thomas E. Starzl in Denver, Colorado, durchgeführt. Sie wurde an einem 3-jährigen Jungen vorgenommen, welcher jedoch intraoperativ verstarb. Der zweite Patient, ein 48-jähriger Mann, überlebte 22 Tage (1). Bis zum Ende der siebziger Jahre blieb die orthotope Lebertransplantation ein experimentelles Verfahren. Bis 1985 konnten die 1-Jahres-Überlebensraten in Europa auf 34 % gesteigert werden (2).

Mit der Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin A im Jahre 1983 (Zulassung in Deutschland 1988 (2)) konnte eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreicht werden (3). Weitere neuartige Immunsuppressiva folgten: Tacrolimus (FDA-Zulassung 1994) und Mycophenolat-Mofetil (FDA-Zulassung 1995).

Auch die Operationstechniken entwickelten sich stetig weiter. Es wurden neuartige Transplantationsmöglichkeiten, wie die Split-Lebertransplantation, die Lebendspende-Lebertransplantation, oder auch die Domino-Lebertransplantation, eingeführt.

Mit Hilfe des veno-venösen Bypass-Systems konnten intraoperative Komplikationen und Todesfälle signifikant vermindert werden (4, 5). Diese Anfang der Achtziger-Jahre von B. Shaw eingeführte und durch S. W. Denmark weiterentwickelte Technik leitet während der anhepatischen Phase der Operation Blut aus der V. femoralis und der V. porta durch ein Pumpensystem in die V. axillaris (4). Sie führt somit intraoperativ zu deutlich verbesserten hämodynamischen Verhältnissen.

Das Auftreten von Insuffizienzen und Stenosen der Gallenganganastomose und die Apparenz von septischen Komplikationen konnte durch die Einführung der Seit-zu-Seit Choledoch-Choledochostomie mit T-Drainage verringert werden (6).

Seit Ende der achtziger Jahre stand die University of Wisconsin (UW) Lösung zur Verfügung, mit der die Spenderorgane deutlich länger als bisher konserviert werden konnten. Die kalte Ischämiezeit verlängerte sich von vormals 8 Stunden auf nun maximal 24 Stunden (7). So konnten Organe genauer typisiert und passenden Spendern zugeordnet sowie längere Transportwege zurückgelegt werden.

Schließlich ist zu erwähnen, dass seit der ersten Lebertransplantation 1963 große Fortentwicklungen in vielen Bereichen der Medizin stattgefunden haben. Exemplarisch sind hier die interdisziplinäre, engmaschige Vor- und Nachsorge der Patienten, die konsequente Anwendung hy-

gienischer Standards im operativen und intensivmedizinischen Alltag und die Möglichkeit der genauen Gewebstypisierung zu nennen.

So konnte bis zum heutigen Tage das Outcome von Lebertransplantationen erheblich verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen heute in Europa bei über 70 % (2) (Abb. 1).

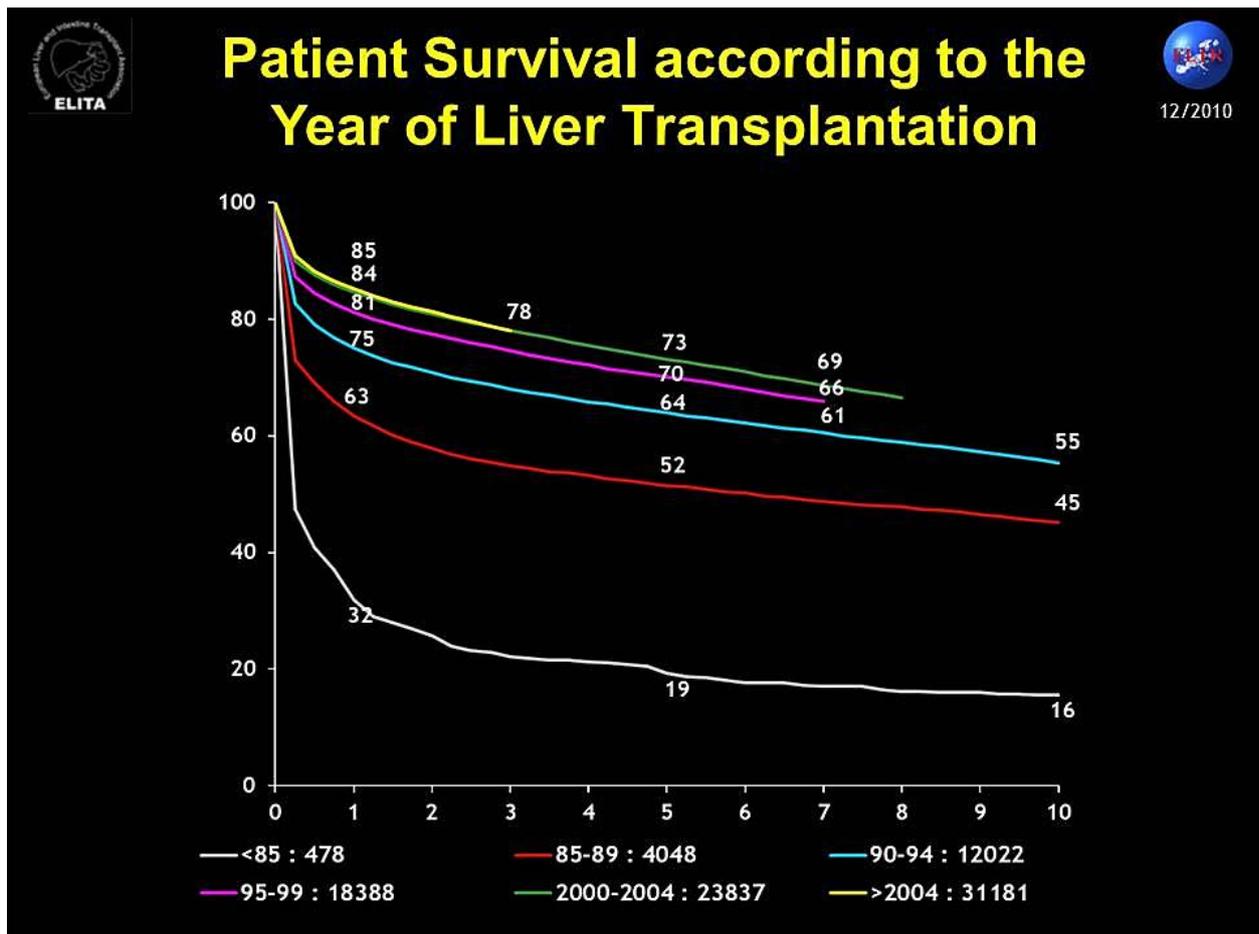
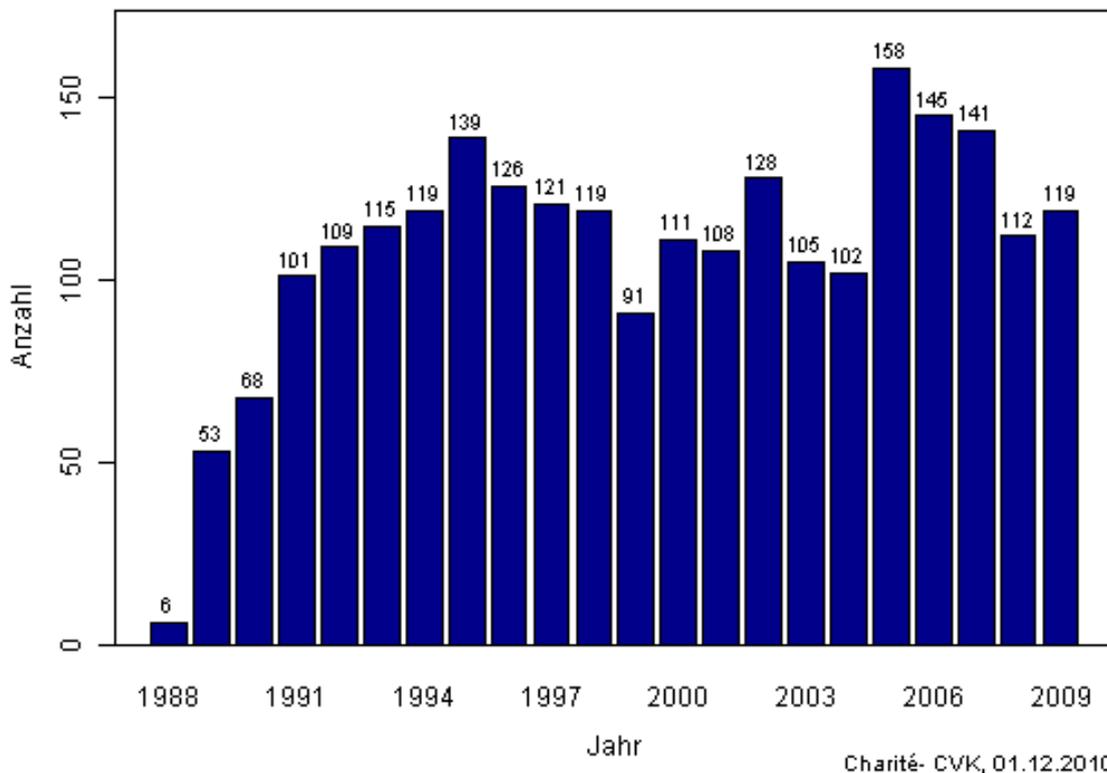


Abb. 1: Überleben des Patienten in Abhängigkeit des Jahres der Transplantation (8).

## 1.2 Lebertransplantation am Virchow-Klinikum der Charité

Am 26. September 1988 wurde unter Leitung von Prof. Dr. med. P. Neuhaus am *Virchow Klinikum der Freien Universität Berlin* die erste Leber erfolgreich transplantiert. Die Organempfängerin, eine junge Frau, litt an einem akuten Leberversagen bei fulminanter Hepatitis B.

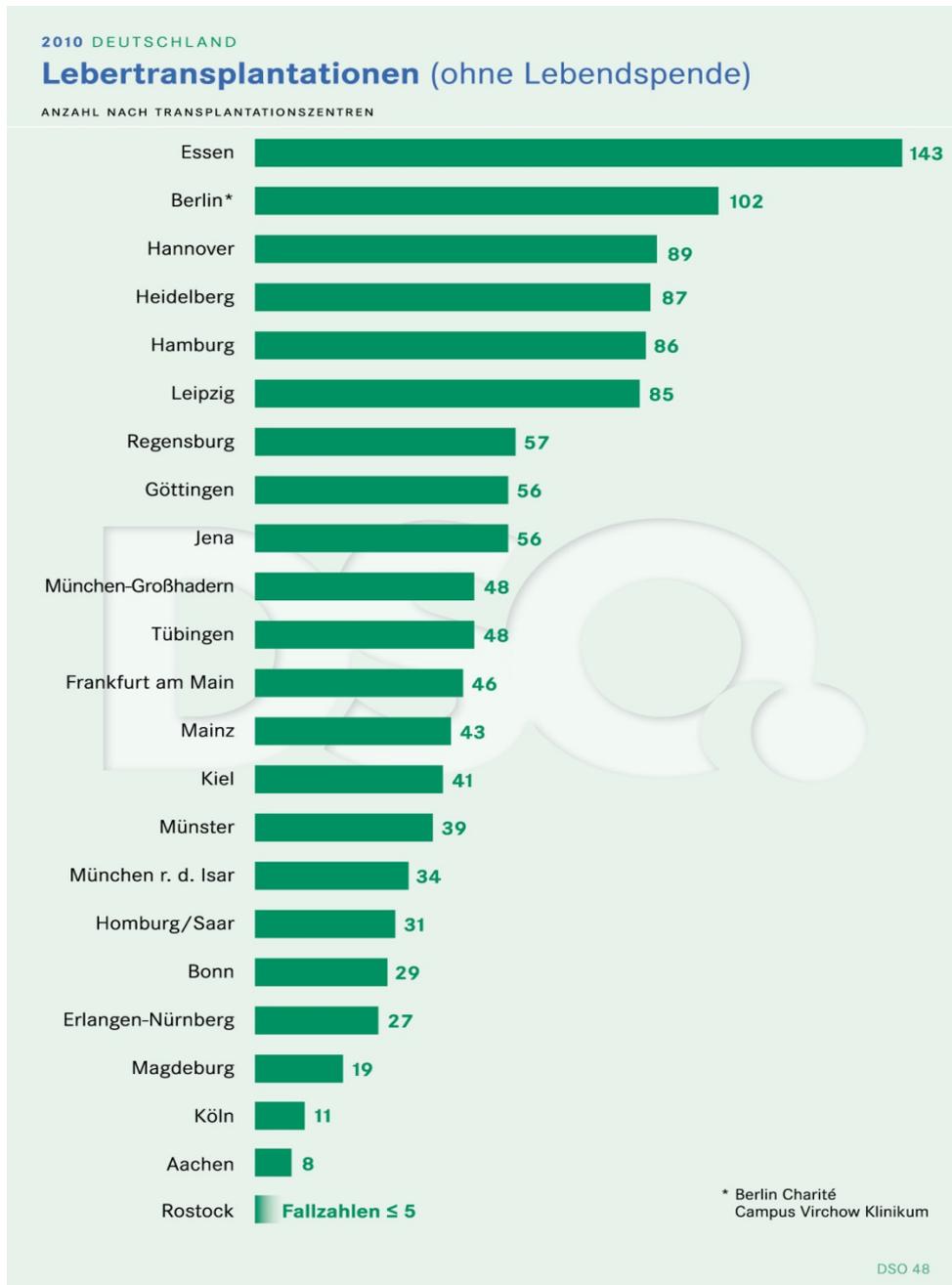
Mittlerweile wurden am *Charité – Campus Virchow Klinikum* insgesamt mehr als 2500 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt (9) (Abb. 2).



**Abb. 2:** Anzahl der orthotopen Lebertransplantationen (OLT) am Transplantationszentrum Berlin (9).

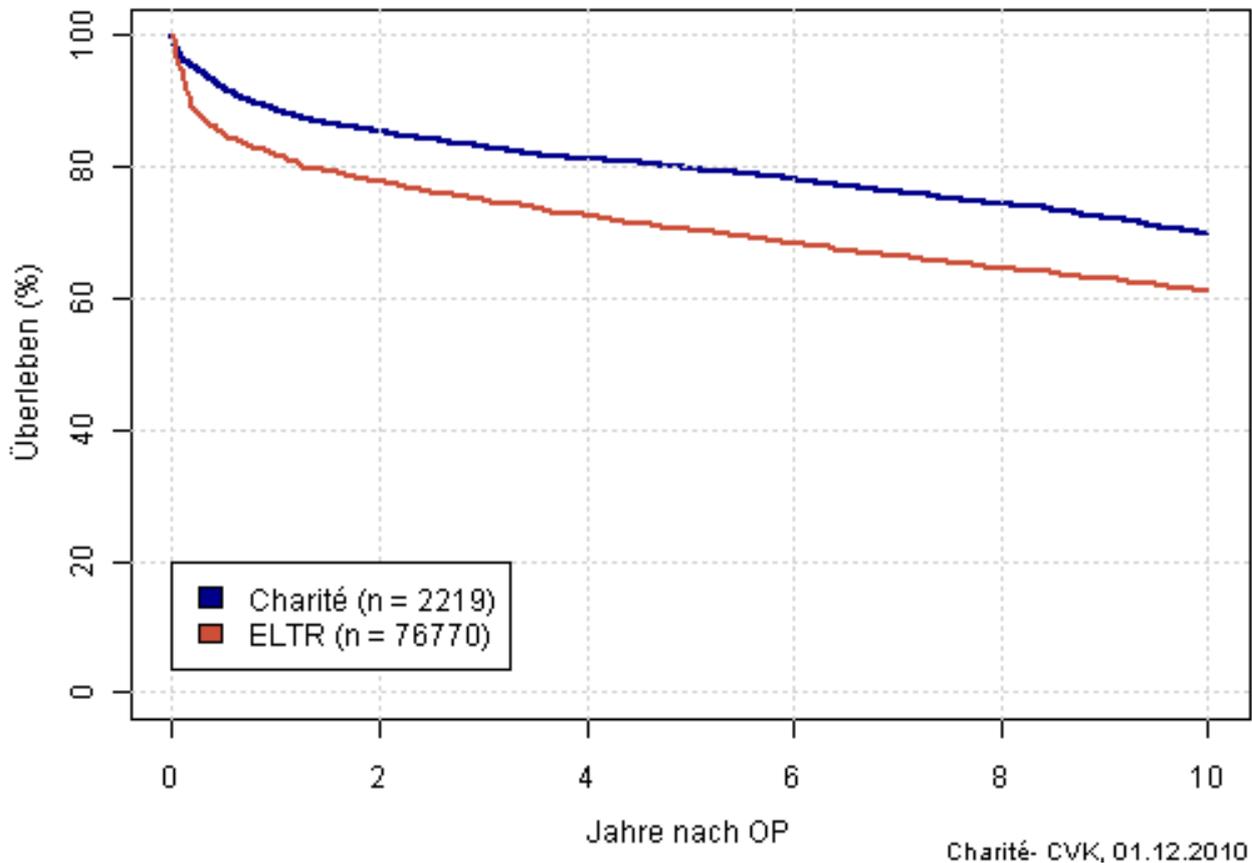
Seit mehreren Jahren erfolgen außerdem regelmäßig Split-Lebertransplantationen, Lebendspende-Lebertransplantationen und Domino-Lebertransplantationen.

Im Jahre 2010 war die Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit 102 durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen das zweitgrößte Zentrum für Lebertransplantationen (ohne Lebendspenden) in Deutschland (Abb. 3):



**Abb. 3: Anzahl der Lebertransplantationen (ohne Lebendspende) in Deutschland 2010, aufgeteilt nach Transplantationszentren (10).**

Die Patienten-Überlebensraten nach Lebertransplantation sind am Transplantationszentrum der Charité deutlich günstiger als die durchschnittlichen Ergebnisse anderer Kliniken des *European liver transplant registry* (ELTR) (Abb. 4):



**Abb. 4:** Patienten-Überleben am Transplantationszentrum Berlin im Vergleich zum europäischen Durchschnitt (9).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Chirurgie der orthotopen Lebertransplantation am Transplantationszentrum des Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin seit 1988 eine sehr positive Entwicklung genommen hat. Heute nimmt sie, mit jährlich mehr als 100 Lebertransplantationen und einem exzellenten Outcome, in diesem Gebiet einen europäischen Spitzenplatz ein.

Die fortdauernde Evaluation der Ergebnisse, so wie es auch im Rahmen dieser Dissertation geschieht, ist jedoch unentbehrlich für eine erfolgreiche Fortführung und Evolution dieser Arbeit.

### 1.3 Schwangerschaft nach Organtransplantation

Am 10. März 1958 wurde das erste gesunde Kind nach mütterlicher Organtransplantation geboren. Zwei Jahre zuvor war der Mutter und ihrer Zwillingsschwester von J. Murray und Kollegen eine neue Niere implantiert worden, ohne anschließende Immunsuppression (11). Im Jahr 2008 feierten Mutter und Sohn gemeinsam seinen 50. Geburtstag (12).

Im Jahre 1978 kam schließlich das erste Kind nach mütterlicher Lebertransplantation zur Welt (13). In den Folgejahren hat die Anzahl von Schwangerschaften nach Organtransplantation stetig zugenommen.

Das *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) mit Sitz in Philadelphia, USA, wurde im Jahr 1991 gegründet. Seitdem hat es 1940 Schwangerschaften bei 1185 Patientinnen nach Organtransplantation in den Vereinigten Staaten gezählt; 292 Schwangerschaften bei 166 Patientinnen entfallen dabei auf Lebertransplantierte (Stand: 2010) (14).

Weiterhin führt das *U.K. Transplant Pregnancy Registry* eine Datenbank mit 18 Schwangerschaften bei 16 Patientinnen nach hepatischer Transplantation (Stand: 2007) (15).

Zudem sind in der Literatur mehrere Publikationen einzelner Kliniken mit geringen Fallzahlen zu finden, ein Review von Dei Malatesta et al. fasst die Ergebnisse von insgesamt 285 Schwangerschaften zusammen (16).

Schließlich untersucht eine nationale Fall-Kontroll-Studie von *Coffin et al.* aus dem Jahr 2010 das Outcome von Schwangerschaften nach Lebertransplantation von 1993 bis 2005 im Vergleich zur Normalbevölkerung (17).

Eine ausführliche Diskussion der zuvor genannten Studien erfolgt im Kapitel 4.1.

Die Ergebnisse sind dabei insgesamt sehr zufriedenstellend: Je nach Immunsuppression liegt der Anteil der Lebendgeburten bei den Ergebnissen des NTPR zwischen 74 und 83 %. Auffallend sind ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (28 – 51 %) und ein geringes Geburtsgewicht (31 – 33 %) (14).

Weiterhin gibt es Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Präeklampsie und von Kaiserschnittentbindungen. Die Gesamtmortalität und die Rate von Abstoßungsreaktionen scheinen mit denen nicht-schwangerer Mütter nach LTX vergleichbar zu sein. Der Einfluss der Immunsuppression auf das Outcome ist nach aktueller Studienlage unzureichend geklärt, allerdings wird den Müttern im Allgemeinen vom Stillen der Kinder abgeraten.

Auch sollten werdende Mütter nach aktuellen Empfehlungen mindestens ein Jahr Abstand einhalten zwischen Transplantation und Schwangerschaft (18).

## 1.4 Die regelhafte Schwangerschaft/die pathologische Schwangerschaft

„Schwangerschaft, Gravidität: der Zeitraum zwischen dem Eindringen des Spermiums in die Eizelle (Imprägnation) und Entbindung“ (19).

### 1.4.1 Schwangerschaftsdauer

Die Schwangerschaft hat von der Befruchtung bis zur Geburt eine Dauer von durchschnittlich 269 Tagen (p. c.), beziehungsweise von 281 Tagen oder auch 40 Wochen nach der letzten Regelblutung (p. m.) (19). Nach dem Personenstandsgesetz wird jede Geburt vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche p. c. als Frühgeburt bezeichnet. Ab der 42. Schwangerschaftswoche spricht man von einem übertragenen Neugeborenen.

Da das genaue Gestationsalter oftmals nicht zu bestimmen ist, wird das Gewicht als Bezugsgröße gewählt:

*Low birth weight*: < 2500 g; entspricht einer Reife von abgeschlossenen 36 SSW.

*Very low birth weight*: < 1500 g; entspricht einer Reife von abgeschlossenen 30 SSW.

*Extremely low birth weight*: < 1000 g; entspricht einer Reife von abgeschlossenen 27 SSW (20).

### 1.4.2 Abort

Definition: „Beim Abort handelt es sich um eine vorzeitige Beendigung der Gravidität mit oder ohne Ausstoßung der toten Frucht mit einem Geburtsgewicht unter 500 g. Man unterscheidet Spontanaborte aus natürlicher Ursache von artifiziellen (induzierten) Aborten durch medikamentöse, chemische oder sonstige Maßnahmen. Außerdem unterteilt man das Abortgeschehen in Frühabort (bis zur 12. SSW) und Spätabort (13.-24. SSW).“ (20)

Ab der 24. SSW wird nicht mehr von einem Abort, sondern von einer Tot- oder Frühgeburt gesprochen.

Bei 20- bis 24-jährigen Frauen beträgt das Risiko für einen klinisch apparenten Abort noch ca. 10 %, steigt bei 30–34-Jährigen auf 15 % an, liegt im Alter von 35 bis 39 Jahren bei 25 % und von 40 bis 44 Jahren bei ca. 50 % (21).

### 1.4.3 Geburtshilfliche Operationen

Zu den geburtshilflichen Operationen zählen Eingriffe, die zur Entbindung auf vaginalem oder abdominalem Wege beitragen. Hierzu zählen die Vakuumentraktion, die Zangenextraktion, die Episiotomie (Dammschnitt) und die Sectio caesarea (Kaiserschnitt).

Der Anteil der Kaiserschnitt-Entbindungen in der Bundesrepublik Deutschland stieg in den vergangenen Jahren stetig von 15,3 % im Jahre 1991 auf 30,2 % (2008) (22).

### 1.4.4 Der Apgar-Score

Die Vitalität eines reifen Neugeborenen wird beurteilt mithilfe des Apgar-Scores in der 1., 5. und 10. Lebensminute. Gemessen werden Atmung, Herzfrequenz, Reflexe, Muskeltonus und Hautkolorit des Neugeborenen. Ein Wert von 8-10 spricht für ein lebensfrisches Kind, 4-7 für eine mittelgradige Depression und 0-3 Punkte für eine schwergradige Depression.

### 1.4.5 Risiken während der Schwangerschaft

„Die Zeit der Schwangerschaft und Geburt gehört auch heute noch zu den gefährlichsten im Leben von Mutter und Kind. [...] Man spricht von einer Risikoschwangerschaft, wenn Mutter, Fetus oder das Neugeborene durch Risiken gefährdet sind, die sich aus der Anamnese oder im Verlauf der Schwangerschaft ergeben.“ (20)

Zu den häufigsten Schwangerschaftsrisiken gehören (20):

- Alter: Frauen zwischen 20 und 29 Jahren haben das niedrigste Schwangerschaftsrisiko.
- Verlauf früherer Schwangerschaften: Aborte, Totgeburten, Chromosomenanomalien in der Vorgeschichte erhöhen das Risiko für ein erneutes Auftreten.
- Anomalien des Uterus.
- Allgemeinerkrankungen: Hierzu zählen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, aber auch Lebererkrankungen.
- Konsum von Genussmitteln, insbesondere regelmäßiger Alkohol-, Zigaretten- und Drogenkonsum.
- Einnahme von Medikamenten: Viele Medikamente haben embryo-, bzw. fetotoxische Wirkungen. Hierzu zählen viele Antibiotika, Antihypertensiva, Chemotherapeutika und Cumarin-Derivate.

Die die Behördliche Lebensmittelüberwachung und die Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten, die *Food and Drug Administration* (FDA), stuft Arzneimittel anhand von *Pregnancy Risk Categories* (PRC) hinsichtlich ihrer Teratogenität ein. In Deutschland formuliert der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. die „Risikogruppen zur Anwendung in der Schwangerschaft“.

Für die im Rahmen dieser Dissertation eingesetzten Immunsuppressiva formuliert die FDA folgende Richtlinien:

Corticosteroide: PRC B; Azathioprin: PRC D; Cyclosporin A: PRC C; Tacrolimus: PRC C; Mycophenolat-Mofetil: PRC D (18).

Bei der Anwendung von Corticosteroiden während der Schwangerschaft ist demnach mit geringen fetotoxischen Risiken zu Rechnen. Im Falle von Cyclosporin A, Tacrolimus, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil rechtfertigt der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes trotz möglicher Risiken jedoch gegebenenfalls die Anwendung während der Schwangerschaft.

#### 1.4.6 Erkrankungen während der Schwangerschaft

Im Rahmen der Schwangerschaft kann eine Vielzahl von Erkrankungen auftreten. Im Folgenden wird jedoch nur auf die wesentlichen Krankheitsbilder eingegangen, die für das Verständnis dieser Dissertation relevant sind.

##### a) Kardiovaskuläre Erkrankungen:

- Gestationshypertonie: Durch die Schwangerschaft induzierter Blutdruck  $> 140/90$  mmHg bei zweimaliger Messung im Abstand von mindestens 6 Stunden, manifestiert sich nach der 20. Schwangerschaftswoche (20). Eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie normalisiert sich per Definition nach Geburt innerhalb der ersten 12 Wochen. Tritt eine arterielle Hypertonie bis zur 20. Schwangerschaftswoche auf oder persistiert diese nach der Geburt länger als 12 Wochen, wird diese als **chronische Hypertonie** definiert (23).
- Präeklampsie: Neuauftreten von Hypertonie und Proteinurie nach der 20. SSW.
- Eklampsie: Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen bei präeklampptischen Patientinnen.
- HELLP-Syndrom: Sonderform der Präeklampsie, gekennzeichnet durch: **H**ämolyse, **E**levated Liver Enzymes (erhöhte Leberenzyme), **L**ow Platelets (Thrombozytopenie).

## b) Hämatologische Erkrankungen:

- Anämie
- Gerinnungsstörung
- Thrombose

## c) Erkrankungen der Leber und der Gallenwege:

- Idiopathischer Schwangerschaftsikterus: Tritt in der Regel im 3. Trimenon auf und wird begleitet von starkem Juckreiz
- Akute Schwangerschaftsfettleber

## d) Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege:

- Entzündungen: Zystitis, Pyelonephritis
- Niereninsuffizienz: Oft Folge einer Hypovolämie

## e) Erkrankungen des endokrinen Systems:

- Schilddrüsenerkrankungen: Hypo-, Hyperthyreose
- Diabetes mellitus (DM):
  - DM Typ I: In der Frühphase der Schwangerschaft treten vermehrt Hypoglykämien auf, in der Spätschwangerschaft kommt es oft zu Ketoazidosen.
  - DM Typ II: Sehr selten treten im 3. Trimenon Hyperglykämien auf.
  - Gestationsdiabetes: Kennzeichen ist oft eine postprandiale Hyperglykämie. Folgen eines DM in der Schwangerschaft sind unter anderem erhöhte Fehlbildungs-raten, intrauterine Wachstumsretardierungen, eine neonatale Hypoglykämie sowie die Ausbildung eines Hydramnions und einer Makrosomie.

## f) Infektionen:

- Bakterielle Infektionen: Lues, Chlamydien, Listerien
- Virale Infektionen: Hepatitis-B-Virus, Zytomegalievirus, Röteln, Varizellen, HIV
- Pilzinfektionen, parasitäre Infektionen: Soor, Toxoplasmose

## 1.5 Inhalt der Dissertation

Seit der ersten erfolgreichen Lebertransplantation an der Charité im Jahre 1988 sind bis heute 2563 Patienten und Patientinnen lebertransplantiert worden (Stand: Oktober 2011). Von den 1033 weiblichen Patienten waren 405 im reproduktionsfähigen Alter (14 – 45 Jahre). 43 von ihnen sind nach erfolgter LTX schwanger geworden. Hierbei sind bei insgesamt 62 Schwangerschaften 41 lebende Kinder zur Welt gekommen. Das erste Kind einer an der Charité lebertransplantierten Mutter wurde am 30.07.1992 gesund geboren.

Ziel dieser Dissertation ist es zu erörtern, ob es bei Schwangerschaften nach Lebertransplantation relevante Unterschiede zur gesunden Bevölkerung gibt. Ich werde mich ausführlich mit dem Outcome der Mutter, der Schwangerschaft, der Geburt und des Kindes auseinandersetzen.

Außerdem werden sowohl zusätzlich beeinflussende Risikofaktoren als auch mögliche Gefahren einer Schwangerschaft nach LTX untersucht.

Des Weiteren erfolgt eine differenzierte Auswertung in Abhängigkeit der eingesetzten Immunsuppression. Diese ist in dieser Form in den bisherigen Publikationen nur sehr eingeschränkt erfolgt, sodass wir uns von diesen Ergebnissen neue Erkenntnisse erhoffen.

Bis heute wurden eine begrenzte Anzahl von internationalen Artikeln zum Thema „Schwangerschaft und Lebertransplantation“ publiziert (siehe auch 1.3: Schwangerschaft nach Organtransplantation). Insbesondere in Deutschland wurde dieses Thema bisher unzureichend untersucht. Eine Publikation aus dem Jahr 2001 von Raakow et al. aus dem Virchow-Klinikum der Charité wertet die Daten von 28 Schwangerschaften 19 transplantierten Frauen aus (24). Die jetzige Dissertation erweitert die oben genannte Studie um mehr als das Doppelte der Patientinnen und um diverse zusätzliche Untersuchungsparameter.

Aufgrund unterschiedlicher nationaler Gegebenheiten sind die Ergebnisse internationaler Publikationen nicht ohne weiteres in Deutschland anwendbar. So können Operationstechniken, der Einsatz von Immunsuppressiva, die Qualität und Quantität von Kontrolluntersuchungen, der gesundheitliche Status der Bevölkerung (Übergewicht, Medikamenteneinnahme, Essens- und Suchtverhalten...), das Gesundheitswesen und viele weitere Parameter in einzelnen Ländern differieren.

Da die gezielte Erfassung von Daten bezüglich Schwangerschaften nach Lebertransplantation erst seit ca. 20 Jahren systematisch erfolgt (14), gibt es bisher kaum Langzeitergebnisse in Bezug auf das Outcome der Organe, der transplantierten Mütter und der Kinder. Diese Dissertation befasst

---

sich daher zusätzlich mit der Auswertung von Langzeitdaten, die seit der ersten Entbindung einer lebertransplantierten Frau an der Charité am 30.07.1992 erhoben werden konnten.

Des Weiteren ziehe ich wichtige hepatische (Quick, Bilirubin, GOT) und renale (Kreatinin) Blutwerte 6 Monate vor, während und 6 Monate nach der Schwangerschaft heran, um mögliche laborchemische Veränderungen aufzeigen zu können.

Der Erhebung und Auswertung der im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Daten der Charité – Universitätsmedizin Berlin kommt daher sowohl für die Wissenschaft als auch für die Patientinnen eine wichtige Bedeutung zu.

So können von Seiten der Ärzteschaft Behandlungsmethoden optimiert und Empfehlungen mit validiertem Hintergrundwissen ausgesprochen werden. Auf der anderen Seite können Patientinnen und ihre Familien durch die Kenntnis der Ergebnisse die Risiken einer geplanten Schwangerschaft besser einschätzen und zusätzlich ein besseres Outcome für sich und ihr Kind erwarten.

## 1.6 Zentrale Fragestellungen der Dissertation

- Führt eine Schwangerschaft zu einer erhöhten Morbidität, bzw. Mortalität der Organempfängerin?
- Führt eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation zu einem erhöhten Abstoßungsrisiko für das transplantierte Organ?
- Gibt es signifikante Veränderungen wichtiger hepatischer (Quick, Bilirubin, ASAT) und renaler (Kreatinin) Blutwerte 6 Monate vor, während und 6 Monate nach der Schwangerschaft?
- Führt eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation zu vermehrten Risiken während der Gravidität (Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Nieren-, Leberinsuffizienz)?
- Führt eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation zu vermehrten Risiken während der Geburt (Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, Apgar-Index, Kaiserschnittentbindung)?
- Gibt es Risikofaktoren, die eine erhöhte Gefahr für eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation ausmachen (Abstand SS – LTX, Alter der Mutter, arterielle Hypertonie, Body-Mass-Index)?
- Spielt die Grunderkrankung der Mutter, die zur LTX führte, eine Rolle bei der Prognose einer Schwangerschaft?
- Hat die Wahl der Immunsuppression eine Auswirkung auf das Outcome von Mutter, Organ, Schwangerschaft oder das Kind?
- Gibt es in der Langzeitbeobachtung negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Mütter (Abstoßungsreaktionen, Organfunktion, Allgemeinbefinden)?
- Haben Föten/Kinder transplantiertter Mütter ein erhöhtes Morbiditäts-, bzw. Mortalitätsrisiko?
- Gibt es in der Langzeitbeobachtung negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Kinder im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (angeborene Behinderungen, Erkrankungen, Wachstum und Gewichtszunahme, schulische Leistungen)?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Es wurden alle Patientinnen in diese Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 25. September 1988 bis zum 30. September 2010 nach einer an der Charité durchgeführten orthotopen Lebertransplantation schwanger wurden.

Als Ausschlusskriterium galten Patientinnen mit adoptierten Kindern oder Schwangerschaften, die sich vor der Lebertransplantation ereignet haben.

Nach dem Tod einer Patientin waren keinerlei Daten oder Kontaktmöglichkeiten mehr vorhanden, sodass diese Patientin aus der Studie ausgeschlossen wurde.

Von 1988 bis heute sind am Campus Virchow-Klinikum 2563 Patienten und Patientinnen lebertransplantiert worden (Stand: Oktober 2011). Von den 1033 weiblichen Patienten befanden sich 405 im reproduktionsfähigen Alter (14 – 45 Jahre). Das erste Kind einer an der Charité lebertransplantierten Mutter wurde am 30.07.1992 gesund geboren.

Seitdem wurden am Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin 62 Schwangerschaften bei 42 Patientinnen gezählt. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug bei Konzeption 29,3 Jahre  $\pm$  4,4 Jahre und der mittlere Abstand zur Lebertransplantation 53,6 Monate (ca. 4,5 Jahre)  $\pm$  31,7 Monate.

40 der 62 Graviditäten wurden erfolgreich abgeschlossen, wobei bei einer Zwillingschwangerschaft insgesamt 41 Kinder geboren wurden. In 14 Fällen wurde ein Spontanabort beobachtet, während ein Abort 8 Mal induziert wurde.

Zu beachten ist, dass Schwangerschaften frühestens 9 (Bluttest), bzw. 14 Tage (Urintest) nach der Befruchtung nachweisbar sind und erst ab diesem Zeitpunkt erfasst werden können (20).

Die Erfassung und die kontinuierliche engmaschige Betreuung der Patientinnen erfolgte durch die Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Die fortdauernde und regelmäßige Nachsorge der Patientinnen garantiert eine nahezu lückenlose Erfassung der erfolgten Schwangerschaften der vergangenen zweiundzwanzig Jahre. Auszu-

nehmen hiervon sind Patientinnen, die die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen nicht wahrgenommen haben und zu denen die Transplantationsambulanz keinen Kontakt halten konnte.

In der Transplantationsambulanz erfolgt die routinemäßige Vorstellung der Patienten nach folgendem Schema (Tabelle 1):

**Tabelle 1: Regelmäßige Kontrolluntersuchungen von Patienten nach LTX am Virchow-Klinikum**

<b>Zeitpunkt (Monate postoperativ)</b>	<b>Körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung</b>	<b>Stanzbiopsie der Leber, Sonographie des Abdomens, Doppler-Sonographie der Lebergefäße, Röntgen-Thorax, Elektrokardiographie, Knochendichtemessung, umfassende Laboruntersuchungen</b>
0 – 3	2 x /Woche	
3 – 6	Wöchentlich	
6		X
6 – 12	2-wöchentlich	
12		X
12 – 24	6-wöchentlich	
Ab dem 24. Monat	8-wöchentlich	
Ab dem 36. Monat		2,5-jährlich

Die regelmäßigen körperlichen und laborchemischen Untersuchungen finden zum Teil wohnortnah statt und werden der Transplantationsambulanz übermittelt. Bei Problemen erfolgt eine weitergehende Diagnostik.

Weiterhin werden sämtliche auswärtigen Krankenhausaufenthalte und ambulanten Untersuchungen eingeholt und dokumentiert.

Schwangerschaften nach Lebertransplantation wurden stets als Hochrisikoschwangerschaften eingeordnet. Aus diesem Grunde wurde bei bestehendem Schwangerschaftswunsch oder bei bereits existierender Gravidität eine engmaschige Anbindung der Schwangeren an unsere Transplantationsambulanz sowie an den behandelnden Hausarzt bzw. Gynäkologen eingeleitet. Sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte wurden ausführlich nach aktuellstem Kenntnisstand über Möglichkeiten und Risiken der Schwangerschaft nach Lebertransplantation aufgeklärt und interdisziplinär ein Therapieplan für die Zeit der Schwangerschaft ausgearbeitet. Bei geplanten Schwangerschaften wurden rechtzeitig vor Schwangerschaftsbeginn alle potentiell teratogenen Medikamente abgesetzt. In allen anderen Fällen erfolgte die Aussetzung der fruchtschädigenden Medikation ab dem Zeitpunkt der Feststellung der Gravidität.

Die immunsuppressive Medikation wurde in den meisten Fällen unverändert beibehalten. Allerdings erfolgten in regelmäßigen Abständen Bestimmungen der Medikamentenspiegel und gegebenenfalls Dosisanpassungen.

## **2.2 Methoden**

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie.

Die Erhebung der notwendigen Daten gliederte sich in zwei Teile:

Zunächst wurden die vorliegenden Akten der Patientinnen ausgewertet und gewonnenen Daten in ein Tabellenkalkulationsprogramm eingefügt. Hierbei wurde die Software Microsoft Excel® 2010 für Windows® verwendet. Bei allen 42 in der Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte eine (Teil-)Auswertung mithilfe der Aktenrecherche durchgeführt werden.

Zur Ergänzung fehlender Daten erfolgten telefonische Befragungen. Zu Beginn des Gesprächs wurden die Patientinnen über Inhalte und Ziele der Befragung aufgeklärt und die Freiwilligkeit des Interviews hervorgehoben. Außerdem wurde auf die umfassende Einhaltung des Datenschutzes hingewiesen.

Alle Patientinnen gaben ihr Einverständnis zur Nutzung ihrer Auskünfte im Rahmen dieser Dissertation. 37 der 42 Teilnehmerinnen der Studie konnten telefonisch kontaktiert werden (88 %). In fünf Fällen schlug auch die Ermittlung der Adressen fehl, sodass bei diesen Patientinnen ausschließlich das Aktenmaterial berücksichtigt werden konnte.

Die anschließende Auswertung des Datenmaterials und die statistische Aufbereitung wurden mit Microsoft Excel® 2010 durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Daten

Im Zeitraum vom 25. September 1988 bis zum 30. September 2010 sind 43 Patientinnen schwanger geworden, die sich zuvor einer orthotopen Lebertransplantation am Virchow-Klinikum der Charité unterzogen haben. Da die Daten einer Patientin nicht zugänglich waren, musste diese aus dieser Studie ausgeschlossen werden. Von den verbleibenden 42 Patientinnen haben 34 ein oder mehrere gesunde Kinder zur Welt bringen können.

Insgesamt wurden 62 Schwangerschaften gezählt, von denen 40 (64,5 %) einen positiven und 22 (35,5 %) einen negativen Ausgang nahmen. Bei zusätzlich einer Zwillingsschwangerschaft wurden summarisch 41 gesunde Kinder zur Welt gebracht.

### 3.2 Anamnese der Mütter

#### 3.2.1 Grunderkrankungen, die zur LTX führten

##### 3.2.1.1 Grunderkrankungen (einzeln aufgeführt)

Tabelle 2 bietet eine Übersicht der Grunderkrankungen, die bei den Patientinnen zur initialen Lebertransplantation führten. Hierbei haben die Autoimmunhepatitis, die idiopathische Leberzirrhose und Virushepatitis B die größte Bedeutung.

**Tabelle 2: Grunderkrankungen, die zur LTX der Patientinnen führten (Einzelaufstellung). N=42.**

Grunderkrankung	Anzahl
Autoimmunhepatitis	8
Idiopathische Leberzirrhose	6
Hepatitis B	6
+D	2
-D	4
Morbus Wilson	5
Primär sklerosierende Cholangitis	5
Budd-Chiari-Syndrom	3
Non-A-Non-B-Hepatitis	2
Hepatitis C	1
Primär biliäre Zirrhose	1
Sekundär biliäre Zirrhose	1
α1-Antitrypsin-Mangel (hereditär)	1
Aflatoxin-Intoxikation	1
Ecstasy-Intoxikation	1
Alkoholtoxische Leberzirrhose	1

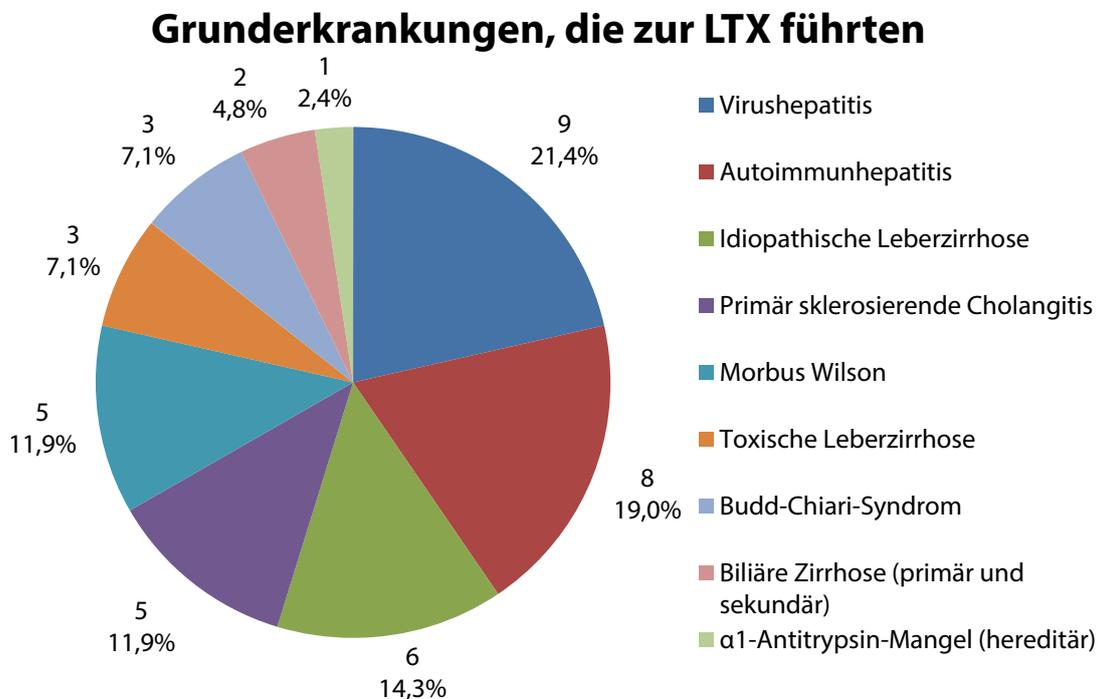
### 3.2.1.2 Grunderkrankungen (gruppiert)

Zwecks einer besseren Übersicht und Auswertbarkeit werden in Tabelle 3 und Abb. 5 die Grunderkrankungen in Gruppen zusammengefasst.

Zu den häufigsten Erkrankungen, die bei den Patientinnen zu einer Lebertransplantation geführt haben, zählen die Virushepatitis und die Autoimmunhepatitis. Auch die idiopathische Leberzirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis und der Morbus Wilson waren häufig zu beobachten. Selten ereigneten sich Transplantationen nach toxischer Leberzirrhose, Budd-Chiari-Syndrom,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel und der Gruppe der biliären Zirrhosen.

**Tabelle 3: Grunderkrankungen, die zur LTX der Patientinnen führten (gruppierte Auflistung).** N=42.

Grunderkrankung	Anzahl	Prozentualer Anteil
Virushepatitis	9	21 %
Autoimmunhepatitis	8	19 %
Idiopathische Leberzirrhose	6	14 %
Primär sklerosierende Cholangitis	5	12 %
Morbus Wilson	5	12 %
Toxische Leberzirrhose	3	7 %
Budd-Chiari-Syndrom	3	7 %
Biliäre Zirrhose (primär und sekundär)	2	5 %
$\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel (hereditär)	1	2 %

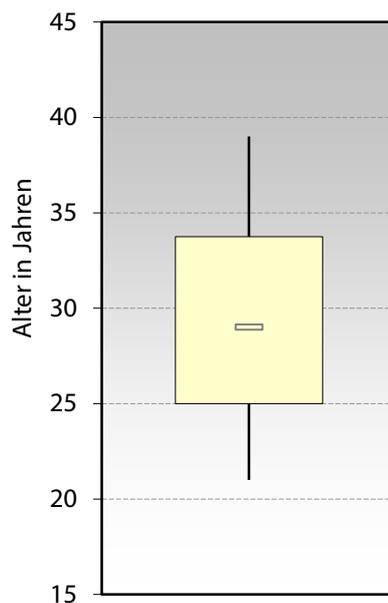


**Abb. 5: Grunderkrankungen, die zur LTX führten (gruppierte Auflistung).** N=42.

Das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit der Grunderkrankung erfolgt in den jeweiligen Abschnitten. Siehe dazu 3.3.1.4.1: „Outcome in Abhängigkeit der Grunderkrankung“ und 3.3.4.4: „Risikofaktoren für das Auftreten von arterieller Hypertonie“.

### 3.2.2 Durchschnittsalter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption

Das durchschnittliche Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption betrug  $29,3 \pm 4,4$  Jahre (N=62), siehe hierzu auch Abb. 6:



**Abb. 6:** Box-Whisker-Plot-Darstellung des Alters aller Patientinnen bei Konzeption. N=62.

Das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des mütterlichen Alters erfolgt in den jeweiligen Abschnitten. Siehe dazu 3.3.1.4.2 und 3.3.4.4.

### 3.2.3 Heutiger Allgemeinzustand der Mütter

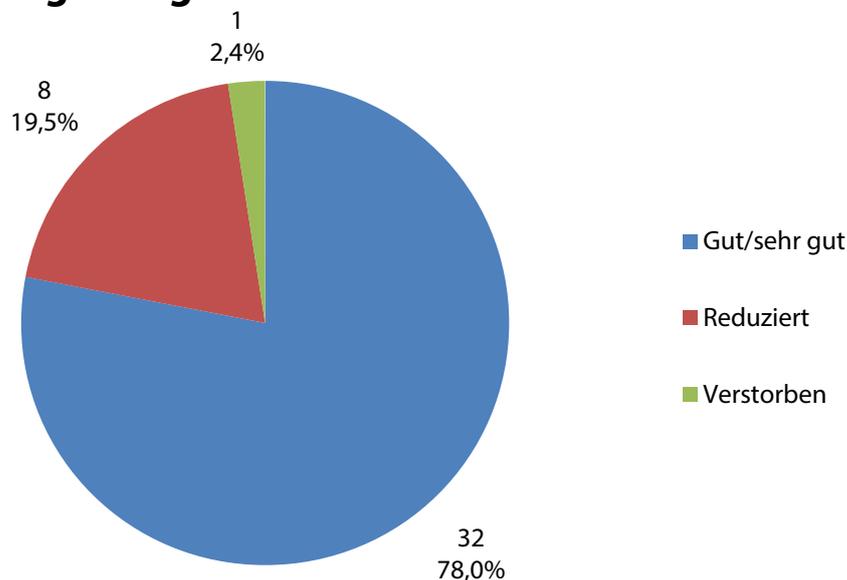
Ein Großteil der Mütter befand sich im Sommer 2010 nach eigenen Angaben in einem guten oder sehr guten Allgemeinzustand. Nur ein kleiner Teil gab einen reduzierten oder kritischen Gesundheitsstatus an.

Details sind Tabelle 4 und Abb. 7 zu entnehmen:

**Tabelle 4: Allgemeinzustand der Patientinnen im Sommer 2010.** Nach eigenen Angaben; N= 42.

Allgemeinzustand	Anzahl
Gut/sehr gut:	32
Reduziert:	8
Als Folge der LTX:	2
Unabhängig von der LTX:	6
Kritisch:	0
Verstorben:	1
Als Folge der LTX:	1
Keine Angaben:	1

### Heutiger Allgemeinzustand der Patientinnen

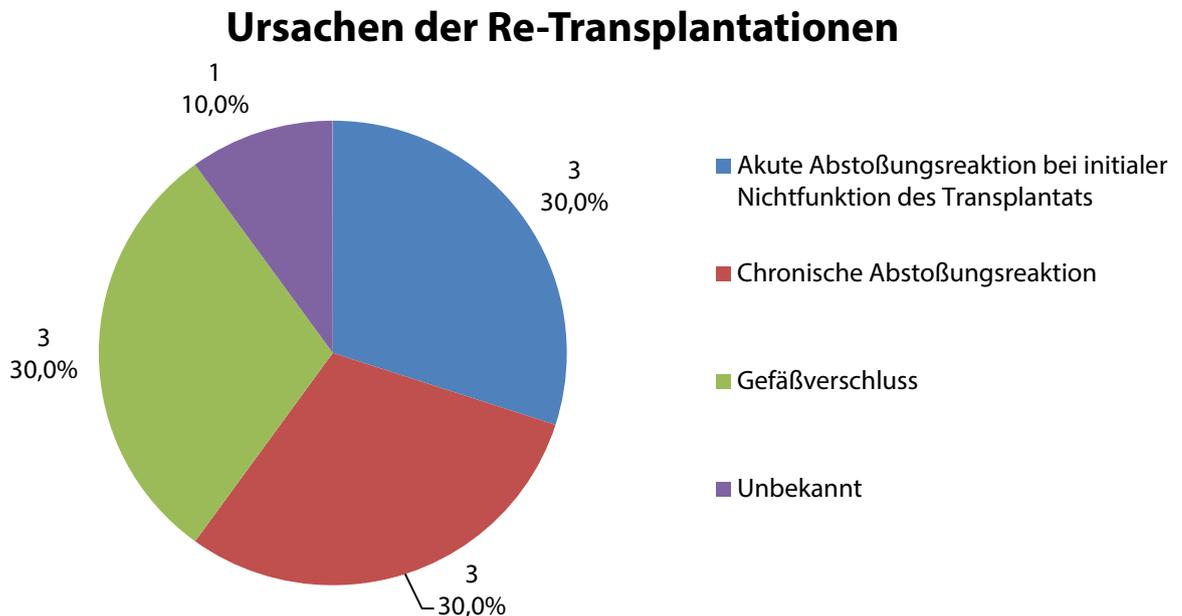
**Abb. 7: Allgemeinzustand der Patientinnen im Sommer 2010.** Nach eigenen Angaben; N=41.

Bis zum 30.09.2010 ist eine Patientin des Studienkollektivs verstorben. Sie litt unter Morbus Wilson und chronisch-rezidivierenden Abstoßungsreaktionen und verstarb im Jahr 2010 vor der 3. Re-Transplantation. Der Tod der Patientin stand in keinen Zusammenhang zu einer Schwangerschaft. Ihr gesunder Sohn war bereits im Jahre 1995 zur Welt gekommen.

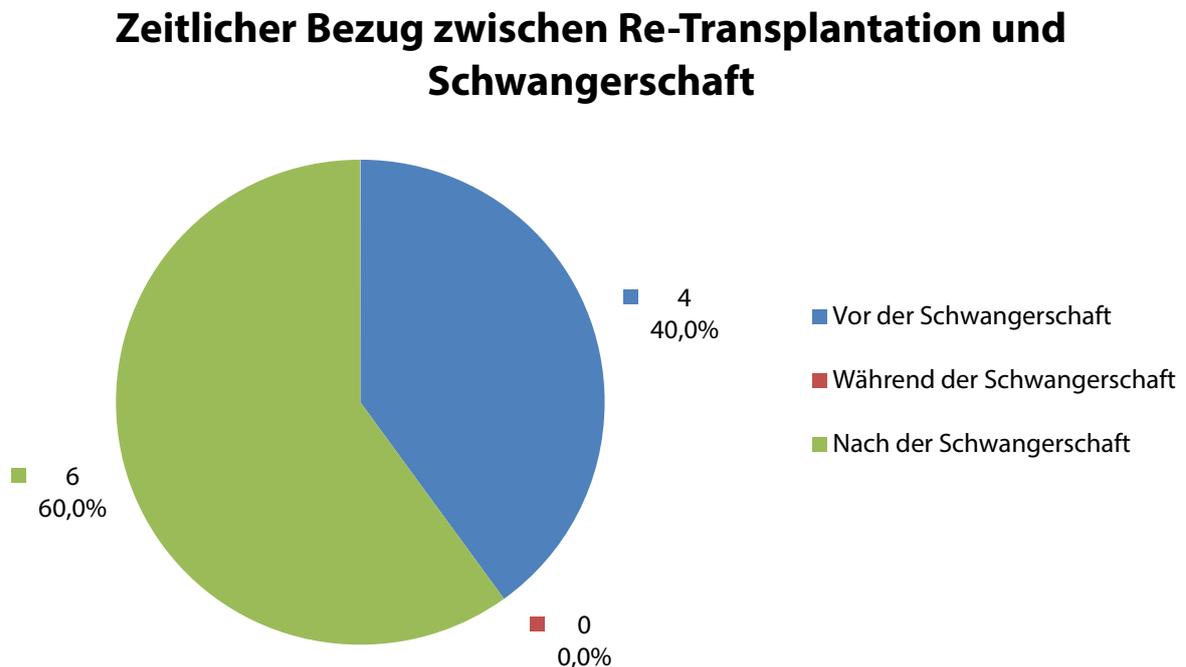
#### 3.2.4 Re-Transplantationen

Bei acht Patientinnen musste eine Re-Transplantation durchgeführt werden, zwei von ihnen erhielten zusätzlich eine 2. Re-TX.

Die Ursachen und die zeitliche Beziehung zu den Schwangerschaften können Abb. 8 und Abb. 9 entnommen werden:



**Abb. 8:** Ursachen der Re-Transplantationen. N=10.



**Abb. 9:** Zeitlicher Bezug zwischen Re-Transplantation und Schwangerschaft. N=10.

Während der Schwangerschaften sowie innerhalb von zwei Jahren nach der Graviddität erfolgte keine Re-Transplantation. Des Weiteren konnte in keinem Fall ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und nachfolgender Transplantation festgestellt werden.

### 3.2.5 Infektionskrankheiten nach LTX

Im Anschluss an die Lebertransplantation traten bei Patientinnen folgende Infektionskrankheiten auf (N=42):

- Zytomegalie-Virus: 3
- Hepatitis-C-Virus Re-Infekt: 2
- Ebstein-Barr-Virus: 1

### 3.2.6 Body-Mass-Index

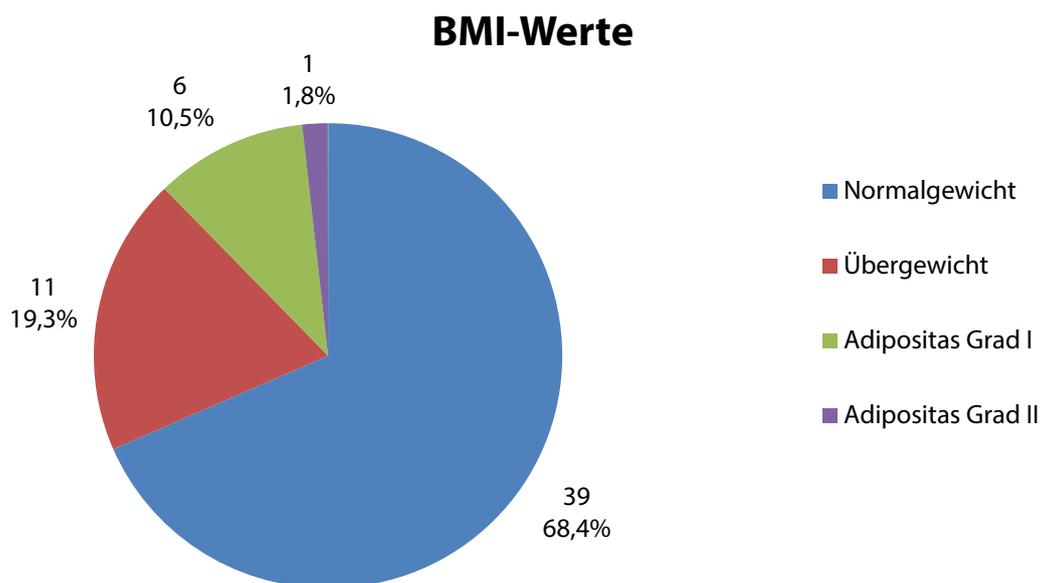
Laut WHO-Klassifikation gelten bei Erwachsenen folgende Richtgrößen (25):

- $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ : Untergewicht
- $18,5 - 24,99 \text{ kg/m}^2$ : Normalgewicht
- $25 - 29,99 \text{ kg/m}^2$ : Übergewicht
- $30 - 34,99 \text{ kg/m}^2$ : Adipositas Grad I
- $35 - 39,99 \text{ kg/m}^2$ : Adipositas Grad II
- $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ : Adipositas Grad III

Die folgenden Zahlen beziehen sich auf den Body-Mass-Index (BMI) zu Beginn der Schwangerschaft.

Der Mittelwert des Body-Mass-Index aller Patientinnen betrug  $23,8 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ , N=57. Bei fünf Schwangerschaften konnte aufgrund fehlender Daten kein BMI-Wert ermittelt werden.

Eine Übersicht bietet Abb. 10:



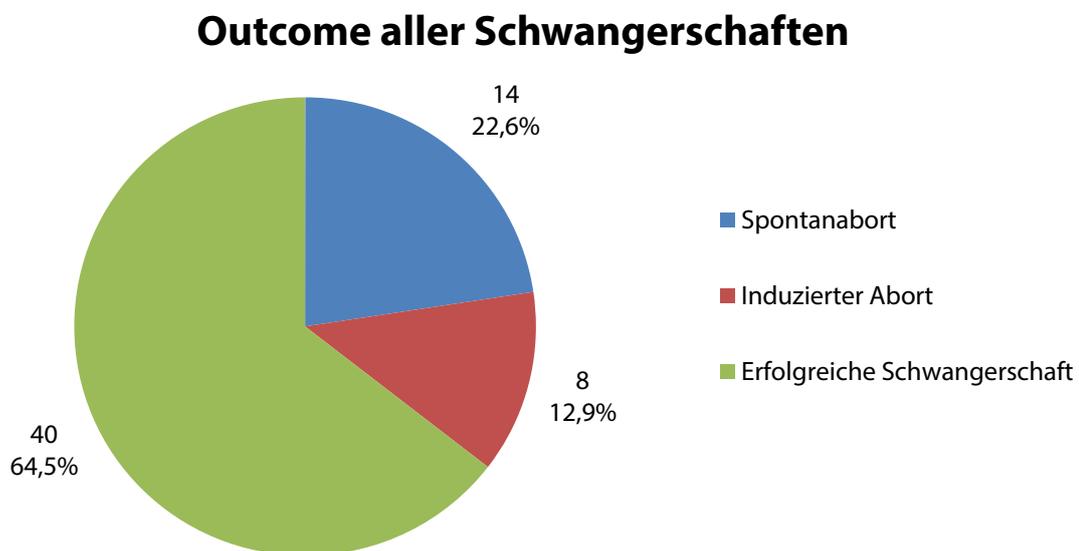
**Abb. 10:** BMI-Werte der Patientinnen zu Beginn der Schwangerschaften. N=57.

Das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des BMI der Mütter erfolgt in den Abschnitten 3.3.1.4.3 und 3.3.4.4.

### 3.3 Schwangerschaftsanamnese

#### 3.3.1 Outcome der Schwangerschaften

Das Outcome der Schwangerschaften wurde eingeteilt nach Spontanabort, induziertem Abort und erfolgreicher Schwangerschaft. Es zeigten sich bei insgesamt 62 Schwangerschaften folgende Ergebnisse (Abb. 11):



**Abb. 11:** Outcome aller Schwangerschaften. N=62.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse genauer betrachtet und gesondert ausgewertet.

##### 3.3.1.1 Induzierter Abort

Ein induzierter Abort erfolgte insgesamt bei acht Graviditäten (13 % der Gesamtschwangerschaften).

Zwei Mal (25 %) erfolgte dieser aus mütterlicher Indikation (ungewollte Schwangerschaft). In den verbleibenden 6 Fällen (75 %) wurde der induzierte Abort aufgrund einer medizinischen Indikation durchgeführt:

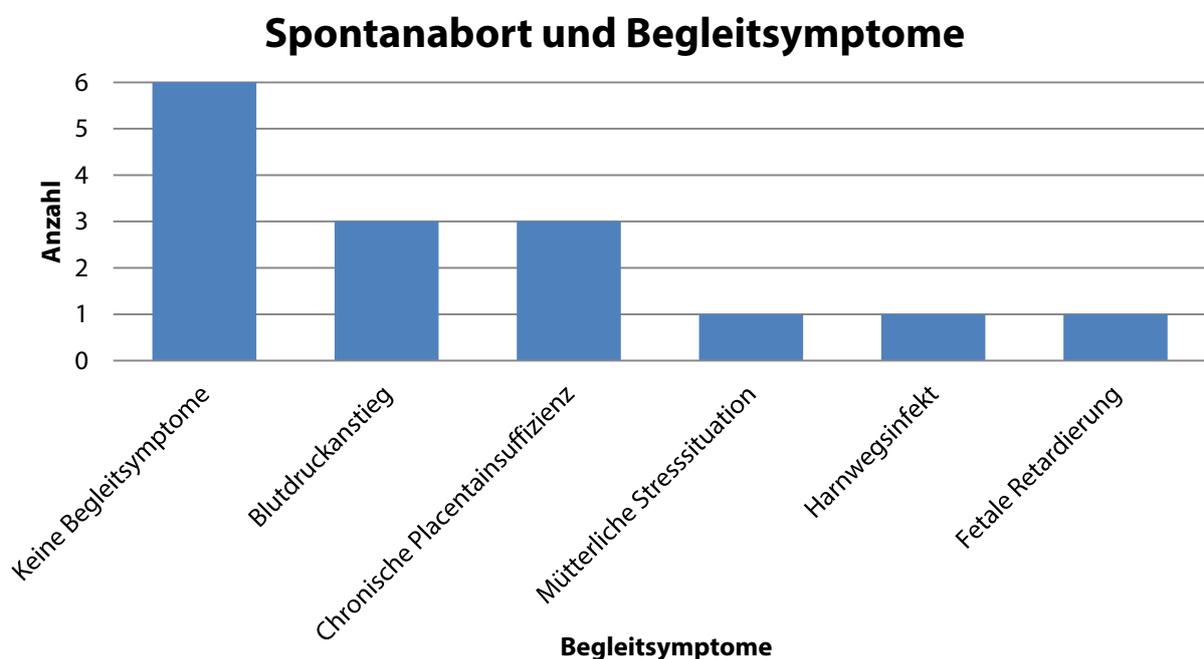
- Einnahme teratogener Medikamente (Marcumar): 2
- Fetale Fehlbildungen: 2
- Ovarialzyste: 1
- Keine Angaben: 1

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug bei induzierten Aborten  $8,7 \pm 2,4$  Wochen;  $N=6$ . Die induzierten Aborte fanden bis auf eine Ausnahme (16. SSW) im ersten Trimenon statt.

### 3.3.1.2 Spontanabort

Ein Spontanabort wurde bei 14 Schwangerschaften (23 % der Gesamtschwangerschaften) beobachtet. Eine eindeutige Ursache war oftmals nicht zu finden.

Bei sechs Patientinnen (43 %) ergaben sich aus der Anamnese und der Patientenakte keinerlei Anzeichen für begünstigte Begleitumstände. Bei den verbliebenen acht Patientinnen zeigten sich ein oder mehrere Begleitsymptome (Abb. 12):



**Abb. 12: Spontanabort und Begleitsymptome. Mehrfachnennungen möglich.  $N=14$ .**

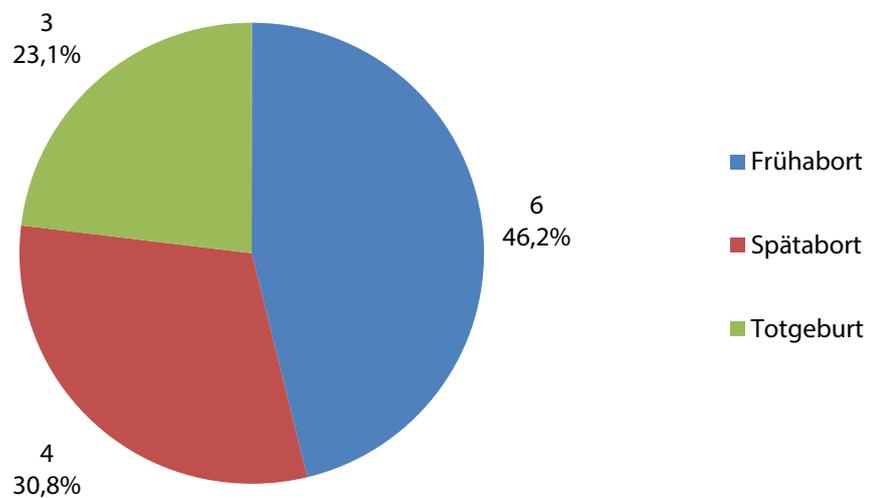
Die mittlere Schwangerschaftsdauer bei Spontanaborten betrug  $13,8 \pm 6,8$  Wochen;  $N=13$ .

Je nach Dauer der Schwangerschaft werden Spontanaborte aufgeteilt in Früh-, Spätaborte und Totgeburten (Tabelle 5 und Abb. 13):

**Tabelle 5: Einteilung der Schwangerschaftsdauer bei Spontanaborten.** Der prozentuale Anteil bezieht sich nicht auf die Werte ohne Angaben.  $N=14$ .

Bezeichnung	Definition	Anzahl	Prozentualer Anteil
<b>Frühabort</b>	< 12. SSW	6	46,2 %
<b>Spätabort</b>	12. SSW - 22. SSW	4	30,8 %
<b>Totgeburt</b>	> 22. SSW	3	23,1 %
<b>Keine Angaben</b>	—	1	—

## Schwangerschaftsdauer bei Spontanaborten



**Abb. 13:** Schwangerschaftsdauer bei Spontanaborten. N=13.

### 3.3.1.3 Erfolgreiche Schwangerschaft

Eine detaillierte Auswertung des Outcomes der erfolgreichen Schwangerschaften erfolgt im Kapitel 3.4: Geburtsanamnese.

### 3.3.1.4 Mögliche Risikofaktoren für das Outcome von Schwangerschaften

Als potentielle Risikofaktoren für die Beeinflussung des Outcomes von Schwangerschaften nach Lebertransplantation wurden zu Beginn der Datenerhebung mehrere Parameter ausgewählt:

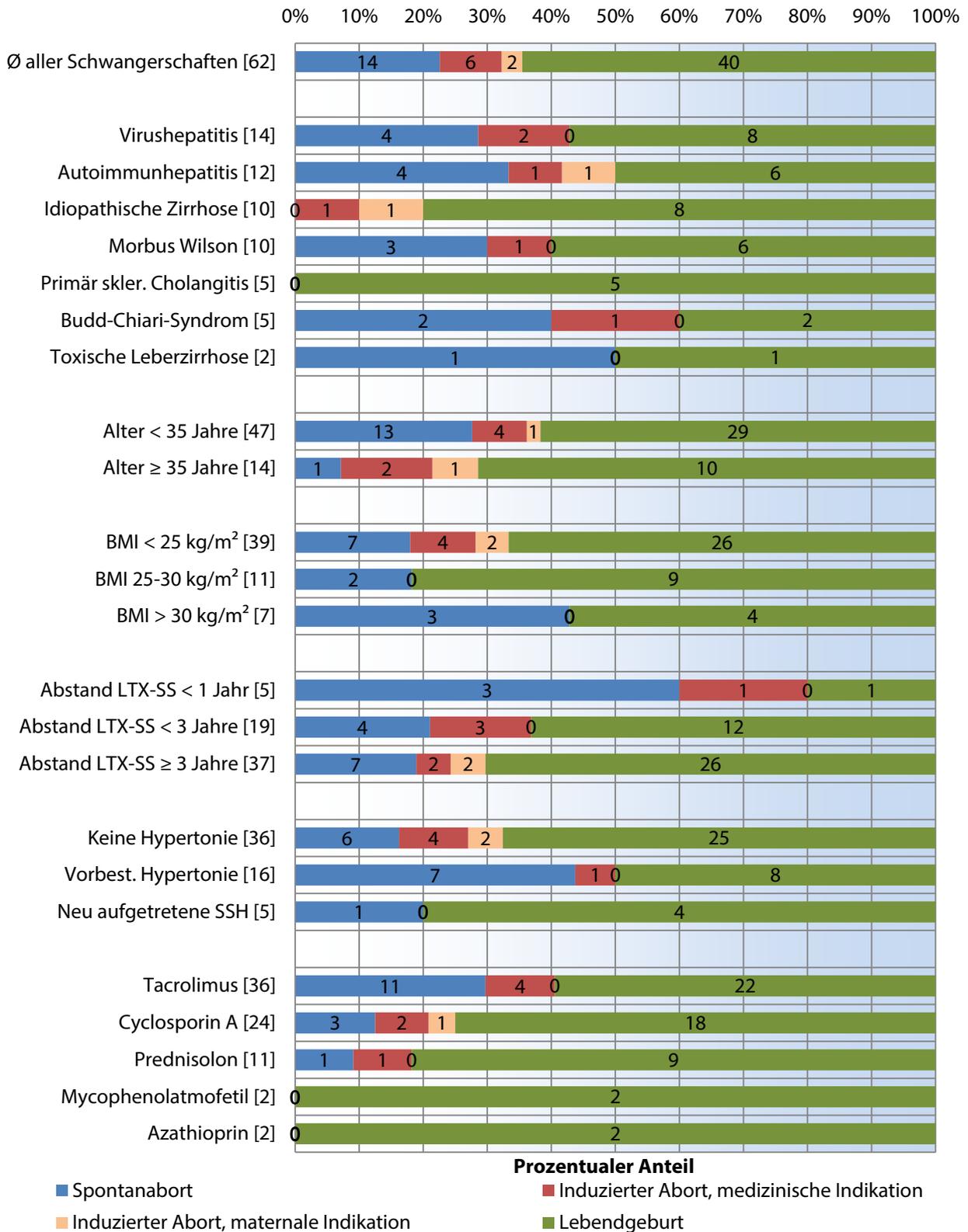
Die Grunderkrankung, die zur LTX führte, Alter und BMI der Patientin, der Abstand zwischen Schwangerschaft und LTX, arterielle Hypertonie sowie die Immunsuppression.

In Tabelle 6 und Abb. 14 ff. werden diese Parameter ausgewertet:

**Tabelle 6: Untersuchung von potentiellen Risikofaktoren auf eine Beeinflussung des Outcomes von Schwangerschaften nach Lebertransplantation.** Nur die häufigsten Grunderkrankungen wurden untersucht. Bei der Einnahme von Medikamentenkombinationen werden die Immunsuppressiva einzeln aufgeführt, Mehrfachnennungen sind also möglich.

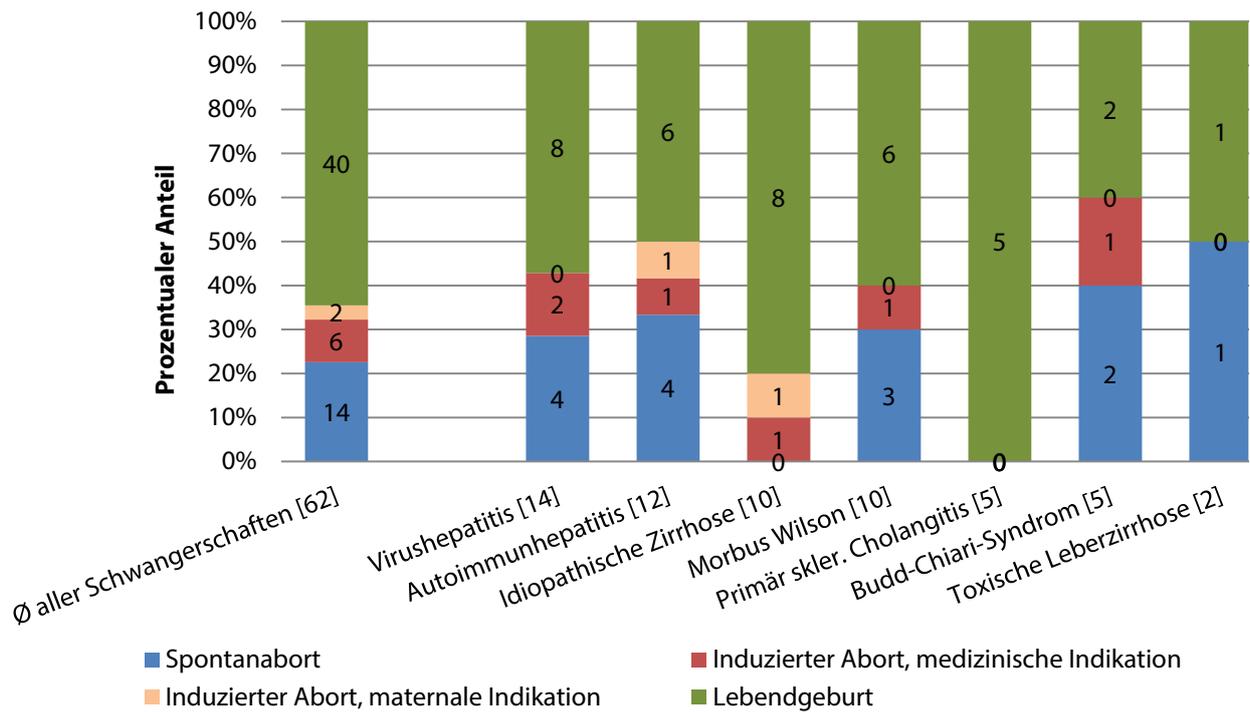
Grundleiden	N	Spontan-abort		Induzierter Abort				Lebend-geburt	
		An-zahl	%	Med. Ind.	%	Mat. Ind.	%	An-zahl	%
<b>Ø aller Schwangerschaften</b>	<b>62</b>	<b>14</b>	<b>22,6</b>	<b>6</b>	<b>9,7</b>	<b>2</b>	<b>3,2</b>	<b>40</b>	<b>64,5</b>
Virushepatitis	14	4	28,6	2	14,3	0	0,0	8	57,1
Autoimmunhepatitis	12	4	33,3	1	8,3	1	8,3	6	50,0
Idiopathische Zirrhose	10	0	0,0	1	10,0	1	10,0	8	80,0
Morbus Wilson	10	3	30,0	1	10,0	0	0,0	6	60,0
Primär skleros. Cholangitis	5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	100,0
Budd-Chiari-Syndrom	5	2	40,0	1	20,0	0	0,0	2	40,0
Tox. Leberzirrhose	2	1	50,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0
Alter < 35 Jahre	47	13	27,7	4	8,5	1	2,1	29	61,7
Alter ≥ 35 Jahre	14	1	7,1	2	14,3	1	7,1	10	71,4
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	39	7	17,9	4	10,3	2	5,1	26	66,7
BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	11	2	18,2	0	0,0	0	0,0	9	81,8
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	7	3	42,9	0	0,0	0	0,0	4	57,1
Abstand LTX-SS < 1 Jahr	5	3	60,0	1	20,0	0	0,0	1	20,0
Abstand LTX-SS 1-3 Jahre	19	4	21,1	3	15,8	0	0,0	12	63,2
Abstand LTX-SS ≥ 3 Jahre	37	7	18,9	2	5,4	2	5,4	26	70,3
Keine Hypertonie	36	6	16,7	3	8,3	2	5,6	25	69,4
Vorbestehende Hypertonie	16	7	43,8	1	6,3	0	0,0	8	50,0
Neu aufgetretene SSH	5	1	20,0	0	0,0	0	0,0	4	80,0
Tacrolimus	36	11	30,6	4	11,1	0	0,0	22	61,1
Cyclosporin A	24	3	12,5	2	8,3	1	4,2	18	75,0
Prednisolon	11	1	9,1	1	9,1	0	0,0	9	81,8
Azathioprin	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0
Mycophenolatmofetil	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0

## Übersicht: Risikofaktoren für das Outcome von Schwangerschaften nach LTX:



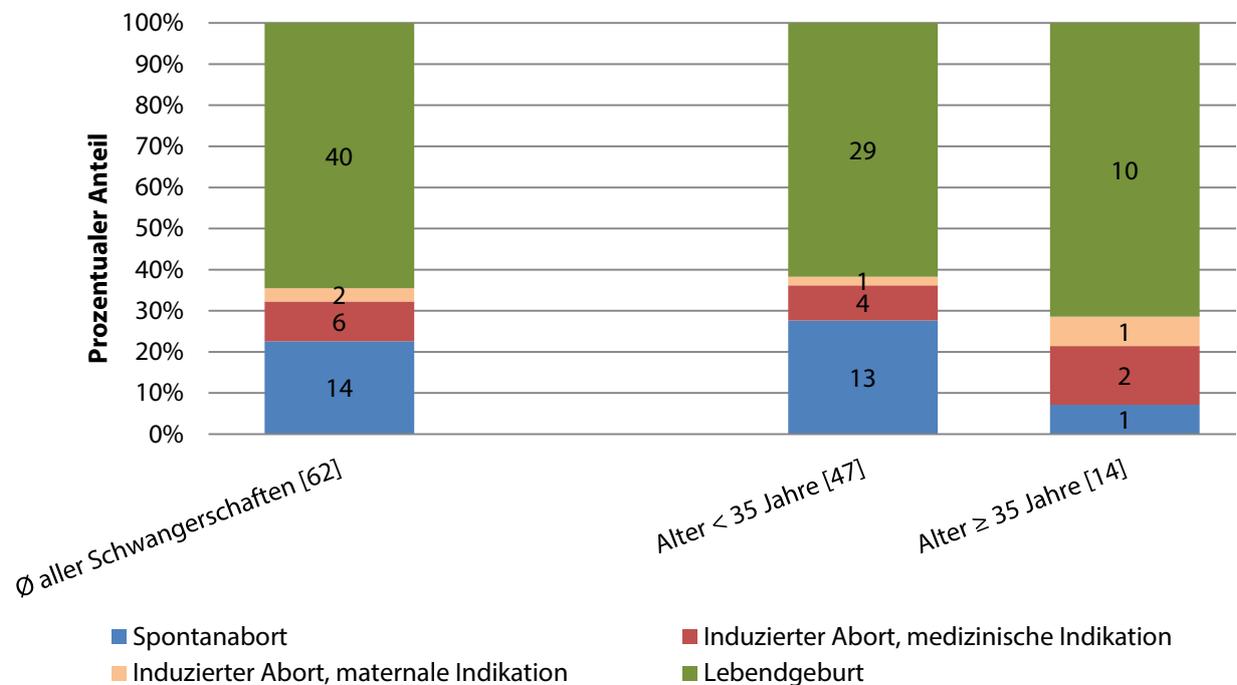
**Abb. 14: Übersicht: Risikofaktoren für das Outcome von Schwangerschaften nach Lebertransplantation.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.3.1.4.1 Outcome in Abhängigkeit der Grunderkrankung



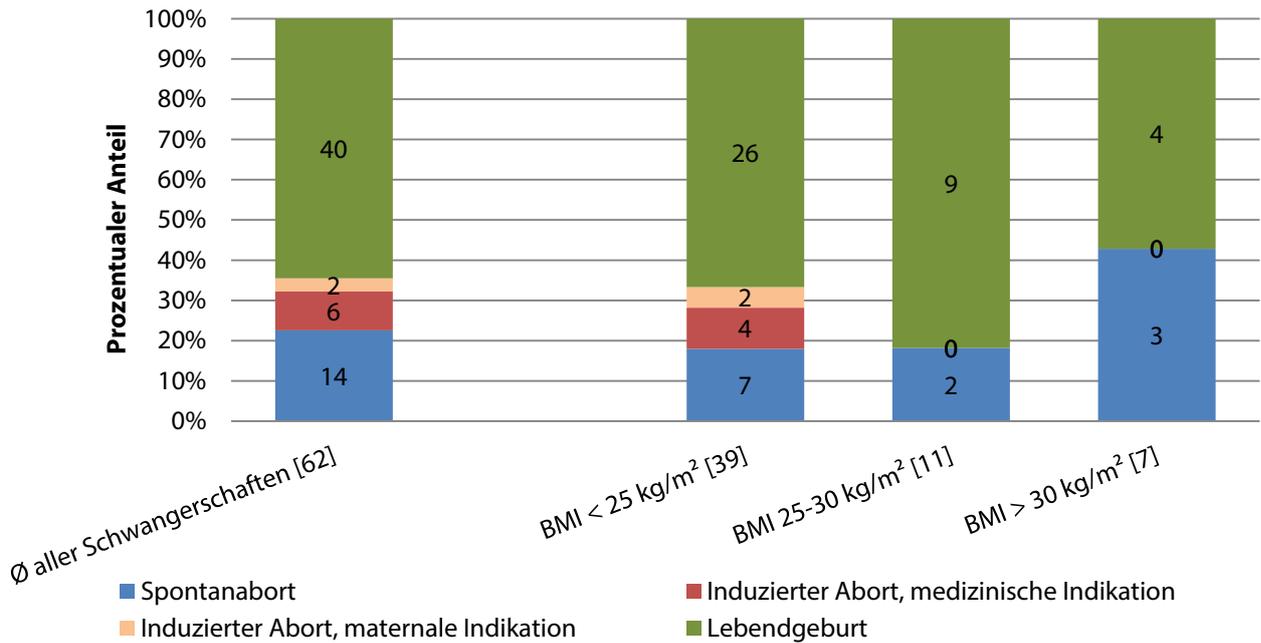
**Abb. 15: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit der Grunderkrankung, die zur LTX führte.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.3.1.4.2 Outcome in Abhängigkeit des Alters der Mutter



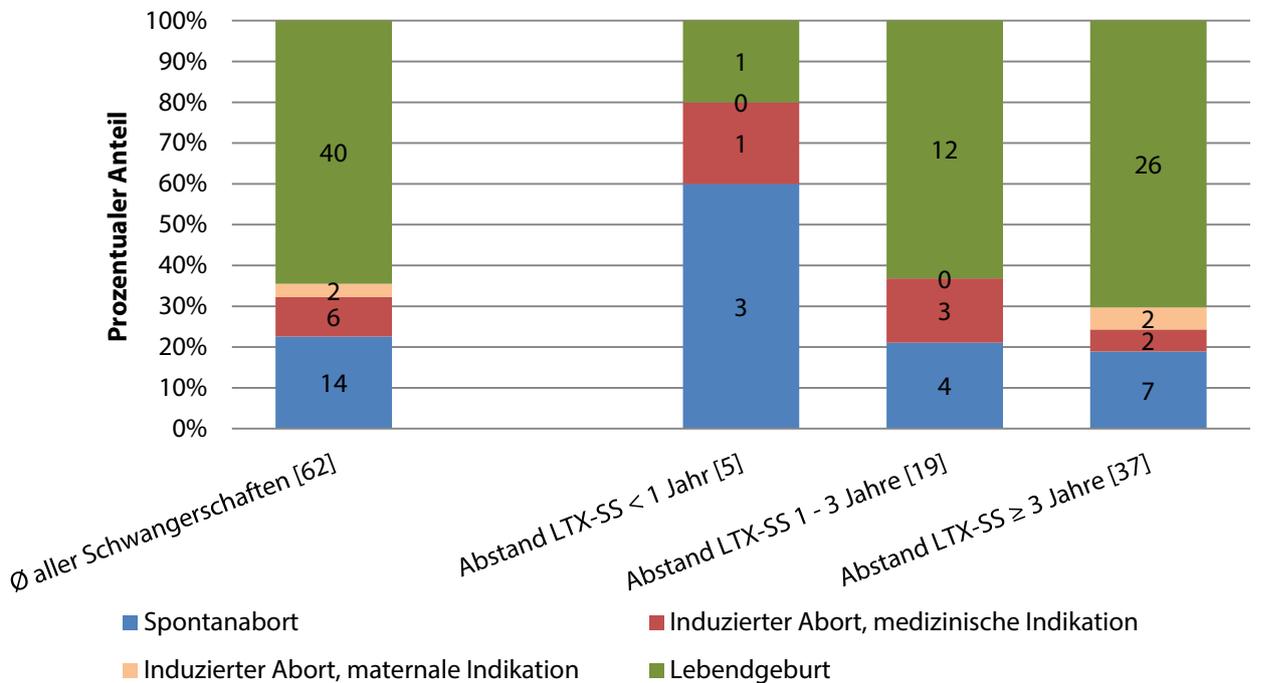
**Abb. 16: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des Alters der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.3.1.4.3 Outcome in Abhängigkeit des BMI der Mutter

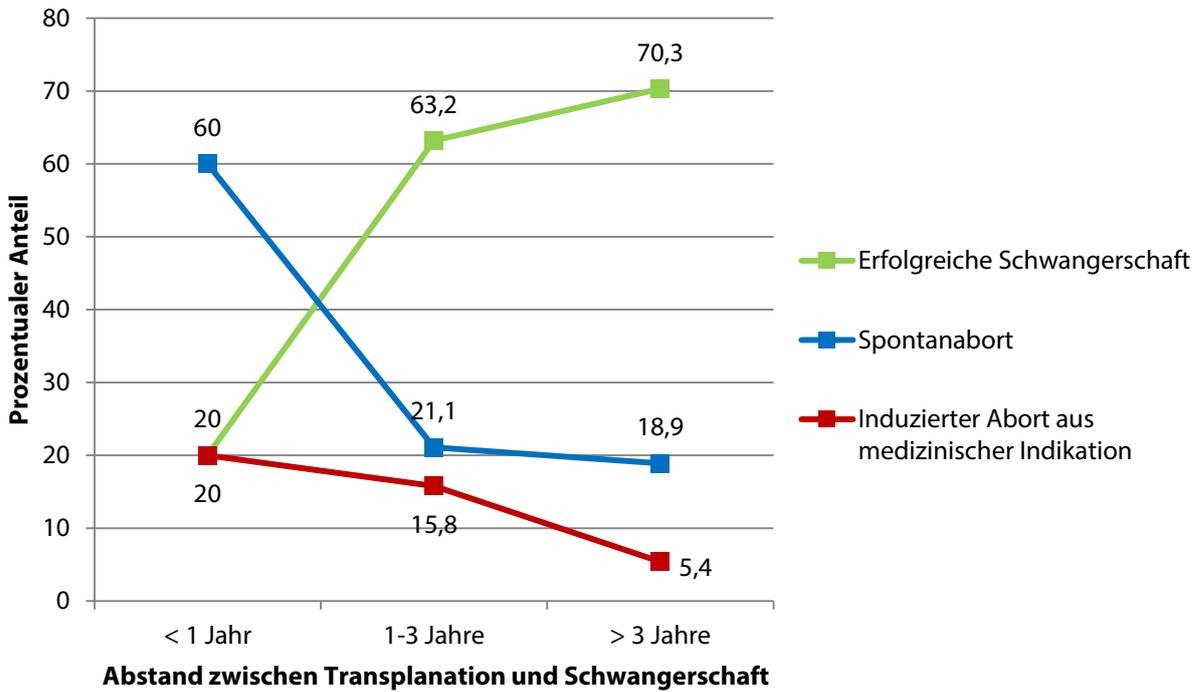


**Abb. 17: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des Body Mass Index der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.3.1.4.4 Outcome in Abhängigkeit des Abstandes LTX-SS

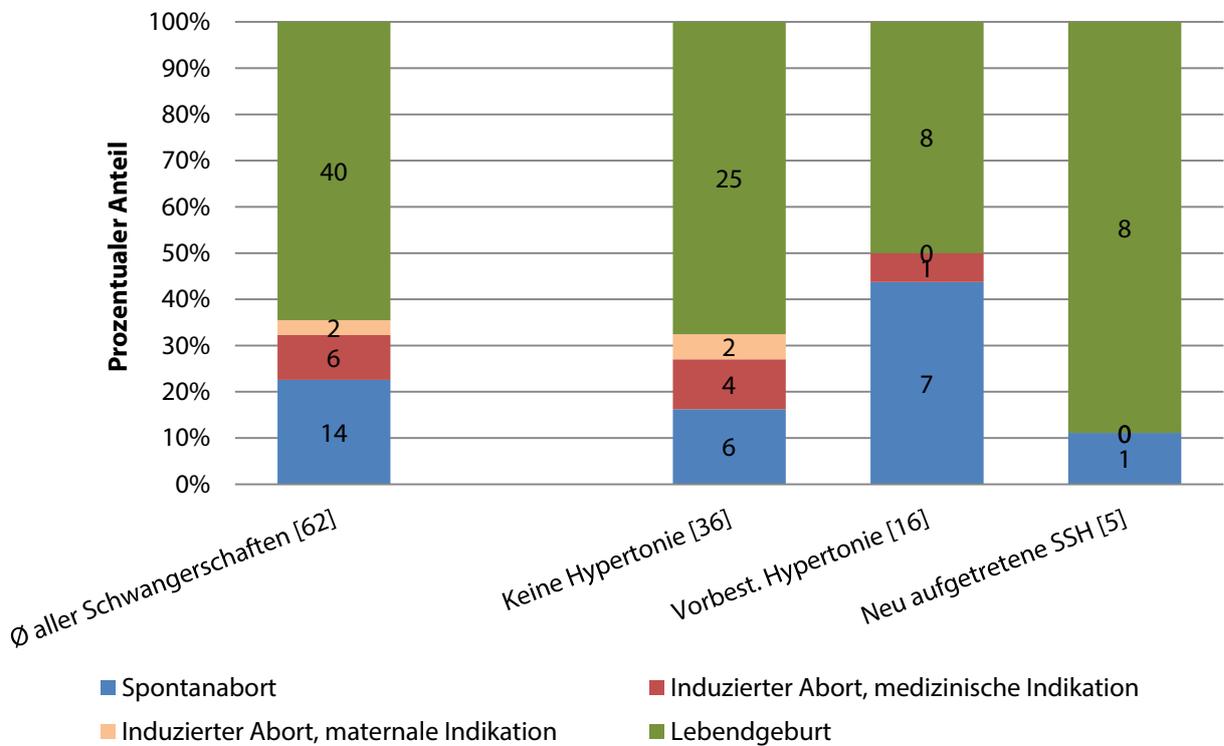


**Abb. 18: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des Abstandes zwischen Lebertransplantation und Schwangerschaft.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.



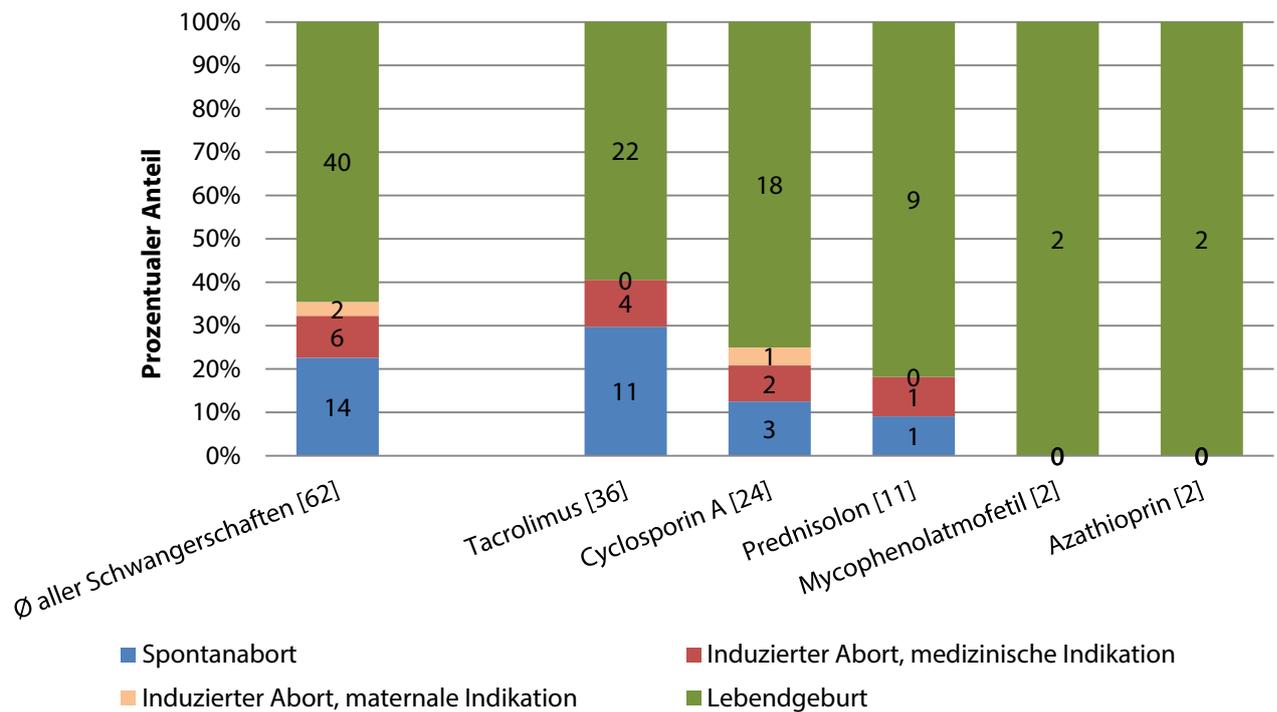
**Abb. 19: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des Abstandes zwischen Lebertransplantation und Schwangerschaft.**

**3.3.1.4.5 Outcome in Abhängigkeit einer Hypertonie**



**Abb. 20: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit einer Hypertonie.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

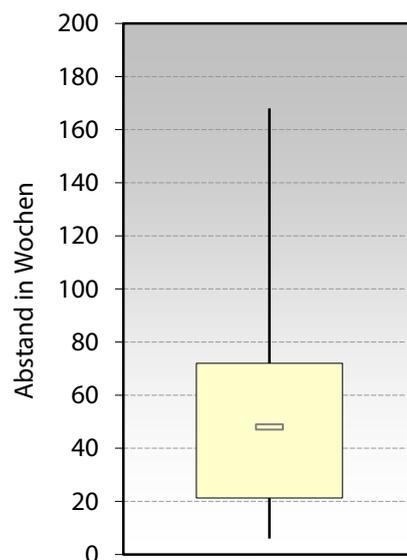
### 3.3.1.4.6 Outcome in Abhängigkeit der Immunsuppression



**Abb. 21: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit der Immunsuppression während der Gravidität.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.3.2 Durchschnittlicher Abstand zwischen LTX und Konzeption

Der durchschnittliche Abstand zwischen Lebertransplantation und nachfolgender Schwangerschaft betrug  $53,6 \pm 31,7$  Monate ( $N=62$ ). Dies entspricht einem Intervall von in etwa 4 Jahren und 6 Monaten. Die genaue Verteilung kann Abb. 22 entnommen werden:



**Abb. 22: Box-Whisker-Plot-Darstellung der Abstände zwischen Lebertransplantationen und Schwangerschaften.**  $N=62$ .

In sechs Fällen (9,7 %) betrug der Abstand zwischen LTX und Schwangerschaft weniger als 12 Monate.

Das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit des Abstandes LTX-SS erfolgt in den Abschnitten 3.3.1.4.4 und 3.3.4.4.

### 3.3.3 Diabetes mellitus

Bei einer Patientin lag bereits vor der Gravidität ein Diabetes mellitus Typ II vor. Es bestand während der Schwangerschaft ein deutlich erhöhter Insulinbedarf, der sich im Anschluss wieder normalisierte.

In drei weiteren Fällen traten während der Schwangerschaft erhöhte Blutzuckerwerte auf. Bei einer Patientin wurde dieser in der medizinischen Dokumentation als Gestationsdiabetes definiert und eine Insulintherapie begonnen. In den beiden anderen Fällen war eine medikamentöse Therapie nicht notwendig (siehe Abb. 23).

Bei zehn Schwangerschaften waren keine Daten vorhanden.

Ein kongenitaler Diabetes mellitus Typ I lag bei keiner Patientin vor.

#### Verteilung von Diabetes mellitus Typ II

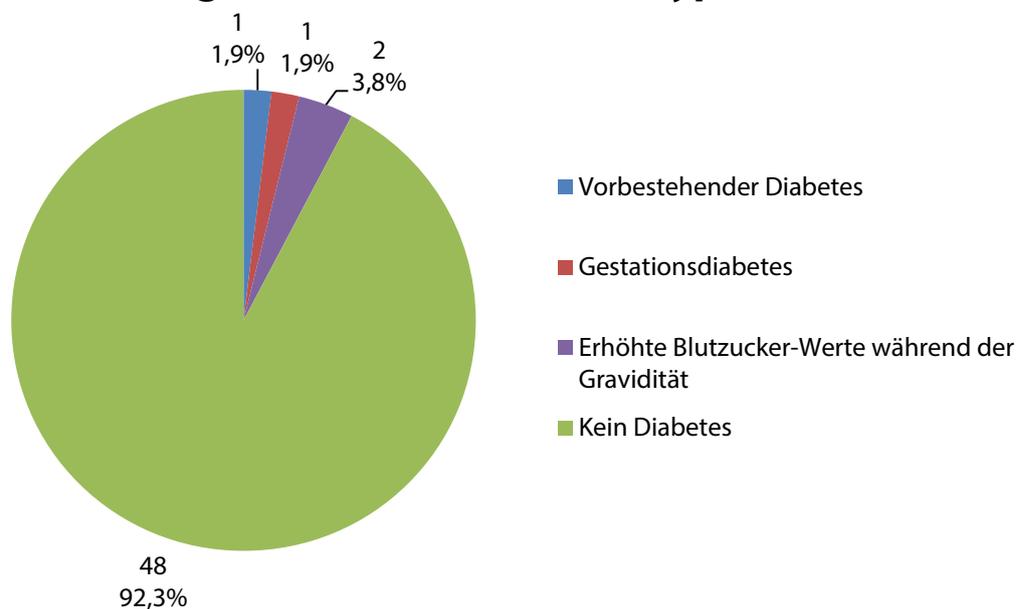
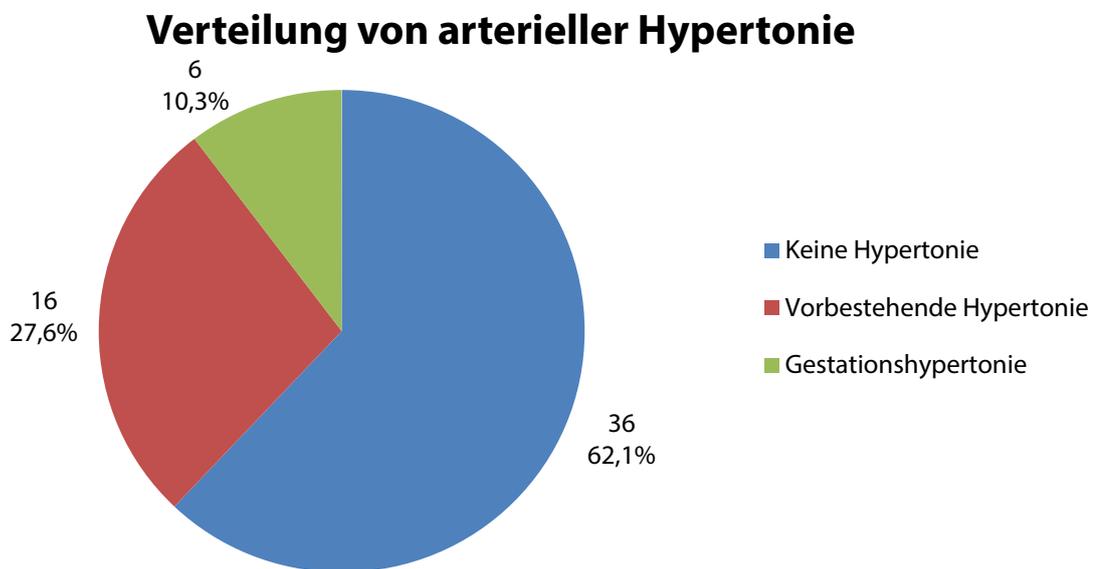


Abb. 23: Auftreten von Diabetes mellitus Typ II innerhalb des Patientenkollektivs. N=52.

### 3.3.4 Arterielle Hypertonie

#### 3.3.4.1 Verteilung

Ein Großteil der Graviditäten war nicht mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert (62,1 %). In 27,6 % aller Schwangerschaften bestand zuvor bereits eine arterielle Hypertonie, in 10,3 % der Fälle trat eine Gestationshypertonie auf. Eine Präeklampsie bestand bei drei Schwangerschaften (5,3 %). Bei vier Schwangerschaften lagen keine Daten bezüglich des Blutdruckverhaltens vor. Ein nach der Gravidität anhaltender Bluthochdruck nach vorangegangener Schwangerschaftshypertonie wurde per definitionem als vorbestehende Hypertonie gewertet. Die Verteilung der arteriellen Hypertonie unter der Studienpopulation ist in Abb. 24 dargestellt.



**Abb. 24:** Verteilung von arterieller Hypertonie innerhalb des Patientenkollektivs. N=58.

Eine Übersicht von Inzidenz und Komplikationen der arteriellen Hypertonie bietet Tabelle 7:

**Tabelle 7: Inzidenz und Komplikationen einer arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft.** Es sind nur Aborte vermerkt, die im Zusammenhang mit der Hypertonie stehen.

	Keine Hypertonie		Vorbestehende Hypertonie		Schwangerschaftshypertonie	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anzahl	36		16		5	
Medikamentöse Behandlung	0	0 %	12	75 %	1	20 %
Blutdruckkrisen	0	0 %	4	25 %	2	40 %
Präeklampsie	0	0 %	1	6 %	2	40 %
HELLP	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Abort	0	0 %	3	19 %	0	0 %

Die Auswertung des Outcomes der Schwangerschaften in Abhängigkeit einer arteriellen Hypertonie erfolgt im Abschnitt 3.3.1.4.5.

#### **3.3.4.2 Vorbestehende Hypertonie**

In 12 von 16 Fällen (75 %) erfolgte eine medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft. Dennoch kam es vier Mal (25 %) zu zum Teil erheblichen Blutdruckkrisen im Rahmen der Gravidität. Präeklampsische Symptome wurden einmal (6 %) beobachtet, ein HELLP-Syndrom trat nicht auf.

Bei drei Schwangerschaften war der Abort eines Kindes mit Blutdruckkrisen in Verbindung zu bringen. In vier weiteren Fällen ereignete sich im Rahmen einer Gravidität bei bestehender Hypertonie ein Spontanabort, welcher vermutlich nicht im Zusammenhang mit dem erhöhten Blutdruck stand.

#### **3.3.4.3 Neu aufgetretene Gestationshypertonie**

Im Rahmen einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie erhielt eine von sechs Patientinnen (20 %) eine medikamentöse antihypertensive Behandlung. Es traten bei zwei Patientinnen (40 %) Blutdruckkrisen sowie in einem Fall eine Präeklampsie auf. Ein HELLP-Syndrom wurde nicht beobachtet.

#### **3.3.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von arterieller Hypertonie**

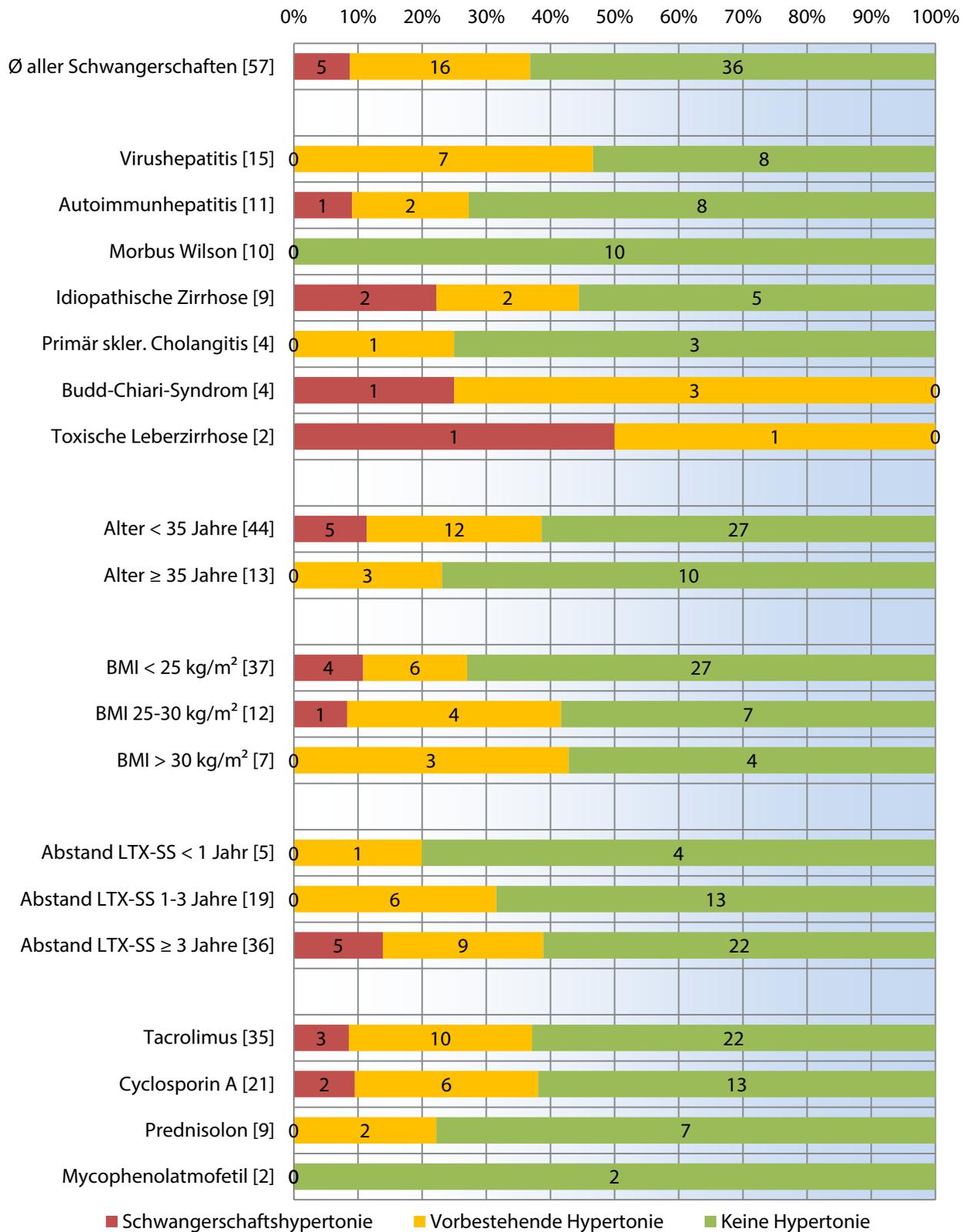
Als potentielle Risikofaktoren für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie während der Gravidität wurden die Grunderkrankung, das Alter und der BMI der Patientinnen, der Abstand Transplantation – Gravidität sowie die Immunsuppression während der Schwangerschaft untersucht.

Die Ergebnisse können Tabelle 8 und Abb. 25 entnommen werden.

**Tabelle 8: Untersuchung von potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie.** Nur die häufigsten Grunderkrankungen wurden untersucht. Bei der Einnahme von Medikamenten-Kombinationen werden die einzelnen Medikamente einzeln aufgeführt, Mehrfachnennungen sind also möglich. Alle Angaben sind bezogen auf Schwangerschaften und nicht auf einzelne Patientinnen. Die prozentualen Werte beziehen sich nicht auf die Unbekannten.

Grundleiden	N	Neu aufgetretene Schwangerschaftshypertonie				Bestehende Hypertonie		Unbekannt
		Ja	%	Nein	%	Ja	%	
<b>Ø aller Schwangerschaften</b>	<b>62</b>	<b>5</b>	<b>8,8</b>	<b>36</b>	<b>63,2</b>	<b>16</b>	<b>28,1</b>	<b>5</b>
Virushepatitis	16	0	0,0	8	53,3	7	46,7	1
Autoimmunhepatitis	12	1	9,1	8	72,7	2	18,2	1
Morbus Wilson	10	0	0,0	10	100,0	0	0,0	0
Idiopathische Zirrhose	9	2	22,2	5	55,6	2	22,2	0
Primär sklerosierende Cholangitis	5	0	0,0	3	75,0	1	25,0	1
Budd-Chiari-Syndrom	5	1	25,0	0	0,0	3	75,0	1
Toxische Leberzirrhose	2	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0
Alter < 35 Jahre	47	5	11,4	27	61,4	12	27,3	3
Alter ≥ 35 Jahre	14	0	0,0	10	76,9	3	23,1	1
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	39	4	10,8	27	73,0	6	16,2	2
BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	12	1	8,3	7	58,3	4	33,3	0
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	7	0	0,0	4	57,1	3	42,9	0
Abstand LTX-SS < 1 J.	5	0	0,0	4	80,0	1	20,0	0
Abstand LTX-SS 1-3 J.	20	0	0,0	13	68,4	6	31,6	1
Abstand LTX-SS ≥ 3 J.	37	5	13,9	22	61,1	9	25,0	1
Tacrolimus	37	3	8,6	22	62,9	10	28,6	2
Cyclosporin A	24	2	9,5	13	61,9	6	28,6	3
Prednisolon	10	0	0,0	7	77,8	2	22,2	1
Mycophenolatmofetil	2	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0
Azathioprin	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0

### Übersicht: Risikofaktoren für das Auftreten von arterieller Hypertonie:



**Abb. 25: Übersicht: Risikofaktoren für das Auftreten von arterieller Hypertonie.** Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

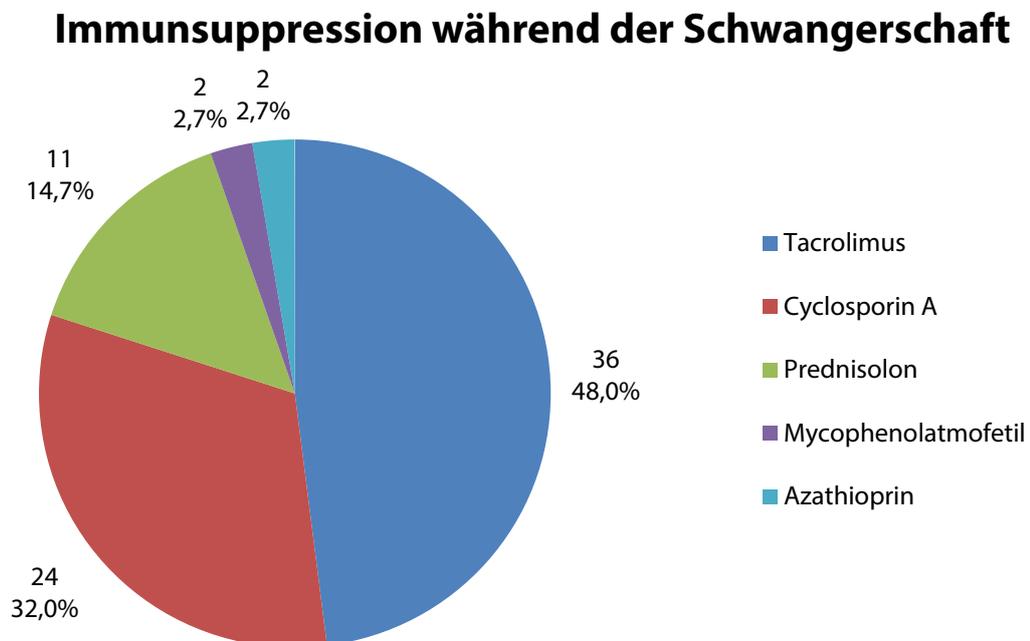
### 3.3.5 Immunsuppression

Bei dem Großteil der Patientinnen wurde die immunsuppressive Medikation während der Schwangerschaft unverändert beibehalten und gegebenenfalls die Dosis angepasst. Die Immunsuppression setzte sich folgendermaßen zusammen:

**Tabelle 9: Immunsuppression während der Schwangerschaft.** N=62.

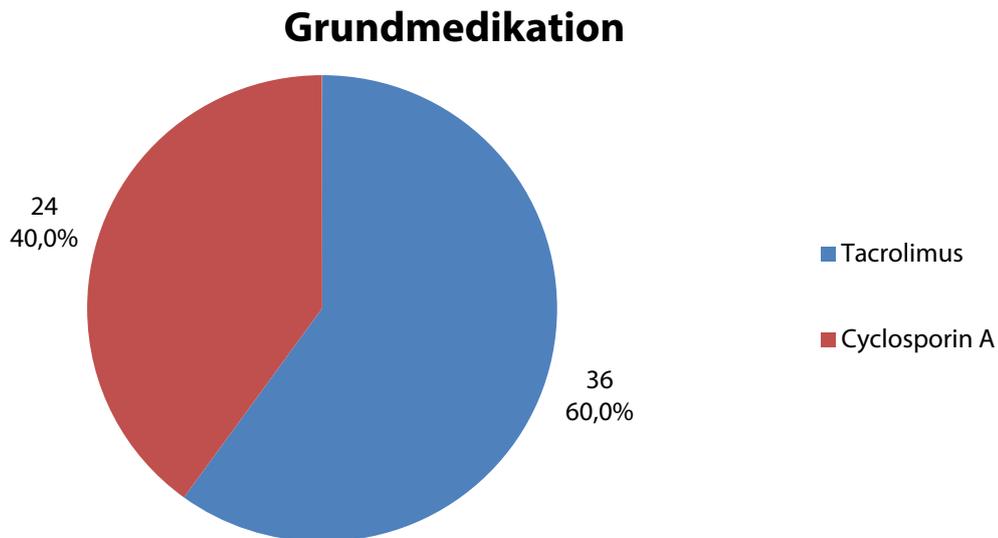
Immunsuppression	Anzahl
Tacrolimus:	28
Cyclosporin A:	19
Tacrolimus, Prednisolon:	5
Cyclosporin A, Prednisolon:	4
Cyclosporin A, Azathioprin:	1
Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Prednisolon:	1
Tacrolimus, Mycophenolatmofetil:	1
Tacrolimus, Azathioprin, Prednisolon:	1
Unbekannt:	2

Um mögliche schwangerschaftsassozierte Nebenwirkungen einzelner Immunsuppressiva untersuchen zu können, wird im Folgenden jeder Wirkstoff einzeln betrachtet (Abb. 26):



**Abb. 26: Immunsuppression während der Schwangerschaft.** Aufteilung nach einzelnen Wirkstoffen. Mehrfachnennungen sind möglich.

Die Basis der Immunsuppression (Grundmedikation) ist nachfolgender Abb. 27 zu entnehmen:



**Abb. 27: Grundmedikation.** N=60.

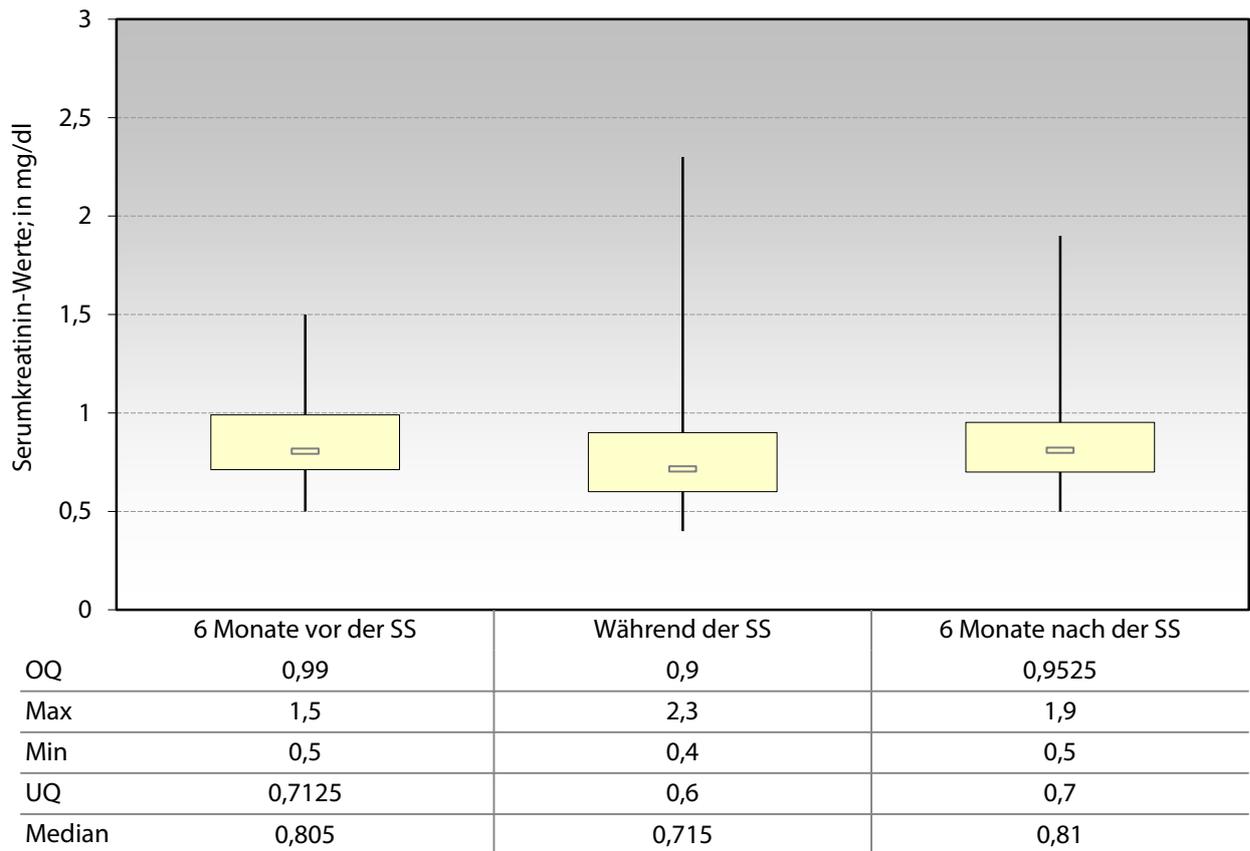
Das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit der Immunsuppression erfolgt in den jeweiligen Abschnitten. Siehe dazu 3.3.1.4.6 und 3.3.4.4.

### 3.3.6 Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaften ereignete sich eine Rejektion. Dies stellt einen Anteil von 1,6 % an den Gesamtschwangerschaften dar. Es handelte es sich um eine leichte, unkritische Erhöhung der Transaminasen. Die Schwangerschaft endete kurz darauf in einem Abort, wobei kein direkter Zusammenhang zwischen der Rejektion und dem Abort festgestellt werden konnte. Die Blutwerte normalisierten sich nach der Gravidität, eine erneute Transplantation war nicht notwendig.

### 3.3.7 Nierenfunktion

Zur Evaluation der Nierenfunktion wurden in dieser Studie die Serumkreatinin-Werte herangezogen. Diese wurden jeweils zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhoben: 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft. Die Verteilung der Nierenwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten kann nachfolgender Abb. 28 in Box-Whisker-Plot-Darstellung entnommen werden:



**Abb. 28: Box-Whisker-Plot-Darstellung der Kreatinin-Werte der Patientinnen 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft.**  $N_{\text{VOR}} = 34$ ,  $N_{\text{WÄHREND}} = 38$ ,  $N_{\text{NACH}} = 42$ .  
Legende: OQ: Oberes Quartil (75. Perzentile); Max.: Maximum; Min.: Minimum; UQ: Unteres Quartil (25. Perzentile).

Der Median betrug 0,81 mg/dl vor der Schwangerschaft, 0,72 mg/dl währenddessen und ebenfalls 0,81 mg/dl nach der Gravidität.

Eine Patientin litt bereits vor der Schwangerschaft an einer Nierenfunktionsstörung infolge einer langjährigen Einnahme von Immunsuppressiva. Die Nierenfunktion blieb während der Schwangerschaft stabil.

Bei zwei Patientinnen wurde ein diskreter Anstieg der Kreatinin-Werte auf über 2 mg/dl während der Schwangerschaft verzeichnet (5,3 %;  $N=38$ ). Diese waren anschließend rasch rückläufig und führten zu keiner nachhaltigen Störung der Nierenfunktion.

Eine weitere Patientin entwickelte einige Jahre nach Geburt ihres gesunden Kindes eine chronische Niereninsuffizienz, die jedoch in keinem Zusammenhang mit der Schwangerschaft zu sehen ist.

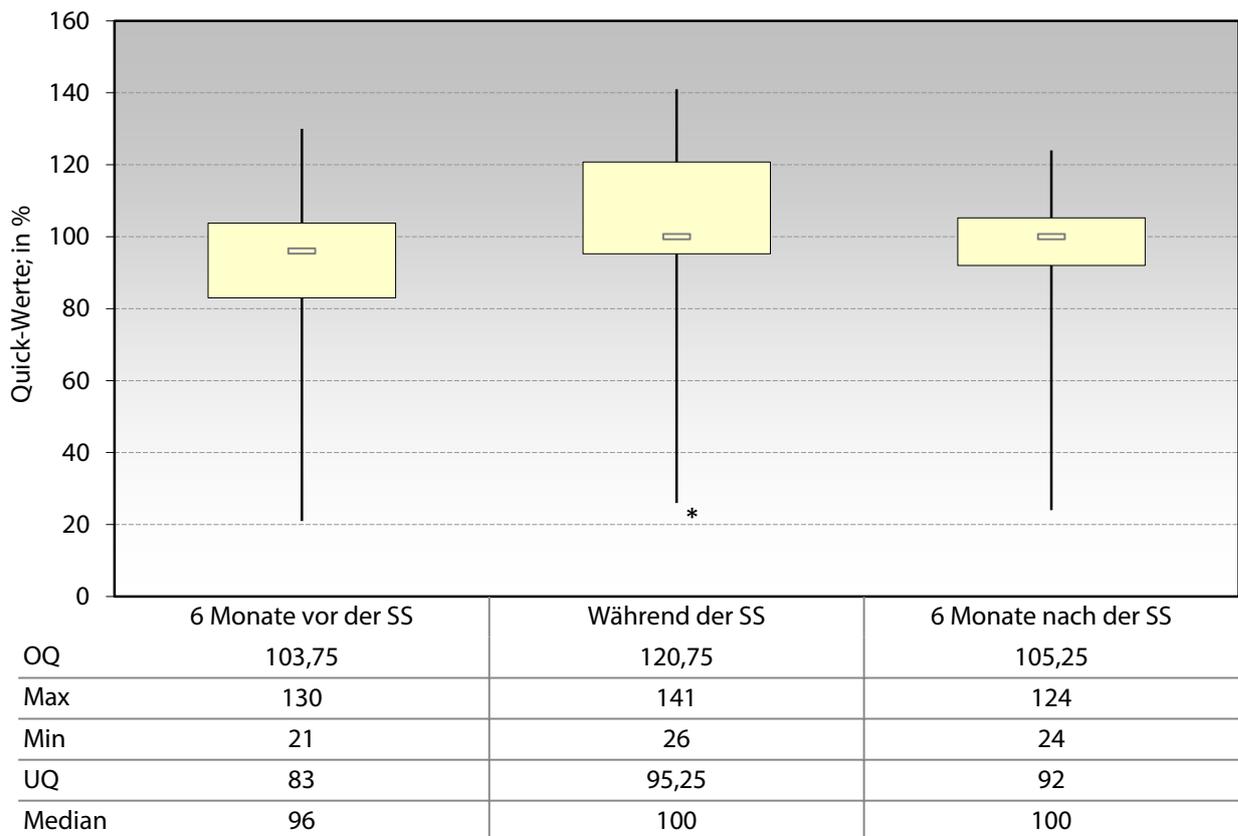
### 3.3.8 Leberfunktion

Abstoßungsreaktionen der transplantierten Leber sowie die Rate von Re-Transplantationen wurden in vorangehenden Abschnitten (3.2.4, 3.3.6) bereits ausführlich dargestellt.

In diesem Kapitel werden die Messwerte ausgewählter Leberfunktionsparameter jeweils 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft betrachtet.

#### 3.3.8.1 Quick-Werte

Die Messergebnisse der Quick-Werte sind in Abb. 29 dargestellt:

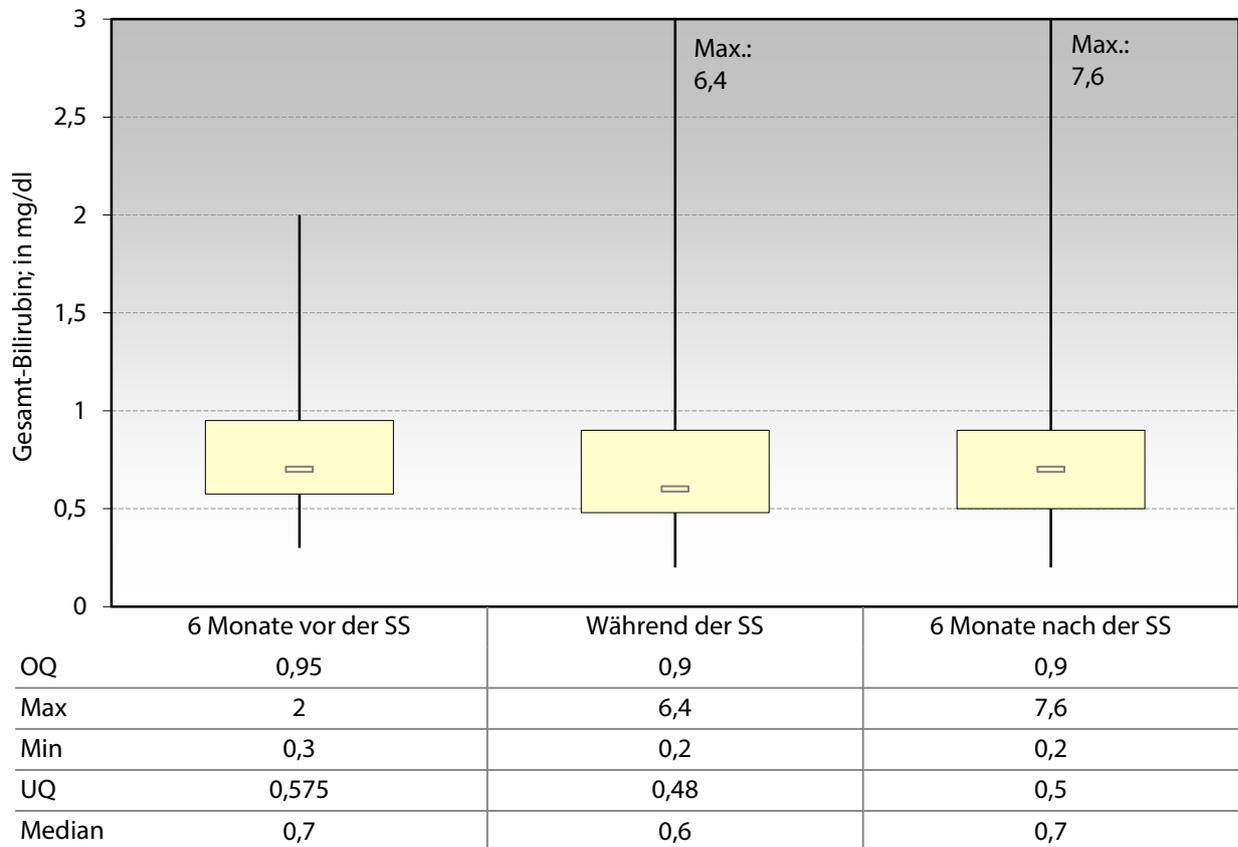


**Abb. 29: Box-Whisker-Plot-Darstellung der Quick-Werte der Patientinnen 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft.**  $N_{\text{VOR}}= 34$ ,  $N_{\text{WÄHREND}}= 34$ ,  $N_{\text{NACH}}= 40$ . \*: Einnahme von Cumarinderivaten während der Schwangerschaft. Legende: OQ: Oberes Quartil (75. Perzentile); Max.: Maximum; Min.: Minimum; UQ: Unteres Quartil (25. Perzentile).

Vier Patientinnen haben zumindest während eines Abschnitts der Schwangerschaft Cumarinderivate eingenommen. Dies geschah in allen Fällen im Zuge einer ungeplanten Gravidität. Infolge dessen wurde eine Schwangerschaft aus medizinischer Indikation abgebrochen; zwei endeten in einem Spontanabort. Eine Patientin gebar nach Einnahme von Cumarinderivaten ein gesundes Kind.

### 3.3.8.2 Bilirubin-Werte

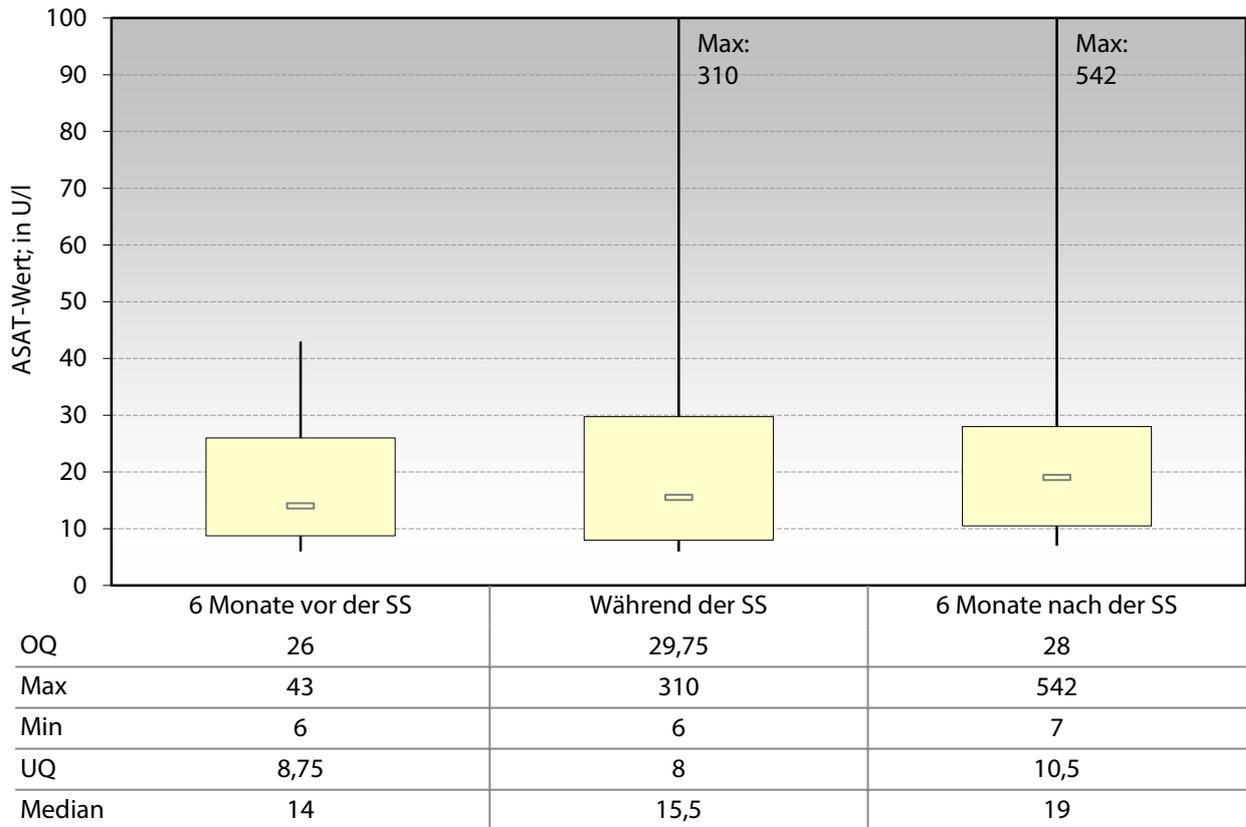
In Abb. 30 sind die Verläufe der Gesamt-Bilirubin-Werte vor, während und nach der Schwangerschaft aufgezeichnet:



**Abb. 30: Box-Whisker-Plot-Darstellung der Bilirubin-Werte der Patientinnen 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft.**  $N_{\text{VOR}} = 35$ ,  $N_{\text{WÄHREND}} = 37$ ,  $N_{\text{NACH}} = 40$ .  
 Legende: OQ: Oberes Quartil (75. Perzentile); Max.: Maximum; Min.: Minimum; UQ: Unteres Quartil (25. Perzentile).

### 3.3.8.3 ASAT-Werte

Abb. 31 stellt die Ergebnisse der Bestimmungen der Aspartat-Aminotransferase-Aktivität dar:



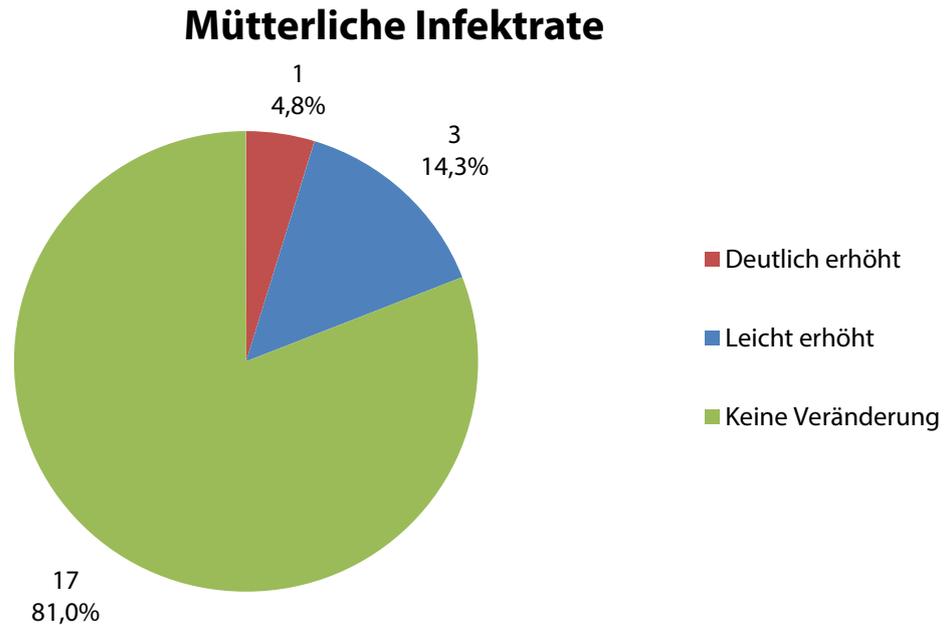
**Abb. 31:** Box-Whisker-Plot-Darstellung der ASAT-Werte der Patientinnen 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft.  $N_{\text{VOR}} = 36$ ,  $N_{\text{WÄHREND}} = 38$ ,  $N_{\text{NACH}} = 43$ . Legende: OQ: Oberes Quartil (75. Perzentile); Max.: Maximum; Min.: Minimum; UQ: Unteres Quartil (25. Perzentile).

### 3.3.9 Mütterliche Infekte nach der Schwangerschaft

Die Patientinnen wurden telefonisch befragt, ob sie seit der Schwangerschaft(en) unter vermehrten Infekten leiden würden. Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die mindestens ein gesundes Kind nach Lebertransplantation zur Welt gebracht haben ( $N=34$ ). Tabelle 10 und Abb. 32 geben die Antworten der Mütter wieder:

**Tabelle 10:** Mütterliche Infektrate nach der Geburt mindestens eines gesunden Kindes. Der prozentuale Anteil bezieht sich nicht auf die Werte ohne Angaben.  $N=34$ .

Mütterliche Infektrate	Anzahl	Prozentualer Anteil
Deutlich erhöht	1	4,8 %
Leicht erhöht	3	14,3 %
Keine Veränderung	17	81,0 %
Keine Angaben	13	—



**Abb. 32:** Mütterliche Infektrate nach der Geburt mindestens eines gesunden Kindes. N=21.

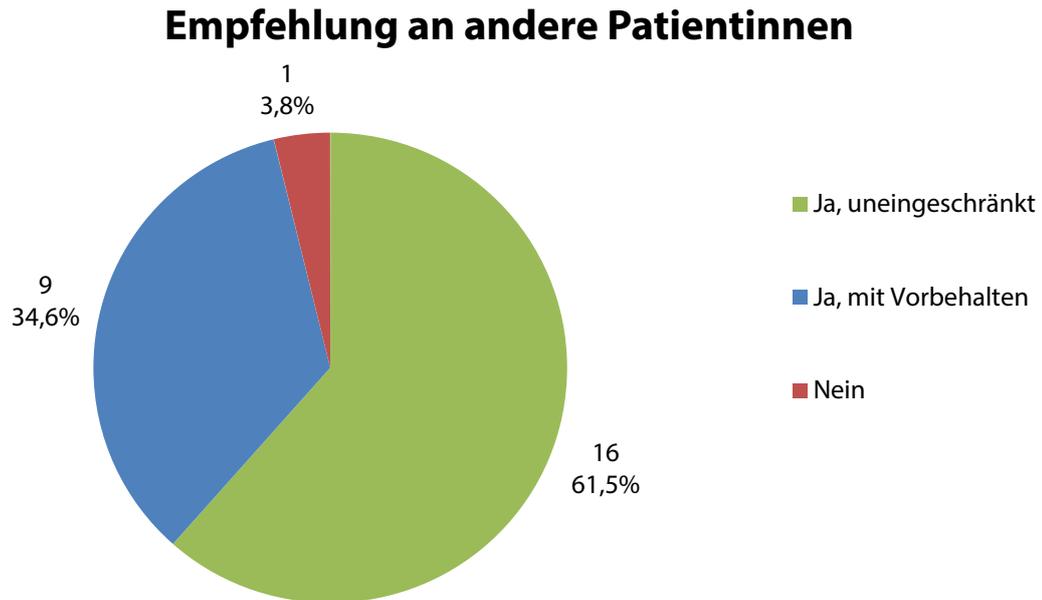
### 3.3.10 Empfehlung an andere Patientinnen

Die Patientinnen wurden befragt, ob sie anderen Frauen nach Lebertransplantation mit Kinderwunsch zu einer Schwangerschaft raten würden.

Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die mindestens ein gesundes Kind nach Lebertransplantation zur Welt gebracht haben (N=34). Tabelle 11 und Abb. 33 stellen die Ergebnisse der Befragungen dar:

**Tabelle 11: Empfehlungen an andere Frauen nach Lebertransplantation mit Kinderwunsch.** Der prozentuale Anteil bezieht sich nicht auf die Werte ohne Angaben. N=34.

Empfehlung	Anzahl	Prozentualer Anteil
Ja, uneingeschränkt	16	62 %
Ja, mit Vorbehalten	9	35 %
Nein	1	4 %
Keine Angaben	8	—



**Abb. 33: Empfehlungen an andere Frauen nach Lebertransplantation mit Kinderwunsch. N=26.**

#### 3.3.11 Weiterer Kinderwunsch

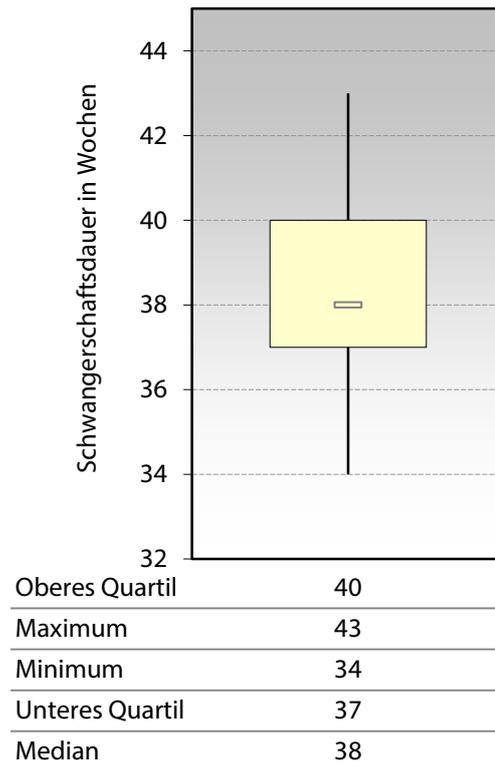
Die Patientinnen wurden befragt, wie sie das Risiko einer erneuten Schwangerschaft für sich persönlich einschätzen. Wie zuvor wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die mindestens ein gesundes Kind nach Lebertransplantation zur Welt gebracht haben (N=34).

Sieben Mütter (21 %) gaben an, dass sie sich aufgrund eines zu großen Risikos für ihr leibliches Wohl gegen eine weitere Schwangerschaft entschieden haben. Mehrmals wurde erwähnt, dass man das familiäre Glück nicht auf eine erneute „Probe“ stellen wolle.

### 3.4 Geburtsanamnese

#### 3.4.1 Schwangerschaftsdauer

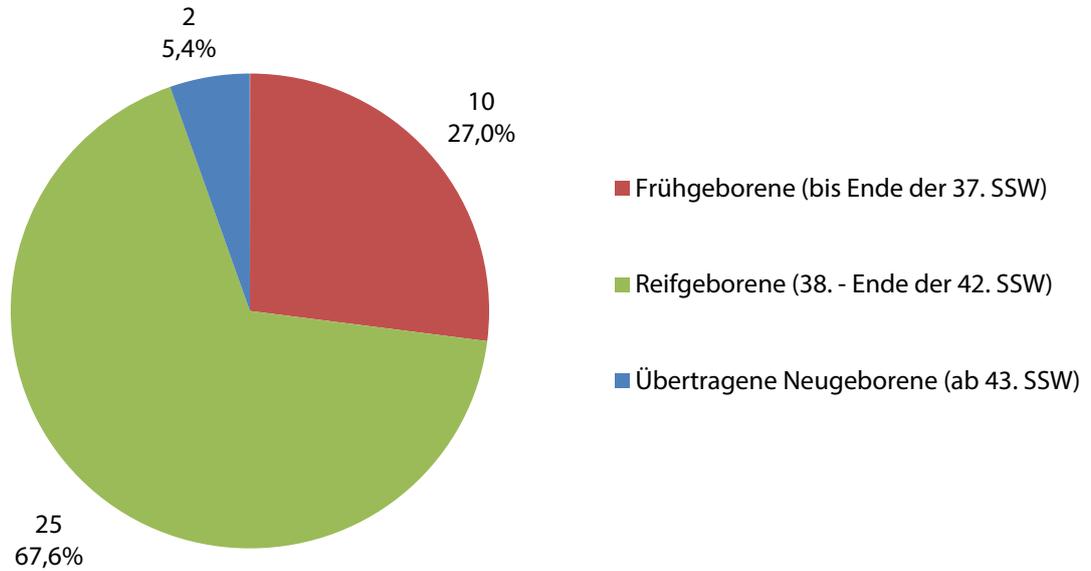
Die durchschnittliche Dauer aller erfolgreichen Schwangerschaften betrug  $38,1 \pm 2,0$  Wochen;  $N=36$ . Bei vier Graviditäten war die Schwangerschaftsdauer nicht zu ermitteln. Eine erfolgreiche Schwangerschaft ist in diesem Zusammenhang definiert als eine Schwangerschaft, bei der mindestens ein lebendes Kind geboren wird. Siehe hierzu auch Abb. 34:



**Abb. 34: Box-Whisker-Plot-Darstellung der Dauer aller erfolgreichen Schwangerschaften.** Zwillingschwangerschaften werden in dieser Darstellung nur einmal gewertet.  $N= 36$ .

Je nach Schwangerschaftsdauer kann man Neugeborene als Früh-, Reifgeborene und übertragene Neugeborene einteilen. Abb. 35 gibt die Verteilung der Schwangerschaftsdauer aller Lebendgeburten wieder:

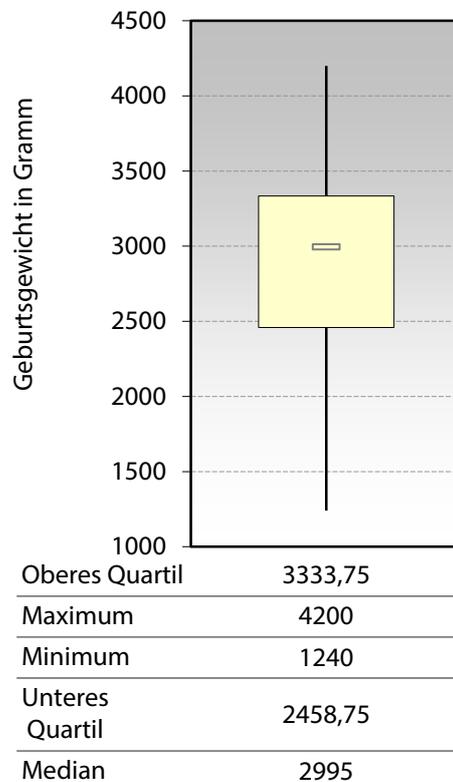
## Schwangerschaftsdauer aller Lebendgeburten



**Abb. 35: Schwangerschaftsdauer aller Lebendgeburten.** Zwillinge werden einzeln gewertet. N= 37.  
Legende: SSW: Schwangerschaftswoche.

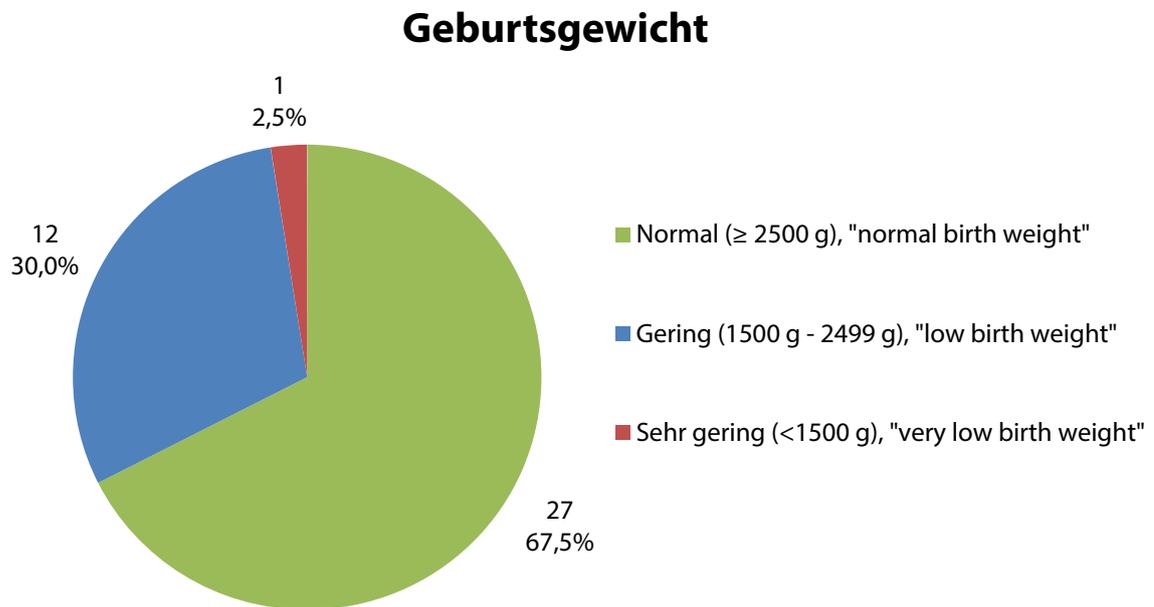
### 3.4.2 Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht aller Lebendgeburten betrug  $2906 \pm 518$  g; N=38 (Abb. 36):



**Abb. 36: Mittleres Geburtsgewicht aller Lebendgeburten.** N= 38.

Die Einteilung des Geburtsgewichtes Neugeborener erfolgt gewichtsabhängig in normal, gering und sehr gering. Diese Anordnung wurde in Abb. 37 vorgenommen:



**Abb. 37: Klassifizierung des Geburtsgewichtes aller Lebendgeburten. N= 40.**

Somit besaßen insgesamt 32,5 % aller Lebendgeburten dieser Studie ein geringes oder sehr geringes Geburtsgewicht.

### 3.4.3 Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht

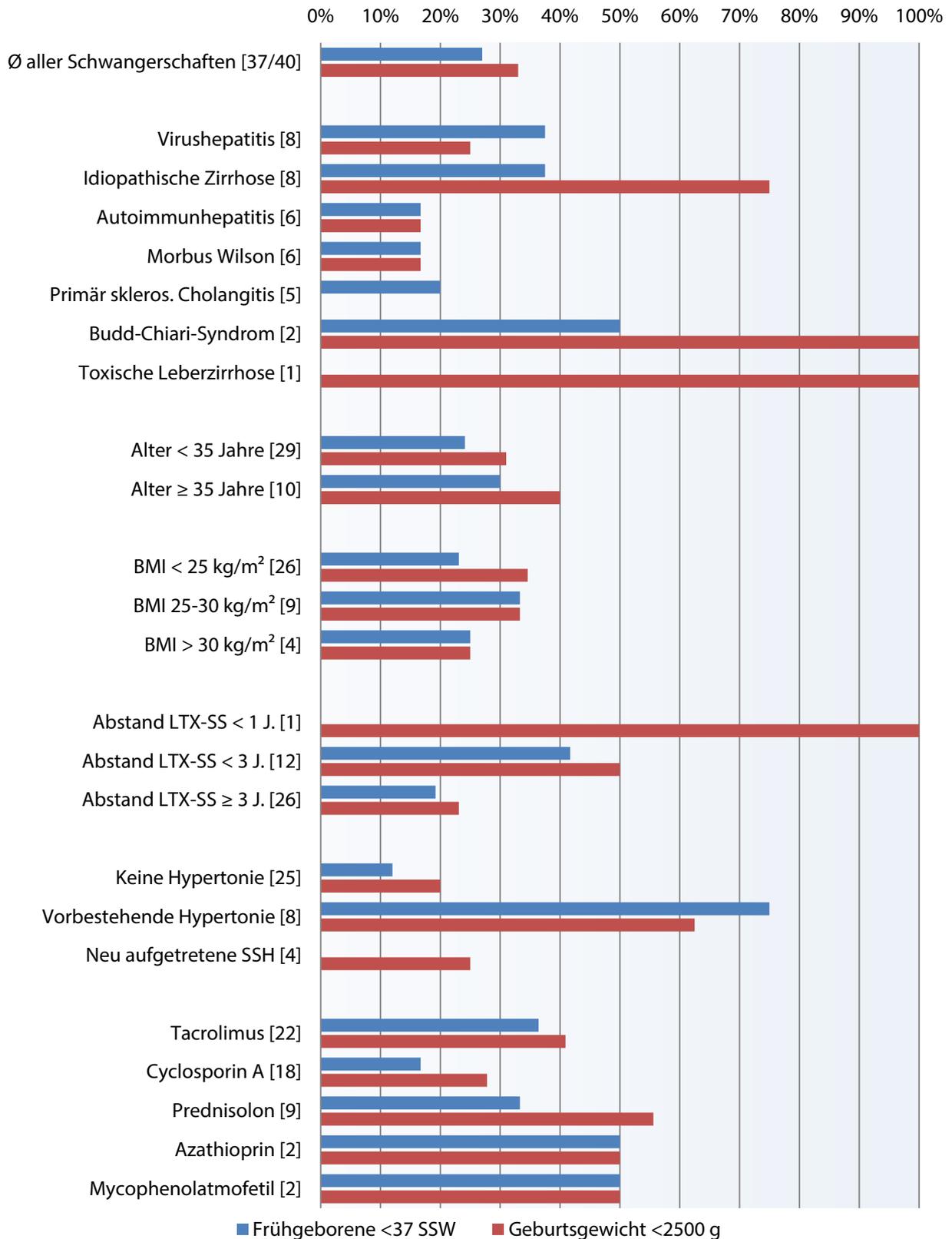
Es wurden unterschiedliche Parameter ausgewählt, die als potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit und eines geringen Geburtsgewichtes untersucht werden sollen.

Die Ergebnisse können Tabelle 12 und Abb. 38 entnommen werden:

**Tabelle 12: Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht.** Als Referenz dient die jeweilige Anzahl der Lebendgeburten.

Grundleiden	N=	Davon Frühgeburt <37 SSW	Anteil an den Lebendgeburten [%]	Davon Geburtsgewicht <2500 g	Anteil an den Lebendgeburten [%]
<b>Ø aller Schwangerschaften</b>	<b>37/40</b>	<b>10</b>	<b>27,0</b>	<b>13</b>	<b>32,5</b>
Virushepatitis	8	3	37,5	2	25,0
Idiopathische Zirrhose	8	3	37,5	6	75,0
Autoimmunhepatitis	6	1	16,7	1	16,7
Morbus Wilson	6	1	16,7	1	16,7
Primär sklerosierende Cholangitis	5	1	20,0	0	0,0
Budd-Chiari-Syndrom	2	1	50,0	2	100,0
Toxische Leberzirrhose	1	0	0,0	1	100,0
Alter < 35 Jahre	29	7	24,1	9	31,0
Alter ≥ 35 Jahre	10	3	30,0	4	40,0
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	26	6	23,1	9	34,6
BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	9	3	33,3	3	33,3
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	4	1	25,0	1	25,0
Abstand LTX-SS < 1 J.	1	0	0,0	1	100,0
Abstand LTX-SS < 3 J.	12	5	41,7	6	50,0
Abstand LTX-SS ≥ 3 J.	26	5	19,2	6	23,1
Keine Hypertonie	25	3	12,0	5	20,0
Vorbestehende Hypertonie	8	6	75,0	5	62,5
Neu aufgetretene SS-Hypertonie	4	0	0	1	25,0
Tacrolimus	22	8	36,4	9	40,9
Cyclosporin A	18	3	16,7	5	27,8
Prednisolon	9	3	33,3	5	55,6
Azathioprin	2	1	50,0	1	50,0
Mycophenolatmofetil	2	1	50,0	1	50,0

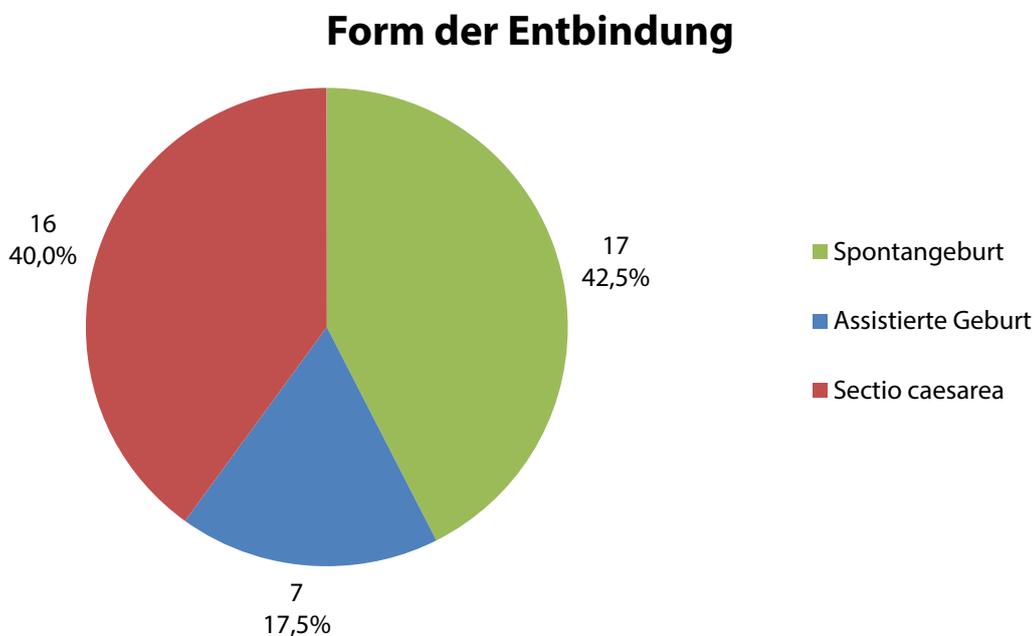
## Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht



**Abb. 38: Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht.** Als Referenz dient die jeweilige Anzahl der Lebendgeburten (in eckigen Klammern).

### 3.4.4 Form der Entbindung

Im Rahmen dieser Studie wird unterschieden zwischen Spontangeburt, assistierter Geburt und Kaiserschnittentbindung. Die Verteilung der Geburtsformen aller Lebendgeborenen kann Abb. 39 entnommen werden:



**Abb. 39: Form der Entbindung aller Lebendgeburten. N= 40.**

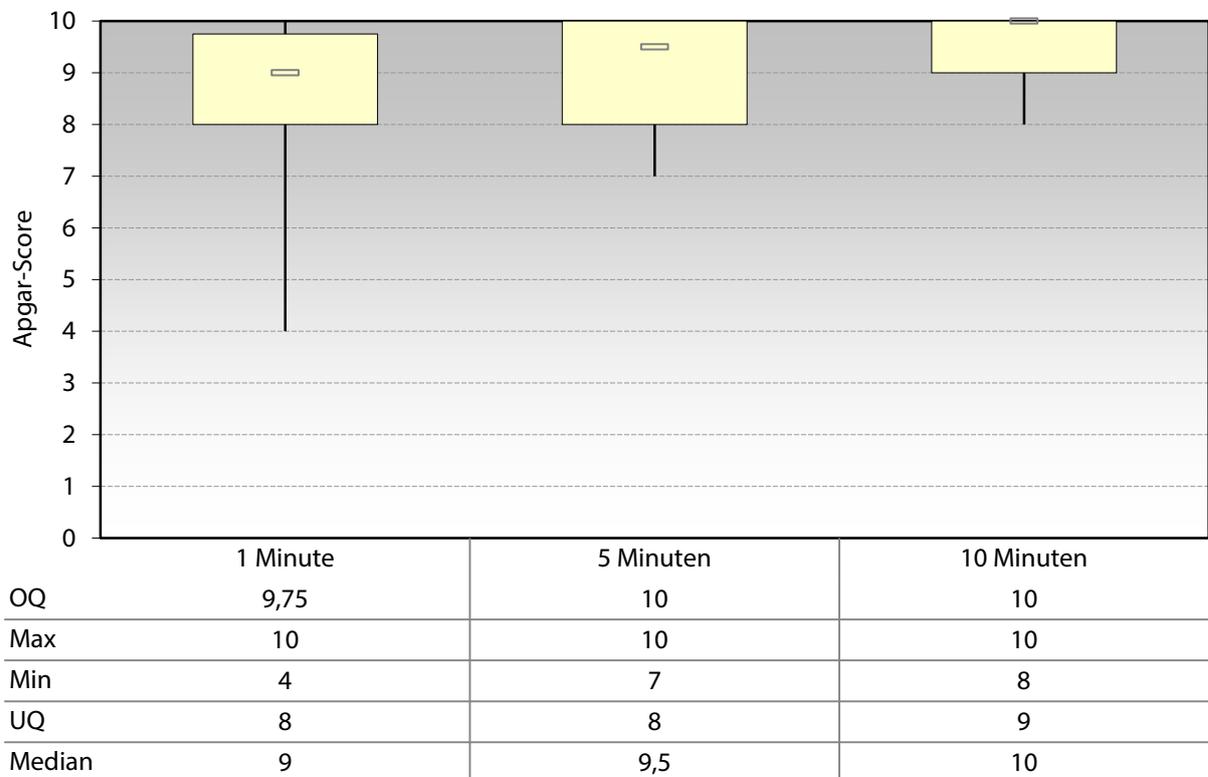
Es wurden folgende Indikationen für die Kaiserschnittentbindungen gestellt:

**Tabelle 13: Indikationen für Kaiserschnittentbindungen. N=16.**

Indikationen für Kaiserschnittentbindungen	Anzahl
Unbekannt	7
Lageanomalie	3
Geburtsstillstand	2
Fehlende Kindsbewegung/Herztöne	2
Umschlingung der Nabelschnur	1
Schwere Blutungsprobleme	1

### 3.4.5 Apgar-Score

Mit dem Apgar-Score lässt sich der klinische Zustand eines Neugeborenen beurteilen. Eine Übersicht der Werte nach 1 Minute, 5 und 10 Minuten lässt sich Abb. 40 entnehmen:

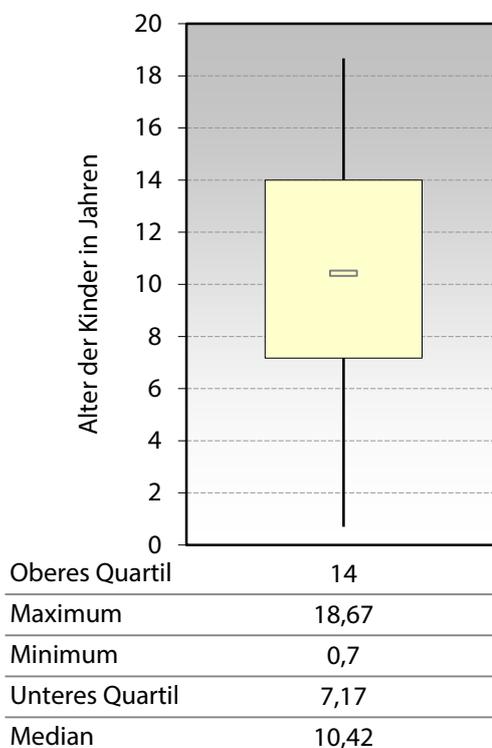


**Abb. 40:** Apgar-Score aller Lebendgeburten nach 1, 5, 10 Minute(n).  $N_1=22$ ,  $N_5=18$ ,  $N_{10}=13$ . Legende: OQ: Oberes Quartil (75. Perzentile); Max.: Maximum; Min.: Minimum; UQ: Unteres Quartil (25. Perzentile).

### 3.5 Anamnese des Kindes

#### 3.5.1 Jetziges Alter der Kinder

Stichtag zur Berechnung des jetzigen Alters der Kinder ist der 01.04.2011. Das mittlere Alter aller Lebendgeburten beträgt heute  $10,0 \pm 3,9$  Jahre; N=41 (Abb. 41).



**Abb. 41:** Box-Whisker-Plot-Darstellung des jetzigen Alters der Kinder in Jahren. Stichtag: 01.04.2011. N=41.

#### 3.5.2 Überleben

Keines der lebend geborenen Kinder ist bis zum 01.04.2011 verstorben.

#### 3.5.3 Stillen

Keines der Kinder wurde nach der Geburt gestillt.

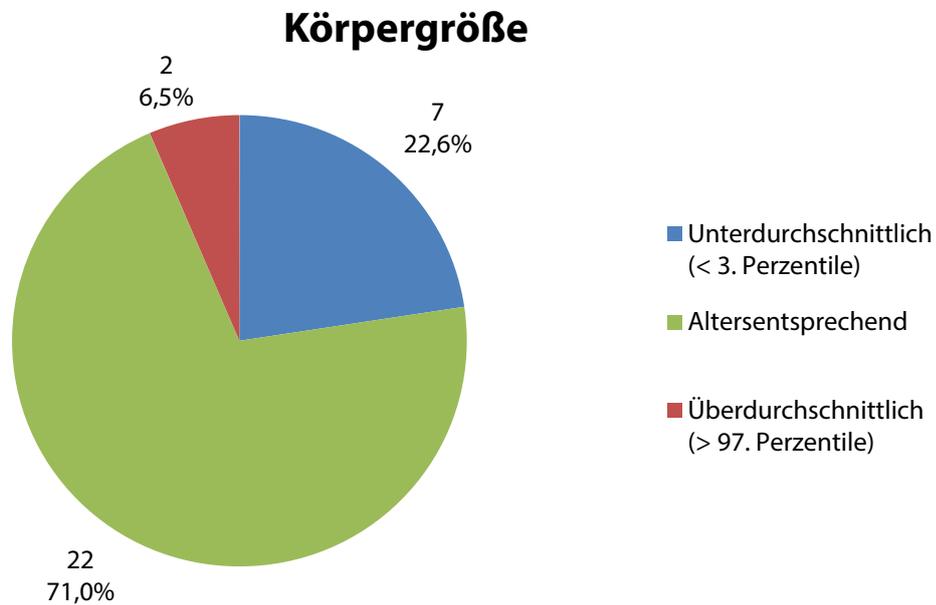
#### 3.5.4 Wachstum

In telefonischen Interviews wurden die Eltern nach momentaner Körpergröße und Körpergewicht ihres Kindes im Vergleich zu Gleichaltrigen befragt. In vielen Fällen konnten die Daten mithilfe von Perzentilenkurven der Kinder-Untersuchungshefte objektiviert werden.

Maßgeblich waren hierbei die Unterschreitung der 3., bzw. die Überschreitung der 97. Perzentile.

### 3.5.4.1 Körpergröße

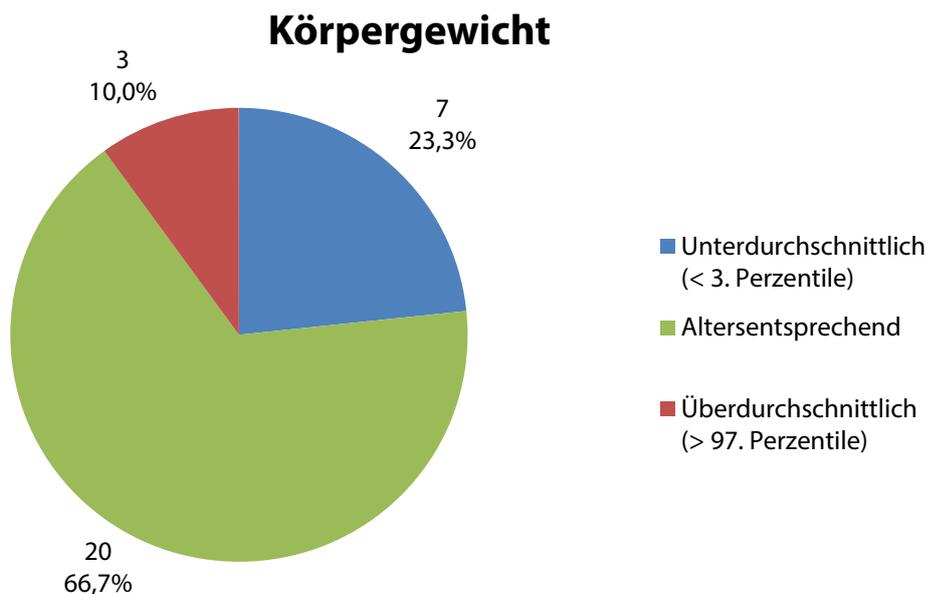
71 % der Kinder besaßen eine altersentsprechende Körpergröße, während 23 % unter-, bzw. 6 % überdurchschnittliche Längen aufwiesen (Abb. 42). In zehn Fällen konnten keine Werte ermittelt werden.



**Abb. 42:** Körpergröße der Kinder im Vergleich zu Gleichaltrigen. N=31.

### 3.5.4.2 Körpergewicht

Zwei Drittel der Kinder (67 %) wiesen ein altersentsprechendes Körpergewicht auf. 23 % besaßen ein überdurchschnittliches und 10 % ein unterdurchschnittliches Gewicht (Abb. 43). Bei elf Kindern lagen keine Angaben zum Gewicht vor.



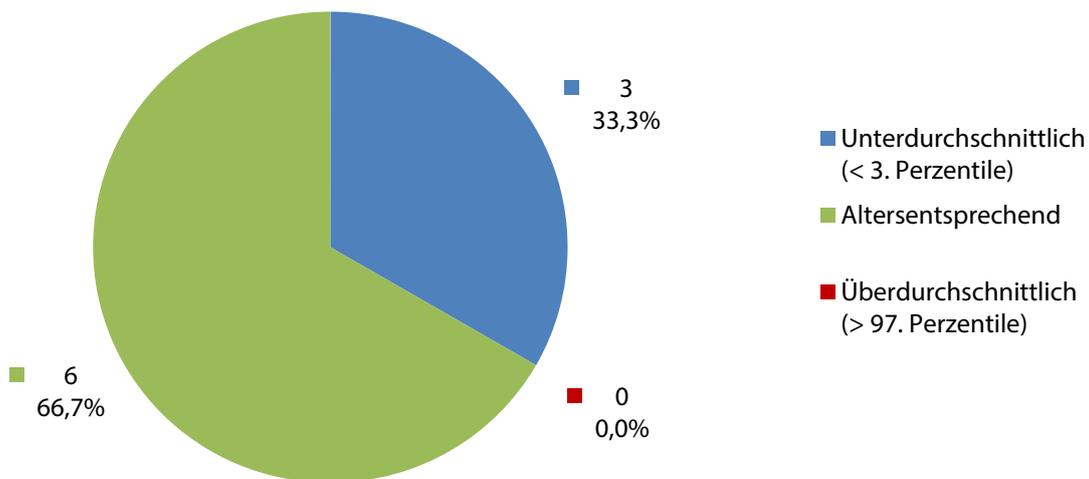
**Abb. 43:** Körpergewicht der Kinder im Vergleich zu Gleichaltrigen. N=30.

### 3.5.4.3 Heutiges Gewicht der Kinder mit geringem Geburtsgewicht

Das nachfolgende Diagramm (Abb. 44) veranschaulicht, wie sich das Gewicht von Säuglingen mit geringem oder sehr geringem Geburtsgewicht (< 2500 g) bis heute entwickelt hat. Bei drei Kindern lagen keine Daten vor.

Das heutige Alter dieser Kinder beträgt  $9,8 \pm 3,4$  Jahre bei N=12 (Stichtag: 01.04.2011).

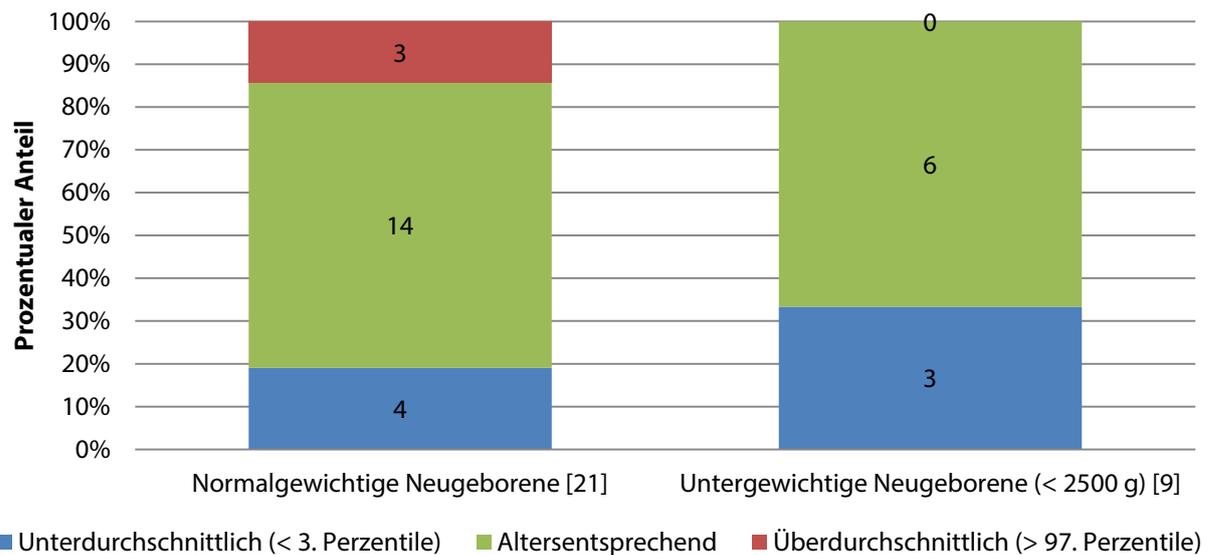
## Heutiges Körpergewicht von untergewichtigen Neugeborenen



**Abb. 44:** Heutiges Körpergewicht der untergewichtigen Neugeborenen im Vergleich zu Gleichaltrigen. N=9.

Abb. 45 bietet eine Gegenüberstellung zwischen dem heutigen Gewicht ehemaliger normal- und untergewichtiger Neugeborener. Es fällt eine erhöhte Prävalenz von Kindern mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile bei untergewichtigen Neugeborenen (33 %) im Vergleich zu ehemals normalgewichtigen Säuglingen auf (19 %).

## Heutiges Körpergewicht normal- und untergewichtiger Neugeborener



**Abb. 45:** Heutiges Körpergewicht normal- und untergewichtiger Neugeborener. Umfang der Stichprobe in eckigen Klammern.

### 3.5.5 Komplikationen nach der Geburt

Bei einem kleinen Teil der lebendgeborenen Kinder kam es unmittelbar nach der Geburt zu Komplikationen. Diese verteilten sich folgendermaßen (Tabelle 14):

**Tabelle 14: Komplikationen aller Lebendgeburten unmittelbar nach der Geburt.** Mehrfachnennungen möglich, daher wird ausschließlich der prozentuale Anteil derjenigen Kinder berechnet, bei denen keine Komplikationen auftraten. N= 41.

Komplikationen	Anzahl	Prozentualer Anteil
Keine	35	87,5 %
Beatmungspflichtigkeit	3	—
Pneumonie	2	—
Listerien-Infektion	1	—
Unbekannt	1	—

### 3.5.6 Fehlbildungen/Behinderungen

Sowohl bei Lebend-, als auch bei Totgeborenen konnten fetale Fehlbildungen oder Behinderungen festgestellt werden. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 15 und Tabelle 16 aufgeführt.

### 3.5.6.1 Lebendgeborene

**Tabelle 15: Kongenitale Fehlbildungen/Behinderungen aller Lebendgeborenen.** Mehrfachnennungen möglich, daher wird ausschließlich der prozentuale Anteil derjenigen Kinder berechnet, bei denen keine Fehlbildungen vorlagen. N= 41.

Fehlbildungen/Behinderungen	Anzahl	Prozentualer Anteil
Keine	37	92,5 %
Dextrokardie	1	—
Diaphragmahernie	1	—
Hüftdysplasie	1	—
Fetale Alkoholembryopathie	1	—
Trisomie 21 mit Ventrikelseptumdefekt, persistierendem Foramen ovale, persistierendem Ductus arteriosus	1	—
Unbekannt	1	—

### 3.5.6.2 Totgeborene

Bei insgesamt 24 Totgeborenen (Spontanabort und induzierter Abort) konnten in vier Fällen kongenitale Fehlbildungen festgestellt werden. Dies entspricht einem Anteil von 18,2 % (N=22). Eine Übersicht über die aufgetretenen Fehlbildungen bietet Tabelle 16:

**Tabelle 16: Kongenitale Fehlbildungen aller Totgeborenen.**

Fehlbildungen	Anzahl
Unspezifische Missentwicklung des Feten	2
Fetale Wachstumsretardierung	2

Die Fehlbildungen standen in je einem Fall im Zusammenhang mit der Einnahme teratogener Medikamente sowie von Alkohol.

### 3.5.7 Gesundheitlicher Status der Kinder

Der gesundheitliche Status der Kinder, die nach mütterlicher Lebertransplantation lebend geboren wurden, wird im Folgenden aufgeteilt nach körperlichen/geistigen Beschwerden, Allergien/Autoimmunerkrankungen sowie Infekten/Kinderkrankheiten.

### 3.5.7.1 Körperliche Beschwerden

Es sind folgende somatische Beschwerden bei den Kindern berichtet worden:

**Tabelle 17: Körperliche Beschwerden aller lebend geborenen Kinder.** Mehrfachnennungen möglich. N=41.

Körperliche Beschwerden	Anzahl
Keine	32 (86,5 %)
Trisomie 21	1
Skoliose	1
Wachstumsretardierung	1
Tourette-Syndrom	1
Motorische Retardierung	1
Hüftdysplasie	1
Keine Angaben	4

### 3.5.7.2 Geistige/intellektuelle Beschwerden

Die Kinder wiesen nachfolgende geistige, bzw. intellektuelle Beschwerden vor:

**Tabelle 18: Geistige/intellektuelle Beschwerden aller lebend geborenen Kinder.** Mehrfachnennungen möglich. N=41.

Geistige/intellektuelle Beschwerden	Anzahl
Keine	30 (81,1 %)
AD(H)S	2
Konzentrationschwäche	2
Matheschwäche	1
Auffallend introvertiert	1
Geistige Retardierung bei Trisomie 21	1
Sprachentwicklungsverzögerung	1
Störung des Kurzzeitgedächtnisses	1
Keine Angaben	4

### 3.5.7.3 Allergien/Autoimmunerkrankungen/Unverträglichkeiten

Die nachstehende Auflistung gibt die bei den Kindern bekannten Allergien/Autoimmunerkrankungen/Unverträglichkeiten wieder:

**Tabelle 19: Allergien/Autoimmunerkrankungen/Unverträglichkeiten aller lebend geborenen Kinder.**  
Mehrfachnennungen möglich. N=41.

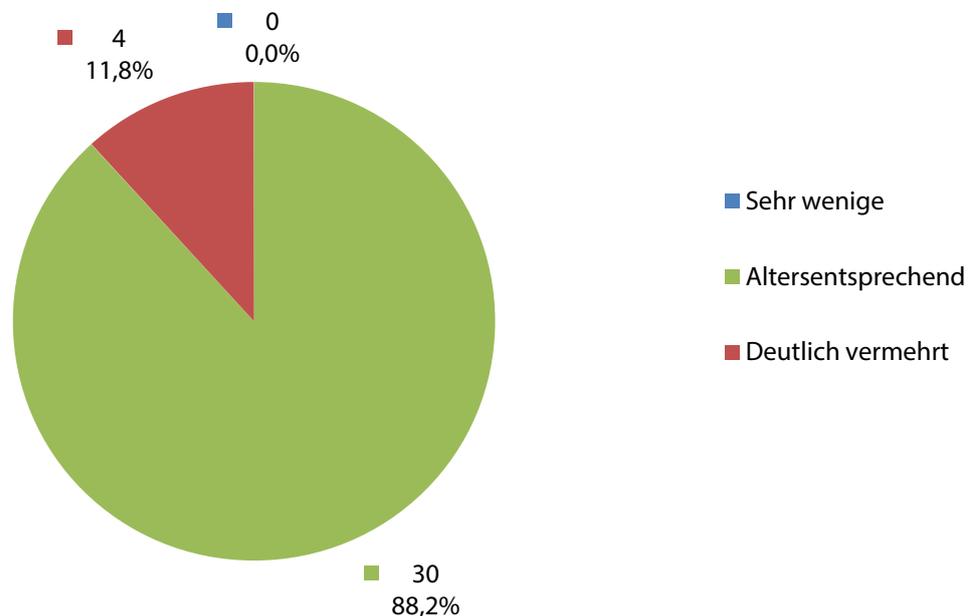
Allergien/Autoimmunerkrankungen/ Unverträglichkeiten	Anzahl
Keine	26 (76,5 %)
Pollen-, Gräserallergie	3
Belastungsasthma	2
Atopische Dermatitis	1
Laktose-Intoleranz	1
Penicillin-Allergie	1
Keine Angaben	7

### 3.5.7.4 Infekte und Kinderkrankheiten

Die Eltern wurden befragt, wie sie ihrer Einschätzung nach die Erkrankungshäufigkeit und die Anzahl der durchgemachten Kinderkrankheiten ihres Kindes im Vergleich zum Altersdurchschnitt bewerten.

Die Antworten der Mütter können Abb. 46 entnommen werden:

### Häufigkeit von Infekten/Kinderkrankheiten



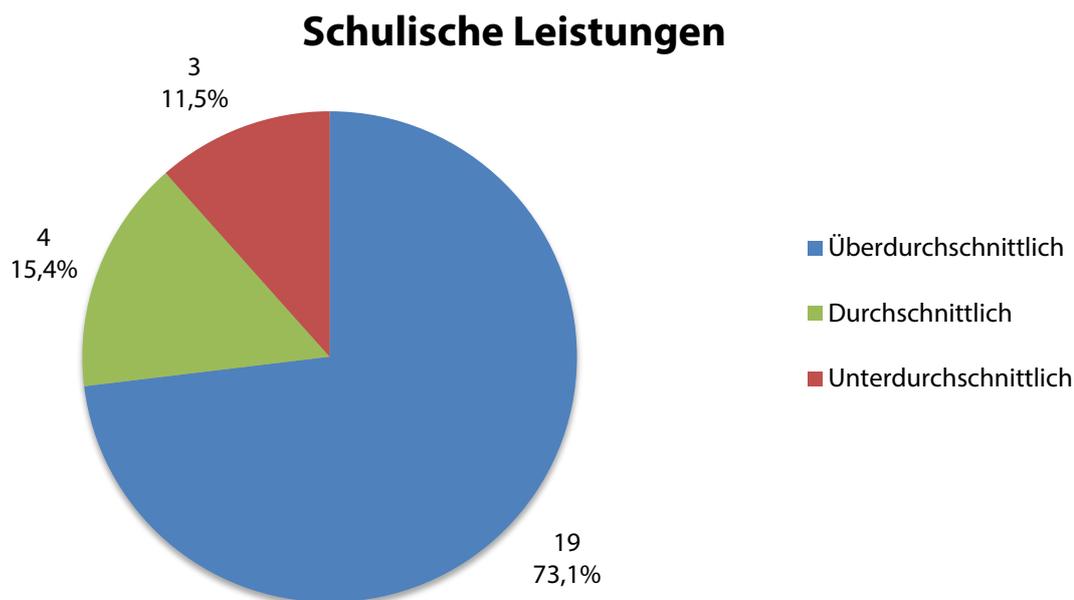
**Abb. 46: Häufigkeit von Infekten/Kinderkrankheiten der Kinder lebertransplantierter Mütter.** Die Angaben beruhen auf persönlichen Einschätzungen der Eltern. N=34.

Bei sieben Kindern konnten diesbezüglich keine Informationen gesammelt werden.

### 3.5.8 Schulische Leistungen

Die Eltern wurden telefonisch nach den schulischen Leistungen ihrer Kinder befragt. Hierbei erfolgte die Aufteilung nach überdurchschnittlich, durchschnittlich und unterdurchschnittlich (Abb. 47).

Neun Kinder waren zu jung, um die Schule zu besuchen und wurden daher aus dieser Befragung ausgeschlossen. Bei weiteren sechs Kindern standen keine Informationen zur Verfügung.



**Abb. 47:** Schulische Leistungen der Kinder nach Befragung der Eltern. N=26.

### 3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Tabelle 20: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse dieser Dissertation.

Untersuchter Parameter	Umfang der Stichprobe	Anzahl/Wert	Prozentualer Anteil
<b>ANAMNESE DER MÜTTER:</b>			
Patientinnen	42		
Alter bei Konzeption	62	<b>29,3 ± 4,4 Jahre</b>	
Guter/sehr guter AZ	41	<b>32</b>	78,0 %
Re-Transplantationen	42	<b>8</b>	19,0 %
Infektionskrankheiten	42	<b>6</b>	14,3 %
BMI bei Konzeption	57	<b>23,8 ± 4,0 kg/m<sup>2</sup></b>	
BMI > 25 km/m <sup>2</sup>	57	<b>18</b>	31,6 %
<b>SCHWANGERSCHAFTSANAMNESE:</b>			
Schwangerschaften	62		
Erfolgreich	62	<b>40</b>	64,5 %
Lebendgeborene		<b>41</b>	
Spontanabort	62	<b>14</b>	22,6 %
Therapeutischer Abort	62	<b>8</b>	12,9 %
Abstand LTX-SS	62	<b>53,6 ± 31,7 Mo.</b>	
Abstand <12 Monate	62	<b>6</b>	9,7 %
Gestationsdiabetes	52	<b>1</b>	1,9 %
Vorbestehende Hypertonie	57	<b>16</b>	27,6 %
Schwangerschaftshypertonie	57	<b>5</b>	10,3 %
Rejektion während der SS	62	<b>1</b>	1,6 %
Nierenfunktionsstörung	38	<b>2</b>	5,3 %
Leberfunktionsstörung	38	<b>0</b>	0 %
Vermehrte Infekte nach SS	21	<b>4</b>	19,0 %
Empfehlung an andere Patientinnen	26	<b>25</b>	96,2 %

Untersuchter Parameter	Umfang der Stichprobe	Anzahl/Wert	Prozentualer Anteil
<b>GEBURTANAMNESE:</b>			
Schwangerschaftsdauer	36	<b>38,1 ± 2,0 Wo.</b>	
Frühgeburten	37	<b>10</b>	27,0 %
Geburtsgewicht	38	<b>2906 ± 518 g</b>	
Geringes Geburtsgewicht	40	<b>12</b>	30,0 %
Sehr geringes Geburtsgewicht	40	<b>1</b>	2,5 %
Spontangeburt	40	<b>17</b>	42,5 %
Assistierte Geburt	40	<b>7</b>	17,5 %
Sectio caesarea	40	<b>16</b>	40,0 %
<b>ANAMNESE DER KINDER:</b>			
Heutiges Alter	41	10,0 ± 3,9 Jahre	
Verstorben	41	0	0 %
Gestillt	41	0	0 %
Geringe Körpergröße	31	7	22,6 %
Geringes Körpergewicht	30	7	23,3 %
Komplikationen nach der Geburt	40	5	12,5 %
Fehlbildungen	40	4	7,5 %
Körperliche Beschwerden	37	5	13,5 %
Geistige Beschwerden	37	7	18,9 %
Allergien	34	8	23,5 %
Vermehrte Infekte	34	4	11,8 %
Unterdurchschnittliche Schulleistungen	26	3	11,5 %

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Daten – Stärken und Schwächen der Arbeit – Übersicht über die Literatur**

Am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden von September 1988 bis September 2010 insgesamt 62 Schwangerschaften bei 42 Patientinnen nach Lebertransplantation registriert. Die Meldungen stammen aus einem klinikinternen Verzeichnis, in dem die Schwangerschaften vermerkt wurden.

Die Datensammlung erfolgte zunächst mithilfe der Auswertung von Patientenakten, im Anschluss wurden zur Vervollständigung der Datenbank telefonische Befragungen durchgeführt. Es handelt sich bei dieser Dissertation also um eine retrospektive klinische Single-Center-Studie.

Eine Stärke dieser Methodik ist die relativ große Anzahl an Patientinnen und der unkomplizierte Zugang zu den benötigten Daten. Allerdings ist eine lückenlose Erfassung aller Schwangerschaften bei dieser Form der Datenakquise im Vergleich zu prospektiven Studien weniger wahrscheinlich. So musste das untersuchende medizinische Personal der Transplantationsambulanz gezielt nach einer (vorangegangenen) Gravidität fragen und diese in den Akten vermerken. Auch war man auf regelmäßige Zusendung auswärtiger Befunde angewiesen. Schließlich war die Qualität dieser Arbeit von der Kooperation der Patientinnen abhängig, wie beispielsweise der Teilnahme an Kontrolluntersuchungen und der Bereitschaft, bei den telefonischen Befragungen Auskünfte zu erteilen.

Zusammenfassend kann man jedoch von einer sehr guten Vollständigkeit der Daten sprechen. Eine Patientin musste mangels vorhandener Informationen aus der Studie ausgeschlossen werden. Zu allen 42 in der Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte eine Auswertung mithilfe der Aktenrecherche durchgeführt werden. Schließlich konnten 88 % aller Patientinnen zusätzlich telefonisch befragt werden.

Da die gesamte Datenerfassung und –auswertung von derselben Person durchgeführt wurde, konnte eine Diskrepanz der Angaben durch subjektiv unterschiedliche Interpretationen bei der Datenakquise minimiert werden.

Zu den Stärken dieser Studie zählt auch der lange Bezugszeitraum von mehr als 22 Jahren.

Die bestehende Literatur zum Thema Schwangerschaft nach Lebertransplantation ist bis heute noch relativ eingeschränkt. Insbesondere aus Europa sind zum jetzigen Zeitpunkt sehr wenige Publikationen vorhanden.

Das *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) der Vereinigten Staaten ist eine nationale Datenbank. Das NTPR unter Leitung von *Coscia et al.* registrierte bis Dezember 2010 292 Schwangerschaften bei 166 Patientinnen (14). Das *U.K. Transplant Pregnancy Registry* mit Sitz im Vereinigten Königreich besitzt eine Datenbank mit 18 Schwangerschaften bei 16 Patientinnen (*Sibanda et al.*; Stand: 2007) (15).

Die Meldung an die nationalen Datenbanken erfolgt auf freiwilliger Basis von den behandelnden Kliniken und Hausärzten. Ein Problem hierbei ist eine Verzerrung durch die freiwillige Berichterstattung (*reporting bias*). Außerdem werden Daten von einer Vielzahl von Kliniken verwendet, in denen zum Teil unterschiedliche Bedingungen vorzufinden sind (Operationstechniken, Wahl und Dosierung der Immunsuppression, Management von Nachsorgeuntersuchungen, Verfahren bei Laboranalysen, usw.).

Weiterhin wurden mehrere Single-Center-Studien veröffentlicht. Die größte bisher publizierte Studie dieser Art bezüglich Schwangerschaften nach Lebertransplantation von *Christopher et al.* aus dem Jahre 2006 berichtet von 71 Schwangerschaften bei 45 Patientinnen am King's College Hospital in London (26).

Eine weitere Studie stammt von *Jabiry-Zieniewicz et al.* aus dem Jahr 2005 und berichtet von 11 Patientinnen (27).

Zwei neuere Studien aus dem Jahr 2011 berichten von 5, bzw. 8 Schwangerschaften (*Costa et al.* (28), *Gerlei et al.* (29)).

Weitere ältere Single-Center-Publikationen wurden von *Dei Malatesta et al.* im Rahmen eines Reviews behandelt (Stand: Dezember 2006) (16). Dieses fasst 285 Schwangerschaften aus 13 Studien zusammen.

Tabelle 21 listet alle eingeschlossenen Studien und die jeweilige Anzahl der Schwangerschaften auf:

**Tabelle 21: Publikationen, die im Review von Dei Malatesta et al. zusammengefasst wurden.**

<b>Autoren</b>	<b>Publikationsjahr</b>	<b>Anzahl der Schwangerschaften nach LTX</b>
<i>Jain et al. (30)</i>	2003	49
<i>Radomski et al. (31)</i>	1995	48
<i>Nagy et al. (32)</i>	2003	38
<i>Patapis et al. (33)</i>	1997	29
<i>Wu et al. (34)</i>	1998	22
<i>Raakow et al. (24)</i>	2001	21
<i>Scantlebury et al. (35)</i>	1990	20
<i>Ville et al. (36)</i>	1993	19
<i>Casele et Laifer (37)</i>	1998	14
<i>Mass et al. (38)</i>	1996	7
<i>Pruvot et al. (39)</i>	1996	7
<i>Morton (40)</i>	2003	6
<i>Safadi et al. (41)</i>	1999	5

Single-Center-Studien wurden zumeist an kleinen Patientinnenkollektiven durchgeführt.

Bei dem Vergleich dieser Studien gilt in noch höherem Ausmaß als bei nationalen Registern, dass sich die örtlichen Bedingungen zum Teil wesentlich unterscheiden. Allerdings ergibt sich insgesamt eine große Anzahl von Patienten, sodass statistische Zusammenhänge gut herausgearbeitet werden können.

Das Review von *Dei Malatesta et al.* untersucht jedoch vergleichsweise wenige Merkmale. Dies hängt womöglich mit der Inhomogenität der verwendeten Publikationen zusammen. Außerdem sind die Daten dieses Reviews zum Teil schon vor einigen Jahren erhoben worden.

Eine nationale Fall-Kontroll-Studie von *Coffin et al.* von 2010 untersucht das Outcome von Schwangerschaften nach Lebertransplantation von 1993 bis 2005 im Vergleich zur Normalbevölkerung (17). Die Daten stammen aus einer US-amerikanischen administrativen Datenbank, welche von der *Agency for Healthcare Research and Quality* zur Verfügung gestellt wurde. Die Studie enthält Daten von 206 stationär geburtshilflich behandelten Frauen, bei denen zuvor eine Lebertransplantation durchgeführt wurde.

Eine Schwäche dieser Studie ist, dass in der Datenbank ausschließlich stationäre Aufenthalte vermerkt werden und keine personengebundenen Daten. So war es möglich, dass Patientinnen bei aufeinanderfolgenden stationären Aufnahmen mehrmals erfasst wurden. Ambulante Behandlungen wurden demnach nicht berücksichtigt.

Außerdem enthielt die Datenbank ausschließlich in Diagnosen kodierte Informationen. So war man auf die vollständige und korrekte Eingabe der Daten durch das medizinische Personal angewiesen. Weiterhin war es nicht möglich, die Patientinnen oder die behandelnden Ärztinnen und Ärzte persönlich zu befragen.

Zu den Stärken der Studie von *Coffin et al.* zählen das populationsbezogene Setting, der Umfang der Stichprobe und das Matching mit einer Vergleichsgruppe.

Somit handelt es sich bei dieser Arbeit zum heutigen Zeitpunkt um die viertgrößte Datenerhebung im Zusammenhang mit Schwangerschaften nach Lebertransplantation sowie um die zweitgrößte Single-Center-Studie (Stand: Juli 2011). Des Weiteren werden viele Elemente untersucht, die in bisherigen Publikationen nicht oder nur eingeschränkt behandelt wurden. Hierzu zählen beispielsweise das Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit verschiedener definierter Confounder, die perigestationale Erfassung wichtiger Nieren- und Leberfunktionsparameter, die subjektive Einschätzung der Patientinnen sowie das Langzeit-Outcome der Kinder.

## 4.2 Anamnese der Mütter

### 4.2.1 Grunderkrankungen, die zur LTX führten

In vielen Studien ist die Verteilung der Grunderkrankungen, die zur Lebertransplantation der Patientinnen führten, nicht publiziert worden. Die nachfolgende Tabelle 22 vergleicht die Indikationen zur LTX dieser Dissertation mit denen anderer Studien:

**Tabelle 22: Literaturübersicht: Indikationen zur Lebertransplantation.**

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Charité Campus Virchow Klinikum</b>	<b>Christopher et al. (26)</b>	<b>Nagy et al. (32)</b>
Umfang der Stichprobe; N=	<b>42</b>	<b>45</b>	<b>30</b>
Virushepatitis	21,4 %	8,9 %	10,3 %
Autoimmunhepatitis	19,0 %	20,0 %	41,3 %
Idiopathische Leberzirrhose	14,3 %	0 %	3,5 %
Primär sklerosierende Cholangitis	11,9 %	2,2 %	0 %
Morbus Wilson	11,9 %	8,9 %	3,5 %
Toxische Leberzirrhose (Alkohol-, Paracetamol-, Isoniazid- Intoxikation)	7,1 %	26,2 %	24,1 %
Budd-Chiari-Syndrom	7,1 %	8,9 %	0 %
Biliäre Zirrhose (primär und sekundär)	4,8 %	11,1 %	17,2 %
$\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel	2,4 %	2,2 %	0 %
Weitere:	0 %	11,1 %	3,5 %

Auffallend sind die große Spannbreite der Indikationen zur orthotopen Lebertransplantation und zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren. So werden an der Charité im Vergleich zu anderen Publikationen viele Patientinnen nach Virushepatitis, idiopathischer Leberzirrhose und primär sklerosierender Cholangitis lebertransplantiert, während in den anderen Studien der Anteil der toxischen und biliären Leberzirrhosen überwiegt.

Dies kann zum Teil damit begründet werden, dass die Standorte unterschiedliche Bevölkerungsstrukturen mit abweichendem soziokulturellem Hintergrund vorweisen. Möglicherweise werden auch OP-Indikationen nach unterschiedlichen Maßstäben gestellt.

### 4.2.2 Durchschnittsalter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption

Das durchschnittliche Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption betrug in dieser Arbeit  $29,3 \pm 4,4$  Jahre (N=62).

Somit liegt der Altersdurchschnitt werdender Mütter in dieser Studie etwas höher als im bundesweiten Vergleich. Hier liegt das mittlere Alter bei Erstgeburt zwischen 25 und 26 Jahren und bei Zweitgebärenden bei 28 bis 29 Jahren (42).

Diese leichte Diskrepanz lässt sich aber dadurch relativieren, dass die Patientinnen aufgrund der Erkrankung und der nachfolgenden Transplantation eine „Zwangspause“ einlegen mussten. Zudem klagen über 50 % der Frauen mit chronischer Lebererkrankung über eine Amenorrhoe (43), die sich allerdings mit zunehmendem Abstand zur Lebertransplantation amelioriert.

In vergleichbaren Studien liegt das mittlere Alter der Patientinnen bei Konzeption bei  $26,8 \pm 3,4$  (16), 24 (17) und  $29,0 \pm 3,3$  (26).

### 4.2.3 Heutiger Allgemeinzustand der Mütter

Erfreulicherweise ist der heutige Allgemeinzustand der Patientinnen mehrheitlich gut oder sehr gut (68 %).

Eine Patientin ist verstorben, jedoch ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Schwangerschaft und dem Tod der Patientin.

Die nachfolgende Tabelle 23 bietet eine Übersicht über die maternalen Todesfälle während oder 2 Jahre nach der Gravidität in dieser und anderen Publikationen:

**Tabelle 23: Literaturübersicht: Maternale Todesfälle während und nach der Schwangerschaft.**

	Anzahl der Schwangerschaften	Während der Schwangerschaft/perinatal	<2 Jahre nach der Schwangerschaft
Diese Studie	62	0 %	0 %
<i>Christopher et al. (26)</i>	50	0 %	1,4 %
<i>Dei Malatesta et al. (16)</i>	229	$5,5 \pm 7$ %	k. A.
<i>Coffin et al. (17)</i>	146	0 %	k. A.
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 425; b: 50</b>	<b>3,0 %<sup>a</sup></b>	<b>1,4 %<sup>b</sup></b>

Auch in den Studien der Arbeitsgruppen *Christopher et al. (26)* und *Coffin et al. (17)* ist die Anzahl der Todesfälle während und nach den Schwangerschaften sehr gering. Lediglich in dem Review von *Dei Malatesta et al. (16)* zeigt sich eine maternale Mortalität von  $5,5 \pm 7$  %. Diese Publi-

kation beinhaltet allerdings zum Teil relativ alte Studien, was die hohe Schwangerschaftsmortalität erklären könnte.

#### 4.2.4 Re-Transplantationen

Glücklicherweise ergab sich bei den Patientinnen dieser Studie keine Notwendigkeit zur Re-Transplantation in Assoziation mit einer Schwangerschaft.

Die insgesamt 10 Re-Transplantationen, die durchgeführt wurden, erfolgten mehrheitlich aufgrund einer akuten Rejektion unmittelbar nach der initialen Lebertransplantation oder nach mehreren Jahren infolge einer chronischen Abstoßungsreaktion.

Tabelle 24 listet den Anteil der Re-Transplantationen in anderen Publikationen während und zwei Jahre nach der Gravidität auf:

**Tabelle 24: Literaturübersicht: Re-Transplantationen während und nach der Schwangerschaft.**

	<b>Anzahl der Schwangerschaften</b>	<b>Während der Schwangerschaft</b>	<b>&lt;2 Jahre nach der Schwangerschaft</b>
Diese Studie	62	0 %	0 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA	73	k. A.	8 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA –mod.	52	k. A.	5 %
<i>Coscia et al.</i> (14): Tacrolimus	89	k. A.	7 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>214</b>	k. A.	<b>6,9 %</b>

Bisher befasste sich nur die Publikation des NTPR mit schwangerschaftsassozierten Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation. Dort fand sich in den ersten beiden Jahren nach der Schwangerschaft eine Rejektionsrate von 6,9 %. Diese ist weitaus höher als bei den Patientinnen dieser Studie.

Die Mehrheit der Studien an *Nierentransplantaten* hat allerdings gezeigt, dass das Organ-Überleben bei schwangeren und nicht-schwangeren Empfängerinnen äquivalent ist (44-46).

Es werden in Zukunft weitere Studien benötigt, um genauere Aussagen über das Auftreten von Transplantatabstoßungen während und nach Schwangerschaften treffen zu können.

#### 4.2.5 Infektionskrankheiten nach LTX

Bei den Patientinnen dieser Studie kam es in wenigen Fällen nach der Lebertransplantation zu Infektionserkrankungen: Drei Mal wurde eine Infektion mit dem Zytomegalie-Virus ausgemacht, zwei Mal ein Hepatitis-C-Virus Re-Infekt und in einem Fall das Epstein-Barr-Virus.

Allerdings sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig: Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten nur Infektionskrankheiten erfasst werden, die in Akten vermerkt wurden oder an die sich die Patientinnen im Rahmen der Befragung erinnern konnten. Insbesondere kurze, episodische Infektionen im Rahmen einer ambulanten Behandlung könnten mitunter in Arztbriefen nicht explizit vermerkt worden sein.

#### 4.2.6 Body-Mass-Index

Der mittlere Wert des Body-Mass-Index der Patientinnen dieser Studie bei Konzeption betrug  $23,8 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ , N=57. 19 % der Patientinnen wiesen demnach ein Übergewicht, 11 % eine Adipositas Grad I und 2 % eine Adipositas Grad II auf.

Die Daten stimmen in etwa mit dem Durchschnitt der deutschen weiblichen Bevölkerung im vergleichbaren Alter überein, wie sich Tabelle 25 entnehmen lässt:

**Tabelle 25: Vergleich des Body-Mass-Index von Patientinnen dieser Studie mit dem Durchschnitt der weiblichen deutschen Bevölkerung in vergleichbarem Alter.**

	Diese Studie	Mikrozensus 2009 – Fragen zur Gesundheit (47)	
		25-30 Jahre	30-35 Jahre
<b>Alter</b>	29,3 ± 4,4 Jahre		
<b>BMI: &lt; 18,5</b>	0 %	6,6 %	4,8 %
<b>BMI: 18,5 - 25</b>	68 %	70,5 %	67,1 %
<b>BMI: 25 - 30</b>	19 %	16,2 %	20,0 %
<b>BMI: ≥ 30</b>	13 %	6,7 %	8,0 %

Lediglich bei einem Body-Mass-Index von unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$  sind die Teilnehmerinnen in dieser Studie unterrepräsentiert, während der Gruppe mit einem BMI von über  $30 \text{ kg/m}^2$  vergleichsweise viele Patientinnen angehören.

### 4.3 Schwangerschaftsanamnese

#### 4.3.1 Outcome der Schwangerschaften

In Tabelle 26 wird der Ausgang von Schwangerschaften dieser Studie dem Outcome anderer Publikationen gegenübergestellt:

**Tabelle 26: Literaturübersicht: Outcome von Schwangerschaften nach Lebertransplantation.**

	<b>Outcomes: N=</b>	<b>Therapeu- tischer Abort</b>	<b>Spontana- bort</b>	<b>Ektopre Schwan- gerschaft</b>	<b>Lebend- geborene</b>
Diese Studie	62	12,9 %	22,6 %	0 %	64,5 %
<i>Coscia et al.</i> : CsA (14)	99	10,0 %	13 %	0 %	74 %
<i>Coscia et al.</i> : CsA – modifiziert (14)	63	0 %	16 %	2 %	83 %
<i>Coscia et al.</i> : Tacrolimus (14)	119	0,8 %	23 %	0 %	75 %
<i>Christopher et al.</i> (26)	70	8,6 %	18,6 %	0 %	71,4 %
<i>Sibanda et al.</i> (15)	16	13 %	13 %	6 %	69 %
<i>Dei Malatesta et al.</i> (16)	285	k. A.	k. A.	k. A.	78 ± 20 %
<i>Coffin et al.</i> (17)	206	k. A.	5 %	k. A.	70,9 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 858 / b: 573/ c: 367</b>	<b>5,2 %<sup>c</sup></b>	<b>13,2 %<sup>b</sup></b>	<b>0,6 %<sup>c</sup></b>	<b>75,1 %<sup>a</sup></b>

*Coffin et al.* registrierten in 206 klinischen Aufenthalten lebertransplantierte Patientinnen einen Anteil der Spontanaborte von 4,9 %, was einen signifikant höheren Anteil als 1,3 % in der Vergleichspopulation darstellte ( $P=0,0009$ ). In dieser Studie werden jedoch ausschließlich ICD-9-CM-codierte stationäre Aufenthalte verwertet, sodass mit einer hohen Anzahl nichtregistrierter Spontanaborte zu rechnen ist (17).

In der Gegenüberstellung (Tabelle 26) fällt auf, dass die Inzidenz der Lebendgeburten mit 64,5 % in dieser Studie den geringsten Wert aller Veröffentlichungen aufweist. Die Rate der Spontanaborte und der therapeutischen Aborte von 22,6 %, bzw. 12,9 % stellt jedoch einen der höchsten Werte dar.

Die Abweichungen lassen sich allerdings durch das Design dieser Studie nachvollziehen.

Es handelt sich bei dieser Dissertation um eine retrospektive klinische Studie. Die Kenntnis einer Schwangerschaft ergab sich aus den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen an unserer Trans-

plantationsambulanz und der gezielten Frage nach einer (vorangegangenen) Gravidität. Zudem waren die Mitarbeiter in engem Kontakt zu den behandelnden Hausärzten und Gynäkologen. Anschließend erfolgten telefonische Befragungen der Patientinnen. So war eine nahezu lückenlose Erfassung der Schwangerschaften möglich.

Vergleichbar erfolgte auch die Erfassung der Schwangerschaften am King's College Hospital London (*Christopher et al.* (26)), bei der sich ebenfalls eine hohe Anzahl von Spontanaborten hervortat.

Die Daten des US-NTPR und des UK-NTPR stammen aus freiwilligen Meldungen der behandelnden Transplantationsambulanzen und Hausärzte an das zentrale Melderegister. Im Anschluss wurde den Mitarbeitern Einblick in die Patientenakten gewährt und es bestand die Möglichkeit, die Patientinnen telefonisch zu kontaktieren (14).

Bei Meldungen an zentrale Melderegister besteht meiner Ansicht nach die Gefahr, dass nicht alle Graviditäten erfasst werden. Insbesondere Frühaborte könnten von den behandelnden Ärzten in geringerer Anzahl gemeldet werden, da diese oftmals als nicht relevant angesehen werden oder die bürokratischen Hürden unverhältnismäßig hoch erscheinen.

Zudem berichten Patienten von sich aus eher von erfolgreichen Schwangerschaften, während Aborte häufig explizit erfragt werden müssen.

So habe ich bei der telefonischen Befragung der Patientinnen die Erfahrung gemacht, dass zwar nahezu alle erfolgreichen Schwangerschaften in den Akten vermerkt waren, nicht jedoch eine relevante Anzahl von Aborten.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die in Tabelle 26 aufgeführten Studien nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar sind, wobei die Ergebnisse durchaus als Richtwerte angesehen werden können. Es wird weitere Studien benötigen, um zukünftig exaktere Aussagen treffen zu können.

#### 4.3.1.1 Induzierter Abort

12,9 % der Schwangerschaften dieser Studie wurden durch einen induzierten Abort beendet. In anderen Publikationen zum Thema Schwangerschaft nach Lebertransplantation ist dieser Anteil mit einem Durchschnitt von 5,2 % geringer (Tabelle 26).

Im Vergleich zum bundesweiten Durchschnitt stellt dies eine geringe Inzidenz dar: Zwischen 2000 und 2010 schwankten die Quoten der Schwangerschaftsabbrüche in der Bundesrepublik Deutschland zwischen 16,3 und 18,4 % (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (48).

Dies könnte dadurch begründet werden, dass in der Bundesrepublik Deutschland der überwiegende Teil der Schwangerschaftsabbrüche nach der sogenannten „Beratungsregelung“ erfolgt und nur ein geringer Prozentsatz nach medizinischer oder kriminologischer Indikation (48).

Nach Lebertransplantation kommt es nur noch selten zu Schwangerschaftsabbrüchen nach der „Beratungsregelung“. Die Paare scheinen sich sehr bewusst für ein Kind zu entscheiden und tun dies oftmals in sehr enger Kooperation zu den behandelnden Ärzten. Auch die Kontrazeption scheint eine größere Rolle als in der Allgemeinbevölkerung zu spielen, da sich die Patientinnen der potenziell höheren Gefahren einer Gravidität für sich und ihr Kind bewusst sind.

#### 4.3.1.2 Spontanabort

Die Rate der Spontanaborte in dieser Studie betrug 22,6 %. 46 % dieser waren Frühaborte, 31 % Spätaborte und 22 % wurden als Totgeburten klassifiziert (Abb. 13).

Eine 1988 im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie an 221 gesunden Patientinnen beschrieb bei insgesamt 198 Schwangerschaften eine Abortrate von 31 %, wobei 22 % *Early pregnancy losses* (EPL) bis zur 6. Schwangerschaftswoche darstellten (49). Demnach liegt die Häufigkeit von klinischen Aborten bei 9 %. In einer weiteren Studie ergab sich eine Prävalenz von 7,9 % (50).

Demzufolge ist die Rate der Spontanaborte des Patientenkollektivs dieser Studie deutlich über dem Durchschnitt der gesunden Bevölkerung und auch etwas höher als in vergleichbaren Studien (siehe 4.3.1).

Die Raten von Spontanaborten bei Patientinnen nach Nierentransplantation betragen je nach Studie zwischen 11 und 14 % (51).

Im Abschnitt 4.3.1.4 werden mögliche Risikofaktoren diskutiert, die die erhöhte Prävalenz von Spontanaborten erklären könnten.

### **4.3.1.3 Erfolgreiche Schwangerschaft**

Die Diskussion des Outcomes der erfolgreichen Schwangerschaften erfolgt im Abschnitt 4.4: Geburtsanamnese.

### **4.3.1.4 Mögliche Risikofaktoren auf das Outcome von Schwangerschaften**

#### **4.3.1.4.1 Outcome in Abhängigkeit der Grunderkrankung**

Bei Betrachtung des Outcomes aller Schwangerschaften (N=62) ergeben sich 64,5 % Lebendgeburten, 22,6 % Spontanaborte, 9,7 % induzierte Aborte aus medizinischer Indikation sowie 3,2 % aus maternaler Indikation (Abb. 11).

Überdurchschnittlich gute Ergebnisse finden sich bei Patientinnen mit idiopathischer Zirrhose (N=10) und mit primär sklerosierender Cholangitis (N=5), mit jeweils 80 %, bzw. 100 % Lebendgeburten.

Bei der Autoimmunhepatitis (N=12) und dem Budd-Chiari-Syndrom (N=5) beträgt der Anteil der Lebendgeburten hingegen nur 50 %, bzw. 40 % und der Anteil der Spontanaborte 33 %, bzw. 40 % (siehe Abb. 48 und 49).

Diese Daten werden durch die Ergebnisse von *Dei Malatesta et al.* zum Teil bestätigt. Diese Arbeitsgruppe hat die Ergebnisse verschiedener Studien zusammengefasst und anschließend statistisch analysiert. Hierbei fallen ein ungünstigeres Outcome insbesondere bei der Autoimmunhepatitis, der biliären Zirrhose und der medikamentös-induzierten Leberzirrhose auf, während der Morbus Wilson, die idiopathische Zirrhose, die Cholangitis und das Budd-Chiari-Syndrom gute Ergebnisse erzielen (siehe Abb. 48 und 49):

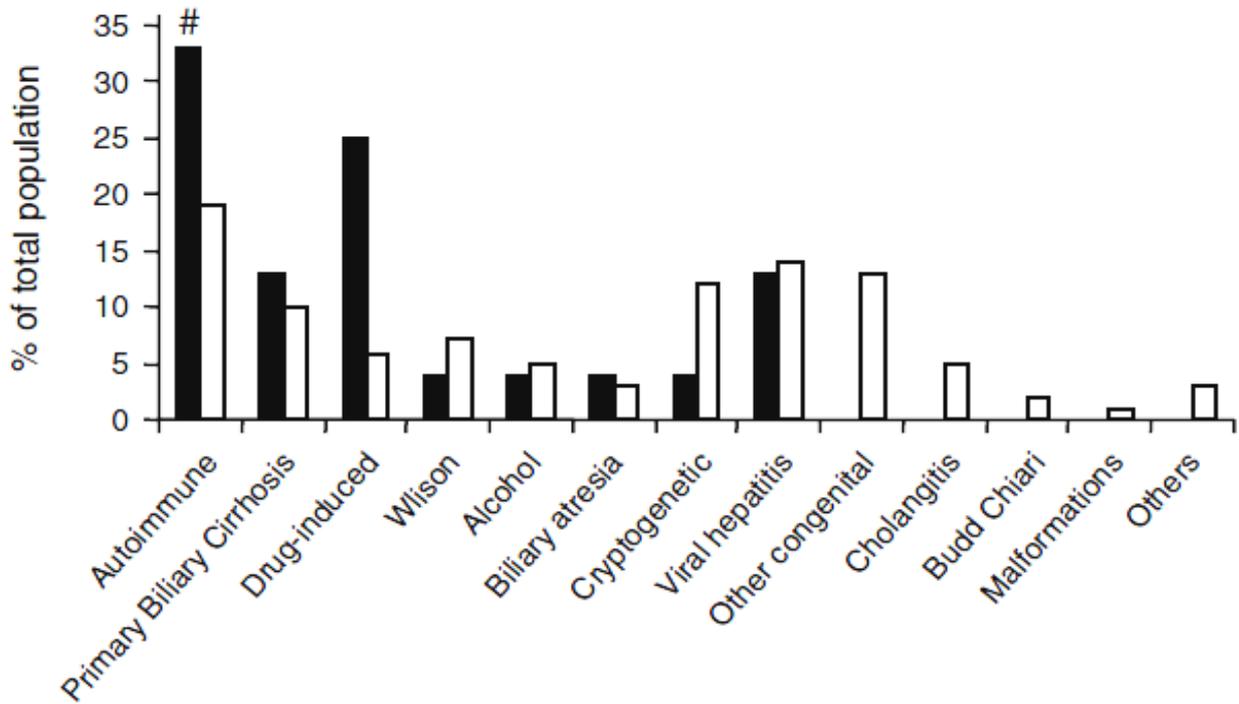
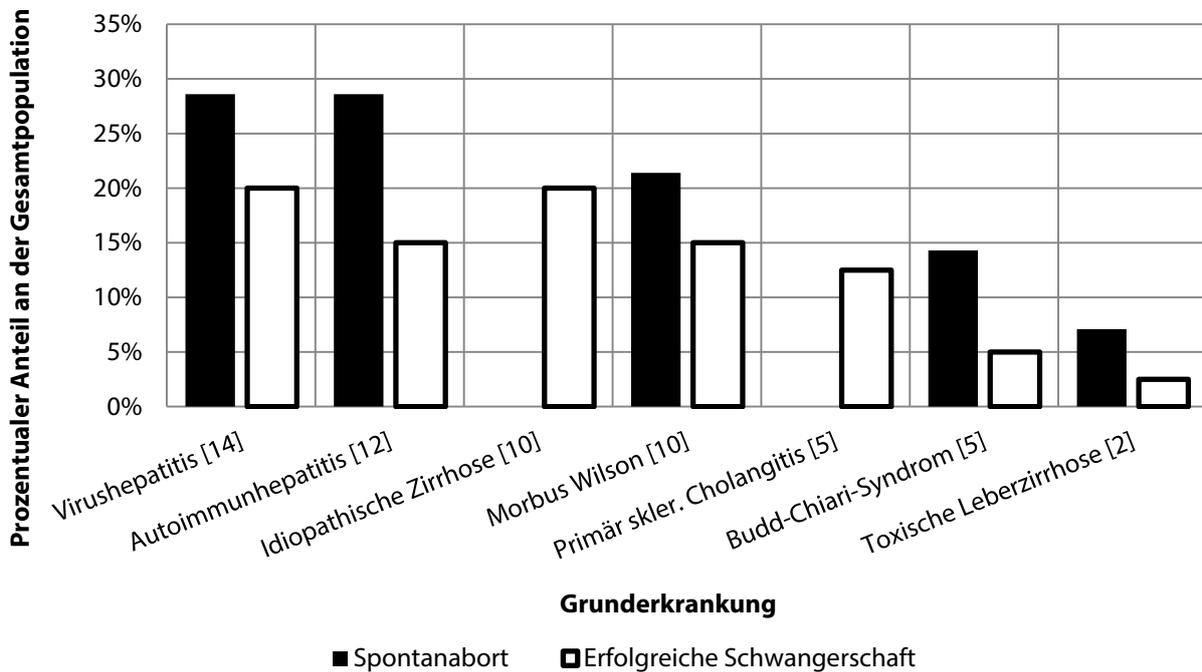


Fig. 3. Causes for OLT in abortions vs. successful pregnancies. The plot represents the distribution of different diseases leading to OLT in abortions (black bars), vs. successful pregnancies (white bars). Data are from the present series and from the literature. #:  $p=0.05$  between abortions and successful pregnancies.



**Abb. 48 und 49: Outcome der Schwangerschaften in Abhängigkeit der Grunderkrankungen, die zur orthotopen Lebertransplantation führten.** Die schwarzen Balken stellen den Anteil der Aborte an der Gesamtpopulation dar, die erfolgreichen Schwangerschaften werden durch weißen Balken gekennzeichnet. Die Gesamtpopulation besteht jeweils aus allen Aborten, bzw. allen erfolgreichen Schwangerschaften. Der Umfang der Stichprobe findet sich in eckigen Klammern. Die Daten in Abb. 48 [Fig. 3] stammen aus dem Review von Dei Malatesta et al. (16), die in Abb. 49 entstammen dieser Dissertation.

Allerdings handelt es sich bei diesen Angaben nur um kleine Stichproben, sodass die Werte eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Insgesamt gibt es keine Grunderkrankung, bei der nach den vorliegenden Ergebnissen mit einem deutlich reduzierten Outcome zu rechnen ist.

Leider liegen zurzeit keine weiteren Publikationen vor, die das Outcome von Schwangerschaften in Abhängigkeit der Grunderkrankung betrachten.

Hier wäre es wünschenswert, in der Zukunft weitere Daten zu erheben und zu evaluieren.

#### **4.3.1.4.2 Outcome in Abhängigkeit des Alters der Mutter:**

Der Vergleich zeigt, dass Patientinnen ab 35 Jahren ein deutlich besseres Outcome erzielen als die Studienpopulation unter 35 Jahren. So liegt der Anteil der Lebendgeburten bei den  $\geq 35$ -Jährigen (N=14) bei 71,4 % gegenüber 61,7 % bei den Patientinnen unter 35 Jahren (N=45). Die Prävalenzen der Spontanaborte betragen 7,1 % gegenüber 27,7 % (Abb. 16).

Dies ist auf den ersten Blick erstaunlich, da Patientinnen ab 35 Jahren bei Studien in der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für Spontanaborte besitzen (8,9 % bei 20-24-Jährigen gegenüber 74,7 % bei Über-45-Jährigen) (52).

Dennoch lässt sich diese Diskrepanz dadurch erklären, dass mit zunehmendem Alter auch der Abstand zur Lebertransplantation ansteigt. Dieser ist wiederum ein wichtiger Faktor für das Outcome der Schwangerschaften. Diesem Aspekt widmet sich Kapitel 4.3.1.4.4 dieser Dissertation.

Weiterhin könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen, da ein artifizierlicher Selektionsprozess denkbar ist: So gab es einige Patientinnen dieser Studie, die in jungen Jahren ein oder mehrere Aborte erlebten und anschließend keinen weiteren Versuch mehr unternahmen, um die eigene Gesundheit nicht zu gefährden. Andere Patientinnen erlebten von Anfang an einen positiven Ausgang ihrer Schwangerschaften und versuchten daher auch über das 34. Lebensjahr hinaus, Kinder zu gebären.

#### **4.3.1.4.3 Outcome in Abhängigkeit des BMI der Mutter**

Das Ergebnis der Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem BMI-Wert von unter  $25 \text{ kg/m}^2$  (N=39) weicht dem durchschnittlichen Outcome aller Schwangerschaften nur wenig ab (Abb. 17).

Patientinnen mit einem BMI zwischen  $25$  und  $30 \text{ kg/m}^2$  (N=11) haben ein verbessertes Outcome gegenüber der Gesamtgruppe mit einem Anteil der Lebendgeburten von ca. 82 %.

Dies ist ein unerwartetes Ergebnis, das sich im Allgemeinen das Outcome von Schwangerschaften mit zunehmendem BMI verschlechtert. In einer Meta-Analyse von Metwally et al. aus dem Jahr 2008 beträgt die Odds Ratio für einen Spontanabort bei Übergewicht (BMI > 25-28) im Vergleich zur normalgewichtigen Bevölkerung 1,67 (53).

Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe von 11 Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup> in dieser Studie besitzt das verbesserte Outcome dieser Untergruppe eine eingeschränkte Aussagekraft.

Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> (N=7) hingegen weisen mit 42,9 % eine deutlich erhöhte Rate von Spontanaborten auf. Dies deckt sich mit den Daten internationaler Publikationen, die eine erhöhte Inzidenz von Spontanaborten bei adipösen Patienten beobachten (54).

#### 4.3.1.4.4 Outcome in Abhängigkeit des Abstandes LTX-SS

In dieser Studie erzielten Schwangerschaften mit zunehmendem Abstand zwischen Lebertransplantation und Gravidität ein deutlich verbessertes Outcome. So steigt der Anteil der Lebendgeburten von 20 % innerhalb der ersten 12 Monate auf 63 % zwischen dem ersten und dritten Jahr, um nach dem 3. Jahr Abstand zwischen Transplantation und Konzeption einen Wert von 70,3 % zu erreichen (Abb. 18).

Gleichzeitig sinken die Anteile der Spontanaborte und der induzierten Aborte aus medizinischer Indikation von 60 % /20 % auf 21 % /16 % und 19 % /5 %.

Die Ergebnisse dieser Studie werden in Tabelle 27 anderen Arbeiten gegenübergestellt:

**Tabelle 27: Literaturübersicht: Outcome von Schwangerschaften mit einem Abstand zwischen Lebertransplantation und Gravidität unter 1 Jahr.**

	Anzahl der Schwangerschaften	Anteil der Lebendgeborenen
Diese Studie	5	20,0 %
<i>Nagy et al. (32)</i>	7	14,3 %
<i>Christopher et al. (26)</i>	12	91 %

In einer Literaturanalyse von Dei Malatesta et al. anhand von 285 Schwangerschaften kam man zu dem Ergebnis, dass bei erfolglosen Schwangerschaften (Spontanaborte und therapeutische Aborte) der Abstand zwischen Transplantation und Schwangerschaft signifikant verkürzt ist: 24 ± 20 gegenüber 48 ± 42, P < 0.001 (16).

Somit ist nach aktuellem Kenntnisstand davon auszugehen, dass sich ein Abstand von unter 12 Monaten zwischen Transplantation und Konzeption negativ auf das Outcome der Schwangerschaft auswirkt. Dies wird durch diese Studie bestätigt.

Weiterhin liefert diese Studie Hinweise darauf, dass ein Abstand zwischen Transplantation und Konzeption von mehr als 3 Jahren weitere Verbesserungen des Outcomes erbringen könnte.

#### **4.3.1.4.5 Outcome in Abhängigkeit einer Hypertonie:**

Bei Betrachtung des Outcomes der Schwangerschaften in Abhängigkeit einer Hypertonie fällt ein verringerter Anteil von Spontanaborten (16,7 %) bei den normotensiven Patienten auf, während dieser Anteil bei neu aufgetretener Schwangerschaftshypertonie auf 20,0 % ansteigt und bei vorbestehender Hypertonie einen Wert von 43,8 % erreicht (Abb. 20).

Der Zusammenhang zwischen einer Hypertonie und dem Outcome der Schwangerschaften nach vorangegangener Lebertransplantation wurde in internationalen Publikationen bisher nicht untersucht.

Per Definition wird eine neu aufgetretene Hypertonie im Rahmen einer Schwangerschaft erst ab der 20. Schwangerschaftswoche als Gestationshypertonie bezeichnet (20). Daher könnten die oben genannten Ergebnisse fehlinterpretiert werden. Ein Großteil der induzierten Aborte und ein beträchtlicher Teil der Spontanaborte traten vor der 20. Schwangerschaftswoche ein und wurden so den schwangerschaftsunabhängigen arteriellen Hypertonien (bestehende Hypertonie) zugeordnet. Ebenso verhält es sich, wenn der Bluthochdruck nach der Entbindung länger als 12 Wochen persistiert (23).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine während der Gravidität bestehende Hypertonie mit einem erhöhten Risiko eines Spontanabortes einhergeht.

#### 4.3.1.4.6 Outcome in Abhängigkeit der Immunsuppression

In der nachfolgenden Tabelle 28 werden die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die eingesetzte Immunsuppression den Resultaten internationaler Publikationen gegenübergestellt:

**Tabelle 28: Literaturübersicht: Outcome von Schwangerschaften nach Lebertransplantation in Abhängigkeit der eingesetzten Immunsuppression.**

	<b>Outcomes: N=</b>	<b>Therapeutischer Abort</b>	<b>Spontan-abort</b>	<b>Lebend-geborene</b>
Diese Studie: Tacrolimus	36	11,1 %	30,6 %	61,1 %
Diese Studie: Cyclosporin A	24	8,3 %	12,5 %	75,0 %
Diese Studie: Prednisolon	11	9,1 %	9,1 %	81,8 %
<i>Coscia et al.</i> : Tacrolimus (14)	119	0,8 %	23 %	75 %
<i>Coscia et al.</i> : CsA – modifiziert (14)	63	0 %	16 %	83 %
<i>Coscia et al.</i> : CsA (14)	99	10,0 %	13 %	74 %
<i>Christopher et al.</i> : Tacrolimus (26)	43	13 %	16 %	67,4 %
<i>Christopher et al.</i> : CsA (26)	27	4 %	22 %	77,8 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen: CsA</b>	<b>126</b>	<b>8,7 %</b>	<b>14,9 %</b>	<b>74,8 %</b>
<b>Durchschnitt anderer Publikat.: Tacrolimus</b>	<b>162</b>	<b>4,0 %</b>	<b>21,1 %</b>	<b>73,0 %</b>

Ein Review von *Dei Malatesta et al.* auf der Basis von 285 Schwangerschaften findet keinen signifikanten Unterschied zwischen den Immunsuppressiva Tacrolimus und Cyclosporin A in Bezug auf das Outcome der Schwangerschaften (16).

Insgesamt ergibt sich ein uneinheitliches Bild der Studienlage: Während die Ergebnisse dieser Studie und die des NTPR auf eine höhere Rate von Spontanaborten bei Einnahme von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin A hindeuten, weisen *Christopher et al.* in diesem Zusammenhang gegenteilige Resultate vor.

Allerdings ist der Anteil der Lebendgeburten bei *Christopher et al.* sowie in dieser Studie bei der Immunsuppression mit Cyclosporin A um mehr als 10 Prozentpunkte erhöht im Vergleich mit der Tacrolimus-Gruppe.

Auswertungen von Schwangerschaften nach Nierentransplantationen zeigen bei der Einnahme von Cyclosporin A eine Rate von Spontanaborten von 12 – 19 %, während diese bei einer Medikation mit Tacrolimus 25 % beträgt (51).

Zusammenfassend deuten die bisher publizierten Ergebnisse auf ein positiveres Outcome von Schwangerschaften bei der Einnahme von Cyclosporin A im Vergleich zu Tacrolimus.

Die Co-Medikation mit Prednisolon scheint keine nachteiligen Effekte mit sich zu bringen.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in Hinsicht auf die immunsuppressive Medikation mit Azathioprin und Mycophenolatmofetil während Schwangerschaften können mithilfe dieser Studie diesbezüglich keine validen Aussagen getroffen werden.

Allerdings wurden in früheren Studien unter anderem bei Nierentransplantierten für beide Medikamente „Hinweise auf ein Risiko für den menschlichen Fötus gesichert“ (PRC-D) (18).

Eine generelle Empfehlung lässt sich aus den Ergebnissen allerdings nicht ableiten. Zum einen ist die Studienlage in Bezug auf den Einfluss von Immunsuppressiva im Rahmen von Schwangerschaften heute noch nicht ausreichend, insbesondere bei Lebertransplantierten. Zum anderen wurden bei den Patienten innerhalb dieser Studie oftmals Medikamentenkombinationen eingesetzt, welche aufgrund der geringen Fallzahlen hier nicht differenziert untersucht werden konnten.

Weiterhin wird es in naher Zukunft eine Vielzahl von innovativen Behandlungsmethoden zum Zwecke der Immunsuppression geben, wie zum Beispiel das chimäre Immunsystem, bei dem Organempfängern simultan zur Transplantation hämatopoetische Stammzellen transplantiert werden (55). Diese Methoden werden möglicherweise einen neuen Abschnitt der Transplantationsmedizin einleiten, sodass das Outcome von Schwangerschaften zum gegebenen Zeitpunkt reevaluiert werden sollte.

#### **4.3.2 Durchschnittlicher Abstand zwischen LTX und Konzeption**

Der durchschnittliche Abstand zwischen Lebertransplantation und nachfolgender Schwangerschaft betrug in dieser Studie  $53,6 \pm 31,7$  Monate (N=62) und ist dem anderer wichtiger Studien sehr ähnlich (siehe Tabelle 29).

**Tabelle 29: Literaturübersicht: Durchschnittlicher Abstand zwischen LTX und Konzeption.**

	<b>Anzahl der Schwangerschaften</b>	<b>Mittlerer Abstand LTX-SS [Monate]</b>
Diese Studie	62	53,6 ± 31,7
<i>Coscia et al.</i> (14)	275	67,4
<i>Christopher et al.</i> (26)	70	40
<i>Dei Malatesta et al.</i> (16)	285	39 ± 21
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>630</b>	<b>51,5</b>

### 4.3.3 Diabetes mellitus

In 2 % der Schwangerschaften trat ein Gestationsdiabetes auf, bei 4 % der Patientinnen wurden vereinzelt moderat erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt.

**Tabelle 30: Literaturübersicht: Gestationsdiabetes nach vorausgegangener Lebertransplantation.**

	<b>Anzahl der Schwangerschaften</b>	<b>Gestationsdiabetes</b>
Diese Studie	52	2 %
<i>Coscia et al.</i> (14)	275	7,0 %
<i>Christopher et al.</i> (26)	70	3 %
<i>Coffin et al.</i> (17)	206	2,4 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>551</b>	<b>4,8 %</b>

Die Inzidenz eines Gestationsdiabetes liegt in dieser Studie etwas niedriger als in der publizierten Literatur (siehe Tabelle 30). Allerdings haben diesbezüglich bisher nur wenige Studien Daten veröffentlicht.

Insgesamt beträgt die Prävalenz eines Gestationsdiabetes in der Allgemeinbevölkerung in den USA 4 % (56). Somit scheint eine vorangegangene Lebertransplantation das Risiko eines Gestationsdiabetes nicht zu erhöhen. Auch *Coffin et al.* konnten keine höhere Inzidenz im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen (17).

### 4.3.4 Arterielle Hypertonie

#### 4.3.4.1 Verteilung

Bei 27,6 % der Patientinnen bestand bereits vor der Schwangerschaft eine arterielle Hypertonie. In 10,3 % aller Schwangerschaften wurde eine Gestationshypertonie verzeichnet. Die Prävalenz der Präeklampsie betrug 5,3 %. Ein HELLP-Syndrom wurde nicht beobachtet (Tabelle 7).

**Tabelle 31: Literaturübersicht: Arterielle Hypertonie nach vorausgegangener Lebertransplantation.**

Legende: \*: „Hypertonie während der Schwangerschaft“; #: „Hypertonie“.

	Anzahl der Schwangerschaften	Vorbestehende Hypertonie	Gestationshypertonie	Präeklampsie
Diese Studie	57	27,6 %	10,3 %	5,3 %
<i>Coscia et al. (14): CsA</i>	98	k. A.	39 %*	24 %
<i>Coscia et al. (14): CsA –modifiziert</i>	61	k. A.	41 %*	20 %
<i>Coscia et al. (14): Tacrolimus</i>	116	k. A.	23 %*	23 %
<i>Christopher et al. (26)</i>	70	10 %	20 %	13 %
<i>Dei Malatesta et al. (16)</i>	285	k. A.	28 % <sup>#</sup>	26 %
<i>Coffin et al. (17)</i>	206	k. A.	30,1 %*	16,5 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 806; b: 70</b>	<b>10,0 %<sup>b</sup></b>	<b>29,4 %<sup>a</sup></b>	<b>22,3 %<sup>a</sup></b>

Die Rate von Gestationshypertonien und Präeklampsien ist bei den Patientinnen dieser Studie deutlich niedriger als bei vergleichbaren Publikationen (siehe Tabelle 31).

In den Publikationen des NTPR von *Coscia et al. (14)* sowie der Studie von *Coffin et al. (17)* ist von „Hypertonie während der Schwangerschaft“ die Rede. *Dei Malatesta et al. (16)* benutzen den Term „Hypertonie“ in ihren Statistiken. Hier wurde der Begriff der Hypertonie also offensichtlich nicht weiter differenziert. Dies könnte einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ausmachen. *Christopher et al. (26)* unterscheiden analog zu dieser Dissertation eine vorbestehende von einer Gestationshypertonie. In beiden Studien werden vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Im Vergleich mit anderen Publikationen ist die Rate von Präeklampsien in dieser Studie deutlich erniedrigt. Dies könnte mehrere Ursachen haben:

Zum einen könnte die engmaschige Anbindung unserer Patientinnen an die Transplantationsambulanz und die gute Kooperation zwischen den behandelnden Hausärzten und unserer Klinik positive Auswirkungen gehabt haben. Durch die regelmäßige Vorstellung der Patientinnen bei

erfahrenen Kollegen vor und während der Schwangerschaft konnte eine optimale Betreuung sichergestellt und gegebenenfalls frühzeitig eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Zum anderen basieren einige oben genannte Studien auf älteren Daten, während diese Publikation einen Querschnitt der vergangenen 20 Jahre liefert. Nach Publikation der ersten Ergebnisse wurde ein besonderes Augenmerk auf die Prävention und die Behandlung der Präeklampsie nach Organtransplantationen gelegt (32). Aus diesem Grund könnte sich das Auftreten von präeklampsischen Symptomen in den letzten Jahren verringert haben.

Erfreulicherweise wurde in keiner Studie ein HELLP-Syndrom beobachtet; bei Christopher et al. manifestierte sich jedoch eine Eklampsie (26).

In der amerikanischen Bevölkerung beträgt die Inzidenz hypertensiver Erkrankungen während der Schwangerschaft 6-8 % und ist damit deutlich niedriger als in der Gruppe der lebertransplantierten Frauen (57).

Empfängerinnen von Nierentransplantaten weisen im Rahmen von Schwangerschaften in 60-80 % der Fälle eine arterielle Hypertonie auf, der Anteil der Präeklampsie beträgt 30 % (51). Somit ist das Risiko des Auftretens einer arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft nach Lebertransplantation wesentlich geringer als nach renaler Transplantation.

#### **4.3.4.2 Vorbestehende Hypertonie**

Obwohl bei 75 % der Patientinnen mit einer schwangerschaftsunabhängigen arteriellen Hypertonie eine medikamentöse Behandlung eingeleitet wurde, kam es während der Schwangerschaft in 25 % zu Blutdruckkrisen. In 19 % der Fälle führten diese zum Abort.

Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass die antihypertensive Medikation während der Schwangerschaften in oftmals unzureichend eingestellt war.

Diesem Problem ließe sich durch bessere Aufklärung der Patientinnen und der behandelnden Ärzte sowie durch eine engmaschige und zielgerichtete Betreuung während der Gravidität begegnen.

Eine Verschlechterung der hypertensiven Lage während der Schwangerschaft bei bekannter arterieller Hypertonie ist von *Surti et al.* vorbeschrieben (18).

#### **4.3.4.3 Neu aufgetretene Gestationshypertonie**

20 % der Patientinnen mit einer schwangerschaftsbedingten Hypertonie erhielten eine antihypertensive Medikation. So kam es bei 40 % dieser Schwangerschaften zu hypertensiven Krisen mit präeklampsischen Symptomen.

Ein Ziel bei zukünftigen Schwangerschaften sollte es sein, Gestationshypertonien frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig zu therapieren, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden und das Outcome der Schwangerschaften zu verbessern.

Ein Vorteil der pharmakologischen Behandlung für die Prognose der Neugeborenen ist nicht belegt (58, 59). Bei schweren Hypertonieformen ist die medikamentöse Behandlung allerdings nützlich und notwendig (60).

Weiterhin sollte der Blutdruck auch nach der Schwangerschaft engmaschig kontrolliert werden, um eine chronische arterielle Hypertonie auszuschließen.

#### **4.3.4.4 Risikofaktoren für das Auftreten von arterieller Hypertonie**

##### **4.3.4.4.1 Grunderkrankung**

Die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie (vorbestehende Hypertonie + neu aufgetretene Gestationshypertonie) während der Schwangerschaft variierte in Abhängigkeit der Grunderkrankung: Im Durchschnitt wurde bei 36,9 % der Patientinnen eine arterielle Hypertonie festgestellt. Während bei der Virushepatitis (46,7 %) und der idiopathischen Zirrhose (44,4 %) dezent erhöhte Werte erreicht werden, sind die Inzidenzen der arteriellen Hypertonie bei Patientinnen mit Morbus Wilson (0 %), primär sklerosierender Cholangitis (25,0 %) und der Autoimmunhepatitis (27,3 %) erniedrigt. Ein erhöhtes Auftreten eines Bluthochdrucks wurde bei der toxischen Leberzirrhose (100 %) sowie dem Budd-Chiari-Syndrom (100 %) beobachtet.

Allerdings handelt es sich zum Teil um sehr kleine Stichproben, sodass diese Werte allenfalls als Orientierungshilfen dienen können. Um valide Aussagen treffen zu können, werden weitere Studien an größeren Patientenkollektiven benötigt.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Publikationen zu dieser Thematik vor.

##### **4.3.4.4.2 Alter**

Bei Patientinnen unter 35 Jahren wurde in dieser Studie häufiger eine arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft beobachtet, als bei den Patientinnen ab 35 Jahren (38,7 % gegenüber 23,1 %).

Diese Werte korrelieren mit dem günstigem Gesamt-Outcome der Schwangerschaften der Patientinnen über 35 Jahren. Erläuterungen hierzu in Kapitel 4.3.1.4.2.

#### 4.3.4.4.3 BMI

Mit Zunahme des Body-Mass-Index steigt die Inzidenz der arteriellen Hypertonie.

Während bei BMI-Werten unter 25 kg/m<sup>2</sup> der Anteil noch 27 % beträgt, liegt er bei BMI-Werten zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup> bei 41,6 % und steigt bei BMI-Werten von über 30 auf 42,9 % an.

Diese Korrelation ist in der Literatur ausführlich beschrieben und bekannt im Rahmen von Schwangerschaften nach Nierentransplantation (61-63).

Somit ist es insbesondere bei werdenden Müttern nach Lebertransplantation sehr wichtig, auf ein angemessenes Körpergewicht zu achten, um das Risiko einer Gestationshypertonie zu minimieren.

#### 4.3.4.4.4 Abstand LTX-SS

Mit zunehmendem Abstand zwischen Lebertransplantation und Gravidität steigt auch die Inzidenz der chronischen arteriellen Hypertonie: Bei Abständen unter einem Jahr beträgt der Anteil 20,0 %. Dieser Wert steigt zwischen 1 und 3 Jahren auf 31,6 % und erreicht bei über 3 Jahren Intervall schließlich 38,9 %.

Zudem treten bei <1 Jahr und bei 1-3 Jahren Abstand zwischen Transplantation und Schwangerschaft keine Gestationshypertonien auf (0 %), während die Inzidenz bei über 3 Jahren 13,9 % beträgt.

Diese Werte stehen im Gegensatz zu dem deutlich günstigeren Outcome der Schwangerschaften bei zunehmendem Abstand zwischen LTX und Gravidität (siehe 4.3.1.4.4).

*Dei Malatesta et al.* haben in ihrer Publikation ebenfalls einen gegenteiligen Effekt beobachtet. Sie berichteten bei Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Hypertonie von einem signifikant kürzeren Abstand zwischen Transplantation und Gravidität (16).

#### 4.3.4.4.5 Immunsuppression

Tacrolimus und Cyclosporin A weisen ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Inzidenz von arterieller Hypertonie auf: Diese betragen bei Immunsuppression mit Tacrolimus 37,2 % und mit Cyclosporin 38,1 %.

Bei der Einnahme von Prednisolon, welches bei vielen Patientinnen dieser Studie als Kombinationsmedikation verabreicht wurde, fand sich in 22,2 % der Schwangerschaften eine Hypertonie (Anteil der Gestationshypertonie: 0 %).

Im Falle von Azathioprin und Mycophenolatmofetil sind die Stichproben mit jeweils zwei Patientinnen zu klein, um valide Aussagen treffen zu können.

In der Literatur sind sowohl bei Tacrolimus, Cyclosporin A als auch Prednisolon eine Hypertonie als unerwünschte Nebenwirkung bekannt (18). Im Falle von Tacrolimus und Cyclosporin A, zwei Calcineurin-Inhibitoren, wird angenommen, dass diese blutdrucksteigernde Wirkung durch vasokonstriktive Effekte ausgelöst wird (19).

In mehreren Studien wird eine höhere Inzidenz von Hypertonie während der Schwangerschaft unter Cyclosporin A im Vergleich zu Tacrolimus beschrieben (14, 30, 64). Neuere Publikationen zweifeln diesen Zusammenhang jedoch an (16, 26).

Eine mögliche Erklärung ist, dass Cyclosporin A bereits 1983 zugelassen wurde, also 11 Jahre, bevor Tacrolimus verabreicht werden konnte. In vielen Studien, so wie auch in dieser, ereignete sich ein Teil der Schwangerschaften vor 1994. In dieser Zeit wurde zur Immunsuppression fast ausschließlich Cyclosporin A verwendet und man hatte noch sehr wenig Erfahrung mit dem Management von Schwangerschaften nach Organtransplantation. Somit ist anzunehmen, dass die Inzidenz von Schwangerschaftshypertonien unter Cyclosporin A größer war als in der heutigen Zeit.

Bei Empfängerinnen von Nierentransplantaten ist der Bedarf von Antihypertensiva im Rahmen der Schwangerschaft bei Einnahme von Tacrolimus deutlich geringer als bei einer Medikation mit Cyclosporin A (62, 63).

#### **4.3.5 Immunsuppression**

Die Immunsuppression während der Schwangerschaft basierte bei allen Patientinnen auf Tacrolimus (60 %) oder Cyclosporin A (40 %). Additiv wurden Kombinationen von Prednisolon, Mycophenolatmofetil und Azathioprin hinzugefügt.

Die potentiellen Auswirkungen der Immunsuppression auf das Outcome der Schwangerschaften und auf das Auftreten einer arteriellen Hypertonie werden ausführlich in den Kapiteln 4.3.1.4.6 und 4.3.4.4 behandelt.

#### **4.3.6 Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft**

Insgesamt ereignete sich ein leichtes Rejektionsgeschehen im Rahmen einer Schwangerschaft (1,6 %). Diese endete daraufhin in einem Abort, wobei kein direkter Zusammenhang festgestellt werden konnte.

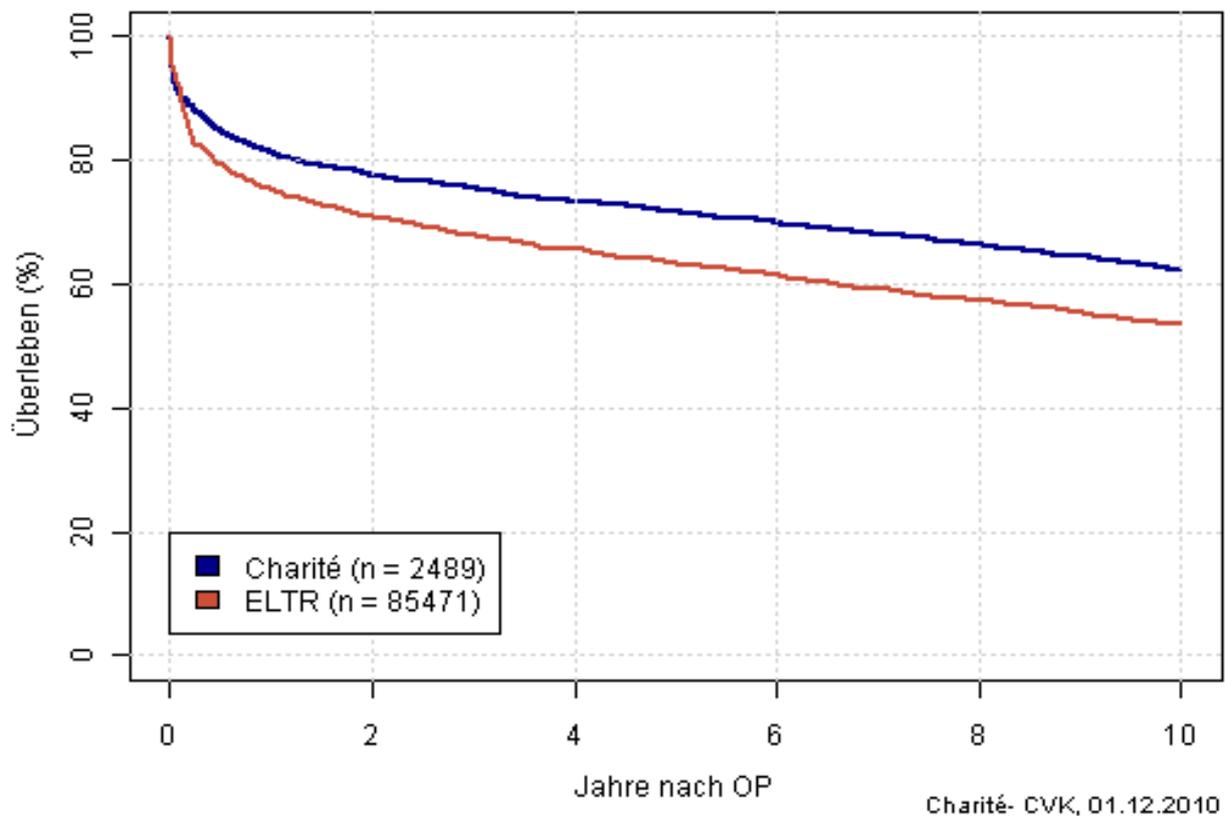
Tabelle 32 gibt einen Überblick über die Rate von Abstoßungsreaktionen in weiteren Studien:

**Tabelle 32: Literaturübersicht: Abstoßungsreaktionen während der Schwangerschaft.**

	Anzahl der Schwangerschaften	Rejektionen
Diese Studie	62	1,6 %
<i>Coscia et al. (14): CsA</i>	98	8 %
<i>Coscia et al. (14): CsA – modifiziert</i>	61	3 %
<i>Coscia et al. (14): Tacrolimus</i>	116	5 %
<i>Christopher et al. (26)</i>	70	17 %
<i>Dei Malatesta et al. (16)</i>	285	10 ± 7 %
<i>Coffin et al. (17)</i>	206	5 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>836</b>	<b>7,9 %</b>

Es fällt auf, dass in vergleichbaren Publikationen die Rate von schwangerschaftsassozierten Rejektionen zum Teil deutlich höher ist als in dieser Studie.

Dies korreliert mit dem insgesamt sehr guten Organ-Überleben am Charité – Virchow-Klinikum im Vergleich zum europäischen Durchschnitt (Abb. 50):



**Abb. 50: Organ-Überleben am Transplantationszentrum Berlin im Vergleich zum europäischen Durchschnitt des ELTR (9).**

Zudem könnte die engmaschige Betreuung der Patientinnen und die fortlaufende Kontrolle der Serumspiegel der immunsuppressiven Medikation während der Schwangerschaft zu einer stabilen Transplantatfunktion geführt haben.

Andererseits ist nicht auszuschließen, dass unkritische Abstoßungsreaktionen in dieser Studie nicht miterfasst wurden. So können eine unvollständige ärztliche Dokumentation oder eine Unwissenheit der Patientinnen bei den telefonischen Befragungen zu leichten Abweichungen geführt haben. Hierbei handelt es sich jedoch um Schwächen, die alle oben gelisteten Studien gemein haben.

#### 4.3.7 Nierenfunktion

Bei Betrachtung des Box-Whisker-Plots (Abb. 28) der Kreatinin-Werte 6 Monate vor, während und 6 Monate nach Beendigung der Schwangerschaft zeigt sich eine insgesamt sehr gute Nierenfunktion der Patientinnen.

Der Median der Serumkreatinin-Werte betrug vor der Schwangerschaft 0,81 mg/dl, währenddessen 0,72 mg/dl und nach der Gravidität ebenfalls 0,81 mg/dl.

Der Referenzbereich des Serumkreatinins nach der Jaffé-Methode nicht-schwangerer Frauen beträgt 0,57 – 1,17 mg/dl. Während der Schwangerschaft nimmt der Wert physiologischerweise im 1. Trimester um 10 % und im 3. Trimester um durchschnittlich 30 % ab (65).

Die folgende Tabelle 33 stellt die Mittelwerte der gesunden Population dem Median dieser Studie gegenüber. An dieser Stelle wurde bewusst der Median gewählt, da dieser Wert bei einer relativ kleinen Studienpopulation eine Resistenz gegen einzelne Ausreißer aufweist.

**Tabelle 33: Mittlere Serumkreatinin-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten und Vergleich mit der Normalbevölkerung.**

Mittlere Serumkreatinin-Werte	Diese Studie	Normalbevölkerung (65)
6 Monate vor der Schwangerschaft	0,81 mg/dl	0,82 mg/dl
Während der Schwangerschaft (2. Trimester)	0,72 mg/dl	0,58 mg/dl
6 Monate nach der Schwangerschaft	0,81 mg/dl	0,82 mg/dl

Vor und nach den Schwangerschaften stimmte der Kreatinin-Wert sehr genau mit den Mittelwerten aus der Normalbevölkerung überein. Außerdem befanden sich alle Werte zwischen dem 1. und 3. Quartil (siehe Abb. 28) innerhalb des Referenzbereiches.

Während der Schwangerschaft fiel der durchschnittliche Kreatinin-Wert weniger stark ab als in der Normalbevölkerung. Allerdings befinden sich auch hier alle Messwerte zwischen der 25. und 75. Perzentile innerhalb des Referenzbereiches.

Diese Zahlen sind überaus erfreulich, da sie Zeichen einer sehr guten Nierenfunktion der lebertransplantierten Patientinnen sind. Insbesondere Tacrolimus und Cyclosporin A stehen im Verdacht, Nierenfunktionsstörungen zu verursachen (18). Dies kann in dieser Studie glücklicherweise nicht bestätigt werden.

In 5,3 % der Graviditäten mit bekannten Kreatinin-Werten verzeichnete man einen diskreten Anstieg des Serum-Kreatinins auf über 2 mg/dl während der Schwangerschaft. Diese waren anschließend jedoch rasch rückläufig und führten zu keiner nachhaltigen Störung der Nierenfunktion.

Leider ist die Studienlage bezüglich der Nierenfunktion während der Schwangerschaft nach Lebertransplantation zurzeit noch sehr eingeschränkt.

*Jain et al.* registrierten während der Schwangerschaften einen leichten Anstieg des Serum-Kreatinins (30).

Bei *Christopher et al.* (26) lag der Anteil der Nierenbeeinträchtigungen während der Schwangerschaft bei 11 %.

#### **4.3.8 Leberfunktion**

In den Kapiteln 4.2.4 und 4.3.6 wurden bereits die Häufigkeiten von Re-Transplantationen und von Abstoßungsreaktionen diskutiert.

Die nachfolgenden Kapitel widmen sich der Betrachtung ausgewählter Leberfunktionsparameter. Diese wurden jeweils sechs Monate vor, während und sechs Monate nach Beendigung der Schwangerschaft erfasst.

#### 4.3.8.1 Quick-Werte

Der Quick-Wert wird anhand der Thromboplastinzeit (TPZ) bestimmt. Diese ist eine der „empfindlichsten Messgrößen zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber bei akutem Parenchymschaden“ (65). Bei Leberzirrhose besitzt er allerdings keine wesentliche prognostische Aussagekraft.

Die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivaten) verkürzt den Quick-Wert auf 15 bis 40 %, abhängig von der therapeutischen Indikation.

Der Referenzbereich beträgt bei gesunden Erwachsenen 70-130 % der Norm (65).

Jeweils sechs Monate vor und nach der Schwangerschaft befanden sich ein Großteil der gemessenen Werte innerhalb des Referenzbereiches (siehe Abb. 29). Die Werte zwischen 15 und 40 % können mit der Einnahme von Cumarinderivaten einiger Patientinnen begründet werden.

Während der Schwangerschaft sind Vitamin-K-Antagonisten wegen der fruchtschädigenden Wirkung kontraindiziert (20). Dennoch haben vier Patientinnen während eines Teiles der Schwangerschaft Cumarinderivate eingenommen. Dies geschah in allen Fällen bei ungeplanten Schwangerschaften.

Der Median der Quick-Werte betrug sechs Monate vor Beginn der Gravidität 96 %, stieg während der Schwangerschaft an auf 100 % und blieb sechs Monate im Anschluss unverändert bei 100 %.

Sowohl der maximale Wert, das obere Quartil, das untere Quartil und der minimale Wert steigen während der Schwangerschaft an. Dies ist damit zu begründen, dass während der Graviditäten bei vielen Patientinnen die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten auf Heparinpräparate umgestellt wurde. Diese verändern im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten nicht den Quick-Wert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Quick-Werte zu allen drei Messzeitpunkten stabil innerhalb der Referenzbereiche befunden haben. Hieraus lässt sich vermuten, dass ein akuter Leberparenchym-Schaden an den Messzeitpunkten unwahrscheinlich war und dass die Schwangerschaften zu keiner Verschlechterung der Leberfunktion geführt haben.

#### 4.3.8.2 Bilirubin-Werte

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Häm-Anteil des Hämoglobins. Es kommt physiologischerweise in unkonjugierter, konjugierter Form und als  $\delta$ -Bilirubin im menschlichen Körper vor.

In dieser Dissertation wird ausschließlich das Gesamtbilirubin betrachtet.

Der Referenzbereich bei Erwachsenen beträgt 0,1 bis 1,2 mg/dl (65).

Das Gesamt-Bilirubin ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen verändert. Insbesondere bei Lebererkrankungen können Werte oberhalb des Referenzbereiches erreicht werden. Bei Werten von über 3 mg/dl tritt klinisch ein Ikterus auf.

Erfreulicherweise lagen die gemessenen Werte zwischen der 1. und der 75. Perzentile zu allen Messzeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches. Insbesondere während der Schwangerschaften blieben die Werte konstant oder sanken leicht ab.

Lediglich wenige Messdaten befanden sich oberhalb des Referenzbereiches. Sie können Ausdruck unterschiedlicher Erkrankungen sein, die sowohl schwangerschaftsabhängig, als auch -unabhängig auftreten können.

#### 4.3.8.3 ASAT-Werte

Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT, AST), auch als GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) bezeichnet, ist ein Enzym, das die Umwandlung von  $\alpha$ -Ketoglutarat in die Aminosäure Glutaminsäure katalysiert. Die Plasmaaktivität der ASAT ist ein relativ spezifischer Marker für das Vorliegen einer Leberzellschädigung. Allerdings liegt die Bedeutung der Messung in dieser Dissertation hauptsächlich in der Verlaufsbeurteilung.

Der Referenzbereich bei weiblichen Erwachsenen beträgt  $<34$  U/l.

Aus Abb. 31 wird ersichtlich, dass sich zu allen drei Messzeitpunkten die Werte bis zur 75. Perzentile innerhalb des Referenzbereiches befanden. Während der Schwangerschaften ist kein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase auszumachen.

Lediglich einzelne Messwerte liegen deutlich über dem Referenzbereich.

#### 4.3.8.4 Zusammenfassung der Leberfunktion

Zusammenfassend können aus den vorliegenden Ergebnissen folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Insgesamt stellen wir bei den Patientinnen dieser Studie hervorragende Leberfunktionsparameter fest.
2. Anhand der Laborergebnisse gibt es unmittelbar vor, während und nach den Schwangerschaften keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion.

#### **4.3.9 Mütterliche Infekte nach der Schwangerschaft**

Aufgrund der lebenslangen Immunsuppression haben Patienten nach Lebertransplantation ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten. Kleinkinder im Haushalt könnten ein zusätzliches Risiko für die Mutter bedeuten, infektiöse Erkrankungen zu erleiden.

In den telefonischen Befragungen gab ein Großteil der Patientinnen (81 %) an, dass sie seit der Geburt des Kindes nicht unter vermehrten Infekten leiden. 14 % berichteten von einer leicht erhöhten Infektrate sowie 5 % von deutlich vermehrten Infekten. Diese Daten deuten nicht auf eine wesentlich erhöhte Infektrate der Patientinnen nach der Geburt eines Kindes.

#### **4.3.10 Empfehlung an andere Patientinnen**

Die Patientinnen mit mindestens einer erfolgreichen Schwangerschaft wurden in telefonischen Interviews befragt, ob sie anderen Frauen nach Lebertransplantation mit Kinderwunsch zu einer Schwangerschaft raten würden.

Ein Großteil der Patientinnen (61 %) gab an, dass sie eine Schwangerschaft uneingeschränkt weiterempfehlen können. Weitere 35 % würden den Patientinnen unter Vorbehalten zu einer Schwangerschaft raten. Nur 4 % gaben an, dass sie eine Schwangerschaft nach Abwägung der Risiken nicht empfehlen würden.

Dieses Ergebnis ist als durchaus positiv zu werten. Es ist ein guter Indikator dafür, dass die Patientinnen eine subjektiv angenehme Schwangerschaft erlebten und diese zu keiner nachhaltigen gesundheitlichen Beeinträchtigung geführt hat. Allerdings hing die Antwort der Patientinnen in hohem Maße vom aktuellen Gesundheitszustand ab.

Außerdem ist zu beachten, dass ausschließlich Patientinnen befragt wurden, die bereits ein gesundes Kind zur Welt gebracht haben.

#### **4.3.11 Weiterer Kinderwunsch**

Sieben Mütter (21 %) gaben an, dass sie sich aufgrund eines zu großen Risikos für ihr leibliches Wohl gegen eine weitere Schwangerschaft entschieden haben.

Die vorangegangene Lebertransplantation spielt in der Lebensplanung vieler Mütter eine große Rolle. Auch wenn der medizinische Fortschritt hervorragende Behandlungsmethoden ermöglicht hat, sind sich die Patientinnen des Risikos einer erneuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes bewusst.

## 4.4 Geburtsanamnese

### 4.4.1 Schwangerschaftsdauer

Die durchschnittliche Dauer aller erfolgreichen Schwangerschaften betrug  $38,1 \pm 2,0$  Wochen;  $N=36$ . Unter allen lebend geborenen Kindern waren 27 % Frühgeborene, 5 % übertragene Neugeborene und 68 % Reifgeborene ( $N_{\text{Gesamt}}=37$ ) (siehe Abb. 35).

Tabelle 34 fasst die Ergebnisse anderer wichtiger Publikationen zusammen und vergleicht sie mit denen dieser Studie:

**Tabelle 34: Literaturübersicht: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Anteil der Frühgeburten.**

	Anzahl der Schwangerschaften	Mittlere SS-Dauer [Wochen]	Anteil der Frühgeburten
Diese Studie	36/37	$38,1 \pm 2,0$	27 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA	73	$36,5 \pm 3,9$	38 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA –mod.	52	$37,4 \pm 2,5$	28 %
<i>Coscia et al.</i> (14): Tacrolimus	89	$36 \pm 3,7$	51 %
<i>Sibanda et al.</i> (15)	8	$35,4 \pm 1,4$	50 %
<i>Christopher et al.</i> (26)	50	37	k. A.
<i>Dei Malatesta et al.</i> (16)	229	$36,7 \pm 1,3$	31 %
<i>Coffin et al.</i> (17)	146	k. A.	27 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 501; b: 597</b>	<b>36,6<sup>a</sup></b>	<b>33,9 %<sup>b</sup></b>

Die mittlere Schwangerschaftsdauer in anderen Publikationen beträgt bei insgesamt 501 berücksichtigten Schwangerschaften 36,6 Wochen, also etwa 1,5 Wochen kürzer als in dieser Studie.

Der Anteil der Frühgeburten liegt in den bisher publizierten Studien bei durchschnittlich 33,9 %. Somit ist er etwas höher als in dieser Dissertation (27 %).

In der Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz von Frühgeburten 5-9 % in Europa sowie 12-13 % in den Vereinigten Staaten (66-68).

Das Risiko der Frühgeburlichkeit eines Neugeborenen ist bei Patientinnen mit vorangegangener Lebertransplantation demnach deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Zu diesem Ergebnis kommen auch *Coffin et al.* in einer Fall-Kontroll-Studie ( $P<0,0001$ ) (17).

Im Rahmen von Schwangerschaften nach renaler Transplantation beträgt die mittlere Schwangerschaftsdauer in großen Studien 36 bis 36,5 Wochen mit einem Anteil von Frühgeburten zwischen 44 und 50 % (51).

#### 4.4.2 Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht aller Lebendgeburten dieser Studie betrug  $2906 \pm 518$  g;  $N=38$ . Der Anteil der Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht („low birth weight“) machte 30,0 % aus, der von sehr geringem Geburtsgewicht („very low birth weight“) 2,5 % ( $N_{\text{Gesamt}}=40$ ).

Somit ergibt sich ein Gesamtanteil von Lebendgeburten mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 Gramm von 32,5 %.

Diese Zahlen werden in Tabelle 35 den Ergebnissen anderer Publikationen gegenübergestellt:

**Tabelle 35: Literaturübersicht: Mittleres Geburtsgewicht und Anteil mit geringem Geburtsgewicht.**

	Anzahl der Schwangerschaften	Mittleres Geburtsgewicht [Gramm]	Geringes Geburtsgewicht <2500 g
Diese Studie	38/40	$2906 \pm 518$	32,5 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA	73	$2659 \pm 792$	33 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA –mod.	52	$2738 \pm 668$	31 %
<i>Coscia et al.</i> (14): Tacrolimus	89	$2700 \pm 878$	32 %
<i>Sibanda et al.</i> (15)	7	$2629 \pm 350$	57 %
<i>Christopher et al.</i> (26)	50	2688	30 %
<i>Dei Malatesta et al.</i> (16)	229	$2612 \pm 276$	k. A.
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 500; b: 271</b>	<b>2655<sup>a</sup></b>	<b>32 %<sup>b</sup></b>

Während das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen dieser Studie größer ist als in vergleichbaren Publikationen, ist der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g auf einem ähnlichen Niveau.

In den Vereinigten Staaten betrug der Anteil der Geburten mit geringem Geburtsgewicht im Jahr 2008 8,2 % und der Anteil mit sehr geringem Geburtsgewicht 1,5 % (67).

Somit ist das Risiko einer Lebendgeburt mit geringem oder sehr geringem Geburtsgewicht bei Schwangeren nach Lebertransplantation deutlich höher als in der Normalbevölkerung.

Ähnlich verhält es sich bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation. Große Studien zeigen ein mittleres Geburtsgewicht von 2316 bis 2493 Gramm mit einem Anteil von Neugeborenen unter 2500 Gramm von 54, bzw. 50 % (51).

### **4.4.3 Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht**

In Tabelle 12 und Abb. 38 sind potentielle Risikofaktoren aufgeführt, die eine höhere Inzidenz von Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht begünstigen könnten. Diese werden im Folgenden einzeln diskutiert:

#### **4.4.3.1 Grunderkrankung**

Die idiopathische Zirrhose geht in dieser Studie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines geringen Geburtsgewichtes einher (75 % bei N=8).

Die Autoimmunhepatitis, der Morbus Wilson und die primär sklerosierende Cholangitis scheinen einen begünstigenden Einfluss sowohl auf das Geburtsgewicht als auch auf die Frühgeburtlichkeit zu haben.

Allerdings sind die Stichproben in dieser Beobachtung klein, sodass diesen Zahlen keine prognostisch wegweisende Aussagekraft eingeräumt werden kann.

#### **4.4.3.2 Alter**

Bei Müttern über 35 Jahren treten in dieser Studie häufiger Frühgeburten (30 % gegenüber 24 %) und ein geringes Geburtsgewicht (40 % gegenüber 31 %) im Vergleich zu unter 35-Jährigen auf.

Den Zusammenhang zwischen hohem mütterlichen Alter und einem erhöhten Risiko von Frühgeburtlichkeit sowie fetaler Wachstumsretardierung beschreiben *Newburn-Cook et al.* in einem systematischen Review anhand von Patientinnen in der Normalbevölkerung (69).

Somit fügen sich die Ergebnisse dieser Studie gut in die bestehende Literatur und lassen auf eine Anwendbarkeit bei Schwangeren nach Lebertransplantation schließen.

#### **4.4.3.3 Body-Mass-Index**

Der Body-Mass-Index besitzt in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome von Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht.

#### **4.4.3.4 Abstand LTX-SS**

Ein zunehmender Abstand zwischen Lebertransplantation und Schwangerschaft scheint einen positiven Einfluss auf das Outcome der Schwangerschaftsdauer und des Geburtsgewichtes zu haben.

So beträgt die Inzidenz eines Geburtsgewichtes von unter 2500 Gramm bei weniger als einem Jahr Abstand 100 %, sie sinkt zwischen einem und drei Jahren auf 50 % und beträgt bei mehr als drei Jahren nur noch 23 %.

Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten einer Frühgeburtslichkeit: Zwischen ein und drei Jahren Intervall zwischen Lebertransplantation und Gravidität tritt sie in 42 % der Fälle auf, anschließend nur noch in 19 % der Schwangerschaften.

Diese Zahlen korrelieren mit dem allgemein besseren Outcome von Schwangerschaften bei steigendem Abstand zwischen Lebertransplantation und Gravidität (siehe 4.3.1.4.4).

#### **4.4.3.5 Hypertonie**

Eine arterielle Hypertonie scheint einen wichtigen beeinflussenden Faktor auf eine Frühgeburtslichkeit und ein geringes Geburtsgewicht darzustellen.

Die Inzidenz von Frühgeburten sowie von Neugeborenen unter 2500 Gramm beträgt bei Patientinnen ohne Hypertonie 12 % / 20 %, bei vorbestehenden Hypertonien 75 % / 63 % und bei einer neu aufgetretenen Gestationshypertonie 0 % / 25 %.

Dieser Zusammenhang ist in weiteren Publikationen vorbeschrieben (16, 18).

#### **4.4.3.6 Immunsuppression**

Patientinnen, die während der Schwangerschaft mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A behandelt wurden, haben in dieser Studie eine niedrigere Rate von Frühgeburten und von Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht in Vergleich zur Medikation mit Tacrolimus (17 % / 28 % gegenüber 36 % / 41 %).

In den Publikationen des NTPR ist die Rate von Kindern mit geringem Geburtsgewicht beim Vergleich beider Immunsuppressiva annähernd identisch. Allerdings ist die Inzidenz von Frühgeburtslichkeit in der Studienpopulation „Tacrolimus“ mit 51 % wesentlich höher als in den Gruppe „Cyclosporin A“ (38 %) und „Cyclosporin A – modifiziert“ (28 %) (14).

*Christopher et al.* beobachteten bei der Einnahme von Tacrolimus in 24 % der Schwangerschaften ein geringes Geburtsgewicht, im Falle einer Medikation mit Cyclosporin A in nur 14 % der Graviditäten (26).

Insgesamt scheint sich die Immunsuppression mit Cyclosporin A im Vergleich zu Tacrolimus während der Schwangerschaft positiv auf das Geburtsgewicht und die Frühgeburtslichkeit auszuwirken.

#### 4.4.4 Form der Entbindung

In 42 % der Schwangerschaften dieser Studie wurden die Kinder per Spontangeburt zur Welt gebracht. In 18 % erfolgte eine assistierte Geburt (vaginal operative Entbindung), in 40 % der Graviditäten wurde eine Sectio caesarea durchgeführt.

Die Gründe hierfür waren vielseitig (Anzahl in Klammern): Unbekannt [7], Lageanomalie [3], Geburtsstillstand [2], fehlende Kindsbewegung/Herztöne [2], Umschlingung der Nabelschnur [1] und schwere Blutungsprobleme [1].

Die nachfolgende Tabelle 36 gibt einen Überblick über die Zahlen anderer Publikationen:

**Tabelle 36: Literaturübersicht: Formen der Entbindung.** Es werden ausschließlich Schwangerschaften mit erfolgreichem Outcome berücksichtigt.

	Anzahl der Schwangerschaften	Anteil der Spontan-geburten	Anteil der assistierten Geburten	Anteil der Kaiserschnitt-entbindungen
Diese Studie	40	42 %	18 %	40 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA	73	k. A.	k. A.	42 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA –mod.	52	k. A.	k. A.	27 %
<i>Coscia et al.</i> (14): Tacrolimus	89	k. A.	k. A.	51 %
<i>Sibanda et al.</i> (15)	8	38 %	0 %	62 %
<i>Christopher et al.</i> (26)	50	50 %	10 %	40 %
<i>Dei Malatesta et al.</i> (16)	229	k. A.	k. A.	43 %
<i>Coffin et al.</i> (17)	146	0,7 %	55,5 %	37,7 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>a: 204; b: 647</b>	<b>14,2 %<sup>a</sup></b>	<b>42,2 %<sup>a</sup></b>	<b>41,5 %<sup>b</sup></b>

Der Anteil der Kaiserschnittentbindungen liegt in dieser Studie auf einem ähnlichen Niveau mit den bisher publizierten Ergebnissen (40 % gegenüber 41,5 %).

Diese Werte sind im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. In Deutschland wurden im Jahr 2008 30,2 % aller Kinder per Kaiserschnitt entbunden (22).

*Coffin et al.* beobachteten einen signifikant höheren Anteil von Kaiserschnittentbindungen bei Patientinnen nach Lebertransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung ( $p < 0,0001$ ) (17).

Dieser Sachverhalt lässt sich durch mehrere Faktoren begründen: Zum einen treten bei Schwangeren nach Lebertransplantation häufiger schwangerschaftsassozierte Komplikationen auf (Gestationshypertonie, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht...). Diese geben in höherem Maße Anlass zu einer primären oder sekundären Sectio caesarea. Zum anderen werden Schwangerschaften nach Lebertransplantation immer als Risikoschwangerschaften definiert. Dies könnte in vielen Fällen zu einer großzügigeren Indikationsstellung zur primären Sectio caesarea geführt haben, um mögliche Komplikationen im Voraus zu vermeiden.

In der Publikation von *Coffin et al.* ist der Anteil der assistierten Geburten von 55,5 % vergleichsweise sehr hoch. In der gesunden Vergleichsgruppe innerhalb dieser Studie haben die assistierten Geburten sogar einen Anteil von 69,3 % (17).

In Deutschland wurden im Jahr 2008 nur insgesamt 5,5 % der Schwangerschaften vaginal operativ beendet (22). Somit scheinen starke regionale Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung alternativer Geburtsmethoden zu existieren. Zudem werden in der Studie von *Coffin et al.* ausschließlich hospitalisierte Patientinnen eingeschlossen, sodass dies zu einem Selektions-Bias geführt haben könnte.

Bei Patientinnen nach Nierentransplantation beträgt der Anteil von Kaiserschnittentbindungen laut NTPR 43 bis 58 % (14).

#### 4.4.5 Apgar-Score

Mit dem Apgar-Score lässt sich der klinische Zustand eines Neugeborenen beurteilen.

Wie Abb. 40 zu entnehmen ist, verbessert sich der durchschnittliche Wert mit zunehmender Dauer. Nach 10 Minuten sind betragen alle Apgar-Werte 8 Punkte oder mehr, der Median befindet sich bei 10 Punkten.

Diese Ergebnisse sind sehr erfreulich, da sie den guten Zustand der Neugeborenen widerspiegeln.

*Dei Malatesta et al.* publizierten bei einer kleinen Serie von 8 Patienten einen mittleren Apgar-Wert von  $8 \pm 1$  nach einer Minute.

*Nagy et al.* (N=16) und *Jabiry-Zieniewicz et al.* (N=11) stellten bei allen Neugeborenen einen 5-Minuten-Apgar-Score von mehr als 7 Punkten fest (27, 32).

## 4.5 Anamnese des Kindes

### 4.5.1 Jetziges Alter der Kinder

Das mittlere Alter aller Lebendgeburten beträgt heute  $10,0 \pm 3,9$  Jahre; N=41 (Stichtag: 01.04.2011). Bei Betrachtung des Boxplot-Diagramms in Abb. 41 wird eine sehr gleichmäßige Verteilung der Altersstufen deutlich. Das jüngste Kind ist 8 Monate alt, das älteste mehr als 18 Jahre.

Diese Verteilung ermöglicht eine aussagekräftige statistische Aufbereitung der Daten.

### 4.5.2 Überleben

Erfreulicherweise ist keines der lebend geborenen Kinder bis zum 01.04.2011 verstorben.

Die nachfolgende Tabelle 37 bietet eine Übersicht über die neonatalen Todesfälle während oder zwei Jahre nach der Gravidität in anderen Publikationen:

**Tabelle 37: Literaturübersicht: Neonatale Todesfälle während und nach der Schwangerschaft.**

Neonatale Todesfälle	Anzahl der Geburten	Perinatal	Später
Diese Studie	62	0 %	0 %
<i>Coscia et al. (14): CsA</i>	73	1 %	k. A.
<i>Coscia et al. (14): CsA –mod.</i>	52	0 %	k. A.
<i>Coscia et al. (14): Tacrolimus</i>	89	1 %	k. A.
<i>Dei Malatesta et al. (16)</i>	229	$4 \pm 10$ %	k. A.
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>443</b>	<b>2,4 %</b>	k. A.

Aktuell beträgt die Säuglingssterblichkeitsrate bis zum 1. Lebensjahr in Deutschland nach Angaben der Vereinten Nationen 4‰, bis zum 5. Lebensjahr 5‰ (70).

Anhand der bisher publizierten Daten lässt sich aufgrund der relativ kleinen Patientenpopulationen nicht aussagen, ob eine erhöhte Säuglingssterblichkeitsrate bei Schwangerschaften nach Lebertransplantation vorliegt. Die Publikation von *Dei Malatesta et al.* weist auf eine erhöhte Säuglingssterblichkeit hin, allerdings sind die in der Studie eingeschlossenen Veröffentlichungen schon vergleichsweise alt (1990 bis 2003) und stammen aus einer Zeit, in der man sehr viel weniger Erfahrung mit Graviditäten nach Lebertransplantationen hatte als heutzutage.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ein sehr gutes Outcome der Säuglinge nach mütterlicher Lebertransplantation.

### **4.5.3 Stillen**

Keines der Säuglinge wurde nach der Geburt gestillt.

Allgemein wird Müttern bei Einnahme von Immunsuppressiva nicht empfohlen zu stillen (18). Viele immunsuppressive Medikamente können in die Muttermilch übergehen und vom Säugling aufgenommen werden.

Eine Ausnahme bilden Glucocorticoide, die nach aktuellen Richtlinien keine Gefahr für das Neugeborene darstellen (64).

### **4.5.4 Wachstum**

#### **4.5.4.1 Körpergröße**

71 % der Kinder lebertransplantierter Mütter wiesen eine altersentsprechende Körpergröße auf. Während 23 % der Kinder eine Länge unterhalb der 3. Perzentile besaßen, befanden sich 6 % der Kinder oberhalb der 97. Perzentile.

Ähnlich ist die Verteilung bei Betrachtung des Körpergewichtes:

#### **4.5.4.2 Körpergewicht**

67 % der Kinder besaßen ein altersentsprechendes Körpergewicht; 10 % der Kinder waren zum Befragungszeitpunkt übergewichtig (oberhalb der 97. Perzentile). 23 % aller Kinder wiesen ein Gewicht unterhalb der 3. Perzentile auf.

In etwa ein Viertel der Kinder weisen unterdurchschnittliche Körpergrößen und -gewichte vor. Der folgende Abschnitt untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Frühgeburtlichkeit und dem heutigen Gewicht sowie der Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile gibt.

#### **4.5.4.3 Heutiges Gewicht der Kinder mit geringem Geburtsgewicht**

Es fällt eine erhöhte Prävalenz von Kindern mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile bei untergewichtigen Neugeborenen (33 %) im Vergleich zu ehemals normalgewichtigen Säuglingen auf (19 %) (Abb. 44).

Diese Ergebnisse lassen sich durch weitere Publikationen stützen. Demnach haben Neugeborene mit einem geringen oder sehr geringen Geburtsgewicht auch in der Kindheit ein signifikant niedrigeres Gewicht als ihre Altersgenossen (71).

#### 4.5.5 Komplikationen nach der Geburt

Bei 87,5 % der Lebendgeborenen kam es postnatal zu keinen Komplikationen.

Die häufigsten Probleme waren eine Beatmungspflichtigkeit (N=3), Pneumonien (N=2) und eine Listerien-Infektion (N=1).

In anderen Publikationen finden sich wesentlich höhere Zahlen von postnatalen fetalen Komplikationen (Tabelle 38):

**Tabelle 38: Literaturübersicht: Komplikationen nach der Geburt.**

	<b>Anzahl der Lebendgeburten</b>	<b>Anteil der Komplikationen nach der Geburt</b>
Diese Studie	40	12,5 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA	73	38 %
<i>Coscia et al.</i> (14): CsA –mod.	52	28 %
<i>Coscia et al.</i> (14): Tacrolimus	89	51 %
<i>Coffin et al.</i> (17)	206	39,7 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>420</b>	<b>40,4 %</b>

*Coffin et al.* berichten in ihrer Fall-Kontroll-Studie von 39,7 % fetaler Komplikationen nach mütterlicher Lebertransplantation gegenüber 17,8 % in der Vergleichsgruppe. Dies stellt einen signifikant höheren Anteil der fetalen Komplikationen nach mütterlicher Lebertransplantation dar ( $p < 0,0001$ ) (17).

Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr erfreulich, da sie ein gutes Outcome der Neugeborenen zeigen. Es fällt allerdings eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Studie und den anderen Publikationen in Bezug auf die postnatalen fetalen Komplikationen auf. Diese lässt sich durch die unterschiedlichen Studiendesigns begründen: Während *Coffin et al.* die Daten von einer administrativen Datenbank stationärer Krankenhausaufenthalte akquiriert haben, stammen die Angaben in dieser Studie zum Teil von telefonischen Patientenaussagen. Es lässt sich vermuten, dass in Krankenhaus-Datenbanken viele Diagnosen aufgeführt werden, während die Patientinnen bei telefonischen Befragungen nicht alle Komplikationen nennen können.

Das NTPR hingegen bedient sich Fragebögen, die zumeist unmittelbar nach der Geburt des Kindes von Patientinnen oder Hausärzten ausgefüllt werden. Dies führt vermutlich zu einem höheren Grad der Erfassung.

#### 4.5.6 Fehlbildungen/Behinderungen

##### 4.5.6.1 Lebendgeborene

Bei 92,5 % der Lebendgeburten wurden keine Fehlbildungen oder Behinderungen festgestellt. Bei den festgestellten Anomalien handelte es sich um jeweils eine Dextrokardie, Diaphragmahernie, Hüftdysplasie, fetale Alkoholembryopathie und eine Trisomie 21 mit Ventrikelseptumdefekt, persistierendem Foramen ovale sowie persistierendem Ductus arteriosus.

Die Ergebnisse weiterer internationaler Studien sind in Tabelle 39 aufgeführt:

**Tabelle 39: Literaturübersicht: Fehlbildungen von Lebendgeburten.**

	<b>Anzahl der Schwangerschaften</b>	<b>Malformationen</b>
Diese Studie	41	7,5 %
<i>Christopher et al. (26)</i>	50	0 %
<i>Dei Malatesta et al. (16)</i>	235	3 %
<i>Coffin et al. (17)</i>	146	1,4 %
<b>Durchschnitt anderer Publikationen</b>	<b>431</b>	<b>2,1 %</b>

Der Anteil von Malformationen ist in vergleichbaren Publikationen niedriger als in dieser Studie. Allerdings ist in dieser Arbeit die Stichprobe vergleichsweise klein.

Außerdem muss erwähnt werden, dass in der Arbeit von *Dei Malatesta et al.* die fetale Alkoholembryopathie und autosomal dominante Erbkrankheiten im Voraus aus den Statistiken entfernt wurden (16).

In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz von Malformationen etwa 3-5 % (72). Somit scheint trotz der Einnahme von Immunsuppressiva keine deutlich erhöhte Rate von Fehlbildungen bei Schwangerschaften nach mütterlicher Lebertransplantation vorzuliegen.

##### 4.5.6.2 Totgeborene

Bei 18,2 % der tot geborenen Kinder wurde eine Fehlbildung festgestellt. Diese stand in einigen Fällen im Zusammenhang mit der Einnahme teratogener Medikamente oder weiterer toxischer Substanzen.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine mögliche Häufung bestimmter Fehlbildungen nicht auszumachen.

#### 4.5.7 Gesundheitlicher Status der Kinder

86,5 % der Kinder besitzen keinerlei körperliche Beschwerden, während 81,1 % weder geistige noch intellektuelle Einbußen hinnehmen müssen.

Als körperliche Beschwerden wurden jeweils einmal Trisomie 21, Skoliose, Wachstumsretardierung, Tourette-Syndrom, motorische Retardierung und Hüftdysplasie genannt.

Die geistigen/intellektuellen Beschwerden gliederten sich in jeweils zwei Mal AD(H)S und Konzentrationsschwächen und in jeweils einem Fall in Matheschwäche, auffälliger Introvertiertheit, geistiger Retardierung bei Trisomie 21, Sprachentwicklungsverzögerung sowie Störung des Kurzzeitgedächtnisses. Es fällt auf, dass es sich in den meisten Fällen um milde intellektuelle Beschwerden handelt. Da alle Angaben von den Eltern gemacht wurden, muss es sich nicht zwangsläufig um medizinisch-pathologische Erkrankungen handeln. Sie entsprechen vielmehr einer subjektiven Wahrnehmung der Mütter und Väter.

Etwa ein Viertel der Kinder dieser Studie leiden unter Allergien oder Autoimmunerkrankungen. Eine Kohortenstudie beschäftigte sich mit der Prävalenz von Allergien im Alter von 6 Jahren in der Normalbevölkerung. 25,7 % der Kinder litten mindestens an einer der folgenden Krankheiten: Atopische Dermatitis, Asthma oder Rhinoconjunctivitis (73).

Somit decken sich die Ergebnisse in dieser Studie sehr gut mit denen der oben angeführten Publikation.

88 % der Eltern gaben bei den telefonischen Befragungen an, dass bei ihrem Kind eine altersentsprechende Häufigkeit von Kinderkrankheiten aufgetreten sei. Nur 12 % waren der Meinung, dass ihr Kind an überdurchschnittlich vielen Infekten leide.

Zusammenfassend besitzt ein Großteil der Kinder in dieser Studie einen sehr guten gesundheitlichen Status. Dieser scheint sich nicht von der Normalbevölkerung zu unterscheiden.

Auch die Prävalenz allergischer Erkrankungen bewegt sich in altersentsprechendem Maße.

Diese Angaben können allenfalls als orientierende Werte angesehen werden. Sie zeigen jedoch, dass nach Aussagen der Eltern die Kinder lebertransplantierter Mütter ein normales Leben führen können und nicht mit gesundheitlichen Einschränkungen zu rechnen ist.

#### **4.5.8 Schulische Leistungen**

Nach Aussage der Eltern erbringen in etwa drei Viertel der Kinder im schulfähigen Alter gute oder sehr gute schulische Leistungen. Während 15 % durchschnittliche Leistungen vorweisen, sind 12 % unterdurchschnittlich gute Schülerinnen und Schüler.

Diese Angaben sind sehr erfreulich und untermauern das gute Gesamtergebnis der Kinder lebertransplanteder Mütter. Wie in den vorangegangenen Abschnitten wurden die Daten mithilfe telefonischer Aussagen der Eltern erhoben. Die angegebenen schulischen Leistungen der Kinder stimmen also nicht zwangsläufig mit den Einschätzungen des Lehrpersonals überein.

## 5 Zusammenfassung

Die erste orthotope Lebertransplantation im Jahr 1963 stellte einen Meilenstein in der Therapie hepatischer Erkrankungen dar. Seither hat sich dieses therapeutische Verfahren stetig weiterentwickelt und zählt seit mehr als zwanzig Jahren zu den Standardverfahren der modernen Chirurgie. Die erste erfolgreiche Schwangerschaft nach hepatischer Transplantation ereignete sich im Jahr 1978. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum erfolgte die erste erfolgreiche Lebertransplantation am 16.09.1988. Bis heute wurde dieser Eingriff an dieser Klinik mehr als 2500 Mal durchgeführt.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive klinische Single-Center-Studie. Die Datenerhebung erfolgte mithilfe der Auswertung von Patientenakten und anschließenden telefonischen Befragungen. Sie erbrachte folgende wesentlichen Ergebnisse:

Das erste Kind einer an der Charité lebertransplantierten Mutter wurde am 30.07.1992 gesund geboren. Seither sind bis September 2010 62 Schwangerschaften bei 42 Patientinnen aufgetreten. 78,0 % waren im Sommer 2010 in gutem oder sehr gutem Allgemeinzustand. Bei 19,0 % der Patientinnen war im Laufe der Zeit eine Re-Transplantation notwendig, keine ereignete sich während oder innerhalb von zwei Jahren nach der Gravidität. Eine leichte Rejektion wurde im Rahmen einer Schwangerschaft beobachtet. Wichtige Leber- und Nierenfunktionsparameter blieben während der Schwangerschaften stabil.

Das durchschnittliche mütterliche Alter bei Konzeption betrug  $29,3 \pm 4,4$  Jahre bei einem BMI von  $23,8 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>. Das mittlere Intervall zwischen Transplantation und Gravidität lag bei  $53,6 \pm 31,7$  Monaten, 9,7 % der Schwangerschaften ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres nach Organverpflanzung. Ein Gestationsdiabetes trat bei 1,9 % der Patientinnen auf, während eine schwangerschaftsbedingte Hypertonie in 10,3 % der Fälle beobachtet wurde. Weiterhin war bei 27,6 % der Patientinnen ein präkonzeptionell bestehender arterieller Hypertonus vorzufinden. 64,5 % der Graviditäten nahmen einen erfolgreichen Ausgang, es konnten 41 lebende Kinder geboren werden. In 22,6 % der Schwangerschaften kam es zu einem Spontanabort, während in 12,9 % der Fälle ein therapeutischer Abort erfolgte.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug  $38,1 \pm 2,0$  Wochen, mit einem überdurchschnittlichen Anteil von Frühgeburten (27,0 %). Für das mittlere Geburtsgewicht ergab sich ein Wert von  $2906 \pm 518$  Gramm bei 32,5 % Neugeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 Gramm. Die Inzidenz von Spontangeburt betrug 42,5 %, die von assistierten Geburten 17,5 %. Der Anteil von Kaiserschnittentbindungen war mit 40,0 % gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Es wurden mehrere potentielle Risikofaktoren für das Outcome der Schwangerschaften nach Lebertransplantation untersucht: Die Grunderkrankung, die zur initialen Lebertransplantation führte, scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Abortrate, die fetale Entwicklung und das

Auftreten von Schwangerschaftshypertonien zu haben. Mit ansteigendem mütterlichen Alter sinkt die Inzidenz von Aborten und Gestationshypertonien, während sich das Geburtsgewicht und die Schwangerschaftsdauer vermindern. Ein zunehmender Abstand zwischen Lebertransplantation und Gravidität bewirkt eine deutliche Verbesserung der maternalen und fetalen Prognose. Gegenteilig wirken sich eine vorbestehende arterielle Hypertonie sowie eine Gestationshypertonie aus. Schließlich beeinträchtigt auch die Wahl der medikamentösen Immunsuppression den Ausgang von Schwangerschaften. Bei Einnahme von Tacrolimus steigt die Inzidenz von Spontanaborten, Frühgeburten und von Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht im Vergleich zu Cyclosporin A.

Das heutige Alter der Kinder beträgt  $10,0 \pm 3,9$  Jahre, es sind bisher keine Todesfälle zu verzeichnen. Keines der Neugeborenen wurde nach der Geburt gestillt. Insgesamt zeigten sich bei der Betrachtung von postnatalen Komplikationen sowie dem Auftreten kognitiver oder somatischer Beschwerden sehr erfreuliche Ergebnisse ohne wesentliche Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung. Lediglich ein erhöhter Anteil von Kindern mit unterdurchschnittlichen Werten für Körpergröße und -gewicht konnte beobachtet werden.

Die vorgelegten Ergebnisse bieten wichtige Anhaltspunkte und eine Reihe neue Erkenntnisse in Bezug auf Schwangerschaften nach Lebertransplantation. Die bestehende Literatur zu diesem Thema ist gegenwärtig noch relativ eingeschränkt. Insbesondere in Europa wurden bis heute sehr wenige Studien publiziert. Es handelt sich derzeit bei dieser Arbeit um die viertgrößte Datenerhebung im Zusammenhang mit Schwangerschaften nach Lebertransplantation sowie um die zweitgrößte Single-Center-Studie. Des Weiteren erfolgte die Betrachtung mehrerer Parameter, die in vorliegenden Publikationen nicht oder nur eingeschränkt untersucht wurden.

Der Erhebung und Auswertung der im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Daten der Charité – Universitätsmedizin Berlin kommen daher sowohl für die Wissenschaft als auch für die Patientinnen eine wichtige Bedeutung zu. So können von Seiten der Ärzteschaft Behandlungsmethoden optimiert und Empfehlungen mit fundiertem Hintergrundwissen ausgesprochen werden. Auf der anderen Seite können Patientinnen und ihre Familien durch die Kenntnis der Ergebnisse die Risiken einer geplanten Schwangerschaft besser einschätzen sowie ein besseres Outcome für sich und ihr Kind erwarten.

Um die bestehende Datenlage zu ergänzen und weitere validierte Aussagen treffen zu können, sollten zukünftig zusätzliche Untersuchungen zu diesem Themengebiet angestellt werden. So wäre eine europäische Datenbank mit Meldungen von Schwangerschaften nach Organtransplantation, ähnlich dem NTPR, wünschenswert. Weiterhin sollten zukünftige Studien den Einfluss der Immunsuppression (z. B. Tacrolimus vs. Cyclosporin A) sowie neuartiger Präparate untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76. Epub 1963/12/01.
2. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* United States2003. p. 1231-43.
3. Bonanno C, Dove L. Pregnancy after liver transplantation. *Seminars in perinatology.* United States2007. p. 348-53.
4. Griffith BP, Shaw BW, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160(3):270-2.
5. Shaw BW, Jr., Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC, Jr., Iwatsuki S, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984;200(4):524-34. Epub 1984/10/01.
6. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* 1994;219(4):426-34. Epub 1994/04/01.
7. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med.* 1995;46:235-47. Epub 1995/01/01.
8. Patient survival according to the year of liver transplantation [database on the Internet]. *European Liver Transplant Registry.* 2010.
9. Charité CVK. Lebertransplantation, Klinik für Allgemein Chirurgie. 2011; Available from: <http://www.charite.de/avt/medizin/lebergallengangbauchspeicheldruese/ltx/ltx.htm>.
10. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Lebertransplantationen 2010 nach Transplantationszentren [database on the Internet]. 2010. Available from: <http://www.dso.de/grafiken/g48.html>.
11. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med.* 1963;269:341-3. Epub 1963/08/15.
12. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Parenthood posttransplantation: 50 years later. *Transplantation.* United States2008. p. 1389-90.
13. Walcott WO, Derick DE, Jolley JJ, Snyder DL. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(3):340-1. Epub 1978/10/01.
14. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transplants.* 2010:103-22.
15. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation.* 2007;83(10):1301-7.

16. Dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Giorno MP, Berloco P, et al. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol.* 2006;15(4):297-302.
17. Coffin CS, Shaheen AA, Burak KW, Myers RP. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States: a nationwide case-control analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2010;16(1):56-63. Epub 2009/12/26.
18. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int. England*2008. p. 1200-6.
19. Hoffmann-La Roche AG. Roche Lexikon Medizin. 5. Auflage ed. Stuttgart: Urban & Fischer; 2003. 2086 p.
20. Stauber M, Weyerstahl T, Beham A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3., aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2007. XXVI, 785 S. p.
21. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? *N Engl J Med. United States*2004. p. 1927-9.
22. Statistisches Bundesamt. Zahl der Woche Nr.047 vom 24.11.2009 [database on the Internet]. 2009. Available from:  
[http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/zdw/2009/PD09\\_\\_047\\_\\_p002.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/zdw/2009/PD09__047__p002.psml).
23. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *American family physician.* 2008;78(1):93-100. Epub 2008/07/25.
24. Raakow R, Neuhaus R, Buscher U, Schmidt S, Rayes N, Glanemann M, et al. Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proc. United States*2001. p. 1450-2.
25. BMI classification [database on the Internet]. : Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004. 2004. Available from:  
[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
26. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2006;12(7):1138-43. Epub 2006/06/27.
27. Jabiry-Zieniewicz Z, Cyganek A, Luterek K, Bobrowska K, Kaminski P, Ziólkowski J, et al. Pregnancy and Delivery After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2005;37(2):1197-200.
28. Costa ML, Surita FG, Passini R, Jr., Cecatti JG, Boin IF. Pregnancy outcome in female liver transplant recipients. *Transplant Proc. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011.* p. 1337-9.
29. Gerlei Z, Wettstein D, Rigo J, Asztalos L, Langer RM. Childbirth after organ transplantation in hungary. *Transplant Proc. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011.* p. 1223-4.

30. Jain AB, Reyes J, Marcos A, Mazariegos G, Eghtesad B, Fontes PA, et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation*. 2003;76(5):827-32. Epub 2003/09/23.
31. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, Mannion J, Cater J, Moritz MJ, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 1995;27(1):1089-90. Epub 1995/02/01.
32. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol. United States*2003. p. 121-8.
33. Patapis P, Irani S, Mirza DF, Gunson BK, Lupo L, Mayer AD, et al. Outcome of graft function and pregnancy following liver transplantation. *Transplant Proc. United States*1997. p. 1565-6.
34. Wu A, Nashan B, Messner U, Schmidt HH, Guenther HH, Niesert S, et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clinical transplantation*. 1998;12(5):454-64. Epub 1998/10/27.
35. Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A, Koneru B, Bowman J, Mazzaferro V, et al. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation*. 1990;49(2):317-21. Epub 1990/02/01.
36. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(3 Pt 1):896-902. Epub 1993/03/01.
37. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Seminars in perinatology*. 1998;22(2):149-55. Epub 1998/06/25.
38. Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62(4):476-9. Epub 1996/08/27.
39. Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigot AS, Canva-Delcambre V, Gambiez L, Labalette M, et al. [Pregnancy after hepatic transplantation: what is the maternal risk?]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1996;20(5):457-61. Epub 1996/01/01. Grossesse apres transplantation hepatique: quel est le risque maternel?
40. Morton A. Liver transplantation and pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2003;43(3):236-8. Epub 2004/01/10.
41. Safadi R, Ilan Y, Jurim O, Schenker J, Galun E, Ashur Y, et al. Pregnancy and liver transplantation. *Transplant Proc. United States*1999. p. 1899-900.
42. Statistisches\_Bundesamt. Alter der Mütter bei der Geburt ihrer Kinder. 2007.
43. Green P, Rubin L. Amenorrhea as a manifestation of chronic liver disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;78(1):141-6. Epub 1959/07/01.
44. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on the long-term function of renal allografts: an update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;26(1):54-6. Epub 1995/07/01.
45. First MR, Combs CA, Weiskittel P, Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation*. 1995;59(4):472-6. Epub 1995/02/27.

46. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafter U, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation*. 2006;81(5):660-4. Epub 2006/03/15.
47. Statistisches\_Bundesamt. Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit. 2010.
48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zusammenstellung Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland [database on the Internet]. 2011. Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=41331677&nummer=240&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=91193249](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=41331677&nummer=240&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=91193249).
49. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-94. Epub 1988/07/28.
50. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. United States2003. p. 577-84.
51. Fuchs KM, Wu D, Ebcioğlu Z. Pregnancy in renal transplant recipients. *Seminars in perinatology*. 2007;31(6):339-47. Epub 2007/12/08.
52. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7251):1708-12. Epub 2000/06/23.
53. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*. United States2008. p. 714-26.
54. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*. England2007. p. 515-23.
55. Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med*. United States2008. p. 407-11.
56. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes care*. 1995;18(7):1029-33. Epub 1995/07/01.
57. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22. Epub 2000/08/02.
58. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(7):718-22. Epub 1998/08/06.
59. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):960-6; discussion 6-7. Epub 1990/04/01.
60. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacology & therapeutics*. 1997;74(2):221-58. Epub 1997/01/01.

61. Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(40):641-8. Epub 2009/11/06.
62. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;4(8 Suppl):S30-6. Epub 1994/02/01.
63. Rosenkranz AR, Mayer G. Mechanisms of hypertension after renal transplantation. *Current opinion in urology*. 2000;10(2):81-6. Epub 2000/04/29.
64. Casele HL, Laifer SA. Association of pregnancy complications and choice of immunosuppressant in liver transplant patients. *Transplantation*. 1998;65(4):581-3. Epub 1998/03/21.
65. Thomas L. Labor und Diagnose : Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl., [Jubiläumsausg. 30 Jahre] ed. Frankfurt / Main: TH-Books Verl.-Ges.; 2008. 2016 S. p.
66. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet. England*2008. p. 75-84.
67. Mathews TJ, Minino AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics. United States*2011. p. 146-57.
68. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics*. 2006;117(1):168-83. Epub 2006/01/07.
69. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int. United States*2005. p. 852-75.
70. United Nations: World Population Prospects, the 2010 Revision [database on the Internet]. 2010. Available from: <http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/mortality.htm>.
71. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet. England*2008. p. 261-9.
72. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol. United States*1999. p. S337-42.
73. Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol. England*2008. p. 737-45.

## **7 Danksagung**

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Selbstständigkeitserklärung

### Erklärung

„Ich, Baptiste Frize, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schwangerschaft nach Lebertransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift