DISSERTATION

Schwangerschaft nach Nierentransplantation – Einflussfaktoren auf das renale, maternale und neonatale Outcome

Pregnancy after Kidney Transplantation – Factors Influencing Renal, Maternal and Neonatal Outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rebecca Kaatz

Erstbetreuung: PD Dr. med. Mira Choi

Datum der Promotion: 20. Juni 2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Kaatz R, Latartara E, Bachmann F, Lachmann N, Koch N, Zukunft B, Wu K, Schmidt D, Halleck F, Nickel P, Eckardt KU, Budde K, Verlohren S, Choi M. Pregnancy after Kidney Transplantation-Impact of Functional Renal Reserve, Slope of eGFR before Pregnancy, and Intensity of Immunosuppression on Kidney Function and Maternal Health. J Clin Med. 2023 Feb 15;12(4):1545 (1).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 2
Abbildungsverzeichnis 5
Tabellenverzeichnis 6
Abkürzungsverzeichnis 8
Abstrakt (deutsch) 10
Abstract (English) 12
1 Einleitung 14
1.1 Schwangerschaft nach Nierentransplantation – Ein historischer Rückblick 14
1.2 Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation 15
1.3 Besonderheiten der Immunsuppression in der Schwangerschaft 17
1.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen 18
1.4.1 Screening der Präeklampsie 21
1.4.2 sFlt-1/PlGF-Quotient 22
1.5 Schwangerschaft nach Nierentransplantation – aktuelle Datenlage 23
1.6 Zielsetzung der Dissertation 25
2 Patientinnen und Methoden 26
2.1 Patientinnenselektion 26
2.2 Datenerfassung 26
2.3 Matched Pair Analyse 28
2.4 Statistik 29
3 Ergebnis 30
3.1 Die Kohorten 30
3.2 Maternale Anamnese 30
3.3 Schwangerschaftsanamnese 33
3.4 Outcome der Schwangerschaften 37
3.5 Pränatale Sonographie 39
3.6 Das Outcome des Nierentransplantates 41
3.6.1 Nierenparameter im Verlauf der Schwangerschaft 41
3.6.2 Sonographie des Nierentransplantats 44
3.6.3 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion 2 Jahre nach Ende der Schwangerschaft 45
3.7 Vergleich der Schwangerenkohorte mit einer NTX Kontrollkohorte ohne SS 48
3.7.1 Langzeit Follow-up und Transplantatverluste 53
3.8 Vergleich der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Schwangerschaften 58

3.9 Vergleich zwischen Schwangerschaften mit und ohne Schwangerschaftskomplikationen 58
3.9.1 Pränatale Sonographie und sFlt-1/PlGF-Ratio als diagnostische Marker für ein negatives Schwangerschaftsereignis 62
3.10 Einflussfaktoren auf das neonatale Outcome 67
3.11 Einfluss des Zeitintervalls zwischen NTX und Schwangerschaft auf das renale, fetale und maternale Outcome 69
4 Diskussion 71
4.1 Outcome der Schwangerschaften 71
4.2 Allograftoutcome 73
4.3 Immunsuppression 76
4.4 Transplantatverlust 76
4.5 Stärken und Limitationen 77
4.6 Schlussfolgerung 78
Literaturverzeichnis 79
Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen 97
Lebenslauf 98
Publikationsliste 99
Danksagung 100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Wirkmechanismus der immunsuppressiven Therapie (Abbildung nach Lim et al. (41)) 17
Abbildung 2 Flussdiagramm zum Einschluss von Patientinnen aus der Datenanalyse 30
Abbildung 3 Alter der Frauen bei Schwangerschaft (n=46) 31
Abbildung 4 Immunsuppression vor (A) und während der Schwangerschaft (B) 35
Abbildung 5 Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangeren mit und ohne peripartalen Steroidstoß 36
Abbildung 6 Form der Anästhesie (A) und Blutverlust (B) bei Entbindung 39
Abbildung 7 Pränatales Gewicht im Verlauf der Schwangerschaft 40
Abbildung 8 Pulsatility Index der Aa. uterinae (A) und der Arteria umbilicalis (B) 40
Abbildung 9 eGFR (A), Kreatinin (B) und Proteinurie (C) zwei Jahre vor, während und zwei Jahre nach Schwangerschaft 42
Abbildung 10 Resistance Index des Nierentransplantats über den Verlauf der Schwangerschaft 44
Abbildung 11 Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) in Abhängigkeit einer stabilen eGFR 24 Monate nach Ende der Schwangerschaft (Abfall eGFR < 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft) 47
Abbildung 12 Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation und einer gematchten Kontrollkohorte 53
Abbildung 13 Kaplan-Meier Schätzer des Transplantatüberlebens bei Frauen nach Schwangerschaft und Frauen ohne Schwangerschaft 54
Abbildung 14 Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangerschaften mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis 61
Abbildung 15 Risikofaktoren für eine SS-Komplikation (negatives SS-Ereignis). (A) Einfluss der Hyperfiltration (maximalen Reserve) während der Schwangerschaft, (B) prozentuale Änderung gegenüber Ausgangs eGFR (C) Änderungen der Proteinurie (g/g Kreatinin) 62
Abbildung 16 Pränatales Gewicht (A) und Perzentile des pränatalen Gewichts (B) im Verlauf der Schwangerschaft mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis 64
Abbildung 17 Pulsatility Index (A) und Perzentile des Pulsatility Index (B) der Aa. uterinae im Verlauf der Schwangerschaft mit und ohne negativen Schwangerschaftsereignis 65
Abbildung 18 sFlt-1/PlGF-Ratio im zweiten und dritten Trimester bei Schwangerschaften mit und ohne negativem Schwangerschaftsereignis (NSE) 67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen nach AWMF-Leitlinie S2k (Stand März 2019) (58) 19
Tabelle 2 Risikofaktoren für eine Präeklampsie nach AWMF-Leitlinie S2k (Stand März 2019) (58) 20
Tabelle 3 Referenzwerte SFlt-1/PlGF-Quotient verwendet vom Labor Berlin (nach Verlohren et al. (85)) 23
Tabelle 4 Demografische Daten der NTX Patientinnen vor Schwangerschaftsbeginn 31
Tabelle 5 Immunsuppressionsschemata vor der Schwangerschaft 33
Tabelle 6 Abstand Nierentransplantation und Beginn Schwangerschaft 34
Tabelle 7 Modifizierte Immunsuppressionsschemata bei Schwangerschaftswunsch 34
Tabelle 8 Vergleich der postpartalen Nierenfunktion mit und ohne peripartalen Steroidstoß 37
Tabelle 9 Outcome der Gravidität der Schwangerschaftskohorte 38
Tabelle 10 Übersicht über die Schwangerschaftsdauer 38
Tabelle 11 Outcome der Nierenfunktionsparameter 43
Tabelle 12 Auftreten eines Harnstaus des Nierentransplantats während der Schwangerschaft 44
Tabelle 13 Schwangere Patientinnen mit Nierentransplantat: Einflussfaktoren auf den eGFR Verlauf (stabile eGFR versus Abfall eGFR > 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft) 45
Tabelle 14 Baselincharakteristika der Schwangerenkohorte (ohne doppelte Schwangerschaften) und der gematchten Kontrollgruppe mit NTX 48
Tabelle 15 NTX Patientinnen mit SS und Kontrollen: Einflussfaktoren auf eine stabile eGFR (Abfall eGFR < 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft/Observation) 50
Tabelle 16 Outcome des Allografts bei NTX Patientinnen mit SS und einer gematchten Kontrollgruppe 52
Tabelle 17 Charakteristika des Nierentransplantatverlustes 56
Tabelle 18 Übersicht der Baselinecharakteristika zwischen SS mit und ohne negativem SS Ereignis 59
Tabelle 19 Pränatales Gewicht bei Schwangerschaften mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis 63
Tabelle 20 Pulsatility-Index der Arteria uterina und Arteria umbilicalis 65
Tabelle 21 sFlt/PlGF-Ratio zur Einschätzung eines negativen Schwangerschaftsereignisses 67

Tabelle 22 Einflussfaktoren auf ein negatives neonatales Ereignis (APGAR-Score < 9 nach 10 Minuten, Nabel-pH < 7,2, Geburtsgewicht < 1500 g oder Aufenthalt auf der Intensivstation) 68

Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
ATG	Antithymozytenglobulin
ATN	Akute Tubulusnekrose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
Beta-HCG	Beta Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BMI	Body Mass Index
CCM	Campus Charité Mitte
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Calcineurininhibitor
CTN	Chronische Transplantatnephropathie
CVK	Campus Charité Virchow Klinikum
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DSA	Donor-spezifische Antikörper
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
FSGS	Fokale und segmentale Glomerulosklerose
FU	Follow-up
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
IgA	Immunglobulin A
IS	Immunsuppression
ISSHP	International society for the study of hypertension in pregnancy
IUGR	Intaruterine Growth Restriction
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NSE	Negatives Schwangerschaftsereignis
NTX	Nierentransplantation
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatility Index

PlGF	Placental Growth Factor
PNTX	Kombinierte Pankreas-Nierentransplantation
RI	Resistance Index
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
sFlt-1	soluble FMS like tyrosine kinase 1
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TX	Transplantation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Eine Schwangerschaft nach Nierentransplantation stellt eine Risikoschwangerschaft dar mit gehäuftem Auftreten von Aborten, Fehlbildungen, einer Präeklampsie und/oder Frühgeburtlichkeit. Ziel dieser Dissertation war es, das Schwangerschaftsoutcome bei Patientinnen mit Nierentransplantat zu charakterisieren und Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen und ein verschlechtertes renales Outcome zu identifizieren. Des Weiteren wurde in der Kohorte der Stellenwert der pränatalen Diagnostik für die Erkennung von Schwangerschaftskomplikationen untersucht.

Methodik: Retrospektive single Center Auswertung von 40 Frauen mit 46 Schwangerschaften nach Nierentransplantation oder kombinierter Nieren-Pankreastransplantation zwischen 1994 und 2019. Primäre Endpunkte waren das Auftreten eines negativen Schwangerschaftsereignisses (NSE), definiert als schwere Form der Präeklampsie, Abort ≥ 12 Wochen, Totgeburt, Frühgeburt ≤ 32 SSW oder IUGR. Das Outcome der Nierentransplantatfunktion (u. a. TX-Verlust, eGFR, Proteinurie, stabile eGFR (definiert als Abfall < 5 ml/min), de-novo DSA) bis zu einem 24 Monate Follow-up postpartum wurde mit einer 1:1 gematchten Kohorte von 40 nierentransplantierten Frauen ohne Schwangerschaft verglichen.

Ergebnis: 39 von 46 Schwangerschaften endeten in einer Lebendgeburt. Keine der Frauen verstarb in Folge der Schwangerschaft. Verglichen zu Schwangerschaften einer Normalpopulation wiesen Neugeborene dieser Kohorte ein geringeres Geburtsgewicht von 2247 ± 682 g auf. Bei 18 Patientinnen kam es zu einem NSE. Eine intensivierte Immunsuppression (= dreifach statt zweifach) als Erhaltungstherapie während der Schwangerschaft und eine eingeschränkte renale Reservekapazität, gemessen als Ausmaß der Hyperfiltration während der Schwangerschaft, stellten signifikante Risikofaktoren für ein NSE dar (p=0,021 bzw. p < 0,05). Erwartungsgemäß kam es während der Schwangerschaft zu einer Hyperfiltration (p < 0,001). Die Nierenfunktion zeigte sowohl in der Schwangerenkohorte als in der Kontrollkohorte am Ende des 24-monatigen Follow-ups einen Abfall der mittleren eGFR um -5,4 ± 14,3 ml/min vs. −7,6 ± 14,1 ml/min in der Kontrollgruppe (p > 0,05). Ein Abfall der eGFR im Jahr vor Schwangerschaftsbeginn war ein Prädiktor für eine Verschlechterung der NTX-Funktion über eine Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren nach Schwangerschaftsende (p < 0,01). In der pränatalen Dopplersonographie waren ein niedriges fetales Gewicht und ein erhöhter Pulsatility Index (PI) der Aa. uterinae in der 25. SSW ein Risikofaktor für ein NSE (0,81 ± 0,20 vs. 1,10 ± 0,37; p=0,027). Ein PI der A. umbilicalis über der 95. Perzentile war mit einer Frühgeburt vor der 32 SSW assoziiert (p=0,022). Es kam

gegenüber der Kontrollkohorte zu keinem gehäuften Auftreten von de-novo DSA oder Rejektionen des Nierentransplantats.

Schlussfolgerung: Schwangerschaften bei nierentransplantierten Frauen zeigten ein gutes maternales, neonatales und renales Outcome.

Abstract (English)

Background: Fertility improves in women with chronic kidney failure after kidney transplantation. However, there are increased risks of complications, such as preeclampsia and preterm birth due to impaired allograft function and immunosuppressive medication.

The aim of this doctoral thesis is to identify risk factors for complications in pregnancy and for the deterioration of kidney function during, or after pregnancy, including long term kidney function impairment. A further aim is to assess the accuracy of prenatal diagnostic methods in this group.

Methods: This is a retrospective single-center study of 40 women with 46 post-transplant pregnancies between 1994 and 2019. The women received either a single kidney or combined kidney-pancreas transplant. Primary endpoints encompassed maternal, fetal and allograft outcomes. An adverse pregnancy event was defined as severe features of preeclampsia; severe hypertension (> 160/110 mmHg) and/or significant end-organ dysfunction, thrombocytopenia, hemolytic anemia, or organ dysfunction without alternative explainable reasons. Fetal outcomes included abortion after 12 weeks gestation, stillbirth, early preterm delivery at ≤ 32 weeks of gestation, and IUGR. Finally, allograft outcome was the deterioration of allograft function. Allograft function was compared for up to 24 months postpartum with a 1:1 matched cohort of 40 kidney-transplanted women without a pregnancy.

Results: 39 out of 46 pregnancies resulted in live births, and none of the women died due to the pregnancy. When compared to the normal population, neonates of kidney transplanted women had a lower birth weight of 2247 ± 682 g. There were 18 women with a negative pregnancy event. Kidney function, described as the change of eGFR over time showed a similar decline in mean eGFR in both cohorts - women with post-transplant pregnancies (-5.4 ± 14.3 ml/min) versus the matched control cohort after 24-month of follow-up (-7.6 ± 14.1 ml/min). Impaired renal hyperfiltration during pregnancy was a significant risk factor for adverse pregnancy events ($p < 0.05$) and deterioration of allograft function ($p < 0.01$). The decline of allograft function during the year before pregnancy was a negative predictor for worsening allograft function up to two years after the end of pregnancy. A further risk contributor for a negative pregnancy event was an intensified (triple versus dual) maintenance immunosuppression during pregnancy ($p=0.021$). Using prenatal doppler sonography, a low fetal weight and an elevated pulsatility index (PI) of the Aa. uterinae were associated with a negative pregnancy event. A PI of the A. umbilicalis above the 95th percentile was associated with preterm birth before 32 weeks gestation ($p=0.022$). Compared to the control cohort, we did not observe an increased frequency of de novo donor-specific antibodies.

Conclusion: Overall, pregnancies in women after kidney transplantation showed good allograft and maternal outcomes.

1 Einleitung

1.1 Schwangerschaft nach Nierentransplantation – Ein historischer Rückblick

Die ersten Schritte in der Transplantationsmedizin liegen über einhundert Jahre zurück. Ullman und Unger führten Anfang des 20. Jahrhunderts die ersten experimentellen Auto- und Allotransplantationen einer Niere an Hunden durch (2, 3). Bis zur ersten erfolgreichen Nierentransplantation beim Menschen dauerte es allerdings noch fast weitere 50 Jahre.

Dem Chirurg Joseph E. Murray gelang 1954 in Boston, USA, die erste Nierentransplantation bei monozygoten Zwillingen (4). Durch die Entdeckung und Entwicklung des Potentials von Immunsuppressiva in den 1960er Jahren konnten zunehmend auch Patient:innen, die nicht miteinander verwandt waren, transplantiert werden. Am Anfang stand hier die Erforschung der immunsuppressiven Eigenschaften von 6-Mercapturin (5). Das erste Immunsuppressivum in der Geschichte der Nierentransplantation (NTX), Azathioprin (AZA), kam Anfang der 1960 der Jahre zur Anwendung und erlaubte erstmals die erfolgreiche Transplantation eines Organs eines nicht identischen Spenders (6). Starzl et al. konnten 1963 zeigen, dass eine Kombination aus AZA und Steroiden bei nierentransplantierten Patient:innen Transplantatabstoßungen verhindern konnte (7). Es wurde das Regime der Wahl für die nächsten 20 Jahre. In den 80er Jahren erfolgte die Entwicklung des Calcineurininhibitors Cyclosporin A und einige Jahre später Tacrolimus als wirksame immunsuppressive Therapie nach NTX (8, 9). Die Blutgruppen-ungleiche (AB0-inkompatible) Nierentransplantation wurde Ende der 80er Jahre durch spezielle Desensibilisierungsmaßnahmen möglich (Aphareseverfahren, Splenektomie, begleitende Immunsuppression, sowie dem späteren Einsatz der anti-CD20 monoklonalen Antikörper Therapie an Stelle der Splenektomie) (10-13).

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 2132 Nierentransplantationen als Lebendspende oder postmortale Nierenspende durchgeführt (14). Die Organqualität, wie z. B. das Spendealter des Organdonors haben dabei einen relevanten Einfluss auf die Langzeitprognose des Transplantats (15). Organe von Spendern, die älter als 60 Jahre sind, weisen nach Transplantation im Durchschnitt eine schlechtere Nierenfunktion auf als bei jüngerem Donoralter (16).

Häufige Ursache einer chronischen Nierenerkrankung stellen bei jungen Erwachsenen in westlichen Ländern die Glomerulonephritiden dar, je nach Altersgruppe in den USA, Großbritannien und Deutschland zwischen 16,8-38,8 %. Weitere häufig Gründe stellen bei Kindern und jungen Erwachsenen anatomische Anomalien dar (z. B. renale Dysplasien oder vesikoureteraler Reflux) oder genetische Erkrankungen. Im höheren Erwachsenenalter überwiegen die diabetische und/oder hypertensive Nephropathie, sowie medikamentös-toxische

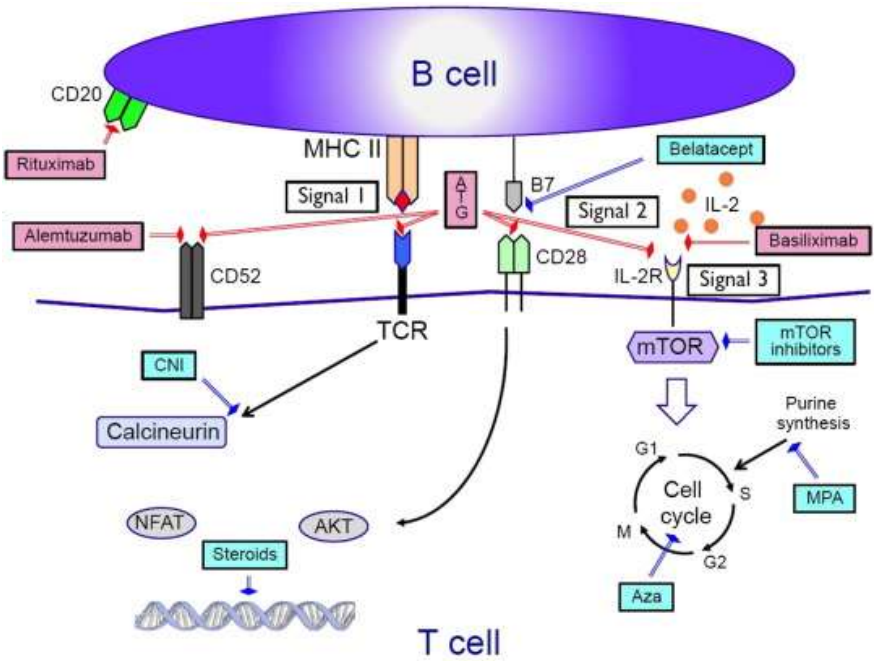
Nierenschädigungen (17, 18). Bei bis zu 30 % der Nierenerkrankungen ist die Grunderkrankung unklar, da keine diagnostischen Nierenbiopsien oder genetischen Testungen erfolgten (18-22).
Eine Nierentransplantation verbessert nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität im Vergleich zur Hämodialyse (23-26). Eine prospektive Studie von Russel et al. konnte einen signifikanten Anstieg des Time-Trade off Scores (einer Methode zur Ermittlung der Lebensqualität, welche erfasst, wieviel Lebenszeit eine Person mit einer gewissen Erkrankung eintauschen würde für ein Leben ohne diese Erkrankung) bei Nierentransplantierten gegenüber Dialysepatient:innen nachweisen (0,74 vs. 0,41). Ein Wert von 0 entspricht dabei einer sehr schlechten Lebensqualität, während ein Wert von 1 einer perfekten Gesundheit entspricht (27, 28).
Neben vielen anderen Einschränkungen wird auch die Fertilität von Frauen durch eine Nierenkrankheit negativ beeinflusst. Frauen mit chronischer Nierenkrankheit können eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse mit verändertem Menstruationszyklus, Anovulation, gesenkter Libido und beeinträchtigter Fertilität aufweisen (29). Eine Studie aus Italien zeigte, dass im Vergleich zu gesunden Frauen die Lebendgeburtenrate bei dialysepflichtigen Frauen im gebärfähigen Alter von 72,5 von 1000 Frauen auf ca. 1 von 1000 Frauen sank (30). Bereits innerhalb von sechs Monaten nach einer Transplantation kommt es nahezu zu einer Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse (31) und die Fertilität steigt gegenüber Frauen mit chronischer Nierenkrankheit wieder deutlich an (32).
Im Jahr 1958 kam es zur ersten erfolgreichen Schwangerschaft bei einer Patientin nach Nierentransplantation, die sie als Lebendspende von ihrer eineiigen Zwillingschwester erhielt (33). Die erste dokumentierte Geburt eines gesunden Neugeborenen einer nierentransplantierten Patientin unter Immunsuppression (Prednison und Azathioprin) ereignete sich 1967 (34). Seitdem wurde von vielen erfolgreichen Schwangerschaften von Frauen nach Nieren- und kombinierter Organtransplantation berichtet. Da die Schwangerschaft nach Nierentransplantation eine Risikoschwangerschaft darstellt, ist ein interdisziplinäres Vorgehen zwischen Gynäkologie, Transplantationsmedizin und Pädiatrie wichtig, um eine Patientin mit Schwangerschaftswunsch bzw. Schwangerschaft bezüglich Risiken und Komplikationen für sich, das Transplantat und das Kind zu beraten und zu betreuen.

1.2 Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation

Der Anfang der immunsuppressiven Therapie zur Prävention einer Rejektion des Nierentransplantates war der Einsatz von Azathioprin, welches in den 1960ern entwickelt und begleitend zu Kortikosteroiden eingesetzt wurde. Azathioprin wird im Körper zu 6-Mercaptopurin

umgewandelt und interferiert mit der DNA-Synthese. Der polyklonale Antikörper Antithymozytenglobulin (ATG) wurde in den 1970ern entwickelt und wird in der Regel zur Induktionstherapie bei Nierentransplantationen mit erhöhtem immunologischem Risiko (z. B. vorimmunisierte Patientinnen nach Schwangerschaften oder Zweit- und Dritttransplantationen) verwendet, sowie als Add-on-Therapie bei steroid-resistenten Rejektionen nach erfolgter Transplantation. Diese Maßnahmen führten in der frühen Zeit der Nierentransplantationshistorie zu einer Erfolgsrate des Transplantatüberlebens von 50% nach einem Jahr. Die Einführung des Calcineurininhibitors Ciclosporin führte in den 80er Jahren zu einem durchgreifenden Erfolg mit einem Transplantatüberleben von 80% nach einem Jahr (35, 36). In den 1990ern folgten mit dem Calcineurininhibitor Tacrolimus und dem Proliferationshemmer Mycophenolat mofetil (MMF) weitere Präparate, die sich als effektiver als Ciclosporin bzw. Azathioprin erwiesen (37). Die IL-2 Blockade mittels Basiliximab wurde 1998 zugelassen, und wird in der Regel zur Induktionstherapie eingesetzt (35). Darüber hinaus wurden Ende der 1990er weitere Substanzklassen, die mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus), entwickelt, sowie gegen CD20 und gegen CH52 gerichtete Antikörper (Rituximab bzw. Atemtuzumab), so dass individuell angepasste Therapien verfügbar wurden (38). Seit 2011 wurde Belatacept, ein selektiver Kostimulationsblocker von CD80/86-CD28, zugelassen, welches für die Erhaltungstherapie eine Alternative darstellt, wie z. B. bei CNI-induzierter Toxizität oder CNI Unverträglichkeit (39, 40). Eine Übersicht über die Wirkmechanismen der aktuell verwendeten Immunsuppressiva ist in Abbildung 1 dargestellt (nach Lim et al. (41)). Die Induktions- und Erhaltungstherapien finden sich in der aktuellen Leitlinie der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) wieder (42). Empfohlen wird zum derzeitigen Stand der Beginn mit einer Kombination bestehend aus einem Calcineurininhibitor, Mycophenolat sowie Steroid. Hierdurch wird eine Dosisreduktion der einzelnen Medikamente mit Senkung der Toxizität und ein additiver Effekt bei der immunsuppressiven Wirkung erreicht.

Abbildung 1 Wirkmechanismus der immunsuppressiven Therapie (Abbildung nach Lim et al. (41))



CNI: Calcineurininhibitor, MHC II: Major Histocompatibility Complex Class II; ATG: Antithymozytenglobulin; TCR: T-Zell Rezeptor; MPA: Mycophenolat mofetil; Aza: Azathioprin¸ mTOR: mammalian target of rapamycin

1.3 Besonderheiten der Immunsuppression in der Schwangerschaft

Nach einer Organtransplantation ist eine lebenslange Immunsuppression notwendig, um eine Rejektion des Transplantates zu vermeiden. Im Rahmen einer Schwangerschaft stellen Immunsuppressiva ein potentielles Risiko für den Fötus dar, da die Medikamente die Plazentaschranke überschreiten können. Da schwangere Frauen von der Teilnahme an Arzneimittelstudien von Immunsuppressiva ausgeschlossen sind, sind Erkenntnisse zur Sicherheit der Medikamente in der Schwangerschaft auf Tierversuche und epidemiologische Daten beschränkt. In der Schwangerschaft dürfen die Immunsuppressiva Tacrolimus, Ciclosporin, Azathioprin und Kortikosteroide eingesetzt werden. Die aktuelle Leitlinie der KDIGO zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern von 2009 und die S2k Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) von 2021 zum Thema Nierenerkrankungen und Schwangerschaft empfehlen die Therapie mit MMF bzw. Mycophenolsäure und mTOR-Inihibitoren bei Schwangerschaftswunsch mit 6-wöchigem Vorlauf zu beenden bzw. durch AZA zu ersetzen (42, 43).

MMF ist mit einem höheren Risiko für Spontanaborten und kongenitalen Fehlbildungen wie Gliederanomalien und faszialen Anomalien assoziiert (44). Hoeltzenbein et al. berichtete von einer

Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts von 45 % und einer Inzidenz von Malformationen von 26 % (45).

Die Datenlage für mTOR-Inhibitoren in der Schwangerschaft ist sehr begrenzt und eine genaue Aussage über deren Teratogenität kann nicht getroffen werden. In einigen Fällen kam es zum Abort und zu kongenitalen Fehlbildungen bei vorheriger MMF Einnahme, andere Schwangerschaften wurden ohne Komplikationen ausgetragen (44, 46, 47).

Für Steroide konnte ein teratogener Effekt nicht sicher nachgewiesen werden. Eine Kausalität zwischen oraler Steroidgabe während des ersten Trimenons und Mund-Kiefer-Gaumenspalte wurde in einzelnen Studien beschrieben, konnte aber in einer groß angelegten Kohortenstudie nicht bestätigt werden (48). Unter Steroiden wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit beschrieben (49). Der Hauptanteil der Glukokortikoide wird über die Plazenta metabolisiert und erreicht den Fötus nicht (50). Für die Frage nach einer peripartalen Steroidgabe zur potentiellen Protektion des Nierentransplantates im Rahmen der Geburt existiert keine Datenlage.

Azathioprin und seine Metabolite gelangen in die fetale Zirkulation, allerdings konnten die aktiven Metabolite nur in geringen Mengen im fetalen Blut nachgewiesen werden (51). In mehreren Publikationen konnte kein erhöhtes Risiko für fetale Malformationen gefunden werden (52). In die Muttermilch wird der Wirkstoff nur minimal übertragen und wurde bei Säuglingen nicht nachgewiesen (53).

Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin gelten als sicheres Medikament während der Schwangerschaft ohne erhöhte Assoziationen zu kongenitalen Malformationen oder Aborten (54), können aber beide über die Plazentaschranke ins fetale Blut gelangen (55). Die Dosierung während der Schwangerschaft ist durch schwankende Medikamentenspiegel aufgrund sich ändernder Blutvolumina und des Plazentametabolismus erschwert (56). Hypertension ist eine häufige Nebenwirkung von Calcineurin-Inhibitoren und konnte im National Transplantation Pregnancy Registry bei 47-73% der nierentransplantierten Patientinnen festgestellt werden, was insbesondere relevant ist, da die Hypertonie einen Risikofaktor für eine Präeklampsie darstellt (54, 57).

1.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

In der S2k-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zum Thema „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen“ werden diese wie folgend unterteilt (s. Tabelle 1):

Tabelle 1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen nach AWMF-Leitlinie S2k (Stand März 2019) (58)

Chronische Hypertonie	Präkonzeptionell oder im ersten Trimester diagnostizierte Hypertonie
Gestationshypertonie	Im Verlauf der Schwangerschaft neu auftretende Blutdruckwerte ≥ 140/90 mmHg bei einer zuvor normotensiven Schwangeren ohne zusätzliche Kriterien, die eine Präeklampsie definieren
Gestationsproteinurie	Neu in der Schwangerschaft aufgetretene Proteinurie ≥ 300 mg/d oder Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol, die den Zustand der Präeklampsie erfüllen und ohne vorbestehende renale Ursachen
Präeklampsie	Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck ≥ 140/90 mmHg mit mindestens einer neu auftretender Organmanifestation ohne andere Ursache (Proteinurie ≥ 300 mg/d, pathologischen Befund an Niere, Leber, respiratorisches System, hämatologisches System, Plazenta (SGA/IUGR), zentrales Nervensystem, präeklampsiespezifische Marker-Systeme)
HELLP-Syndrom:	Typische Laborkonstellation aus Hämolyse, erhöhte Transaminasen und Thrombozytopenie <100 g/l, häufig mit Präeklampsie assoziiert
Eklampsie	Tonisch-klonische Krampfanfälle (häufig assoziiert mit Präeklampsie), die keine anderen neurologischen Ursachen zugeordnet werden können.

SGA: Small for Gestational Age; IUGR: Intrauterine Wachstumsretardierung; HELLP: Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

Frauen mit einer chronischen Nierenkrankheit, zu denen auch nierentransplantierte Patientinnen gehören, haben ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie (PE) (58). Die Inzidenz der Präeklampsie in der Normalbevölkerung liegt bei ca. 2,2 % (59). Laut World Health Organisation (WHO) lag die maternale Sterblichkeit, bedingt durch hypertensive Schwangerschaftserkrankung, in entwickelten Ländern von 2003 bis 2009 bei 12,9 % (60). In Deutschland gibt es keine zentrale Erfassung der maternalen Mortalität. Aus einer kleinen Studie aus Berlin, Deutschland, ging hervor, dass von 2019 bis 2022 14 % aller maternalen Tode in Berlin auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zurückzuführen waren (61). Eine PE kann zur Volumenexpansion

mit Ödembildung, zu neurologischen Störungen und zur Nierenschädigung führen und sich zu einer Eklampsie oder einem HELLP-Syndrome entwickeln (62, 63). Gleichfalls hat eine von einer PE betroffene Schwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für neonatale Mortalität (64). Vor allem Schwangerschaften mit früh einsetzender PE (Schwangerschaftswoche (SSW) ≤ 34) sind von intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Oligohydramnion, Todgeburten, neonataler Mortalität und maternalen Komplikationen betroffen (65).
Nach der S2k-Leitlinie der AWMF zum Thema „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen" (58) bestehen folgende anamnestischen Risiken (s. Tabelle 2):

Tabelle 2 *Risikofaktoren für eine Präeklampsie nach AWMF-Leitlinie S2k (Stand März 2019) (58)*

Risikofaktor	**Relatives Risiko (RR)**
Antiphospholipid-Syndrom	~ 9
Z. n. Präeklampsie	~ 7
Body Mass Index > 30	~ 3-5
Vorbestehender Diabetes mellitus	~ 3,5
Familiäre Belastung	~ 3
Vorbestehende Nierenerkrankung	~ 3
Erstparität	~ 2,5-3
Alter > 40	~ 2
Hypertonie	Risiko erhöht
Autoimmunerkrankung	~ 7-9,7
Ethnizität (afroamerikanisch)	~ 2

Eine prophylaktische Gabe von niedrigdosiertem Aspirin kann bei Risikopatientinnen beginnend vor SSW 16 die Gefahr einer PE und IUGR senken (66).
Die einzige kausale Therapie besteht in einer Entbindung. Diese wird ab SSW ≥ 37 bereits bei milden Verläufen empfohlen (67). Bei früherer Entwicklung einer PE muss das Risiko von Komplikationen bei Fortsetzten der Schwangerschaft gegenüber denen einer Frühgeburt abgewogen werden (68, 69). Demzufolge sind diagnostische und prognostische Maßnahmen wichtig, um den klinischen Verlauf und besten Entbindungszeitpunkt abzuschätzen, um maternale und fetale Komplikationsraten zu senken.

1.4.1 Screening der Präeklampsie

Bisher existiert keine hinreichende, alleinige Testmethode zur Früherkennung einer PE. Durch anamnestische Angaben, Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae, mittlerem arteriellen Blutdruck und verschiedenen biochemischen Markern (z. B. Pregnancy-associated plasma protein-A und PlGF (placental growth factor)) können Risikopatientinnen insbesondere für eine früh beginnende PE im ersten und zweiten Trimester identifiziert werden (70). Im zweiten und dritten Trimester besteht das Screening standardmäßig aus regelmäßiger Erhebung der Proteinurie und des Blutdrucks. Die Früherkennung und die Diagnostik einer Präeklampsie bei nierentransplantierten Patientinnen ist besonders erschwert, weil zusätzlich zu der in der Schwangerschaft physiologisch erhöhten Proteinurie (71) in dieser Population eine bereits erhöhte Prävalenz von chronischer Hypertension, eingeschränkter Nierenfunktion und Proteinurie besteht (72). Im Falle einer Verschlechterung der Nierenfunktion ist die Unterscheidung schwierig, ob dies auf die Schwangerschaft zurückzuführen ist oder im Rahmen des weiteren Progresses der chronischen Nierenschädigung zu werten ist. Deswegen werden hier zusätzliche Methoden zur Prädiktion und Diagnose relevant. Majak et al. identifizierten als prädiktive Faktoren bei Schwangeren mit NTX ein erhöhtes Kreatinin vor Beginn der Schwangerschaft ≥ 1,25 mg/dl, eine vorherige PE und einen präexistenten Hypertonus. Wenn alle drei Faktoren zutrafen, lag das Risiko für eine PE bei 96 % (73). Der Anteil an Frauen nach NTX mit Präeklampsie wurde in früheren Studien möglicherweise dadurch überschätzt, dass überwiegend die früheren klassischen Kriterien für eine Präeklampsie (bspw. Hypertension ≥ 140/90 mmHg und Proteinurie < 300 mg/Tag nach 20 Schwangerschaftswochen) basierend auf den Leitlinien der ISSHP (international society for the study of hypertension in pregnancy) eingesetzt wurden (74). In dieser Dissertation wurde die aktuelle Anpassung der Definition der Präeklampsie berücksichtigt, welche als Neuauftreten einer Hypertension und Proteinurie oder Neuauftreten einer Hypertension und/oder einer neu aufgetretenen Organmanifestation ohne andere Ursache (Proteinurie ≥ 300 mg/d, pathologische Funktionseinschränkungen der Niere, Leber, respiratorisches System, hämatologisches System, Plazenta (SGA/IUGR), zentrales Nervensystem, Erhöhung präeklampsiespezifischer Marker) definiert ist (58).

Die im Rahmen der SS durchgeführte Dopplersonographie kann die fetale, fetoplazentare und uteroplazentare Kreislaufsituation einschätzen. Die erhobenen Messparameter der Dopplersonographie beruhen auf dem sogenannten Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI). Der RI ist dabei ein Quotient aus Maximalgeschwindigkeit abzüglich der minimalen Flussgeschwindigkeit und der maximalen Flussgeschwindigkeit, während der PI ein Quotient aus Maximalgeschwindigkeit abzüglich der minimalen Flussgeschwindigkeit und dem Mittelwert der Maximalgeschwindigkeit ist.

Als Screeningmethode einer Präeklampsie und IUGR kann die Dopplersonographie der Aa. uterinae mit Bestimmung des Pulsatilitätsindex (PI in 24. SSW < 0,7) und der postsystolischen Inzisur (notching) hinzugezogen werden (75). Die Aa. uterinae bilden dabei die maternale Plazentadurchblutung ab. Als erhöhter Pulsatilitätsindex gilt ein Wert oberhalb der 95. Perzentile der gestationsalter-abhängigen Normkurve. Zur Genauigkeit liegen unterschiedliche Angaben vor. In einer Studie von Papageorghiou et al. lag die Sensitivität bei 63 % und die Spezifität bei 75 % (76). Die Sensitivität der Dopplersonographie der Aa. uterinae zur Identifikation einer Präeklampsie ist abhängig vom Gestationsalter bei Geburt. Wenn die Entbindung vor der 32. Schwangerschaftswoche stattfand, stieg diese auf bis zu 93 %, wenn zusätzlich noch eine fetale Wachstumsrestriktion bestand (77).

Die Untersuchung der A. umbilicalis erlaubt Rückschlüsse auf die fetoplazentare Perfusion. Insbesondere eine fehlende enddiastolische Geschwindigkeit und ein enddiastolischer Rückwärtsfluss weisen hierbei auf besonders gravierende Funktionsstörungen der Plazenta hin (78). Eine Metaanalyse von Alfirevic et al. (79) konnte zeigen, dass die klinischen Maßnahmen, die durch eine dopplersonographische Kontrolle der A. umbilicalis angestoßen werden, bei Hochrisikoschwangerschaften zu einer Senkung von perinatalen Toden führen.

Außerdem erfolgt eine sonographische Einschätzung des pränatalen Gewichts mit dessen Einordnung zur gestationsalter-abhängigen Normkurve.

1.4.2 sFlt-1/PlGF-Quotient

Neben den klinischen Kriterien der Präeklampsie, gibt es nur wenige Biomarker, die bei der Risikoeinschätzung helfen können. Bei einer Präeklampsie kommt es in der Regel zu einer Erhöhung der Serumkonzentrationen von sFlt-1 (soluble FMS like tyrosine kinase 1), einem anti-angiogenen Faktor, welcher überwiegend in der Placenta gebildet wird und ein Antagonist von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und PlGF (Placental Growth Factor) ist, was zu einem Absinken des pro-angiogenen PlGF führt (80-83). Aus der Bildung eines Quotienten beider Werte (sFlt-1/PlGF), welcher das Verhältnis der anti-angiogenen zu den pro-angiogenen Faktoren darstellt, ergibt sich ein prädiktiver und diagnostischer Test für PE, der ergänzend eingesetzt werden kann. Ein niedrigerer Grenzwert sorgt für hohe Sensitivität und schließt eine PE in der nächsten Woche größtenteils aus. Währenddessen sorgt ein weiterer, höherer Grenzwert für hohe Spezifität, sodass bei Überschreiten eine PE in den nächsten Wochen wahrscheinlich wird (s. Tabelle 3) (84, 85).

Tabelle 3 Referenzwerte SFlt-1/PlGF-Quotient verwendet vom Labor Berlin (nach Verlohren et al. (85))

	unauffällig	grenzwertig	erhöht
Early-Onset-Präeklampsie (SSW 20 + 0 bis 33 + 6 Tage)	≤ 33[1]	34-84	≥ 85[3]
Late-Onset-Präeklampsie (≥ SSW 34 + 0 Tage)	≤ 33[2]	34-109	≥ 110[4]

SSW: Schwangerschaftswoche; [1]: 95 % Sensitivität bei 94 % Spezifität; [2]: 89,6 % Sensitivität bei 73,1 % Spezifität; [3]: 88 % Sensitivität bei 99,5 % Spezifität; [4]: 8,2 % Sensitivität bei 95,5 % Spezifität

Für die Verwendung vom SFlt-1/PlGF-Quotient zur Vorhersage einer Präeklampsie bei nierentransplantierten Patientinnen gibt es bisher keine Studien.

1.5 Schwangerschaft nach Nierentransplantation – aktuelle Datenlage

Eine Schwangerschaft nach Nierentransplantation gilt als Risikoschwangerschaft und erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise. Nierentransplantierte Patientinnen sind durch Komorbiditäten wie eine eingeschränkte Nierenfunktion, einen präexistierenden arteriellen oder Diabetes mellitus nicht mit Frauen gleichen Alters vergleichbar (86, 87).

Im Rahmen der Schwangerschaft kommt es zu einem gesteigerten renalen Blutfluss und einer Hyperfiltration an den Glomeruli (88). Vier Wochen nach Konzeption ist die eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) um 20 % höher im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Schwangerschaft, um die neunte Woche der SS steigt die eGFR sogar um ca. 45 % (89). Gleichfalls kommt es zu hierdurch zu einem Absinken des Serumkreatinins um ca. 20 % im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen (90). Bei einer transplantierten Niere wurden diese schwangerschaftsbedingten Veränderungen ebenfalls beobachtet. Kim et al. zeigten, dass die Kreatinin-Clearance im ersten Trimester um ein Drittel ansteigt und bis ins dritte Trimester wieder auf die Ausgangswerte abfällt (91). Die Auswirkungen der renalen Hyperfiltration während der SS nach NTX werden kontrovers diskutiert: Eine renale Hyperfiltration ist als potentieller Faktor bzw. Prädiktor für eine glomeruläre Schädigung beschrieben und damit insbesondere relevant für nierentransplantierte Patientinnen (92, 93), allerdings weisen Studien darauf hin, dass eine schwangerschaftsassoziierte Hyperfiltration keine renale Schädigung verursacht und ein Ausbleiben sogar einen Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen darstellt (94, 95).

Eine moderate Proteinurie während der Schwangerschaft ist physiologisch, Werte in der Schwangerschaft ab 300 mg/Tag werden als pathologisch gewertet (71).

In retrospektiven Studien und nationalen Registern wurde gezeigt, dass die Lebendgeburtenrate bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation zwischen 72 und 80 % liegt (96-98). Die genaue Lebendgeburtenrate der Normalbevölkerung in Deutschland ist nicht bekannt aufgrund fehlender Dokumentation der Gesamtschwangerschaften. Schätzungsweise lag sie im Jahre 2021, berechnet basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes und des Wissenschaftlichen Dienstes des Deutschen Bundestages unter Einbeziehung der statistisch erfassten Lebendgeburten, Todgeburten, Abruptio und ambulant und stationär dokumentierten Aborte, bei ca. 85 % (99, 100). Ein niedrigerer Wert ist, bei unbekannter Dunkelziffer von insbesondere Frühaborten, anzunehmen.

Die Inzidenz der Präeklampsie liegt bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation bei ca. 25 % (21,5 % - 38 %) (96, 101, 102), und damit deutlich über der Inzidenz der Präeklampsie in der Normalbevölkerung (ca. 2,2 %) (59). Bei nierentransplantierten Frauen wurde zudem nach einer Präeklampsie eine Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion beobachtet (73).

Eine Frühgeburtlichkeit (ca. 43 % - 46 %) wurden im Vergleich zu Frauen ohne Nierentransplantation ebenfalls vergleichsweise gehäuft beobachtet (9,6 % im weltweiten Vergleich in der Normalbevölkerung 2020) (96, 101, 103). In einer Metaanalyse von Shah et al. mit über 6000 erfassten Schwangerschaften von Frauen mit NTX lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 34,9 Schwangerschaftswochen und das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen bei 2470 g (101). Bramham et al. beobachteten bei Frauen mit einem Nierentransplantat im Gegensatz zu der Normalpopulation ein dreizehnfach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt und ein zwölffach erhöhtes Risiko für Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht (102).

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Konzeption empfehlen die KDIGO und die DGGG nach erfolgter Transplantation mindestens ein Jahr zu warten. Doch die Frage, ob ein Abstand von mehr oder von weniger als zwei Jahren zur NTX vorteilhafter ist, bleibt strittig (42, 43, 91, 96, 101). Bei stabiler und ausreichend guter Nierenfunktion (Kreatinin < 1,5 mg/dl) und einer Proteinurie von < 0,5 g/d ist das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen geringer. Ein erhöhtes Serumkreatinin von > 1,5 mg/dl vor Beginn der Schwangerschaft ist ebenfalls mit schlechteren Serumkreatininwerten nach der Geburt assoziiert (96, 102, 104-106). Nebst anderen sind zusätzliche Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen eine fortgeschrittene eingeschränkte Nierenfunktion, eine unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie, eine bereits vorbestehende Proteinurie, bereits mehr als eine Nierentransplantation und die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten zum Zeitpunkt der Konzeption (107-109).

Nach Nierentransplantation beträgt das Transplantatüberleben nach 5 Jahren u. a. abhängig von der Art der Spende zwischen 78–90 % (110-112). Das Vorhandensein donor-spezifischer anti-HLA Antikörper (DSA) oder das Neuauftreten von DSA sind mit einem erhöhten Risiko einer humoralen Rejektion des Transplantates assoziiert (113, 114). Zehn Jahre nach Transplantation entwickeln ca. 25 % der Patient:innen neu aufgetretene DSA, von denen wiederum ein Viertel ihr Nierentransplantat nach drei Jahren verliert (115). Eine adäquate immunsuppressive Therapie reduziert das Auftreten von DSA (116). Der Einfluss von Schwangerschaften bei nierentransplantierten Frauen auf die Bildung von DSA ist weitestgehend unbekannt

In der aktuellen Leitlinie der DGGG (43) werden bei SS nach NTX engmaschige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter (eGFR, Kreatinin, Harnstoff, Proteinurie), sowie des Hb-Wertes, des Medikamentenspiegels der Immunsuppressiva und des Blutdrucks empfohlen. Zusätzlich werden sonographische Verlaufskontrollen des Nierentransplantats empfohlen.

1.6 Zielsetzung der Dissertation

Im Vergleich zu einer Schwangerschaft bei einer gesunden Frau ist das Risiko für Komplikationen bei einer Schwangerschaft nach Nierentransplantation deutlich erhöht. Ziel dieser Dissertation ist es, SS nach NTX an der Charité Universitätsmedizin Berlin retrospektiv zu erfassen und auf maternale, fetale und perinatale Komplikationen hin zu untersuchen.

Des Weiteren werden Risikofaktoren untersucht, welche zu unerwünschten Schwangerschaftsereignissen führen können. Die Arbeit hat zum Ziel, den Einfluss einer Schwangerschaft auf den Verlauf der Nierenfunktion während und bis zu zwei Jahre nach Beendigung der Schwangerschaft zu analysieren und den Einfluss einer Schwangerschaft auf das Transplantatoutcome hin zu untersuchen. Zur Frage nach einer SS-bedingten Verschlechterung der Transplantatfunktion werden die Ergebnisse mit einer Kontrollkohorte nierentransplantierter Patientinnen ohne SS verglichen. Zusätzlich werden pränatale Screening-Methoden (Dopplersonographie und sFlt-1/PlGF Ratio) zur Detektion von Schwangerschaftskomplikationen untersucht, für welche es bisher für diese Kohorte eine limitierte Datenlage gibt.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Patientinnenselektion

In diese retrospektive monozentrische Studie wurden 47 Patientinnen mit Schwangerschaft nach Nierentransplantation oder kombinierter Pankreas-Nierentransplantation eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.09.1993 bis zum 03.07.2019 in der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin an der Charité-Berlin (Standort Campus Charité Mitte und Standort Campus Virchow-Klinikum) betreut wurden.

Das Vorliegen einer Schwangerschaft wurde mit einem positiven Screening-Test und/ oder Nachweis von Beta-HCG im Serum bestätigt. Einschlusskriterien waren des Weiteren ein zu Beginn der Gravidität funktionierendes Nierentransplantat. Eingeschlossen wurden alle Schwangerschaften, unabhängig vom Ergebnis (Lebendgeburt, Stillgeburt, Abort).

17 von 57 Frauen, die während der Schwangerschaft in ein anderes Zentrum wechselten mit fehlendem Follow-up zum Verlauf und Outcome der SS oder lückenhaften Daten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Immunsuppression wurde bei einer geplanten Schwangerschaft im Vorfeld wie folgt modifiziert: MMF wurde entweder durch Steroid oder Azathioprin ersetzt. MTOR-Inhibitoren wurden beendet. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft wurde die Immunsuppression, sofern erforderlich, sofort nach Feststellung der Schwangerschaft angepasst.

2.2 Datenerfassung

Die primär betrachteten Endpunkte bezüglich des maternalen und fetalen Outcomes und des Outcomes des Allografts waren wie folgt:

1. Auftreten von negativen Schwangerschaftsereignissen (NSE), definiert als:

- schwere Präeklampsie wie das Auftreten einer schweren Hypertonie (> 160/110 mmHg) und/oder Zeichen einer signifikanten Endorganfunktionsschädigung (z.B. eine akute Nierenfunktionsverschlechterung (AKIN) Grad II oder III, Änderungen in den Laborparametern wie Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, oder eine Organdysfunktion ohne andere erklärbare Ursache)
- ein Abort > 12. Schwangerschaftswoche (SSW), eine Todgeburt oder sehr frühe Frühgeburt ≤ 32. Schwangerschaftswoche
- eine IUGR, definiert als frühe Plazentainsuffizienz mit intrauteriner Wachstumsretardierung (Wachstum unter der 10. Perzentile und pathologischer Dopplerultraschall der Arteria umbilicalis oder Aa. uterinae)

2. Verlauf der Nierentransplantatfunktion:
- das Auftreten eines Nierenversagens, definiert als Verlust des Allografts, oder Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung, definiert als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ≥ 5 ml/min 24 Monate nach Ende der Schwangerschaft im Vergleich zur eGFR vor Schwangerschaftsbeginn
3. Negatives fetales Outcome definiert als:
- APGAR-Score < 9 10 Minuten nach Geburt, Nabel-pH < 7,2, Geburtsgewicht < 1500 g oder notwendiger Aufenthalt auf der neonatalen Intensivstation

Der Einfluss folgender Faktoren für das Eintreten eines negativen maternalen, fetalen und renalen Outcome wurden analysiert:

Transplantationscharakteristika

- Zeitraum zwischen Dialysebeginn und Transplantation
- Zeitraum zwischen Transplantation und SS Beginn
- Alter des Donororgans zum Zeitpunkt der Transplantation
- Art der Organspende (postmortale Spende Lebendspende)
- Vorhandensein DSA
- Proteinurie (zwei Jahre vor, während und 2 Jahre nach Schwangerschaft)
- eGFR und Kreatinin Verlauf bis zu 24 Monate vor SS, zu Beginn der SS, während der SS und 24 Monate nach SS
- SS-bedingte Harnstauung des NTX
- Resistance Index (RI) des Nierentransplantats

Maternale Anamnese

- Alter der Patientin bei Schwangerschaftsbeginn
- Genese der Nierenerkrankung
- systolischer und diastolischer Blutdruck (3 Monate vor, während und 3 Monate nach Schwangerschaft)
- vorbestehender Diabetes mellitus
- Auftreten eines Schwangerschaftsdiabetes
- Frühere Aborte
- immunsuppressives Regime (Substanzklassen, Dual- oder Dreifachtherapie) vor und während der Schwangerschaft
- Zeit der Umstellung der Immunsuppression vor SS Beginn
- peripartaler Steroidstoß

Fetales Screening

- Pulsatility indices (PI) und Perzentilen der A. umbilicalis, der Aa. uterinae und der ACM
- Fetales Gewicht
- Notching
- sFlt-1/PIGF-Ratio

Sofern verfügbar wurden sFlt-1 und PIGF während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft bestimmt und als sFlt-1/PIGF Ratio analysiert. Falls wiederholte Messungen durchgeführt wurden, wurde der jeweils höchste Wert in die Analyse mit einbezogen. Die Proteinurie wurde als mg/g Kreatinin angegeben (bzw. gleichgesetzt zu mg pro Tag in früheren Messungen vor Einführung der Methode). Die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) wurde zur eGFR Berechnung verwendet. Zur Berechnung des Zeitintervalls zwischen Transplantation und Schwangerschaftsbeginn wurde der berechnete Zeitpunkt der Konzeption herangezogen und im Falle von multiplen Schwangerschaften separat kalkuliert. Das Gestationsalter wurde in Wochen berechnet, beginnend mit dem ersten Tag der letzten Menstrualperiode. Falls eine pränatale Sonographie des ersten Schwangerschaftstrimesters vorlag, wurde das Gestationsalter nach Scheitel-Steiß-Länge bestimmt. Sofern die Schwangere zu den routinemäßigen pränatalen Screeningterminen in unser Zentrum kam, erfolgte eine pränatale Sonographieuntersuchung mindestens einmal pro Schwangerschaftstrimester. Die durchschnittliche mittlere eGFR vor Schwangerschaft wurde durch Berechnung des Mittelwerts aus mindestens zwei eGFR-Werten vor Konzeption (ca. 6-12 Monate vor Schwangerschaftsbeginn, sowie ca. um den ersten Tag der letzten Menstruationsperiode) ermittelt. Der Geburtsmodus (vaginal, vaginal operativ, Form der Anästhesie, Menge des peripatralen Blutverlusts) wurde ebenfalls erfasst. Das Outcome des Nierentransplantates wurde bis zum 31.12.2021 nachverfolgt. Zur Akquirierung von Daten für diese retrospektive Dissertation wurden die webbasierte elektronischen Patientenakten TBase© (117) verwendet, welche zum Teil auch externe Daten miterfasst, sowie die analogen Patientinnenakten.

2.3 Matched Pair Analyse

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei NTX-Patientinnen mit SS erfolgte die Auswahl einer gematchten Kontrollgruppe mit NTX-Patientinnen ohne SS während der gleichen Beobachtungsperiode. Die Patientinnen wurden 1:1 gematcht bezüglich:

- Geschlecht
- Alter bei Transplantation (± 3 Jahre)
- Art der Organspende

- Betreuung am gleichen Campus (Campus Charité Mitte oder Campus Virchow-Klinikum)
- Alter bei Schwangerschaft/Kontrollzeitraumbeginn
- Immunsuppression vor Schwangerschaftsbeginn/-wunsch (duale oder Triple-Therapie)
- Zeitraum zwischen Transplantation und Schwangerschaftsbeginn/Kontrollzeitraum (± 1 Jahr)
- eGFR 6 Monate vor Schwangerschaft ± 5 ml/min
- Proteinurie ± 100 mg/g Kreatinin

Bei mehrfachen Schwangerschaften nach Nierentransplantation wurde die erste Schwangerschaft nach Nierentransplantation in die Auswertung mit einbezogen und einem Matching unterzogen. Die Nachbeobachtungsperiode begann nach Ende der Schwangerschaft bzw. zu dem jeweils gleichen Zeitpunkt in der zugeordneten Kontrolle.

2.4 Statistik

Es erfolgte eine tabellarische Erfassung der Daten in Microsoft Excel 2010, sowie eine statistische Auswertung mit der etablierten Software IBM SPSS-Statistics Version 28.0, sowie GraphPad Prism Version 9. Die deskriptiven Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeit und je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben. Die Normalverteilung der metrischen Variablen wurde mittels Shapiro Wilk Test eingeschätzt und die Varianzen Gleichheit über den Levene Test geprüft. Signifikanzen von metrischen normalverteilten, unabhängigen Variablen mit gleichen Varianzen wurden mithilfe des t-Tests bestimmt. Bei einer Varianzen-Ungleichheit wurde der Welsh-Test verwendet. Falls keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Bei metrischen, abhängigen, normalverteilten Werten kam der t-Test für abhängige Variablen zum Einsatz, was insbesondere bei der Matched Pair Analyse zur Anwendung kam. Waren die Daten nicht normalverteilt und die Anzahl (n) < 30, wurde auf den Wilcoxon-Test zurückgegriffen.

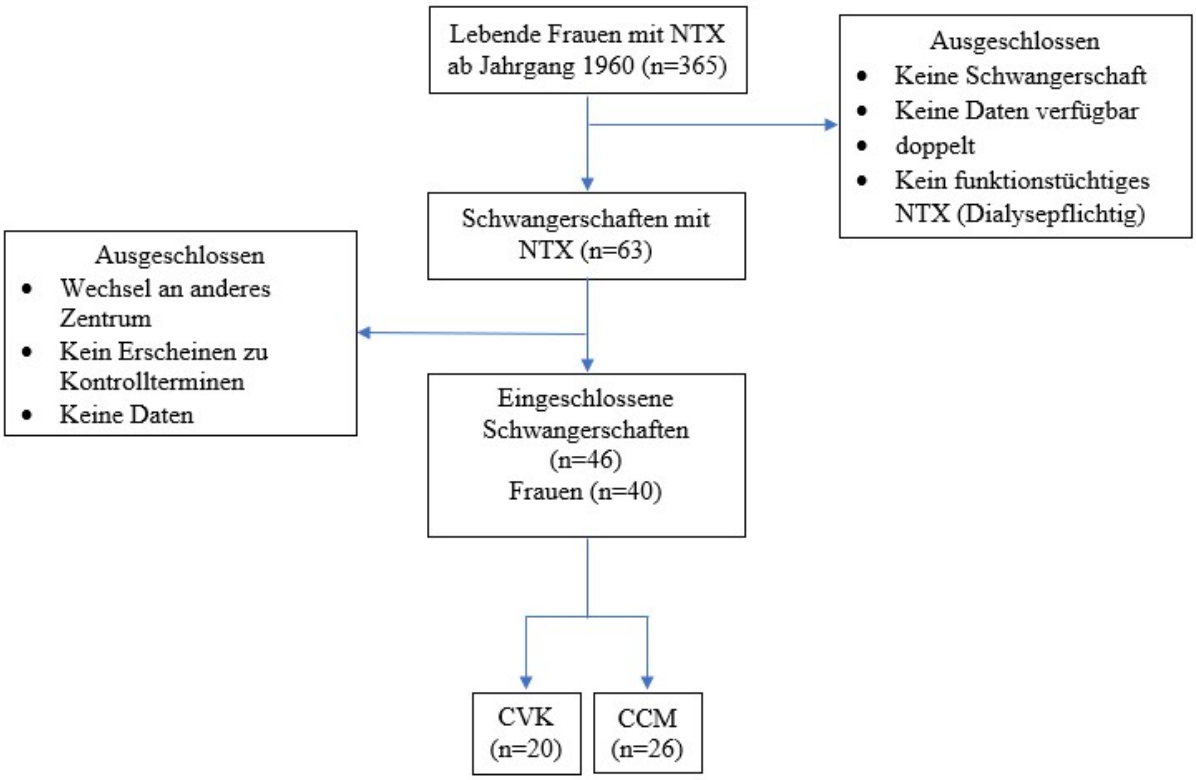
Der Chi^2-Test mit Korrektur nach Yates wurde bei nominalen Variablen durchgeführt. Wenn aufgrund des geringen Datenumfangs die erwartete Häufigkeit unter 5 lag, kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Für alle durchgeführten statistischen Auswertungen wurde ein Ergebnis mit p-Werten < 0,05 als statistisch signifikant gewertet. Das Survival in der Nachbeobachtungsperiode wurde mithilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet. Der Log-Rank-Test wurde eingesetzt, um das Überleben zwischen unterschiedlichen Gruppen zu berechnen.

3 Ergebnis

3.1 Die Kohorten

Während des in dieser Dissertation betrachteten Zeitraums wurden 63 Schwangerschaften an den Campus Charité Mitte (CCM) und Virchow-Klinikum (CVK) erfasst. Von diesen erfüllten 46 Graviditäten die Einschlusskriterien (s. Abbildung 2). Sechs der Patientinnen, die eingeschlossen wurden, waren mindestens zwei Mal schwanger, womit die Studienpopulation 40 Patientinnen umfasste. Keine der eingeschlossenen Schwangerschaften war eine Mehrlingsschwangerschaft. Schwangere Patientinnen nach NTX wurden nach den in Methoden genannten Variablen mit 40 Patientinnen gematcht, die im gleichen Beobachtungszeitraum nicht schwanger waren. Im Folgenden werden zunächst nur die Patientinnen mit Schwangerschaften nach NTX beschrieben.

Abbildung 2 *Flussdiagramm zum Einschluss von Patientinnen aus der Datenanalyse*



NTX: Nierentransplantation; CVK: Campus Charité Virchow Klinikum; CCM: Campus Charité Mitte

3.2 Maternale Anamnese

Im Folgenden werden die demografischen Details der Patientinnenkohorte vor Schwangerschaftseintritt aufgelistet. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4. Zum Zeitpunkt der

Geburt waren die Patientinnen durchschnittlich 32,7 ± 4,4 Jahre alt (s. Abbildung 3). Insgesamt waren 17 Frauen (37 %) bei Entbindung ≥ 35 Jahre alt.

Abbildung 3 *Alter der Frauen bei Schwangerschaft (n=46)*

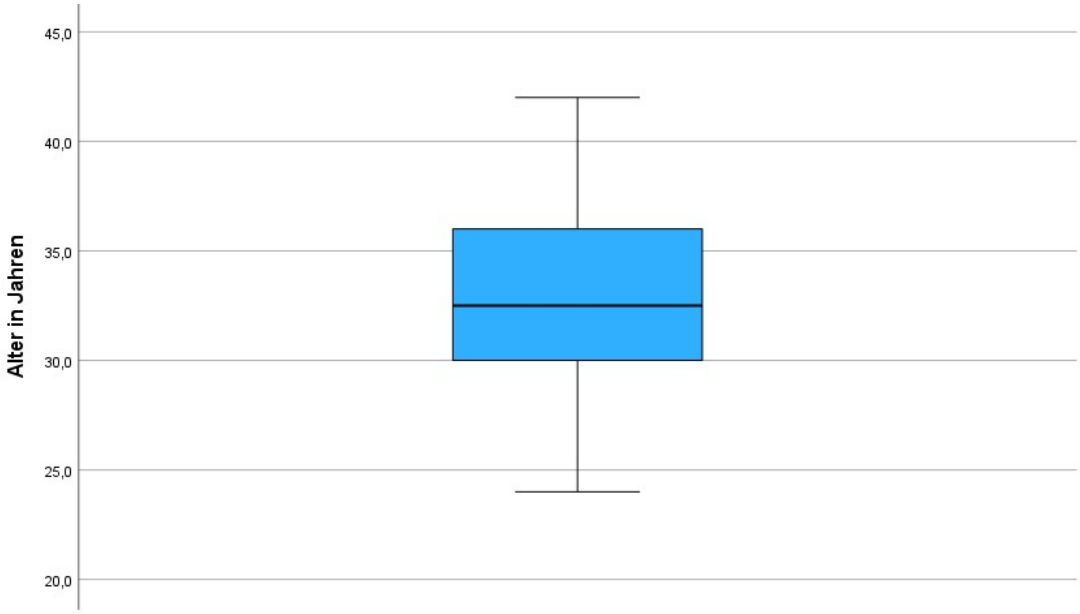


Tabelle 4 *Demografische Daten der NTX Patientinnen vor Schwangerschaftsbeginn*

		Schwangerschaften mit NTX (n=46)
Campus	CVK	20 von 46 (43,5 %)
	CCM	26 von 46 (56,5 %)
Alter während Schwangerschaft (in Jahren)		32,7 ± 4,4
Alter ≥ 35 Jahre		17 von 46 (37 %)
Alter bei NTX* (in Jahren)		25,6 ± 6,9
Wartezeit zwischen Dialysebeginn und NTX* (in Monaten)		42,7 ± 53,4
Zeitspanne zwischen NTX und Schwangerschaft (in Jahren)		5,9 ± 4,7
Donoralter (n=41, in Jahren)		39,0 ± 17,9
Anteil Lebendspende		23 von 46 (50,0 %)
AB0-inkompatibele Lebendspende		2 von 46 (4,3 %)
Renale Grunderkrankung	IgA-Nephropathie	12
	Andere Glomerulonephritis	6
	Diabetische Nephropathie	5
	Polyzystische Nierenerkrankung	0
	Reflux oder Hypoplastische Nierenerkrankung	4
	Andere Ursache	7
	Unbekannt	12

Induktionstherapie	Basiliximab	25
	Thymoglobulin	4
Immunsuppression vor Schwangerschaft	Dreifach IS	19 (41,3 %)
	Zweifach IS	25 (54,3 %)
	Einfach IS	2 (4,3 %)
	Steroide	29
	Calcineurininhibitoren	40
	Mycophenolat-Mofetil	33
	Andere (mTOR-Inhibitor Belatacept oder Azathioprin)	8
Schwangerschaften vor Dialyse (n=45)		9 von 45 (20,0 %)
Schwangerschaften während Dialyse (n=44)		6 von 44 (13,6 %)
Vorherige Schwangerschaft mit NTX (n=45)		11 von 45 (24,4 %)
Vorheriger Abort (n=44)		19 von 44 (43,2 %)
Komorbiditäten	Diabetes mellitus	5 von 46 (10,9 %)
	Arterielle Hypertonie	25 von 44 (56,8 %)
eGFR (ml/min) vor Schwangerschaft Monate vor SS	24 (n=34)	69,8 ± 26,8
	18 (n=38)	63,5 ± 21,3
	12 (n=42)	66,1 ± 22,2
	6 (n=39)	68,1 ± 25,0
Kreatinin (mg/dl) vor Schwangerschaft Monate vor SS	24 (n=36)	1,12 ± 0,37
	18 (n=38)	1,22 ± 0,36
	12 (n=41)	1,18 ± 0,42
	6 (n=39)	1,20 ± 0,49
Blutdruck (mmHg) 3 Monate vor Schwangerschaft (n = 38)	systolisch	124,7 ± 12,7
	diastolisch	84,5 ± 12
Proteinurie in mg/g Kreatinin vor Schwangerschaft Monate vor SS	24 (n=32)	224 ± 298
	18 (n=29)	246 ± 417
	12 (n=28)	144 ± 129
	6 (n=28)	264 ± 664

*CVK: Campus Charité Virchow Klinikum; CCM: Campus Charité Mitte; IS: Immunsuppression; NTX: Nierentransplantation; mTOR: mammalian target of rapamycin; * ohne doppelte Schwangerschaften. Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung*

Wie in Tabelle 4 dargestellt, war die Ursache der renalen Erkrankung in der Mehrheit der Fälle eine Glomerulonephritis (18 von 46) und hierbei eine IgA-Nephropathie die am häufigsten vorkommende Entität. Bei fast 1/3 der Fälle war die Ursache der renalen Erkrankung jedoch unbekannt, da keine diagnostischen Nierenbiopsien oder genetischen Testungen erfolgten. An einem Diabetes mellitus Typ 1 waren vier Frauen (10 %) erkrankt. Eine arterielle Hypertonie lag bei 24 von 40 Frauen vor.

Insgesamt waren neun von 45 Patientinnen vor der Dialyse und sechs von 44 während der Dialyse bereits schwanger gewesen. Bei elf Schwangeren gab es vor der aktuell erfassten Schwangerschaft bereits mindestens eine Gravidität mit funktionierendem Nierentransplantat und bei 19 von 44 Frauen in der Schwangerengruppe wurde von einem vorangegangenen Abort berichtet. Insgesamt waren 30 Schwangere Primipara. Zweiunddreißig Frauen wurden nach ihrer ersten Transplantation schwanger, sechs nach der zweiten und eine nach der dritten Transplantation. Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Nierentransplantation betrug 25,6 ± 6,9 Jahre, der durchschnittliche Zeitraum zwischen Transplantation bis Schwangerschaftsbeginn betrug 5,9 ± 4,7 Jahre. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Dialysebeginn und NTX betrug 40,4 ± 53,2 Monate. Drei Patientinnen hatten ein kombiniertes Nieren-Pankreastransplantat. Das mittlere Alter der Spenderniere (Donoralter) bei Transplantation betrug 39,0 ± 17,9 Jahren. 50% der Transplantationen erfolgten als Lebendspende, von denen zwei der Patientinnen AB0-inkompatibel transplantiert wurden.

Die immunsuppressive Erhaltungstherapie bestand überwiegend in einer 3-fach (n=25; 54,3 %), oder 2-fach Therapie (n=19; 41,3 %). Bei dem überwiegenden Teil der immunsuppressiven Erhaltungstherapie handelte es sich um eine Kombination aus Steroid, Calcineurininhibitor und Proliferationshemmer (MMF). Bei den Calcineurininhibitoren (40 Patientinnen) wurde überwiegend Tacrolimus eingesetzt (30 Patientinnen). Eine Zusammenfassung der in den verschiedenen Kombinationen verwendeten Wirkstoffe findet sich in Tabelle 5 und Abbildung 4 A).

Tabelle 5 Immunsuppressionsschemata vor der Schwangerschaft

Immunsuppressionsschemata	Zusammensetzung
Triple Therapie	Steroid, MMF und CNI / Steroid, MMF und mTORi / Steroid, CNI und mTORi
Duale Therapie	Steroid und CNI / MMF und CNI / CNI und mTORi / MMF und mTORi/ Steroid und AZA / Steroid und MMF/ Aza und CNI
Monotherapie	CNI

MMF: Mycophenolat-Mofetil; CNI: Calcineurininhibitor, mTORi: mammalian target of rapamycin -Inhibitor; AZA: Azathioprin

3.3 Schwangerschaftsanamnese

SS ereigneten sich in über der Hälfte der Fälle erst > 5 Jahre nach NTX, bei 17,4 % der Patientinnen kam es innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation zu einer SS (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 *Abstand Nierentransplantation und Beginn Schwangerschaft*

Abstand (t) in Jahren	Häufigkeit (in %)
t < 2 Jahre	8 (17,4 %)
2 ≤ t < 5 Jahre	13 (28,3 %)
t > 5 Jahre	25 (54,3 %)

Die überwiegende Anzahl der Schwangerschaften war geplant, so dass die Anpassung der Immunsuppression, falls indiziert, vorab erfolgte. Aufgrund der Embryotoxizität wurden MMF und mTORi abgesetzt und durch AZA oder Steroide ersetzt. Eine Anpassung erfolgte bei 34 der Schwangerschaften. Bei zehn Frauen war keine Umstellung der Immunsuppression vor der Schwangerschaft notwendig. Zwei der Frauen wurden, da ungeplant, ohne vorhergehende Umstellung der Immunsuppression schwanger und nahmen zu dem Zeitpunkt MMF ein. Beide Schwangerschaften endeten in einem Abort in SSW 12 und 5. Abgesehen von einer Patientin, welche die Immunsuppression mit einer Steroid-Monotherapie zu Beginn ihrer zweiten Schwangerschaft eigenständig pausierte, nahmen alle anderen Patientinnen die Immunsuppressiva regelmäßig ein. Die am häufigsten verwendete Therapie im Rahmen der Umstellung bei Schwangerschaftswunsch oder Schwangerschaft bestand aus einer dualen Therapie (n=33; 71,7 %). Ca. 20% der Schwangeren wurde mit einer Triple-Therapie aus Steroid, AZA und CNI behandelt (s. Tabelle 7). Fast alle Frauen (91,3 %) nahmen über den Zeitraum der Schwangerschaft ein Steroid ein (s. Abbildung 4 B).

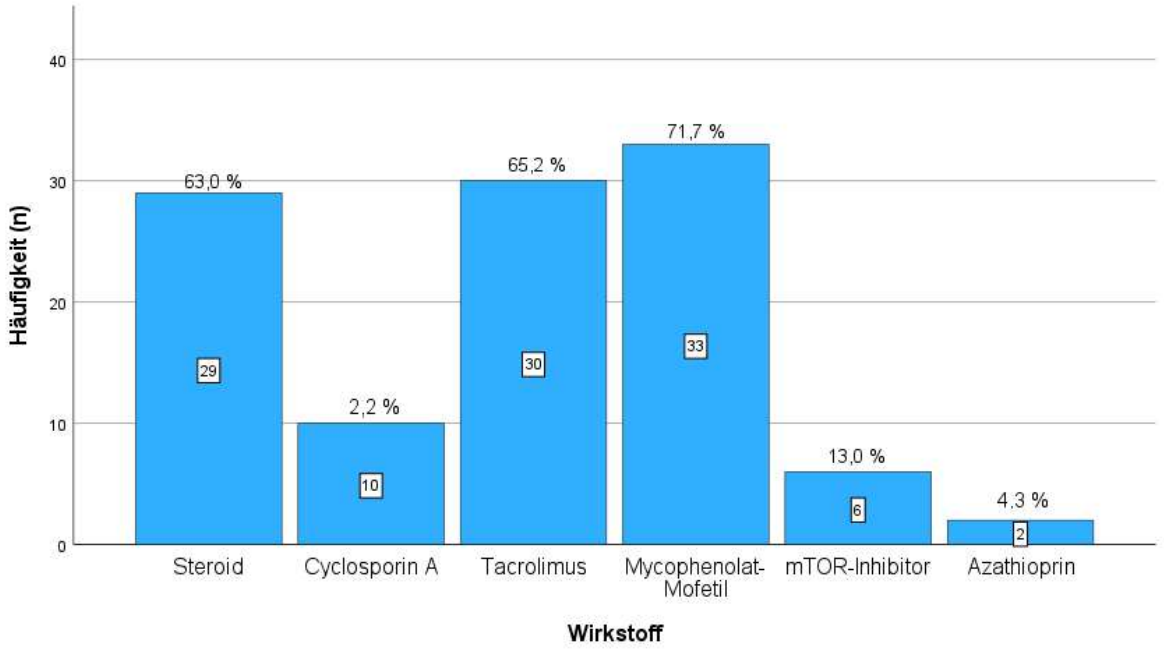
Tabelle *7 Modifizierte Immunsuppressionsschemata bei Schwangerschaftswunsch*

Immunsuppressionsschemata (in %)	Wirkstoffe
Triple mit CNI/AZA (21,7 %)	Steroid, AZA und CNI
Dual mit CNI (71,7 %)	Steroid und CNI / AZA und CNI / Steroid und AZA
Mono CNI (2,2 %)	CNI
Andere (6,5 %)	Alle Kombinationen mit MMF / Keine Einnahme von IS

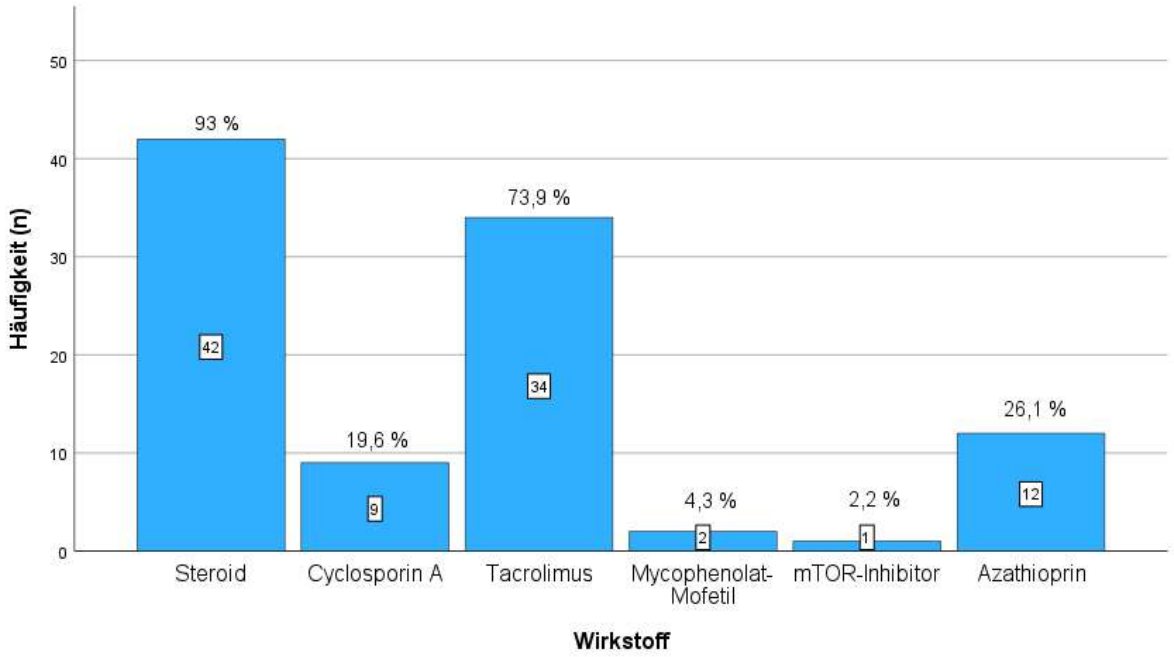
CNI: Calcineurininhibitor; AZA: Azathioprin; IS: Immunsuppression

Abbildung 4 *Immunsuppression vor (A) und während der Schwangerschaft (B)*

A)



B)



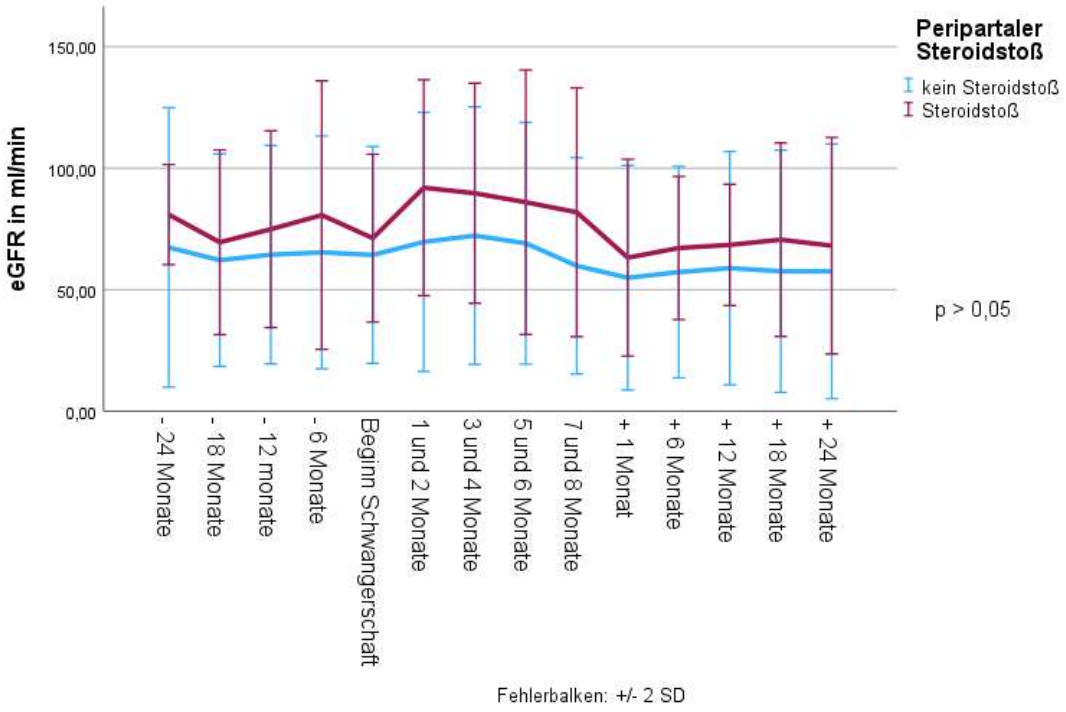
mTOR: mammalian target of rapamycin

Nach Beendigung der Schwangerschaft und Stillzeit wurde bei 32 Frauen die Erhaltungstherapie wieder auf das vorhergehende Immunsuppressionsschema umgestellt bzw. neu angepasst. Dies erfolgte im Schnitt 163 ± 303 Tage nach Schwangerschaftsende. Die durchschnittliche Gesamtzeit einer im Rahmen der Schwangerschaft und Stillzeit umgestellten Immunsuppression lag bei 516 ± 539 Tagen. Bei drei Patientinnen war nach Ende der SS zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch

keine Rückumstellung erfolgt. Der durchschnittliche systolische Blutdruckwert vor Schwangerschaftsbeginn betrug 124,7 ± 12,7 mmHg und stieg bis zum achten Monat im Mittel auf 133,6 ± 16,2 mmHg an ($p \leq 0{,}001$; n=29). Nach Ende der SS betrug der systolische Blutdruck im Mittel 127,7 ± 11,2 mmHg. Der diastolische Blutdruck zeigte keinen signifikanten Anstieg im Verlauf der SS (84,5 ± 12 versus 87,7 ± 12,9 versus 86,0 ± 11,0 mmHg). Neun der Frauen erhielten bei Entbindung zur Reduktion des Rejektionsrisikos des NTX prophylaktisch einen peripartalen Steroidstoß von 3 x 250 mg i. v.. Die Analyse der postpartalen Nierenfunktion zeigte keinen signifikanten Unterschied in der eGFR und der Proteinurie durch die Gabe von Steroiden zu den Zeitpunkten nach einem Monat (bzw. 3 Monaten bei der Auswertung der Proteinurie), 6, 12 Monaten und 24 Monaten (s. Abbildung 5). Der Anteil von Patientinnen mit im Follow-up stabiler eGFR, definiert als ein Abfall der eGFR um weniger als 5 ml/min, (s. Tabelle 8) und stabiler Proteinurie, definiert als ein Anstieg der Proteinurie um weniger als 300 mg/g Kreatinin, nach einem bzw. zwei Jahren unterschied sich nicht signifikant. Das Auftreten von DSA (vorbestehend und de-novo) zwei Jahre nach Entbindung war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (16,2 % ohne peripartalen Steroidstoß vs. 22,9 % mit peripartalen Steroidstoß, $p > 0{,}05$).

Abbildung 5 *Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangeren mit und ohne peripartalen Steroidstoß*

A)



B)

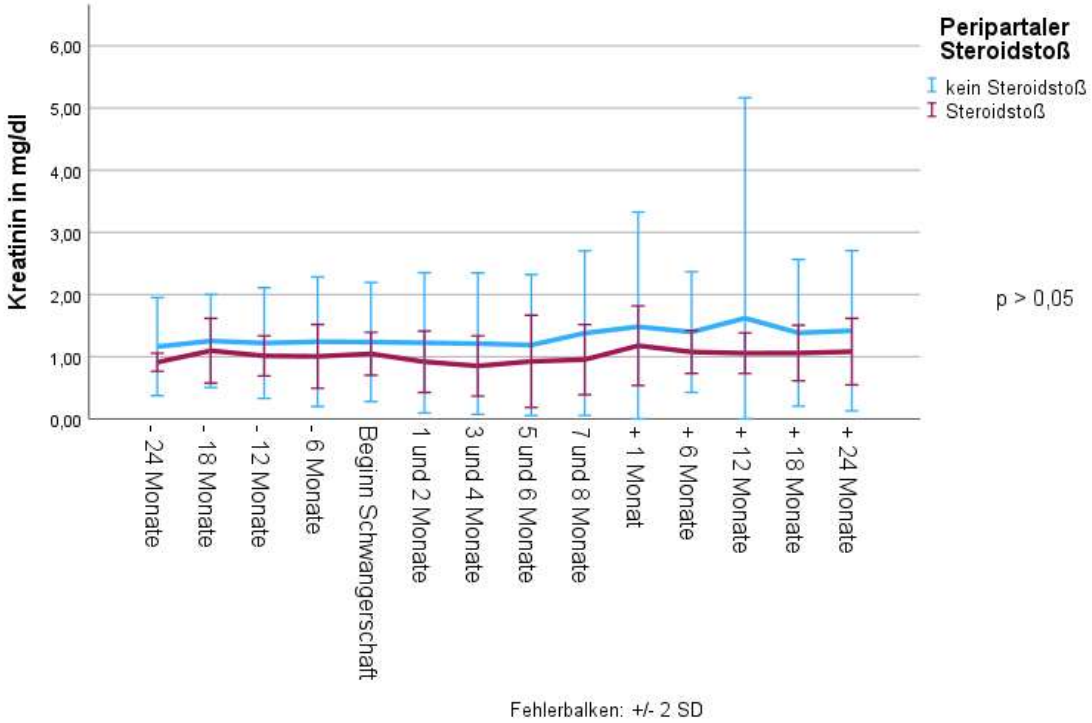


Tabelle 8 *Vergleich der postpartalen Nierenfunktion mit und ohne peripartalen Steroidstoß*

	Ohne peripartalen Steroidstoß (n = 37)	**Mit peripartalen Steroidstoß (n = 9)**	**p-Wert**
Stabile Proteinurie*			
12 Monate postpartal	32 von 37	9 von 9	n. s.
24 Monate postpartal	28 von 36	7 von 9	n. s.
Anstieg Proteinurie über 500 mg/g Kreatinin			
12 Monate postpartal	4 von 34	0 von 9	n. s.
24 Monate postpartal	5 von 33	2 von 9	n. s.
Anstieg Proteinurie über 1000 mg/g Kreatinin			
12 Monate postpartal	2 von 34	0 von 9	n. s.
24 Monate postpartal	4 von 33	0 von 9	n. s.
Stabile eGFR °			
12 Monate postpartal	17 von 37	4 von 9	n. s.
24 Monate postpartal	16 von 37	4 von 9	n. s.

*stabile Proteinurie: Anstieg der Proteinurie um weniger als 300 mg/g Kreatinin; ° stabile eGFR: Abfall der eGFR um weniger als 5 ml/min; n. s.: Nicht signifikant

3.4 Outcome der Schwangerschaften

Von 46 SS endeten 39 in der erfolgreichen Entbindung eines lebensfähigen Kindes. Das Outcome der Graviditäten ist in Tabelle 9 zusammengefasst. Bei den Schwangerschaften mit negativem Ausgang kam es zu drei Frühaborten, einem Spätabort aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs,

sowie einer Totgeburt nach Präeklampsie in der Schwangerschaftswoche 25 + 2. Zwei Schwangerschaften wurden durch eine induzierte Abruptio aufgrund fetaler Fehlbildungen beendet. Die mediane Schwangerschaftsdauer aller Lebendgeburten betrug 35,15 Wochen (IQR 31,5; 37,225). Bei 56,4% der Lebendgeburten kam es zu einer Frühgeburt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9 *Outcome der Gravidität der Schwangerschaftskohorte*

		Gesamtkohorte (n=46)
SSW (in Wochen)		32,3 ± 8,0
SSW der Lebendgeburten (n=39)		35,2 ± 3,2
Outcome Schwangerschaft	Lebendgeburt	39 (84,8 %)
	Totgeburt	1 (2,2 %)
	Abort	6 (13 %)
APGAR-Score (Median) (n=32)	0 min	8
	5 min	9
	10 min	9
maternal Schwangerschaftskomplikationen		
Akute Nierenfunktionsschädigung (AKIN II)		7
Akute Nierenfunktionsschädigung (AKIN III)		3
Hypertonie*		3
Schwangerschaftsdiabetes		2 (4,3 %)
Gestationsthrombozytopenie**		13
IUGR (n=38)		8
Gewicht Neugeborene bei Lebendgeburt (in g; n=38)		2247 ± 682
Größe Neugeborene bei Lebendgeburt (in cm; n=37)		45,1 ± 5,3
Nabel-pH bei Lebendgeburt (n=30)		7,23 ± 0,06
Stillende	(n)	13 von 36 (33,3 %)
	Stillzeit in Tagen (n=12)	181 ± 187

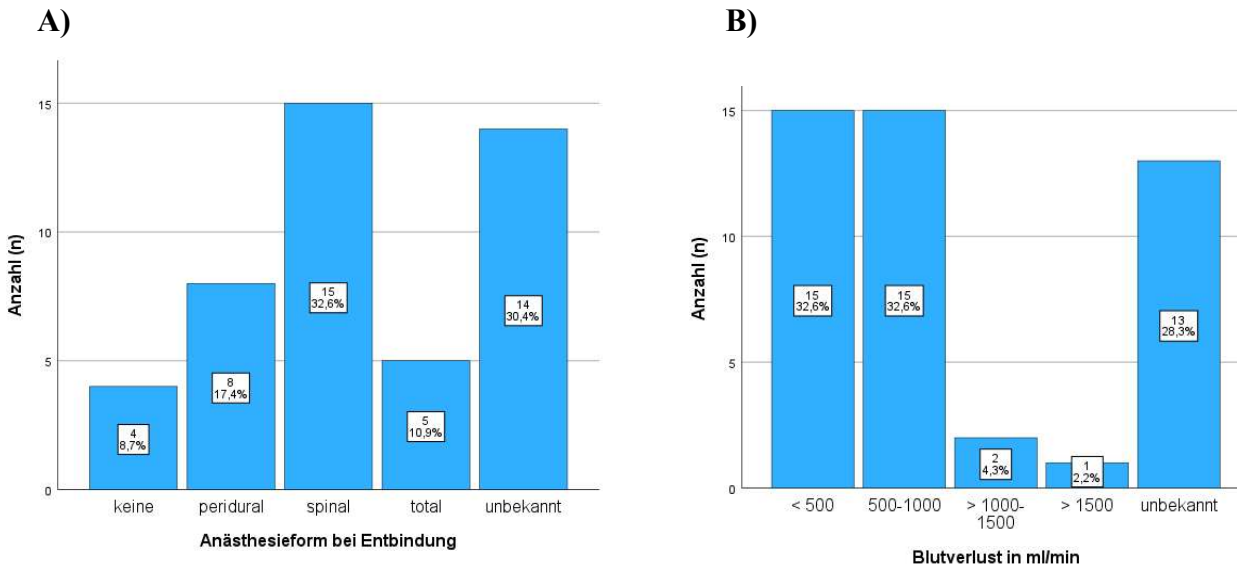
SSW: Schwangerschaftswochen; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung; *Schwere Hypertonie: Definiert als systolischer Druck RR > 160 mmHg oder diastolischer RR > 110 mmHg; ** Gestationsthrombozytopenie: Definiert als Thrombozyten < 150.000 µl

Tabelle 10 *Übersicht über die Schwangerschaftsdauer*

Schwangerschaftswochen	**Häufigkeit (in %)**
≥ 37	17 von 39 (43,6 %)
Späte Frühgeburt (36 - ≥ 32)	18 von 39 (46,2 %)
Frühe Frühgeburt (31 - ≥ 28)	2 von 39 (5,1 %)
Extrem frühe Frühgeburt (< 28)	2 von 39 (5,1 %)

Von 30 Neugeborenen wurden 14 auf der neonatalen Intensivstation behandelt. Bei zehn von 32 Schwangerschaften wurde die Geburt eingeleitet. Eine vaginale Geburt wurde bei sieben Lebendgeburten (17,2 %) durchgeführt. Eine Entbindung wurde vaginal operativ (d. h. mit instrumenteller Unterstützung z. B. Saugglocke) durchgeführt und bei 27 Schwangeren mit Lebendgeburt erfolgte eine Sectio (69,6 %, bei vier Geburten keine Angaben). Der überwiegende Teil der Schwangeren erhielt eine Spinalanästhesie bei Entbindung (32,6 %, s. Abbildung 6 A). Der Blutverlust bei den Entbindungen, soweit bekannt, lag in der Regel unter 1000 ml (s. Abbildung 6 B). Gestillt wurden dreizehn der Neugeborenen, bei 24 der Kinder wurde direkt nach der Geburt abgestillt. Bei drei Müttern wurden keine Angaben zum Stillen gemacht. Während der Stillzeit, die im Durchschnitt bei 181 ± 187 Tagen lag (eine Frau stillte noch zum Ende der Datensammlung), wurde die Immunsuppression aus der Schwangerschaftszeit beibehalten.

Abbildung 6 *Form der Anästhesie (A) und Blutverlust (B) bei Entbindung*



3.5 Pränatale Sonographie

Eine pränatale Sonografie erfolgte in regelmäßigen Abstand mit Erfassung von Gewicht und Körperlänge des Fetus, der Widerstandindizes (Aa. uterinae, A. umbilicalis und A. cerebri media), sowie die Beurteilung des Auftretens eines Notchings in der Aa. uterinae. Insgesamt wurden von 36 der 46 Schwangerschaften Daten vom pränatalen Ultraschall ermittelt.

Die Abbildung 7 zeigt den Verlauf des pränatalen Gewichts, dass bis zur 23. SSW im Durchschnitt auf der 50. Perzentile lag. Im Verlauf der weiteren Schwangerschaftsmonate fiel das Gewicht der Feten deutlich in den unteren Perzentilenbereich.

Die Pulsatility Indezes der beiden Aa. uterinae und der A. umbilicalis fielen, wie im Verlauf der Schwangerschaft zu erwarten, ab. Die Perzentilen entsprachen den ungefähren Mittelwerten der Normalkurven (s. Abbildung 8).

Abbildung 7 *Pränatales Gewicht im Verlauf der Schwangerschaft*

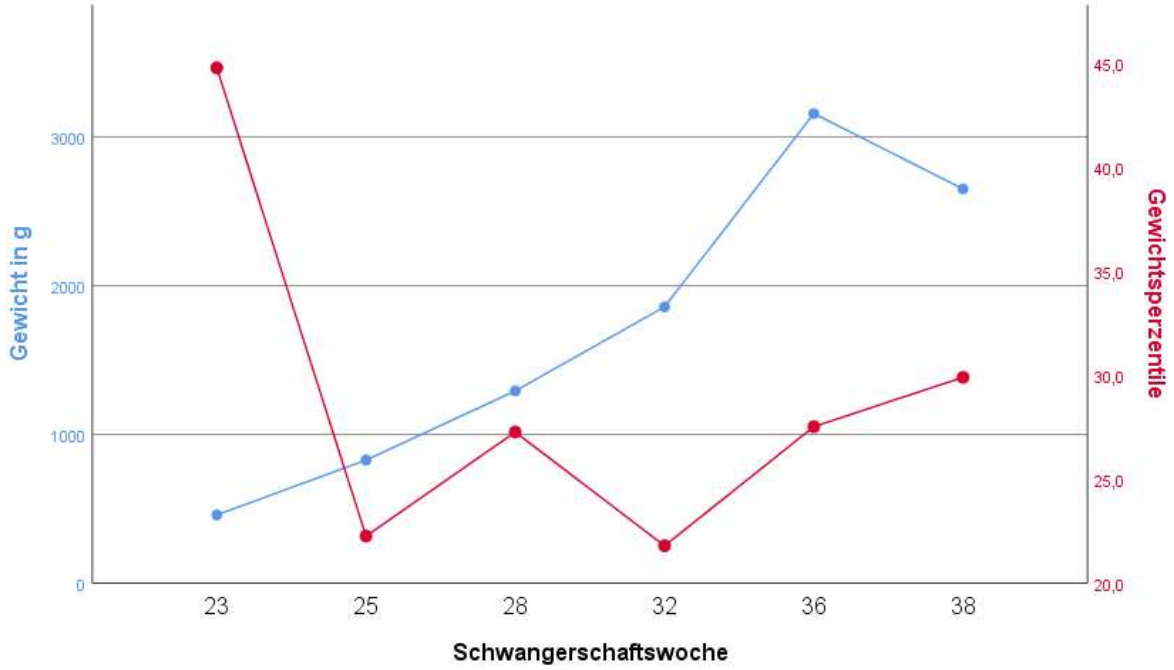
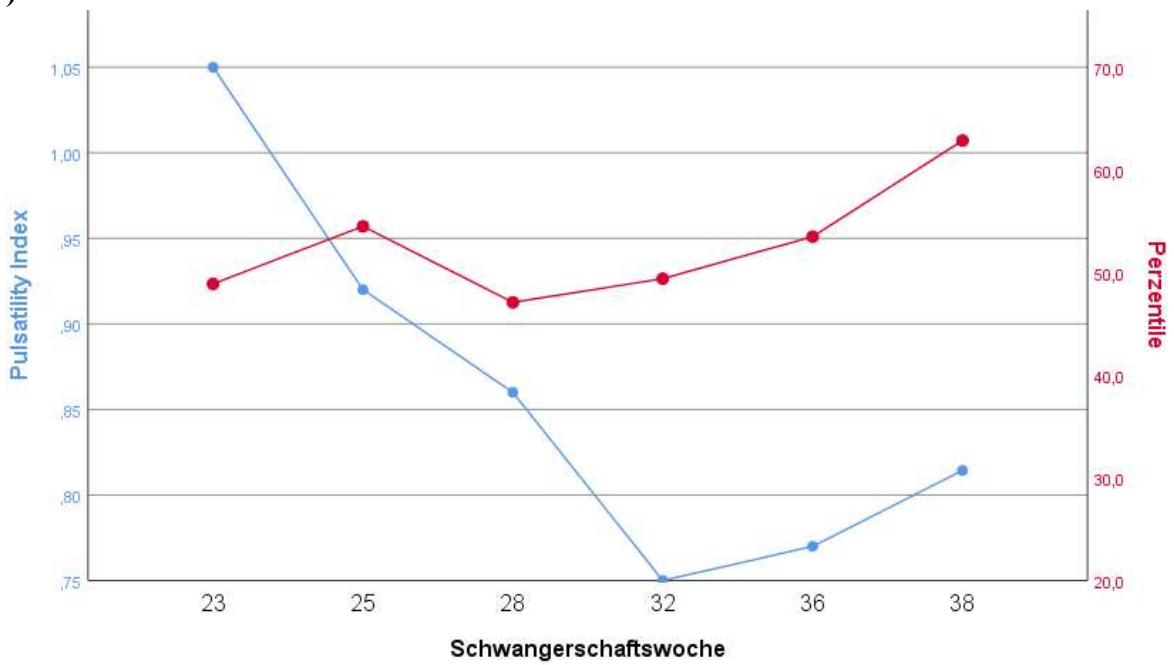
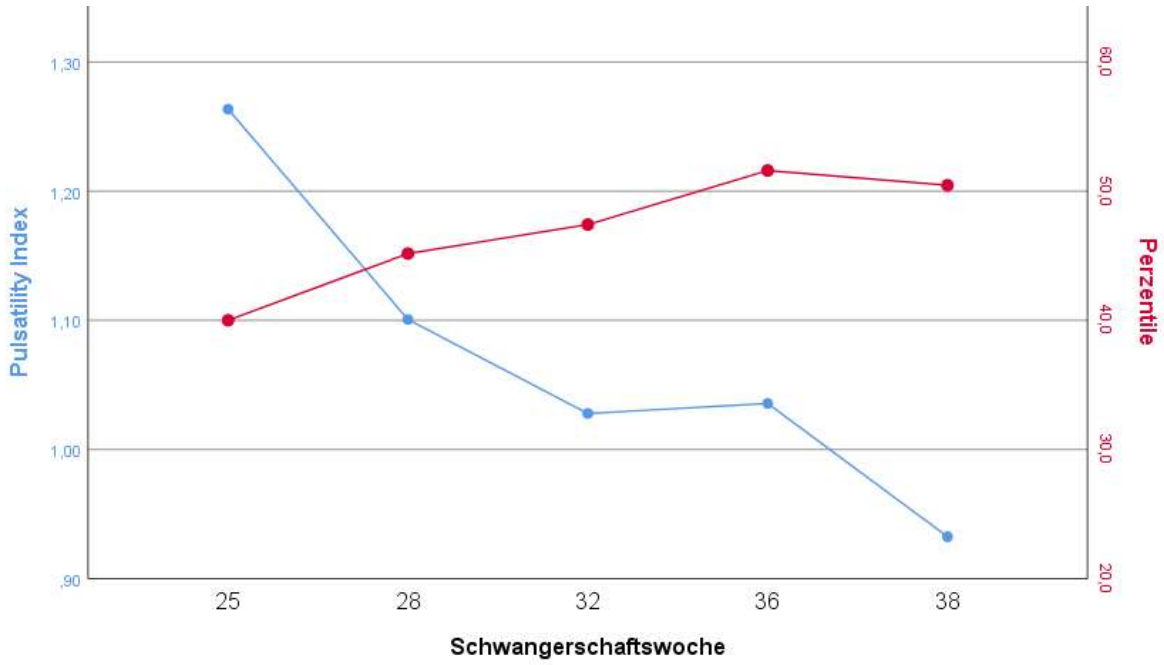


Abbildung 8 *Pulsatility Index der Aa. uterinae (A) und der Arteria umbilicalis (B)*

A)



B)



3.6 Das Outcome des Nierentransplantates

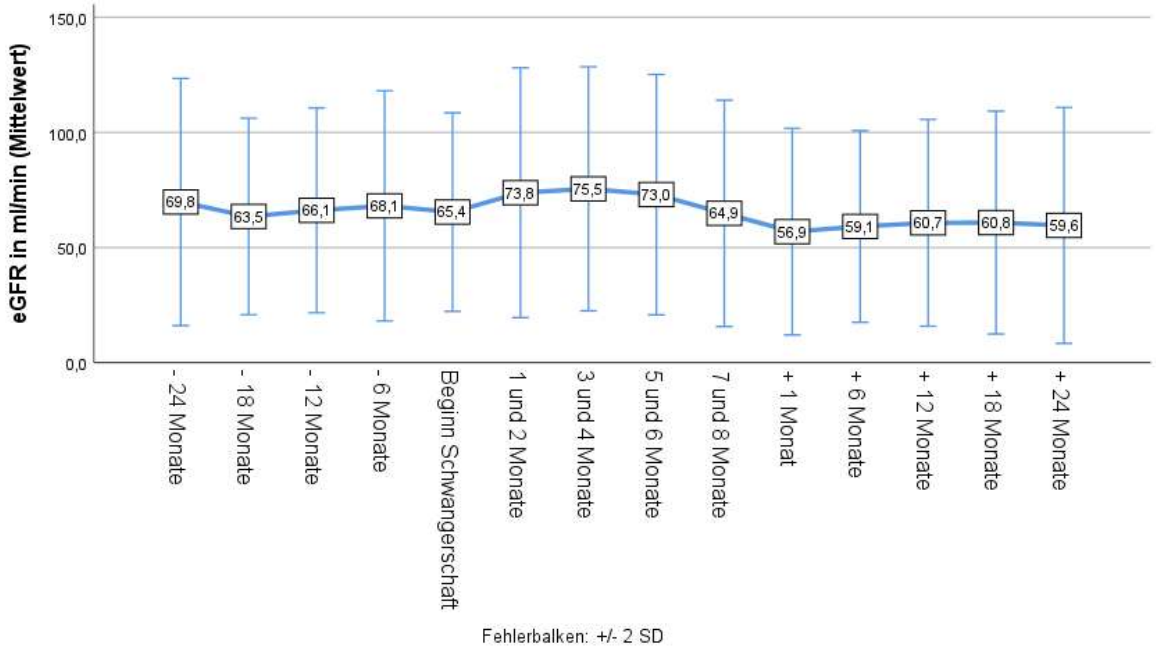
3.6.1 Nierenparameter im Verlauf der Schwangerschaft

In den untenstehenden Abbildungen ist der Verlauf der eGFR, des Kreatinins und der Proteinurie zwei Jahre vor, während und nach der Schwangerschaft abgebildet (s. Abbildung 9). Vor Schwangerschaftsbeginn lagen die durchschnittlichen eGFR- und Kreatinin-Werte jeweils bei 66,9 ± 22,5 ml/min (n=45) und 1,16 ± 0,45 mg/dl (n=43). In 6 von 46 (13 %) Schwangerschaften lag der Kreatinin-Wert zu Beginn der Schwangerschaft ≥ 1,5 mg/dl. Im Verlauf der Schwangerschaft kam es in den ersten Monaten durchschnittlich bei allen SS zu einem Anstieg der eGFR. Die mittlere eGFR war in den ersten zwei Trimestern signifikant höher als vor Schwangerschaftsbeginn ($p < 0,004$) mit einem maximalen Anstieg in Monat 3 auf 74,7 ± 26,3 ml/min vs. 65,7 ± 20,9 ml/min (n=42, $p < 0,001$) bei Schwangerschaftsbeginn. Aufgrund der Hypothese, dass die Fähigkeit des Nierentransplantates, die eGFR während der SS zu steigern, einen Einfluss auf das NTX-Outcome haben könnte, wurde die renale Reserve, gemessen als maximale Hyperfiltrationskapazität, bestimmt. Die maximale Hyperfiltrationskapazität betrug im Mittel 12,9 ± 13,1 ml/min, was dem durchschnittlichen prozentualen Anstieg der Filtrationsrate um 18,3 ± 20,9 % entsprach. Dementsprechend lag der mittlere Kreatinin-Wert im Monat 3 signifikant niedriger als vor der Schwangerschaft (1,16 ± 0,56 mg/dl vs. 1,24 ± 0,45 mg/dl; n=34; p=0,012). Zum Zeitpunkt der Geburt kam es zu einem Abfall der eGFR auf 60,7 ± 29,9 ml/min

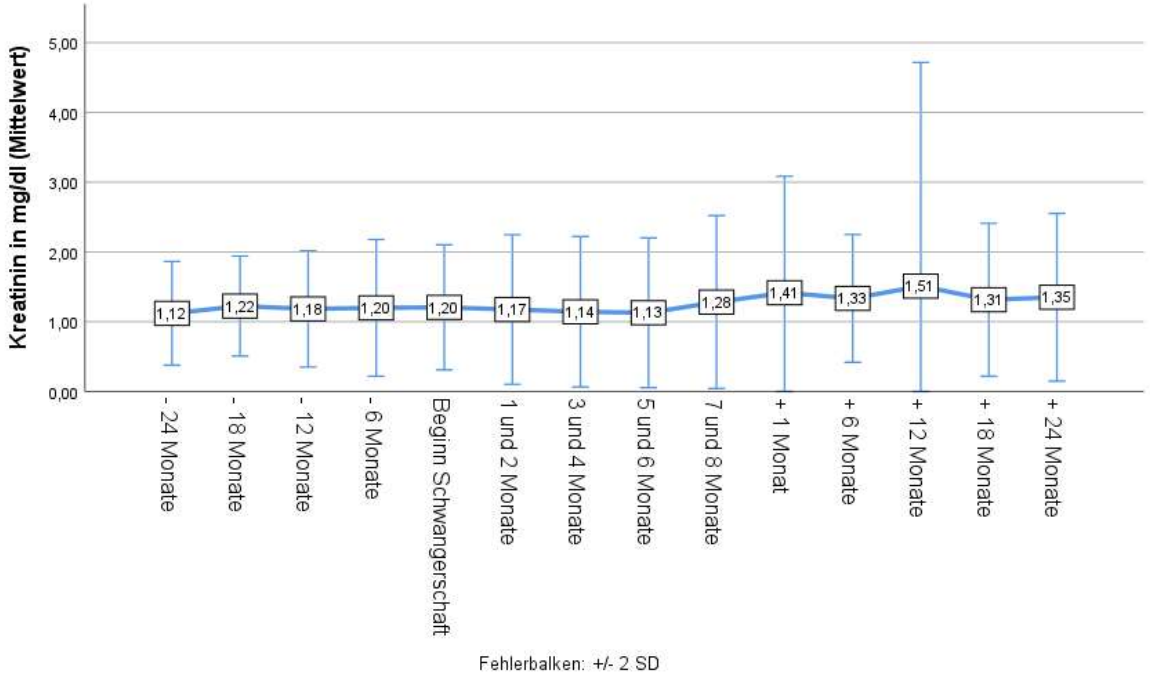
vs. 67,5 ± 21,7 ml/min bei Schwangerschaftsbeginn (p=0,015; n=42) und einem signifikanten Anstieg des Kreatinin Wertes auf 1,45 ± 0,74 mg/dl (vs. 1,15 ± 0,45 mg/dl bei Schwangerschaftsbeginn, p < 0,001; n=42). Das Ein- und Zwei-Jahres-Follow-up der NTX Funktion nach Ende der SS zeigte nach 1 Jahr einen mittleren Abfall der eGFR um -4,5 ± 10,0 ml/min und nach 2 Jahren um -5,2 ± 14,1 ml/min gegenüber den Werten zu Beginn der Schwangerschaft. Damit waren die eGFR-Werte im Ein-Jahres-FU (60,8 ± 22,9 ml/min) und im Zwei-Jahres-FU (60,2 ± 26,0 ml/min) signifikant niedriger als zu Beginn der Schwangerschaft (65,4 ± 21,5 ml/min; n=43; p < 0,01). Die mittlere Proteinurie vor Schwangerschaftsbeginn betrug 219 ± 293 mg/g Kreatinin (n=43). Sie stieg bis zum Ende der Schwangerschaft kontinuierlich auf 1001 ± 1505 mg/g Kreatinin an und war signifikant höher im Vergleich zum Ausgangswert vor Schwangerschaftsbeginn (n=40; p=0,002). Bis drei Monate nach Entbindung blieb die Proteinurie gegenüber dem Wert vor der Schwangerschaft erhöht (n=26; p=0,042) und fiel innerhalb eines Jahres wieder auf Werte ähnlich vor der Schwangerschaft ab. Der Verlauf der Proteinurie wurde als stabil definiert, wenn die Zunahme der Proteinurie im FU unter 300 mg/g Kreatinin lag. Insgesamt hatten 41 von 46 Frauen (89,1 %) nach einem Jahr und 35 von 45 Frauen (77,8 %) nach 2 Jahren eine stabile Proteinurie. Eine Übersicht über das Outcome der Nierenfunktionsparameter in der zweijährigen Nachbeobachtungperiode ist in Tabelle 11 abgebildet.

Abbildung 9 *eGFR (A), Kreatinin (B) und Proteinurie (C) zwei Jahre vor, während und zwei Jahre nach Schwangerschaft*

A)



B)



C)

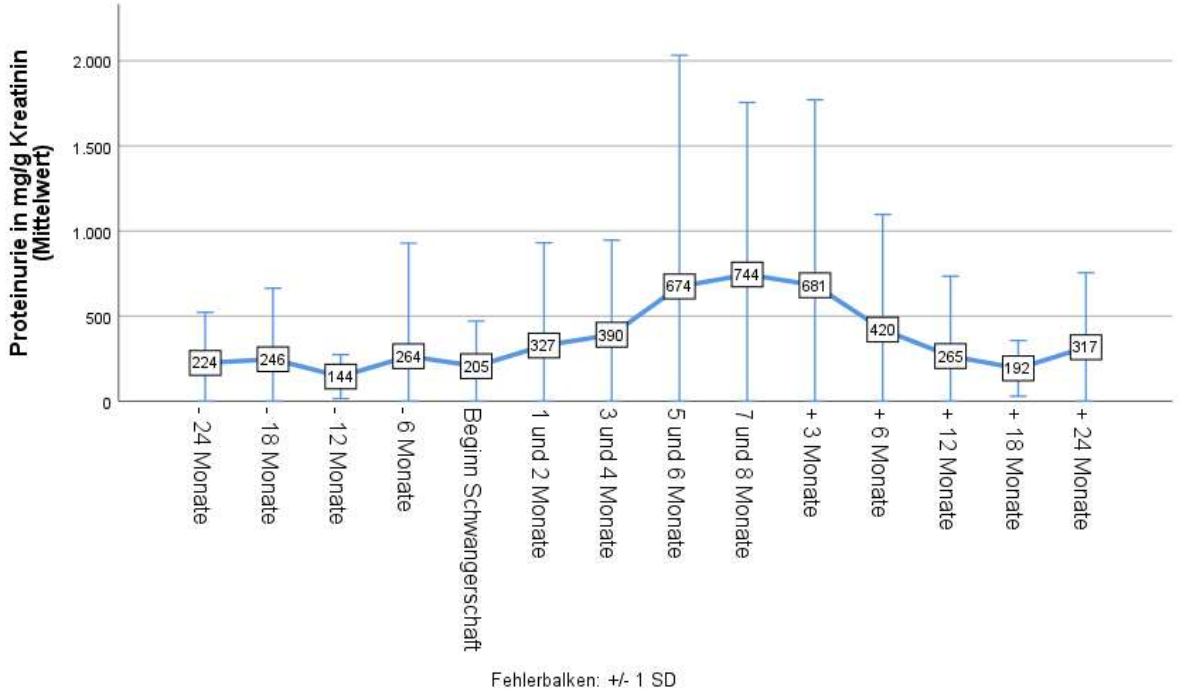


Tabelle 11 *Outcome der Nierenfunktionsparameter*

Nierenfunktionsparameter	
Stabile eGFR° nach 12 Monaten (n=44)	21 von 46 (45,7 %)
Stabile eGFR° nach 24 Monaten (n=39)	20 von 46 (43,5 %)
Stabile Proteinurie* nach 12 Monaten	41 von 46 (89,1 %)
Stabile Proteinurie* nach 24 Monaten	35 von 45 (77,8 %)

* stabile Proteinurie: Anstieg der Proteinurie <300 mg/g Kreatinin; ° stabile eGFR: Abfall der eGFR < 5 ml/min;

3.6.2 Sonographie des Nierentransplantats

Während der SS erfolgten regelmäßige sonographische Kontrollen des Nierentransplantats. 32,1 % der Patientinnen zeigte im späteren Schwangerschaftsverlauf einen Harnstau Grad I oder II. Eine Patientin hatte einen Harnstau Grad 3 (s. Tabelle 12). Das Vorhandensein eines Harnstaus hatte im Verlauf keinen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion oder auf ein schlechteres Transplantatoutcome. Eine akute Nierenfunktionsverschlechterung mit Notwendigkeit der Anlage einer Harnleiterschiene wurde nicht nötig. Der Harnstau bildete sich nach Entbindung in allen Fällen zurück.

Während des dritten Trimenons fiel der Resistance Index (RI) von 0,65 ± 0,05 vor der Schwangerschaft auf 0,59 ± 0,05 ab (p=0,002; n=20). Als indirektes Monitoring einer Rejektion wäre ein Anstieg des RI gegen 1.0 zu erwarten, dies trat in keiner der SS auf. Der RI Wert war bei Transplantaten mit einer stabilen eGFR nach 24 Monaten nach Geburt und Transplantaten mit einem Abfall von mehr als 5 ml/min nicht unterschiedlich.

Abbildung 10 *Resistance Index des Nierentransplantats über den Verlauf der Schwangerschaft*

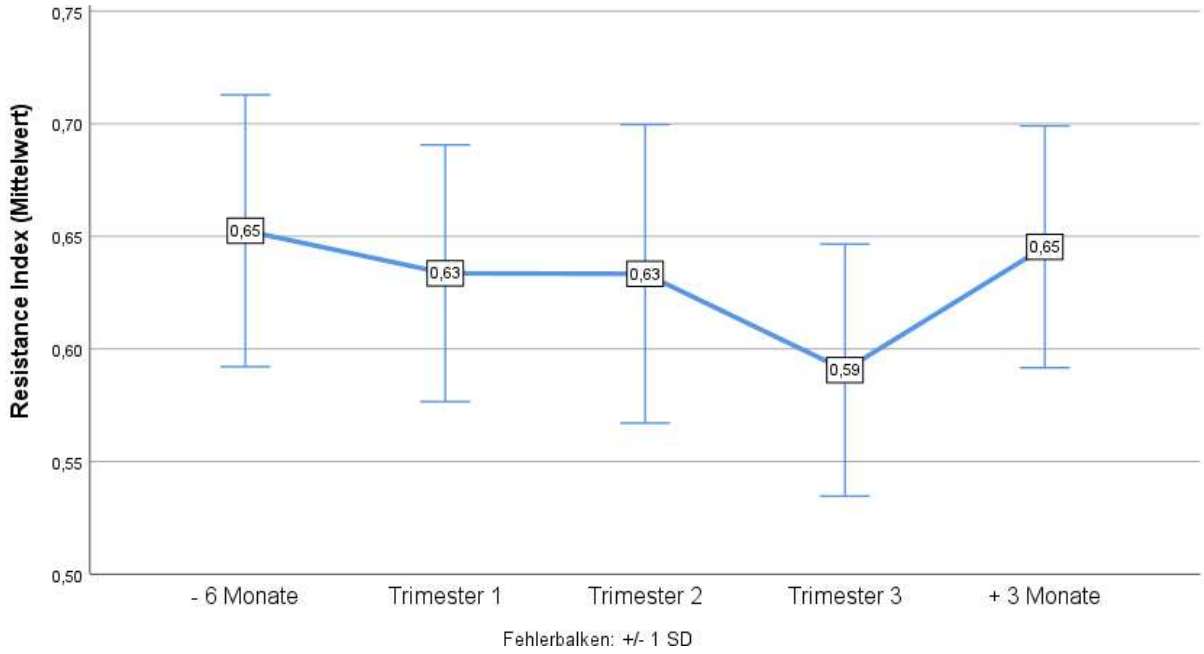


Tabelle 12 *Auftreten eines Harnstaus des Nierentransplantats während der Schwangerschaft*

Harnstau Grad	Anzahl Patientinnen (n=28)
I	5 (17,9 %)
II	4 (14,3 %)
III	1 (3,6 %)

3.6.3 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion 2 Jahre nach Ende der Schwangerschaft

Die Schwangerenkohorte wurde auf mögliche Einflussfaktoren untersucht, die im Verlauf und nach der SS zu einer Verschlechterung der eGFR (Abfall > 5 ml/min) führten (Tabelle 13). Bei den Faktoren Alter bei Schwangerschaft und NTX, Donoralter, Abstand zwischen NTX und Schwangerschaft, Lebendspende versus postmortaler Spende, peripartaler Steroidstoß, Art der Immunsuppression, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus, sowie Dauer der Schwangerschaft gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte mit stabilem eGFR Verlauf und Verschlechterung der eGFR während der Schwangerschaft und über den Verlauf von 24 Monaten postpartal (Tabelle 13 und Abbildung 11). Es wurde im Weiteren untersucht, ob die Dynamik des Verlaufs der Nierentransplantatfunktion in den zwei Jahren vor Beginn der Gravidität einen Einfluss auf den Verlauf während und nach der Schwangerschaft hat. Hierfür wurde der Slope der eGFR 24, 18 und 12 Monate vor Beginn der Schwangerschaft untersucht. Eine Verschlechterung der eGFR, die bereits vor Beginn der SS beobachtet wurde, stellte ein Risiko für eine weitere Verschlechterung während und nach der SS dar. Eine eingeschränkte renale Reserve (Hyperfiltrationskapazität < 15 ml/min) war bei Patientinnen mit eGFR-Verschlechterung signifikant häufiger zu beobachten (20 von 26 Frauen) als bei stabilen eGFR Verläufen (5 von 20 Frauen). Die Proteinurie zeigte in beiden Kohorten keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 13 *Schwangere Patientinnen mit Nierentransplantat: Einflussfaktoren auf den eGFR Verlauf (stabile eGFR versus Abfall eGFR > 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft)*

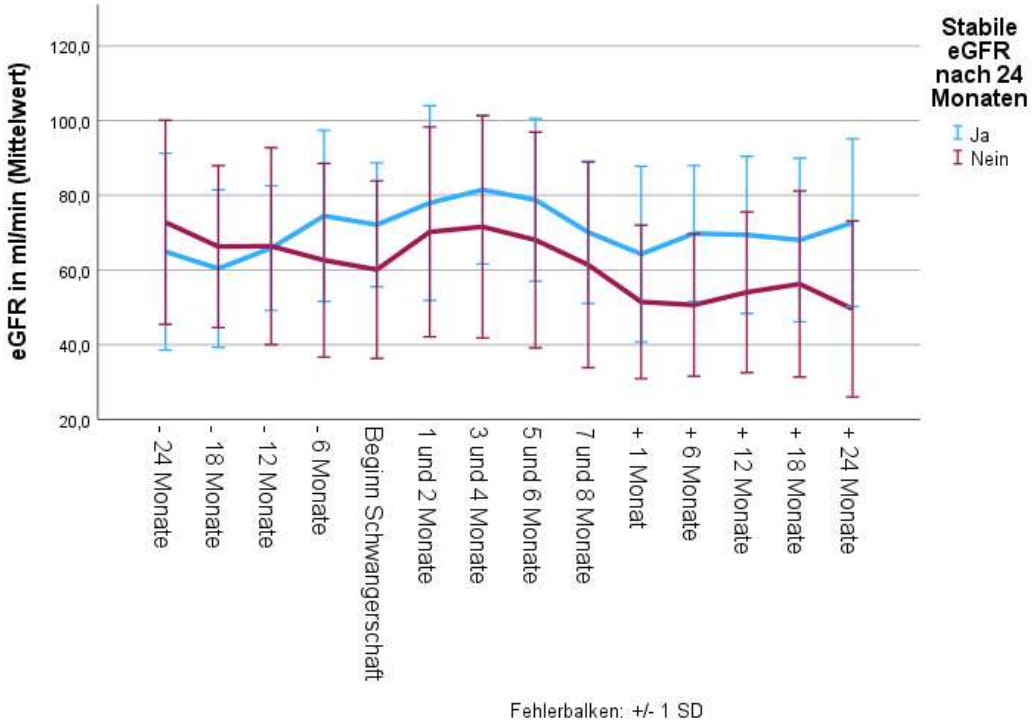
		Stabile eGFR (n=20)	**Abfall eGFR (n=26)**	**p-Wert**
Alter bei SS (in Jahren)		32,5 ± 3,0	32,8 ± 5,3	n. s.
Alter bei NTX (in Jahren)		26,8 ± 5,2	24,6 ± 7,9	n. s.
Abstand NTX/SS (in Jahren)		4,7 ± 3,8	6,9 ± 5,2	n. s.
Lebendspende		12	11	n. s.
Donoralter (in Jahren)		37,7 ± 19,7	40,0 ± 16,8	n. s.
Komorbiditäten				
Arterielle Hypertonie		7	13	n. s.
Diabetes mellitus		1	4	n. s.
Diabetes mellitus während der SS		3	4	n. s.
Zeitraum Umstellung IS vor SS bis nach SS (in Tagen)		557 ± 596	481 ± 497	n. s.
IS vor Schwangerschaft	Triple IS	9	10	n. s.
	Duale IS	9	16	n. s.
	Steroide	13	16	n. s.
	Calcineurininhibitoren	18	22	n. s.

	MMF	15	18	n. s.
	Azathioprin	0	2	n. s.
	mTOR-Inhibitor	2	4	n. s.
Peripartaler Steroidstoß		4	5	n. s.
Nierenfunktionsparameter vor Schwangerschaft				
eGFR (ml/min)	24 Monate	64,9 ± 26,3	72,8 ± 27,3	n. s.
	12 Monate	65,9 ± 16,7	66,4 ± 26,3	n. s.
	Δ 2 Jahre vor SS	5,3 ± 25,6	-11,3 ± 15,3	**0,023**
	Δ 1 Jahr vor SS	6,3 ± 9,9	-6,3 ± 10,4	**< 0,001**
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	24 Monate	178 ± 177	252 ± 353	n. s.
	12 Monate	143 ± 86	146 ± 161	n. s.
Nierenfunktionsparameter während der Schwangerschaft				
eGFR (ml/min)	Beginn	72,1±16,6	60,1 ± 23,8	0,069
	Monat 3	81,5 ± 19,9	71,6 ± 29,8	n. s.
	Geburt	68,8 ± 30,3	55,2 ± 28,5	n. s.
	Hyperfiltrationskapazität während SS (n)	15	6	**0,001**
	Kapazität der renalen Reserve (ml/min)	18,3 ± 13,1	8,7 ± 11,7	**0,012**
	Anstieg der eGFR (%)	26,6 ± 23,0	11,9 ± 16,9	**0,016**
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	Beginn	117 ± 95	272 ± 330	**0,033**
	Monat 3	389 ± 643	391 ± 518	n. s.
	Geburt	1028 ± 1802	981 ± 1296	n. s.
Nierenfunktionsparameter nach der Schwangerschaft				
eGFR (ml/min)	6 Monate	69,8 ± 18,2	50,6 ± 19,1	**0,004**
	12 Monate	69,4 ± 21,0	54,0 ± 21,5	**0,019**
	24 Monate	72,7 ± 22,4	49,6 ± 23,6	**0,002**
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	6 Monate	484 ± 809	389 ± 623	n. s.
	12 Monate	177 ± 170	328 ± 596	n. s.
	24 Monate	204 ± 259	401 ± 524	**0,037**

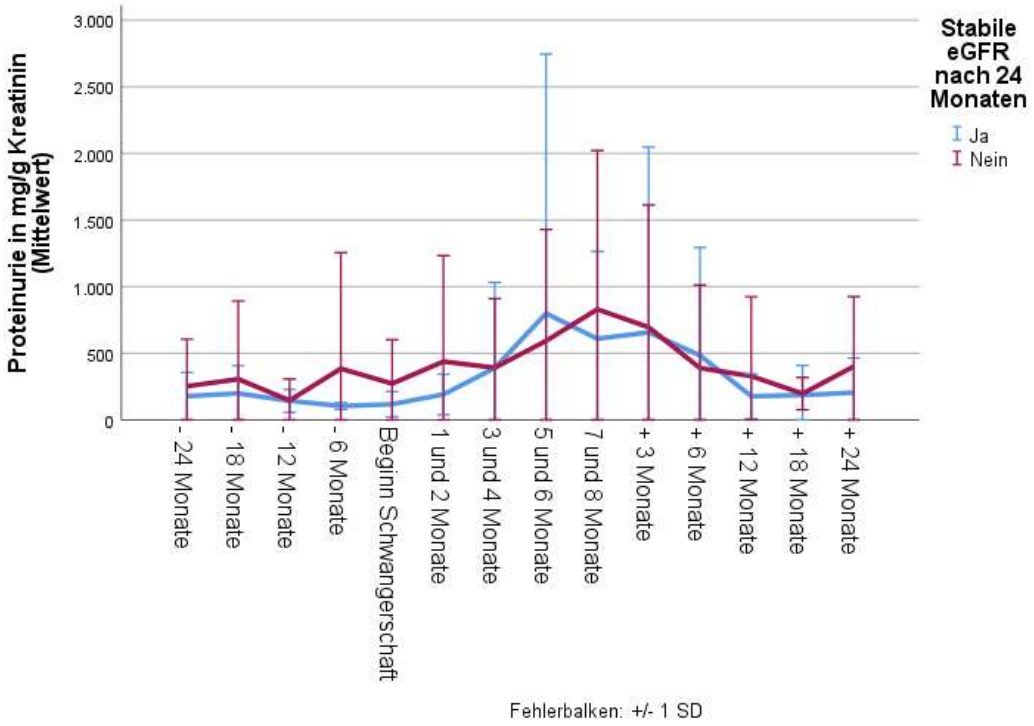
SS: Schwangerschaft; NTX: Nierentransplantation; NSE: Negatives Schwangerschaftsereignis; MMF: Mycophenolat Mofetil; IS: Immunsuppression; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung, n. s.: nicht signifikant

Abbildung 11 *Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) in Abhängigkeit einer stabilen eGFR 24 Monate nach Ende der Schwangerschaft (Abfall eGFR < 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft)*

A)



B)



3.7 Vergleich der Schwangerenkohorte mit einer NTX Kontrollkohorte ohne SS

Um beurteilen zu können, welchen Einfluss die SS selbst auf das das renale Outcome und die beobachtete Abnahme der eGFR über einen FU Zeitraum von 2 Jahren nach Entbindung hat, wurden die Ergebnisse mit einer gematchten Kontrollkohorte von NTX Patientinnen ohne Schwangerschaftsereignis im gleichen Beobachtungszeitraum verglichen (s. Methodenteil).

Die demografischen Daten beider Kohorten (mit und ohne SS) sind in der Tabelle 14 erfasst.

Tabelle 14 *Baselincharakteristika der Schwangerenkohorte (ohne doppelte Schwangerschaften) und der gematchten Kontrollgruppe mit NTX*

		SS-Kohorte (n=40)	**Kontroll-kohorte (n=40)**	**p-Wert**
Campus	CVK	18	20	n. s.
	CCM	20	18	
Alter bei Schwangerschaft/Beginn Kontrollzeitpunkt (in Jahren)		32.5 ± 4.4	32.9 ± 4.9	n. s.
Alter bei NTX (in Jahren)		25,6 ± 6,9	27,2 ± 6,4	n. s.
Ursache Nierenerkrankung	IgA-Nephropathie	11	5	n. s.
	Andere GN	6	8	
	Diabetische Nephropathie	4	2	
	Polyzystische Nierenerkrankung	0	2	
	Reflux Nephropathie	4	7	
	Unbekannt	9	5	
	Andere Gründe	6	10	
Zeit zwischen Dialysebeginn und NTX (in Monaten)		34,8 ± 48,2	37,8 ± 42,3	n. s.
Zeit seit Transplantation (in Jahren)		5,8 ± 4,8	4,6 ± 4,1	n. s.
Donoralter (in Jahren)		39,6 ± 17,2	47,6 ± 9,3	0,005
	Single NTX	37	38	n. s.
	Kombinierte Nieren-Pankreas Tx	3	2	
Postmortale NTX		16	13	

ABO-kompatible Lebendspende		20	22	n. s.
ABO-inkompatible Lebendspende		2	2	
IS	Triple IS	18	26	0,072
	Duale IS	21	13	0,07
	Steroide	26	28	0,633
	Calcineurininhibitor	35	39	0,201
	MMF	29	33	0,284
	Andere (mTORi, Belatacept oder Azathioprin)	7	4	0,330
Induktionstherapie mit				
Basiliximab		25	20	n. s.
Thymoglobulin		4	2	
Vorhandensein von DSA vor SS /Kontrollzeitraum		2 von 35	4 von 40	n. s.
RR 6 Monate vor Beginn (mmHg)	Systolisch	123 ± 12	120 ± 11	n. s.
	Diastolisch	84 ± 9	81 ± 8	n. s.
Diabetes mellitus		4 von 40	7 von 40	n. s.
Arterielle Hypertonie		24	22	
Nierenfunktionsparameter Beginn Schwangerschaft/Kontrollzeitraum				
eGFR (ml/min)		64 ± 22	61 ± 22	n. s.
Kreatinin (mg/dl)		1,22 ± 0,47	1,26 ± 0,37	n. s.
Proteinurie (mg/g Kreatinin)		218 ± 278	186 ± 163	n. s.

SS: Schwangerschaft; CVK: Campus Charité Virchow Klinikum; CCM: Campus Charité Mitte
NTX: Nierentransplantat; GN: Glomerulonephritis; IS: Immunsuppression; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mTORi: mammalian target of rapamycin -Inhibitor; RR: Blutdruck; HLA: Humane Leukozyten-Antigene; DSA: Donor spezifische Antikörper; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

Zwischen beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter bei Schwangerschaft/Beginn Kontrollzeitraum, Alter bei Transplantation, Zeitspanne zwischen Dialysepflichtigkeit und Transplantation und Zeitraum zwischen Transplantation und Beginn der Schwangerschaft/ des Kontrollzeitraums und der Nierenfunktion. Bei zwei Frauen in der

Schwangeren- und vier Frauen in der Kontrollkohorte existierten gegen das Transplantat gerichtete donor-spezifische Antikörper.

Die eGFR stieg im Laufe der SS signifikant an, wohingegen die Kontrollgruppe erwartungsgemäß einen unveränderten eGFR-Verlauf im gleichen Beobachtungszeitraum zeigte. Es kam in der SS-Kohorte in der Regel zum letzten Trimester hin zu einem Wiederabfall der eGFR, so dass circa einen Monat nach Entbindung die eGFR in beiden Gruppen wieder auf einem ähnlichen Niveau war.

Sowohl in der Schwangerenkohorte als auch in der Kontrollgruppe kam es zu einem Abfall des eGFR Werts im 24 Monate Follow-up (Zeitraum vor bis 24 Monate nach Ende der Schwangerschaft/Ende des Kontrollzeitraums, −5,4 ± 14,3 ml/min in der Schwangerengruppe versus -7,6 ± 14,1 ml/min in der Kontrollgruppe, n. s., s. Tabelle 16). Der jährliche eGFR-Abfall betrug -3,4 % in der Schwangerengruppe im Vergleich zu 4,6 % in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Frauen mit stabilen eGFR-Werten (kein Abfall der eGFR > 5 ml/min) nach 12 und 24 Monaten unterschied sich in beiden Gruppen nicht (s. Tabelle 16).

Die initiale Proteinurie unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Bei fortgeschrittener SS und zum SS-Ende kam zu einem Anstieg der Proteinurie (1084 ± 1656 vs. 215 ± 233 mg/g Kreatinin in der Kontrollgruppe, p=0,009). Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit kam es zu einem Rückgang der Proteinurie bis zum Monat 3 nach Schwangerschaftsende.

Zur Analyse von Risikofaktoren, die zu einer Verschlechterung der eGFR führten, wurden beide Kohorten zusammengefasst und nach dem Kriterium eGFR-Verlauf unterteilt, in stabile eGFR und Verschlechterung der eGFR (s. Tabelle 15). Die Daten zeigten, dass eine Verschlechterung der NTX-Funktion über die Zeit (bis 24 Monate FU) unabhängig vom Status Schwangerschaft auftrat, so dass eine Schwangerschaft per se in dieser Kohorte nicht zur Verschlechterung der NTX-Funktion führte. Ein negativer eGFR-Slope (Delta eGFR) in den 12 Monaten vor der Schwangerschaft/des Kontrollzeitraums korrelierte signifikant mit einem schlechteren renalen Outcome zum Zeitpunkt Zwei-Jahres-FU. Der eGFR-Slope vor SS-Beginn bzw. Beginn des Kontrollzeitraums stellte sich demnach als wichtiger Indikator für die prognostische Einschätzung der Nierenfunktion im Verlauf, wohingegen der Absolutwert keine Vorhersagekraft besaß.

Tabelle 15 *NTX Patientinnen mit SS und Kontrollen: Einflussfaktoren auf eine stabile eGFR (Abfall eGFR < 5 ml/min 2 Jahre nach Schwangerschaft/Observation)*

	Stabile eGFR (n=36)	**eGFR Abfall (n=49)**	**p-Wert**
Schwangerschaftsereignis	20	26	n. s.

Alter bei SS/Kontrollzeitpunkt (in Jahren)	32,6 ± 3,7	32,8 ± 5,2	n. s
Alter bei NTX (in Jahren)	26,8 ± 5,8	25,9 ± 7,4	n. s
Abstand NTX/SS (in Jahren)	4,7 ± 4,2	5,7 ± 4,7	n. s
Abstand Dialyse/NTX (in Monaten)	43,8 ± 54,6	37,2 ± 43,3	n. s
Lebendspende	20	25	n. s.
Donoralter (in Jahren)	43 ± 16	43 ± 4	n. s.
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	20	22	
Diabetes mellitus	3	8	n. s.
Glomerulonephritis als renale Grunderkrankung	14	15	
IS vor SS/Erhaltungstherapie			
Triple IS	21	23	
Duale IS	13	25	
Steroide	26	30	
Calcineurininhibitoren	34	44	n. s.
MMF	15	18	
Azathioprin	3	3	
mTOR-Inhibitor	2	4	
Nierenfunktionsparameter			
eGFR in ml/min			
Beginn SS/Kontrollzeitpunkt	66,3 ± 19,2	61,2 ± 23,3	n. s.
Δ 24 Monate vor Beginn	-0,6 ± 20,6	-7,5 ± 14,7	0,249
Δ 18 Monate vor Beginn	4,7 ± 18,2	-3,5 ± 12,7	0,054
Δ 12 Monate vor Beginn	5,1 ± 12,2	-5,4 ± 14,5	< 0,001
Δ 6 Monate vor Beginn	-0,5 ± 11,3	-3,5 ± 12,6	0,387
Δ 1 Jahr nach Ende SS/ Kontrollzeitpunkt	0,1 ± 8,3	-7,6 ± 12,8	0,004
Δ 2 Jahre nach Ende SS/ Kontrollzeitpunkt	3,3 ± 11,2	-13,3 ± 11,4	< 0,001
Proteinurie (mg/g Kreatinin)			

Beginn SS/Kontrollzeitpunkt	152 ± 19	213 ± 254	n. s.
Geburt/Ende Kontrollzeitpunkt	277 ± 460	340 ± 482	n. s.
Stabile Proteinurie 12 Monate FU	31/34	42/48	n. s.
Stabile Proteinurie 24 Monate FU	28/34	39/47	n. s.

SS: Schwangerschaft; NTX: Nierentransplantation; IS: Immunsuppression; FU: Follow-up; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mTOR: mammalian target of rapamycin Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung; n. s.: nicht signifikant

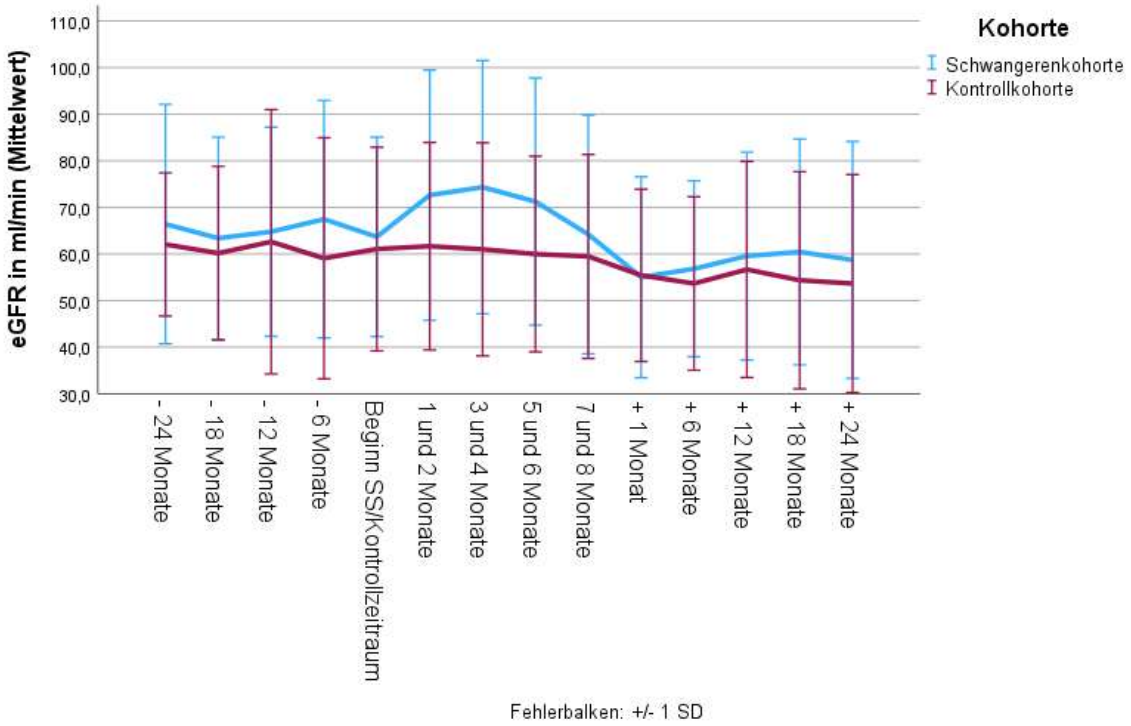
Tabelle 16 *Outcome des Allografts bei NTX Patientinnen mit SS und einer gematchten Kontrollgruppe*

		Schwangerschaftskohorte (n=40)	**Kontrollkohorte (n=40)**	**p-Wert**
Nach 12 Monaten Follow-up	eGFR (ml/min)	58,9 ± 22,3	56,7 ± 23,2	n. s.
	Stabile eGFR*	20 von 40	25 von 38	n. s.
	Proteinurie (mg/g Kreatinin)	303 ± 528	351 ± 772	n. s.
	> 500 mg/g Kreatinin (%)	10,8	13,9	n. s.
	> 1000 mg/g Kreatinin (%)	5,4	5,6	n. s.
	Δ eGFR (ml/min)	-4,3 ± 10,1	-4,3 ± 13,7	n. s.
	Δ Proteinurie (mg/g Kreatinin)	92 ± 544	185 ± 716	n. s.
Nach 24 Monaten Follow-up	eGFR (ml/min)	58,7 ± 25,4	53,7 ± 23,4	n. s.
	Stabile eGFR*	18 von 40	16 von 39	n. s.
	Proteinurie (mg/g Kreatinin)	357 ± 477	331 ± 531	n. s.
	> 500 mg/g Kreatinin (%)	19,4	15,8	n. s.
	> 1000 mg/g Kreatinin (%)	11,1	10,5	n. s.
	Δ eGFR (ml/min)	-5,4 ± 14,3	-7,6 ± 14,1	n. s.
	Δ Proteinurie (mg/g Kreatinin)	187 ± 465	178 ± 461	n. s.
	Abfall der eGFR > 5 ml/min (%)	55,0	59,0	n. s.
	Verlust des NTX	1	0	n. s.

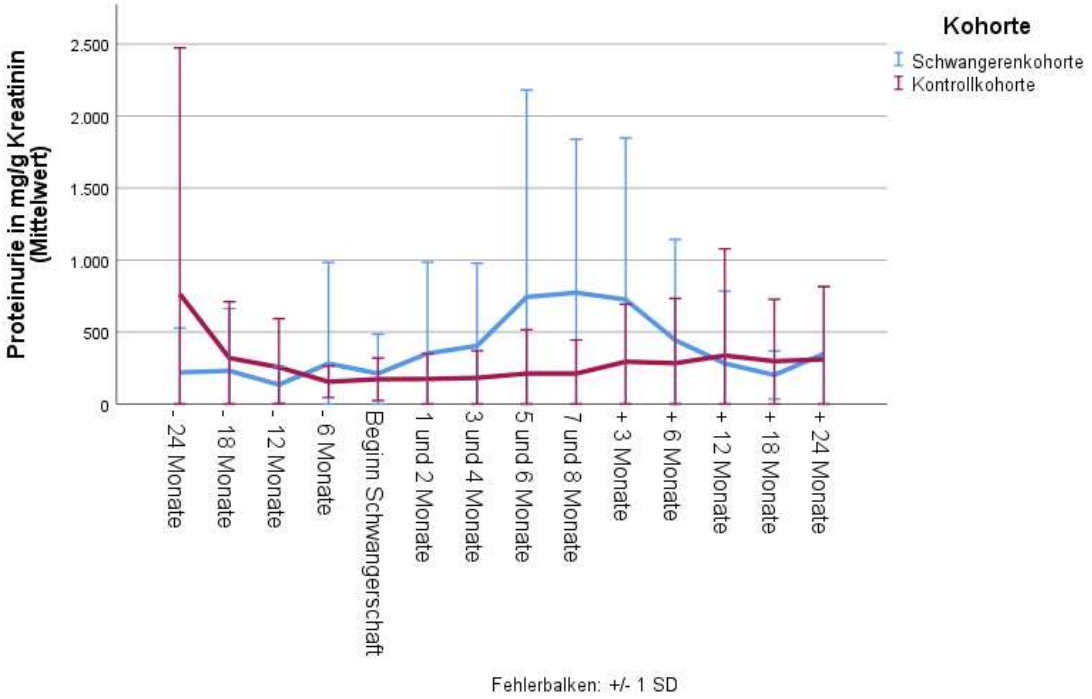
*stabile eGFR: Abfall eGFR < 5 ml/min; n. s.: nicht signifikant; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

Abbildung 12 *Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangerschaften nach Nierentransplantation und einer gematchten Kontrollkohorte*

A)



B)



SS: Schwangerschaft

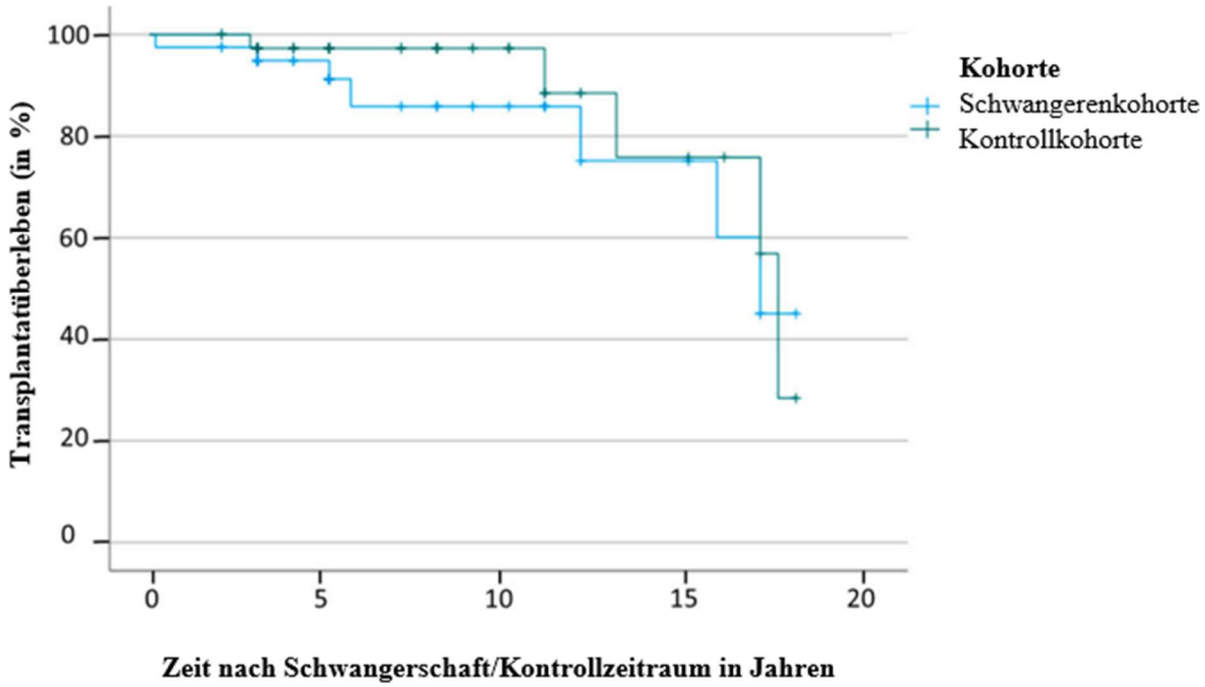
3.7.1 Langzeit Follow-up und Transplantatverluste

Keine der Frauen verstarb während des Beobachtungzeitraums. Die mediane (IQR) Nachbeobachtungszeit nach Ende der Schwangerschaft betrug 6,3 (4,1; 11,3) Jahre mit einem

Nierentransplantatverlust bei sieben Frauen nach einer durchschnittlichen Zeit von 5,6 (3,0; 19) Jahren. In der Kontrollgruppe betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 6,2 (3,6; 10,9) Jahre mit einem Nierentransplantatversagen bei fünf Patientinnen nach 13,0 (11; 17,5) Jahren. Die Kaplan-Meier Kurve beider Kohorten ist in Abbildung 13 dargestellt (p= 0,467). Die Gründe für den NTX-Verlust und die histopathologischen Ergebnisse der Biopsie des Allografts nach der BANFF2017 Klassifizierung sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Vier von sieben Patientinnen mit NTX-Verlust in der Schwangerschaftskohorte entwickelten donor-spezifische Antikörper im Vergleich zu drei von fünf Patientinnen mit Nierentransplantatverlust in der Kontrollgruppe. De-novo DSA traten zu unterschiedlichen Zeiträumen nach SS-Ende auf (Tabelle 17). Bei einer Patientin kam es 2 Monate nach Entbindung zum Transplantatverlust, der vermutlich SS-assoziiert war. Die betroffene Patientin war zu Schwangerschaftsbeginn seit 22 Jahren nierentransplantiert und hatte zu Beginn der Schwangerschaft bereits nur noch marginaler Nierenfunktion (eGFR 12 ml/min) aufgrund einer chronischen Transplantatglomerulopathie. Eine bereits vorbestehende Proteinurie von 500 mg/g Kreatinin verschlechterte sich im Verlauf auf über 4 g/g Kreatinin. Zwei Monate nach der Entbindung wurde die Dialyse eingeleitet. In keiner der beiden Kohorten kam es zu Transplantatverlusten aufgrund einer akuten Rejektion.

Abbildung 13 *Kaplan-Meier Schätzer des Transplantatüberlebens bei Frauen nach Schwangerschaft und Frauen ohne Schwangerschaft (nach Abb. 3, Kaatz et al. (1), Übersetzung des Originaltextes durch Autorin)*



FU in Jahren	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Schwangerenkohorte	40	40	30	20	18	13	7	6	5	2
Kontrollkohorte	40	40	31	20	17	13	9	8	6	2

Tabelle 17 Charakteristika des Nierentransplantatverlustes

	Hauptursache Transplantat-verlust	Tx	Zeitraum 1*	Zeitraum 2**	eGFR in ml/min (bei Start)	**Präexistierende DSA**	Donoralter bei TX -Verlust (Jahre)	Vorangegangene Abstoßungen	BANFF2017 Score	**De-novo DSA (Jahre nach Beginn SS/Kontroll-zeitraum)**
						Schwangerschaftskohorte				
1	schwere CAN	PNTx	5,6	15	70	Klasse II	35	Ja (PTx)	g0t0i1v0 cg0ct2ci2ptc0ah3C4D0	Nein
2	CAN	NTx	5	15	60	Nein	64	Nein	g0t0i0v0 cg0ct2ci2ptc0ah2C4D0	Nein
3	Chronisch aktive humorale Rejektion	NTx	15,8	20	64	Nein	36	Nein	g1t1i1v0 cg3ct1ci1ptc0ah2c4D0	7 (Klasse I)
4	Chronisch humorale Rejektion	NTx	17	27	79	Nein	47	Nein	g0t0i0v0 cg3ct3ci3ptc2ah3c4D0	19 (Klasse I)
5	FSGS Rekurrenz	NTx	3	19	38	Nein	67	Nein	g0t0i0v0 cg0ct1ci1ptc0ah3c4D0	Nein
6	Chronisch aktive humorale Rejektion	NTx	12	14	78	Nein	69	Nein	g2t1i2v0 cg3ct1ci1ptc1ah3C4D0	13 (Klasse I und II)
7	CAN, Fibrose	NTx	0,16	22	24	k. A.	70	Nein	g0t0i0v0 cg0ct2ci0ptc0ah3c4D0	1,8 (Klasse II) Vermutlich prä-existierende DSA

						Kontrollkohorte				
1	Schwere CAN	NTx	17,5	29	55	Nein	71	Nein	g0t0i0v0 cg0ct3ci2ptc0ah3c4D0	Nein
2	CAN	NTx	11	12	42	Nein	67	Nein	g0t0i0v0 cg0ct1ci1ptc0ah2c4D0	Nein
3	Chronisch humorale Rejektion	NTx	13	14	50	Nein	65	Nein	g0t0i0v0 cg3ct1ci1ptc0 ah3c4D0	1 (Klasse II)
4	FSGS Rekurrenz	NTx	2,8	8	35	Nein	73	Nein	g0t0i0v0 cg0ct1ci1ah1ptc0c4D0	3 (Klasse II)
5	Chronisch aktive humorale Rejektion	NTx	17	21	42	Nein	70	Ja	g1t0i1v0 cgct0ci1ah2ptc3c4D0	0,8 (Klasse II)

*Zeitraum 1: Zeit zwischen Ende der Schwangerschaft/Observation bis Transplantatverlust (Jahre); **Zeitraum 2: Zeit zwischen Transplantation bis Transplantatverlust (Jahre); TX: Transplantation; PNTX: Kombinierte Pankreas-Nierentransplantation; NTX: Nierentransplantation; k. A.: keine Angaben; FSGS: fokale und segmentale Glomerulosklerose; CAN= Chronische Allograftnephropathie; DSA: Donor spezifische Antikörper; g: Glomerulitis; t: Tubulitis; i: interstitielle Entzündung; v: Vascular; cg: chronische Glomerulitis; ct: chronische ubulitis; ci: chronische interstitielle Entzündung; ptc: peritubuläre Kapillaritis; ah: Arterioläre Hyalinosis

3.8 Vergleich der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Schwangerschaften

Im Folgenden wurden Risikofaktoren analysiert, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Schwangerschaft geführt haben könnten. Hierfür wurde die Kohorte in SS mit abgeschlossener (=erfolgreicher, n=39) SS, und vorzeitig beendeter (=nicht erfolgreich aufgrund von Totgeburt oder Abort; n=7) SS aufgeteilt. Es wurden der mögliche Einfluss maternaler und renaler Faktoren auf den Schwangerschaftsverlauf untersucht. In den beiden Gruppen, Patientinnen mit erfolgreicher SS und Patientinnen ohne erfolgreiche SS, gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation oder SS, der Wartezeit vor NTX, dem Alter des/der Spender:in des Organs (=Donoralter) zum Zeitpunkt der Transplantation, des Anteils an Lebendspenden, der Zeit zwischen Transplantation und Eintritt der Schwangerschaft, der Häufigkeit der Komorbidität Diabetes mellitus und der Häufigkeit vorhergehender Schwangerschaften und Aborte. Die Intensität der Immunsuppression im Rahmen der Erhaltungstherapie wurde als Einflussfaktor auf den SS-Verlauf untersucht. Die Häufigkeit einer dualen (in der Regel CNI und Azathioprin) und dreifachen IS (in der Regel Steroid, CNI und Azathioprin) unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (p=0,288). Zwei Frauen wurden unter der Einnahme von MMF schwanger, in beiden Fällen kam es in Folge zum Abort.

Es gab zum Zeitpunkt der SS zwischen beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Nierentransplantatfunktion, auch nicht bei der Betrachtung der eGFR-Slopes 24, 18, 12 und 6 Monate vor Beginn der Schwangerschaft. Das gleiche traf für den Verlauf während der Schwangerschaft zu. Am Ende der Schwangerschaft lag die eGFR bei Lebendgeburten bei 58,3 ± 27,1 ml/min (n=38) vs. 82,9 ± 43 ml/min (n=5; p=0,275). Aufgrund der geringen Zahl nicht erfolgreicher SS gegenüber den erfolgreichen SS ist die Untersuchung der Risikofaktoren insgesamt nur eingeschränkt aussagekräftig.

3.9 Vergleich zwischen Schwangerschaften mit und ohne Schwangerschaftskomplikationen

Eine SS-Komplikation, im Folgenden als negatives Schwangerschaftsereignis (NSE) bezeichnet, wurde in dieser Arbeit als das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Ereignisse definiert:

- Abort ≥ 12 Wochen
- Todgeburt
- Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche
- intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) definiert als frühe Plazentainsuffizienz mit fetalem Wachstum < 10. Perzentile und pathologischer Dopplerultraschall der Arteria umbilicales oder uterina

- Zeichen einer schweren Präeklampsie
  - Hypertension (> 160/110 mmHg) und/oder
  - Anzeichen einer signifikanten Endorganschädigung (akute Nierenschädigung AKIN II-III, auffällige Laborparameter (Thrombozytopenie, hämolytische Anämie) oder Endorganschädigung ohne andere Ursache.

In 18 von 46 (39,1 %) Schwangerschaften kam es zu einer SS-Komplikation. Schwangerschaften mit einem Abort vor der 12. Schwangerschaftswoche wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
Die demografischen Daten beider Gruppen sind in der Tabelle 18 zu sehen. Beim Vergleich der Intensität der Immunsuppression (triple versus dualer IS) erhielten Patientinnen ohne NSE häufiger eine duale IS, während Patientinnen mit NSE häufiger eine Triple-IS erhielten.
Zwischen den Häufigkeiten einzelner Substanzklassen der IS gab es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 18 *Übersicht der Baselinecharakteristika zwischen SS mit und ohne negativem SS Ereignis*

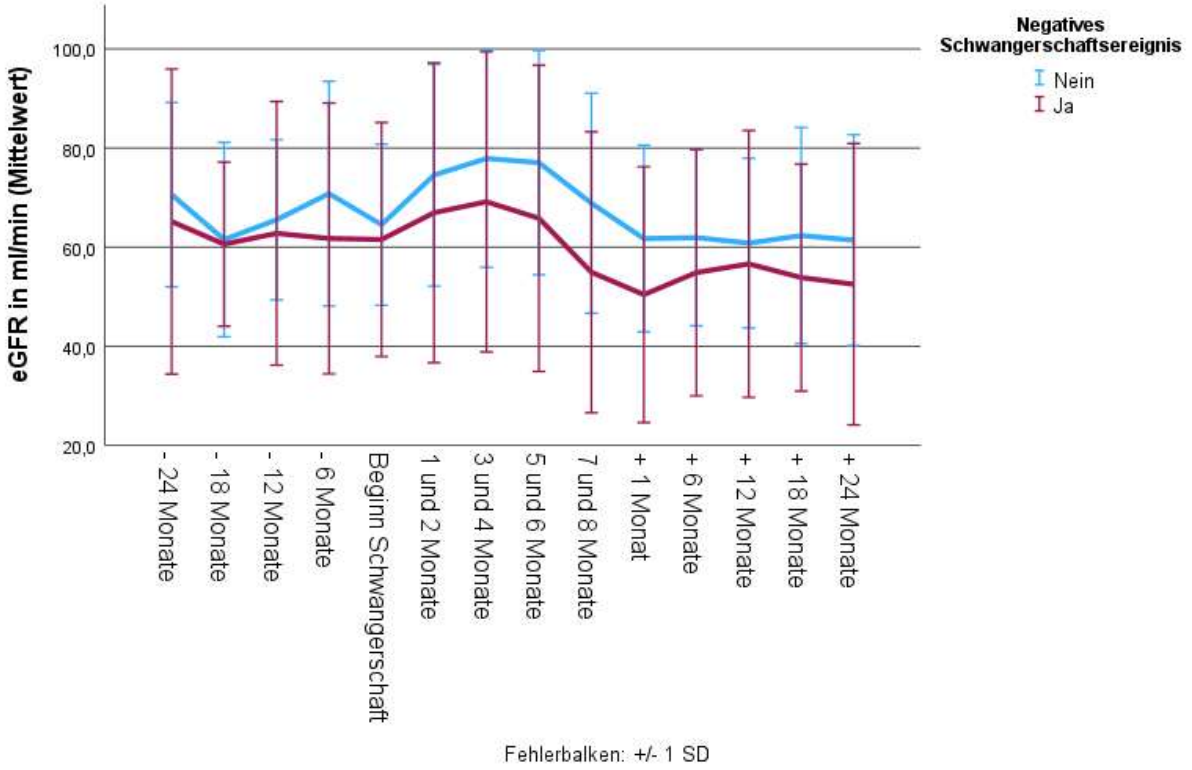
	Schwangerschaft ohne negatives Ereignis (n=26)	**Schwangerschaft mit negativem Ereignis (n=18)**	**p-Wert**
Alter bei Schwangerschaft (in Jahren)	32,7 ± 4,3	33,1 ± 4,3	n. s.
Alter bei NTX (in Jahren)	25,8 ± 7,1	25,3 ± 6,7	n. s.
Abstand NTX-Schwangerschaft (in Jahren)	5,6 ± 4,4	6,8 ± 5,3	n. s.
Lebendspende	15 von 26	6 von 18	n. s.
Donoralter (in Jahren)	39,3 ± 17,4	39,7 ± 19,4	n. s.
Systolischer Blutdruck (mmHg)	124 ± 11	127 ± 14	n. s.
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	84 ± 10	86 ± 13	n. s.
Vorherige Schwangerschaften	12	8	n. s.
Vorherige Fehlgeburten	12	7	n. s.
Komorbiditäten			
BMI (kg/m²)	22,6 ± 2,6	24,1 ± 4,1	n. s.
Arterielle Hypertonie	14	8	n. s.
Diabetes mellitus	1	4	n. s.
Diabetes mellitus während der Schwangerschaft	2	5	n. s.
IS vor der Schwangerschaft			
Triple IS	9	9	n. s.
Duale IS	15	9	n. s.
Steroide	14	13	n. s.
Calcineurininhibitor	23	16	n. s.
MMF	16	15	n. s.
Azathioprin	1	0	n. s.
mTOR-Inhibitor	4	2	

IS während der Schwangerschaft			
Triple IS	2	7	0,021
Duale IS	23	10	0,031
Steroide	23	17	n. s.
Calcineurininhibitor	25	17	n. s.
MMF	0	1	n. s.
Azathioprin	5	6	n. s.
eGFR (ml/min)			
Beginn Schwangerschaft	64,5 ± 16,3	61,5 ± 23,6	n. s.
Monat 3	77,9 ± 22,0	69,1 ± 30,3	n. s.
Ende Schwangerschaft	61,7 ± 24,9	53,3 ± 31,3	n. s.
eGFR vor SS < 60 ml/min	11	7	n. s.
Hyperfiltration während Schwangerschaft	15	5	n. s.
Kapazität der renalen Reserve (ml/min)	16,6 ± 11,3	7,8 ± 13,9	0,021
Anstieg der eGFR (%)	25 ± 17	10 ± 24	0,008
Anstieg > 20 % (%)	65	17	0,002
Proteinurie (mg/g Kreatinin)			
Beginn Schwangerschaft	240 ± 306	172 ± 222	n. s.
Ende Schwangerschaft	1176 ± 1775	780 ± 1109	n. s.
Anstieg über 500 mg/g Kreatinin während Schwangerschaft	8	7	n. s.
DSA vor Schwangerschaftsbeginn	1 von 23	2 von 16	n. s.
DSA 24 Monate FU	2 von 21	2 von 16	n. s
Neonatales Outcome			
Neugeborenengewicht (g)	2514 ± 524	1566 ± 762	< 0,001
Neugeborenengröße (cm)	47,3 ± 3,3	39,5 ± 7,1	< 0,001
Nabel-pH	7,25 ± 0,05	7,63 ± 0,25	0,063
Neonatale ITS	6	8	n. s.

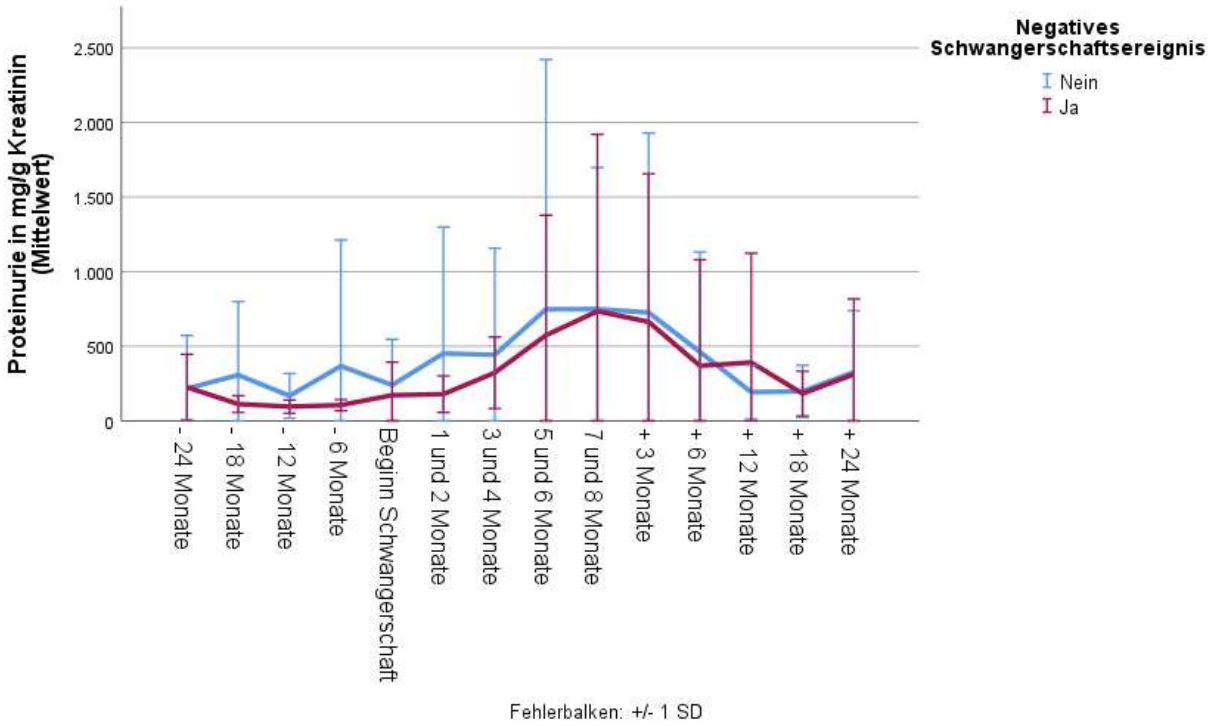
NTX: Nierentransplantation; BMI: Body-Mass-Index; IS: Immunsuppression; MMF: Mycophenolat Mofetil; DSA: Donor Spezifische Antikörper; mTOR: mammalian target of rapamycin; eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate; FU: Follow-up; ITS: Intensivstation; n. s.: nicht signifikant; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

Abbildung 14 *Verlauf der eGFR (A) und Proteinurie (B) bei Schwangerschaften mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis*

A)

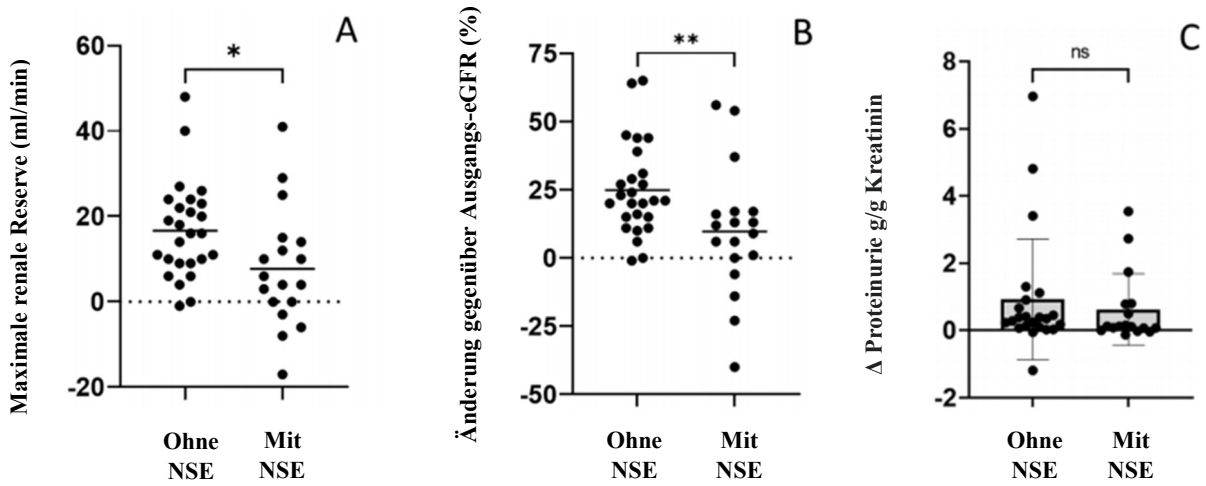


B)



Die Analysen ergaben, dass eine verminderte renale Reservekapazität des Allografts (angegeben als maximal mögliche Hyperfiltration während der Schwangerschaft) einen relevanteren Risikofaktor für eine SS-Komplikation darstellt (+16,6 ± 11,3 ml/min ohne NSE, +7,8 ± 13,9 ml/min mit NSE, $p < 0,05$, Abbildung 15 A, Tabelle 18). Der durchschnittliche prozentuale Anstieg der eGFR während der Schwangerschaft bei Frauen ohne negatives Schwangerschaftsereignis betrug 25 ± 17 % verglichen mit 10 ± 24 % bei Frauen mit negativen Schwangerschaftsereignis ($p < 0,01$, Abbildung 15 B, Tabelle 18). Zudem war der Anstieg der eGFR von über 20 % während der Schwangerschaft gegenüber der eGFR vor Schwangerschaftsbeginn in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (65 % bei Frauen ohne NSE versus 17 % bei Frauen mit NSE, $p < 0,01$). Die Proteinurie stieg während der Schwangerschaft in beiden Gruppen an, unterschied sich aber nicht zwischen den beiden Gruppen ($p=0,476$, Abbildung 15 C, Tabelle 18).

Abbildung 15 *Risikofaktoren für eine SS-Komplikation (negatives SS-Ereignis). (A) Einfluss der Hyperfiltration (maximalen Reserve) während der Schwangerschaft, (B) prozentuale Änderung gegenüber Ausgangs eGFR (C) Änderungen der Proteinurie (g/g Kreatinin), (nach Abb. 1, Kaatz et al. (1), Übersetzung des Originaltextes durch Autorin)*



* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, ns = nicht signifikant; ohne Frühaborte

Ein negatives SS-Ereignis hatte in der Kohorte weder einen Einfluss auf die Nierentransplantatfunktion, noch auf die Proteinurie im 2-Jahres-Follow-up (data not shown).

3.9.1 Pränatale Sonographie und sFlt-1/PlGF-Ratio als diagnostische Marker für ein negatives Schwangerschaftsereignis

Zur Einschätzung des Stellenwerts der pränatalen Sonographie zur Identifizierung von Schwangerschaften mit negativem Schwangerschaftsereignis wurde der

Verlauf des pränatalen Gewichts der Feten untersucht. In Schwangerschaften ohne NSE waren die Feten durchschnittlich schwerer als bei Schwangerschaften mit NSE. Der Unterschied war in der 25. SSW und 32. SSW signifikant (s. Tabelle 19, Abbildung 16). Des Weiteren zeigte sich bei der Messung des Pulsatility Index der Arteriae uterinae und der A. umbilicalis bei Schwangerschaften mit negativem Ereignis ein höherer Wert als bei Schwangerschaften ohne negatives Ereignis, wenn auch ohne Signifikanz (mit Ausnahme der 25. SSW bei Messung der Aa. uterinae, s. Tabelle 20, Abbildung 17).

Bei alleiniger Betrachtung des negativen Ereignisses „Frühgeburt vor der 32. SSW" lag bei 4 von 6 Schwangeren der PI der A. umbilicalis über der 95. Perzentile im Vergleich zu 5 von 31 Schwangeren mit einer Entbindung nach der 32. SSW (p=0,022), womit der PI der A. umbilicalis einen Indikator für eine Frühgeburt in diesem Kollektiv darstellte.

Von allen Schwangerschaften, bei denen ein pränataler Ultraschall vorlag, fiel bei vier Patientinnen mindestens einmal ein Notching in der Arteria uterina auf. Von diesen vier Schwangerschaften kam es bei drei Fällen zu einem negativen Schwangerschaftsereignis. Bei drei von 15 Schwangerschaften mit negativen Schwangerschaftsereignissen war ein Notching vorhanden (p=0,283). Damit lag der positiv prädiktive Wert bei 75 % und der negative prädiktive Wert bei 63,6% bei einer Sensitivität von 20% und einer Spezifität von 95,5 %.

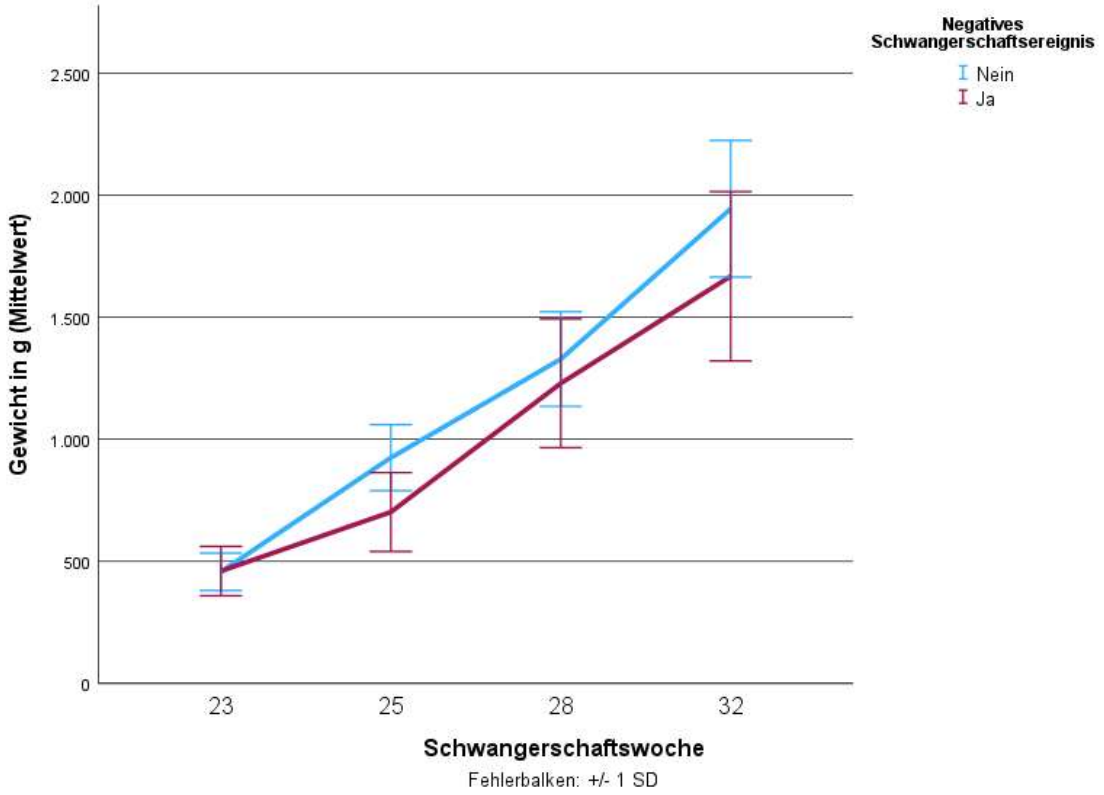
Tabelle 19 *Pränatales Gewicht bei Schwangerschaften mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis*

	Pränatales Gewicht - ohne NSE*	**Pränatales Gewicht - mit NSE***	**p-Wert**	**Perzentile Gewicht - ohne NSE**	**Perzentile Gewichts- mit NSE**	**p-Wert**
SSW 23	457 ± 76	461 ± 101	0,924	50,5 ± 23,4	39,0 ± 27,5	0,383
SSW 25	925 ± 135	702 ± 161	0,002	32,1 ± 19,4	9,5 ± 7,1	0,002
SSW 28	1328 ± 194	1229 ± 263	0,239	32,5 ± 17,4	17,8 ± 12,0	0,02
SSW 32	1944 ± 280	1668 ± 347	0,03	25,0 ± 21,1	14,7 ± 11,6	0,183
SSW 36	2455 ± 301	4965 ± 7743	0,326	29,3 ± 16,1	23,0 ± 32,7	0,125

* Gewicht in g; SSW: Schwangerschaftswoche; NSE: Negatives Schwangerschaftsereignis; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

Abbildung 16 *Pränatales Gewicht (A) und Perzentile des pränatalen Gewichts (B) im Verlauf der Schwangerschaft mit und ohne negatives Schwangerschaftsereignis*

A)



B)

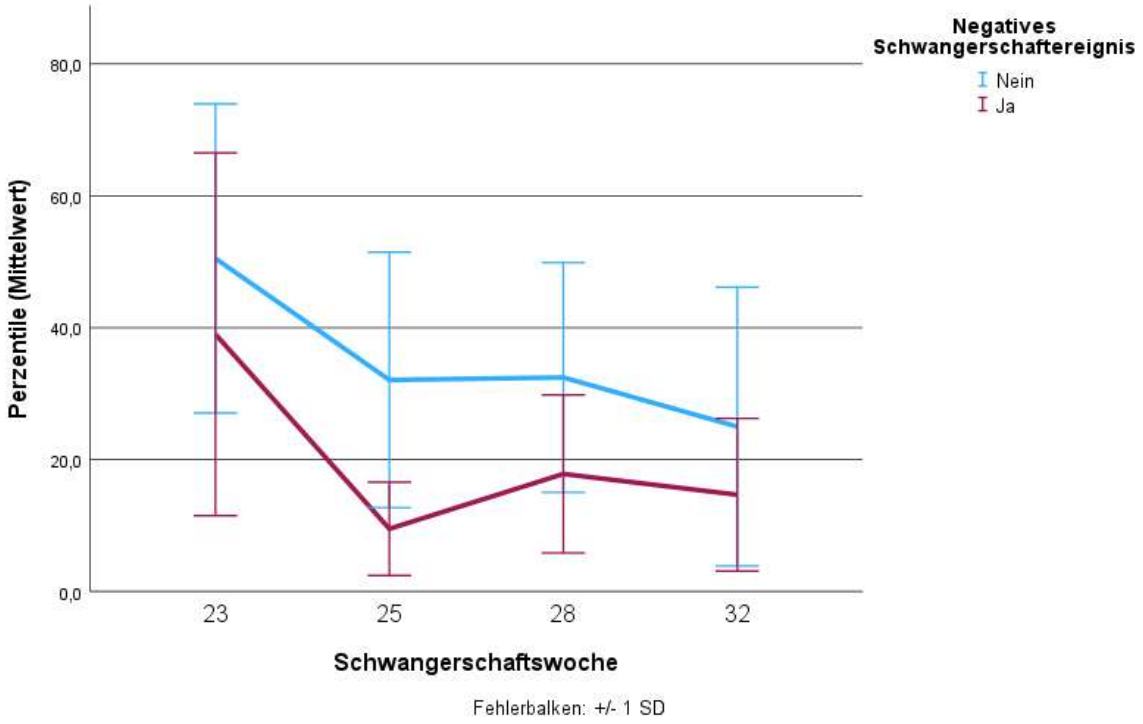


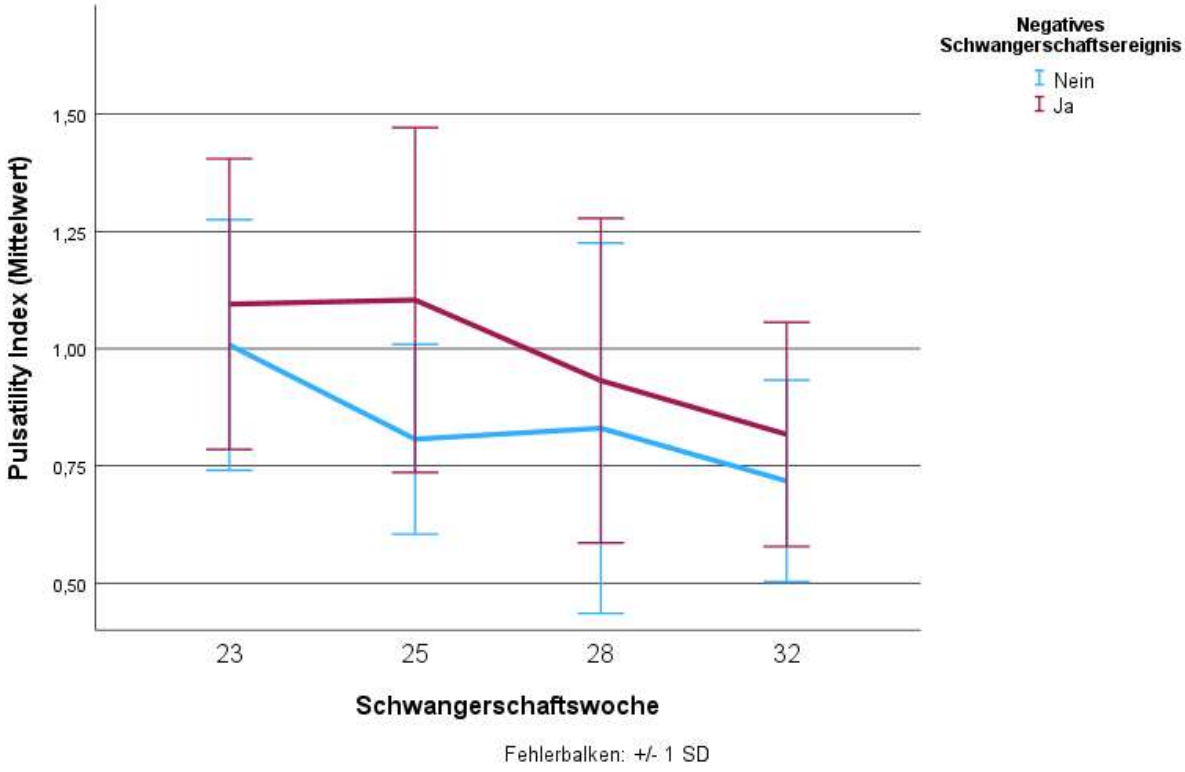
Tabelle 20 *Pulsatility-Index der Arteria uterina und Arteria umbilicalis*

	PI der Arteria uterina			PI Arteria umbilicalis		
SSW	**Ohne NSE**	**Mit NSE**	**p-Wert**	**Ohne NSE**	**Mit NSE**	**p-Wert**
23	1,02 ± 0,27	1,10 ± 0,31	0,416	1,13 ± 0,18	1,25 ± 0,39	0,579
25	0,81 ± 0,20	1,10 ± 0,37	0,027	1,05 ± 0,26	1,60 ± 1,24	0,159
28	0,83 ± 0,40	0,93 ± 0,35	0,406	1,05 ± 0,17	1,19 ± 0,54	0,767
32	0,72 ± 0,21	0,82 ± 0,24	0,324	0,99 ± 0,21	1,12 ± 0,45	0,908
>33	0,73 ± 0,24	0,88 ± 0,17	0,344	0,93 ± 0,13	1,22 ± 0,60	0,229

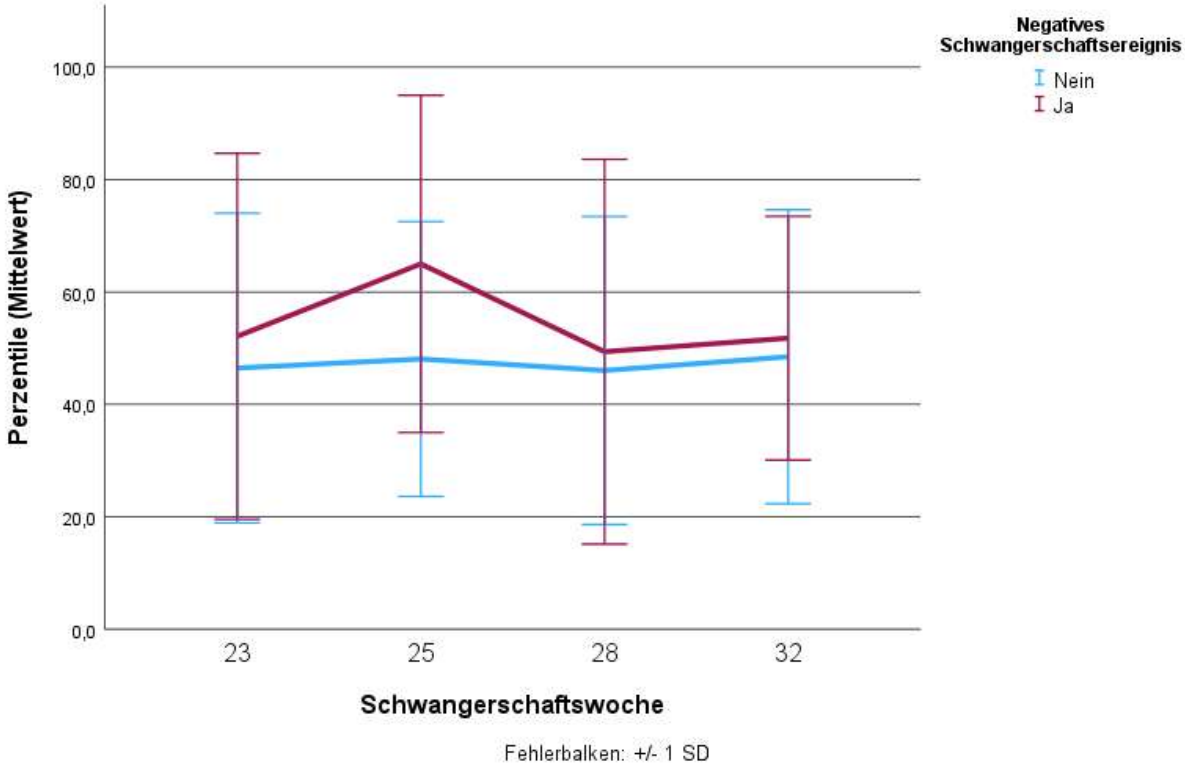
SSW: Schwangerschaftswoche; PI: Pulsaitility Index; NSE: Negatives Schwangerschaftsereignis; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

Abbildung 17 *Pulsatility Index (A) und Perzentile des Pulsatility Index (B) der Aa. uterinae im Verlauf der Schwangerschaft mit und ohne negativen Schwangerschaftsereignis*

A)



B)



Bei der Eklampsie kommt es zu einer plazentaren Dysfunktion mit einem gestörten Gleichgewicht zwischen angiogenen und antiangiogenen Faktoren, insbesondere den Faktoren placental growth factor (PlGF) und lösliche fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) (80-83). Die Werte, wiedergegeben als sFlt-1/PlGF-Ratio, lagen von 12 Schwangerschaften während des zweiten und von 14 Schwangerschaften während des dritten Trimesters vor. Frauen mit einem negativen Schwangerschaftsevent zeigten einen Trend zu einer höheren sFlt-1/PlGF-Ratio während des zweiten Trimesters, aufgrund der niedrigen verfügbaren Fallzahl und der großen Überlappung konnte der Vorhersagewert der Ratios jedoch nicht suffizient analysiert werden (s. Abbildung 18 und Tabelle 21).

Abbildung 18 sFlt-1/PlGF-Ratio im zweiten und dritten Trimester bei Schwangerschaften mit und ohne negativem Schwangerschaftsereignis (NSE), (nach Abb. S2, Kaatz et al. (1), Übersetzung des Originaltextes durch Autorin)

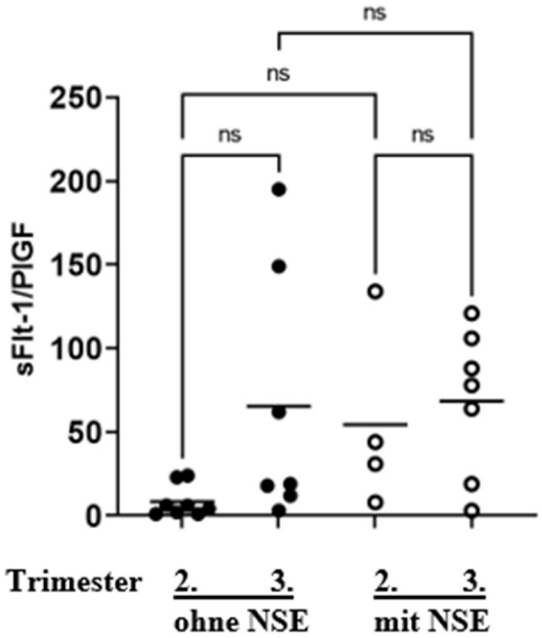


Tabelle 21 sFlt/PlGF-Ratio zur Einschätzung eines negativen Schwangerschaftsereignisses

		Schwangerschaft ohne NSE (n=26)	Schwangerschaft mit NSE (n=18)	p-Wert
sFlt-1/PlGF-Ratio	Unauffällig	7 von 12	3 von 8	
	Grenzwertig	3 von 12	2 von 8	
	erhöht	2 von 12	3 von 8	
sFlt-1/PlGF-Ratio (höchster Wert)	2. Trimester	8,4 ± 9,5 (8)	54,3 ± 55,2 (4)	0,085
	3. Trimester	65,4 ± 76,3 (7)	68,4 ± 43,6 (7)	0,528

sFlt/PlGF: soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor; NSE: Negatives Schwangerschaftsereignis; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung

3.10 Einflussfaktoren auf das neonatale Outcome

Als ein negatives neonatales Outcome der Lebendgeburten wurde in dieser Dissertation ein APGAR-Score < 9 nach 10 Minuten, ein Nabel-pH < 7,2, ein Geburtsgewicht < 1500 g oder ein Aufenthalt auf einer neonatalen Intensivstation definiert. Insgesamt kam es bei 20 Lebendgeburten zu einem negativen Ereignis. Eine Übersicht über potentielle Einflussfaktoren ist in Tabelle 22 zu finden. Der Abfall der eGFR über den Verlauf der Gravidität war in der Auswertung signifikant höher bei Geburten mit negativem neonatalen Ereignis.

Das Alter der Frauen, deren Neugeborene auf der Intensivstation versorgt werden mussten, war signifikant höher (keine neonatale ITS: 30,9 ± 4,4 Jahre vs. neonatale ITS: 34,3 ± 4,1 p=0,038).

Signifikante Unterschiede in den demografischen Daten und der Art der Immunsuppression gab es zwischen beiden Gruppen nicht.

Weder der pränatale Ultraschall noch ein erhöhter sFlt-1/PlGF Quotient ließen in dieser Kohorte einen Rückschluss auf das Auftreten eines negativen neonatalen Ereignisses ziehen (s. Tabelle 22).

Tabelle 22 *Einflussfaktoren auf ein negatives neonatales Ereignis (APGAR-Score < 9 nach 10 Minuten, Nabel-pH < 7,2, Geburtsgewicht < 1500 g oder Aufenthalt auf der Intensivstation)*

	Kein negatives neonatales Ereignis (n=19)	**Negatives neonatales Ereignis (n=20)**	**p-Wert**
Alter bei Schwangerschaft (in Jahren)	32,7 ± 4,9	32,7 ± 3,7	n. s.
Vorheriger Abort	12 von 18	6 von 20	0,024
Abstand zwischen NTX und Schwangerschaft (in Jahren)	6,5 ± 4,5	5,2 ± 5,1	n. s.
Donoralter (in Jahren)	35,7 ± 19,2	44,2 ± 16,4	n. s.
Lebendspende	10 von 19	10 von 20	n. s.
AB0-inkompatible Spende	2 von 18	0 von 19	n. s.
Arterielle Hypertonie	13 von 15	5 von 19	< 0,001
Schwere arterielle Hypertonie	2 von 18	2 von 20	n. s.
Thrombopenie	3 von 19	8 von 20	0,093
Maternales AKIN	2 von 19	7 von 20	n. s.
Schwangerschaftsdiabetes	3 von 19	3 von 20	n. s.
IUGR	1 von 19	6 von 20	0,091
Immunsuppression während der Schwangerschaft			
Azathioprin	7 von 19	3 von 20	n. s.
CNI	18 von 19	19 von 20	
Tacrolimus	14 von 19	16 von 20	
Ciclosporin	4 von 19	3 von 20	
Duale IS	14 von 19	16 von 20	
eGFR in ml/min			
Beginn Schwangerschaft	64,3 ± 18,0	66,2 ± 19,9	n. s.
Geburt	65,2 ± 25,1	52,2 ± 28,0	n. s.

Δ Start/Stopp	0,03 ± 15,0	-13,0 ± 17,5	0,026
Δ 12 Monate pre/start	-2,9 ± 12,7	0,0 ± 11,6	n. s.
Renale Reserve	10 von 19	9 von 20	n. s.
Stabile eGFR nach 1 Jahr	11 von 19	11 von 20	n. s.
Proteinurie in mg/g Kreatinin			
Beginn Schwangerschaft	302 ± 371	172 ± 221	n. s.
Geburt	1012 ± 1344	1017 ± 1770	n. s.
Perzentile PI Arteria umbilicalis in Prozent			
SSW 23	36,7 ± 21,1	35,0 ± 25,2	n. s.
SSW 25	37,9 ± 28,4	37,3 ± 26,4	n. s.
SSW 28	41,3 ± 23,6	52,9 ± 30,9	n. s.
SSW 32	42,3 ± 19,7	52,9 ± 30,9	n. s.
Perzentile PI Aa. uterinae in Prozent			
SSW 23	39,4 ± 30,1	56,4 ± 29,6	n. s.
SSW 25	60,7 ± 12,1	50,2 ± 33,3	n. s.
SSW 28	44,5 ± 30,5	48,8 ± 29,0	n. s.
SSW 32	46,3 ± 28,9	53,4 ± 18,3	n. s.
Perzentile PI ACM			
SSW 25	50,0 ± 49,5	36,0 ± 16,4	n. s.
SSW 28	50,0 ± 49,2	46,0 ± 32,7	n. s.
SSW 32	45,0 ± 13,0	32,9 ± 13,7	n. s.
SSW 36	31,9 ± 17,3	40,6 ± 27,6	n. s.
Erhöhter sFlt-1/PlGF Quotient	4 von 9	5 von 10	n. s.

NTX: Nierentransplantation; AKIN: Akute Nierenschädigung; IUGR: Intrauterine Wachstumsretardierung; SSW: Schwangerschaftswoche; PI: Pulsatility Index; ACM: Arteria cerebri media: CNI: Calcineurininhibitor; IUGR: Intrauterine Wachstumsretardierung; Angabe von Mittelwerten ± Standardabweichung; n. s.: nicht signifikant

3.11 Einfluss des Zeitintervalls zwischen NTX und Schwangerschaft auf das renale, fetale und maternale Outcome

Der optimale Zeitpunkt, ab wann einer Frau nach Nierentransplantation eine Schwangerschaft empfohlen werden kann, wird kontrovers diskutiert. Eine zu früh erfolgte Konzeption nach Transplantation erhöht das Risiko für eine Exposition gegenüber fetal schädlichen Medikamenten (bspw. eine höhere Steroiddosis), während es bei längeren Zeitintervallen zu chronischen

Veränderungen des Nierentransplantats kommt, was eine Einschränkung der renalen Funktion bedeuten könnte und mit einem höheren Alter bei Schwangerschaft einhergeht.

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass bei kürzer zurückliegender Nierentransplantation die renale Reserve signifikant höher war als bei einer über 2 Jahre zurück liegenden Transplantation (prozentualer Anstieg der Hyperfiltrationsrate während der Schwangerschaft bei NTX < 2 Jahren um 33,3 ± 21,3 %, versus 15,1 ± 19,7 % bei NTX > 2 Jahre zurückliegend p=0,023). Patientinnen mit NTX < 2 Jahre zurückliegend wiesen postpartal nach 1 Jahr häufiger einen stabilen eGFR-Verlauf auf (87,5 % vs. 36,8 %, p=0,016).

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation erfolgte eine retrospektive Single-Center Auswertung von Frauen mit Schwangerschaften (SS) nach Nierentransplantation, welche an der Charité Universitätsklinikum Berlin vom 01.09.1993 bis 03.07.2019 betreut wurden. Es wurden 40 Frauen mit 46 Schwangerschaften mit Hinblick auf das maternale, fetale und renale Outcome analysiert. Um den Verlauf der Nierenfunktion und die Rate an Transplantatverlusten im Rahmen der SS bewerten zu können, erfolgte der Vergleich mit einer 1:1 gematchten Kohorte von 40 nierentransplantierten Frauen ohne SS im gleichen Beobachtungszeitraum. Ein Abfall der eGFR, ausgedrückt als negativer eGFR-Slope, im Jahr vor Beginn der SS, die Beibehaltung einer dreifach Immunsuppression während der SS und eine eingeschränkte funktionelle Reserve des Transplantates während der SS trugen zu vermehrten SS-Komplikationen bei (negatives Schwangerschaftsereignis). Ein negativer eGFR-Slope war zudem mit einer weiteren NTX Funktionsverschlechterung 24 Monate nach Ende der SS assoziiert.

Eine wichtige Erkenntnis aus dieser Arbeit war, dass die SS per se nicht der Grund für eine Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion war, da in der Kontrollkohorte ein vergleichbarer eGFR-Abfall zu beobachten war.

4.1 Outcome der Schwangerschaften

Keine der schwangeren Frauen verstarb, weder während der Schwangerschaft noch in der 24-monatigen Nachbeobachtungsperiode. Die Rate an Lebendgeburten betrug in dieser Kohorte 85 %, es gab eine Todgeburt, in 6 Fällen (13 % der Schwangerschaften) kam es zu einem Abort. Die Raten sind vergleichbar mit Ergebnissen aus großen internationalen Studien wie in den Metaanalysen von Shah et al. und Desphande et al. mit insgesamt über 11400 SS nach Nierentransplantation (NTX), wobei der Anteil an Lebendgeburten in diesen Kohorten geringer war (jeweils 72,9% und 73,5%) und die Rate an Aborten bzw. Spontanaborten höher (17,8% bzw. 23,5%) bei ähnlicher Rate von Todgeburten (2,5% bzw. 5,1%) (96, 101). In zwei Studien aus Deutschland von Blume et al. aus dem Jahre 2013 und Schwarz et al. aus dem Jahr 2022 unterschieden sich die Lebendgeburtenraten deutlich (60% versus 90,5%) (118, 119). Die Prognoseverbesserung kann zum einem auf die in den letzten Jahren verbesserte pränatale und perinatale Versorgung (einige der in den Metaanalysen inkludierten Studien und die dort erfassten Schwangerschaften liegen über 2 Jahrzehnte zurück) zurückgeführt werden, zum anderen ist eine erhöhte Dunkelziffer nicht gemeldeter Spontanaborte bei retrospektiv erfassten Daten wahrscheinlich.

Die Rate an Frühgeburten war in dieser Kohorte höher als in der Normalbevölkerung beschrieben (56,4 % versus ca. 8 %) (120). Gründe für die klinische Entscheidung zu einer Einleitung der Geburt vor der 40 SSW waren unter anderem Hinweise für eine Präeklampsie bspw. eine signifikante Nierenfunktionsverschlechterung mit Anstieg der Proteinurie, eine intrauterine Wachstumsretardierung oder hypertensive Blutdruckentgleisungen. Die Diagnosestellung einer Präeklampsie bei Frauen mit SS nach NTX ist aufgrund der möglicherweise vorbestehend eingeschränkten Nierentransplantatfunktion, dem Vorliegen einer Proteinurie und einer bereits behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertonie nicht vergleichbar mit der Eklampsie bei gesunden Frauen. Die Inzidenz von Schwangerschaften mit einem negativen Schwangerschaftsereignis lag in dieser Kohorte bei 40,9 %, im Vergleich zu 3-7 % bei Schwangerschaften in der Normalbevölkerung (121-123). Sie war damit vergleichbar mit der Inzidenz von negativen Schwangerschaftsereignissen bei NTX-Patientinnen in der Literatur (zwischen 25 – 40 %) (96, 101, 102, 124, 125). Die kürzlich adaptierte Präzisierung der Diagnosekriterien für eine Präeklampsie mit schwerem Verlauf, welcher in dieser Dissertation berücksichtigt wurde, führte zu einer besseren Charakterisierung der Kohorte mit negativem SS-Ereignis. Bei der Gegenüberstellung der Kohorte von 26 Frauen ohne NSE versus 18 Frauen mit NSE zeigte sich, dass eine Triple-Immunsuppression in der Erhaltungstherapie ein Risiko für eine NSE darstellte. Die Einstellung auf eine zweifache IS während der SS könnte sich somit potentiell positiv auf den SS-Verlauf auswirken. Dies sollte in größeren prospektiven Studien validiert werden.

Statt der bisher etablierten Risikofaktoren für ein negatives Schwangerschaftsereignis wie ein höheres Stadium der chronischen Nierenerkrankung, eine eingeschränkte NTX-Funktion zum Zeitpunkt der Schwangerschaft, eine nicht ausreichend kontrollierte arterielle Hypertonie und eine vorbestehende Proteinurie (126, 127), wurde in dieser Dissertation die dynamische Änderung der Transplantatfunktion während der SS und in der Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten ausgewertet. Die renale Hyperfiltration während der Schwangerschaft beginnt bereits zu einem frühen Zeitpunkt der SS (128, 129). Die systemische Vasodilatation und die Fähigkeit zur renalen Hyperfiltration während der Schwangerschaft könnten eine protektive Rolle während der Schwangerschaft spielen (130-133), während eine chronische Schädigung des Transplantates weniger Kapazität zu schwangerschaftsbedingten Adaptationen zeigt. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Hyperfiltration als renale Reserve bei SS ohne NSE höher war. Wiles et al. demonstrierten in einer Studie mit 178 Frauen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 3-5 nach KDIGO, dass eine Senkung des Serum-Kreatinins < 10 % während der Schwangerschaft im Vergleich zu dem Serum Kreatinin vor Schwangerschaftsbeginn einen signifikanteren Risikofaktor für eine Frühgeburt oder Verschlechterung der renalen Funktion

darstellte (127). Die eingeschränkte renale Reserve war in deren Fall ein besserer Prädiktor als ein höheres CKD Stadium.

Bei den Doppleruntersuchungen während der SS zeigten sich bei SS mit NSE erhöhte Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae und der A. umbilicalis. Auch wenn hierbei in den meisten Fällen keine Signifikanzen erreicht wurden, könnte der indirekte Hinweis auf eine plazentale Minderperfusion mit einem NSE assoziiert sein. Diese Dopplerphänomene wurden zumindest auch in anderen Studien mit Frauen mit CKD und SS berichtet (134, 135). Die Sensitivität des Notchings der Aa. uterinae zur Prädiktion eines NSE war sehr niedrig (20 %) bei einer guten Spezifität (95,5 %), bei mittelmäßigen positiv und negativ prädiktiven Werten (0,75 und 0,64). Somit war in dieser Kohorte das Fehlen eines Notching der Aa. uterinae ein guter prädiktiver Marker, Patientinnen ohne ein NSE zu identifizieren. Die schlechte Sensitivität in dieser Dissertation im Vergleich zu Studien mit Schwangeren ohne NTX (ca. 63 %) (76) lässt sich mitunter damit erklären, dass es sich um eine sehr kleine Kohorte handelt mit seltenen Auftreten eines Notchings. Zum anderen umfasst die Definition „negatives Schwangerschaftsereignis“ in dieser Arbeit nicht nur die Präeklampsie, sondern auch andere negative Ereignisse wie bspw. eine Frühgeburt. Auch hier sind größere prospektive Studien notwendig, um den Stellenwert der Sonografie in der Prädiktion eines NSE näher zu untersuchen. Die Verwendung des sFlt-1/PIGF Quotienten zur Prädiktion eines NSE stellt einen interessanten Biomarker zur Prädiktion eines NSE dar. In der Literatur wurde bisher nur wenig von einer Testung bei Frauen mit CKD oder NTX berichtet (136-140). Aufgrund der geringen Messhäufigkeit des sFlt-1/PIGF Quotienten in dieser Arbeit war die Auswertung dieser Daten nur eingeschränkt möglich. Frauen mit einem negativen Schwangerschaftsevent zeigten zwar einen Trend zu einem höheren sFlt-1/PlGF Ratio während des zweiten Trimesters, jedoch sind auch hier größere prospektive Studien notwendig.

4.2 Allograftoutcome

Einige Studien berichteten von einer Verschlechterung der NTX-Funktion nach Schwangerschaft (57, 141, 142), hierbei existieren nur wenige Fall-Kontroll Studien, die das Outcome der Nierentransplantatfunktion von schwangeren mit nicht-schwangeren Frauen verglichen (129, 143). Dabei hatten insbesondere Schwangere mit einer Cyclosporin A-haltigen IS ein schlechteres renales Outcome gegenüber einer AZA-haltigen IS (Anstieg des postpartalen Serum Kreatins: 1,15 ± 0,2 mg/dl vs. 1,61 ± 0,1 mg/dl; $p < 0,05$) (129) und eine Studie fand einen möglichen negativen Effekt auf die renale Funktion 2 Jahre postpartum (143). Vergleichbare Outcomes des Allografts wurden in einzelnen Fall-Kontroll Studien mit nicht-schwangeren Patient:innen mit NTX (144-

146) und mit Patient:innen mit CKD im ähnlichen Stadium berichtet (109). In dieser Dissertation wurden die Ergebnisse der Schwangerschaften nach NTX einer möglichst genau 1:1 gematchten Gruppe von nierentransplantierten Frauen ohne Schwangerschaft im Beobachtungszeitraum gegenübergestellt, um das Risiko für mögliche Confounder und Bias-Faktoren möglichst gering zu halten. Es wurde in beiden Gruppen eine ähnliche Abnahme der eGFR zum Ende der Schwangerschaft bzw. der Observation, sowie in der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit beobachtet. Eine Abnahme der eGFR war somit nicht allein durch das SS-Ereignis erklärbar. In der SS-Kohorte kam es während der SS zu einem vorübergehenden a. e. physiologischen Anstieg der Proteinurie, wohingegen die Proteinurie in der Kontrollgruppe stabil blieb. Zum Ende des Follow-ups war zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Resultaten anderer Studien, in denen ein Anstieg der Proteinurie während der Schwangerschaft sich in der Mehrheit der Fälle im Langzeit-Follow-up wieder normalisierte (147). Gutierrez et al. berichtete von einer erhöhten Proteinurie nach Ende der Schwangerschaft bei Frauen mit NTX (0,8 ± 1,4 g/d) im Vergleich zu einer nicht-schwangeren Vergleichsgruppe (0,1 ± 0,1 g/d), welche bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft persistierte und im weiteren Langzeit-Follow-up regredient war (0,3 ± 0,2 g/d). Im Gegensatz dazu war in einigen Studien (148, 149), aber nicht allen (126) eine vor oder während der Schwangerschaft präexistente höhere Proteinurie mit einer Verschlechterung des NTX-Outcomes assoziiert.

Zwischen Frauen mit stabiler eGFR und Verschlechterung der eGFR gab es keinen Unterschied hinsichtlich Donoralter, Zeit seit der Transplantation, Art des immunsuppressiven Regimes, Ko-Morbiditäten und einer Glomerulonephritis als renaler Grunderkrankung.

Statt der Verwendung von Absolutwerten oder Cut-Offs (wie z. B Kreatinin bei SS > 1,5 mg/dl) als Risikoeinschätzung für einen schlechteren SS-Verlauf oder ein verschlechtertes renales Outcome, zeigten die vorliegenden Daten, dass ein negativer eGFR-Slope über die letzten 12 Monate vor Beginn der SS bzw. Beginn des Beobachtungszeitraumes einen Risikofaktor für ein schlechteres NTX-Outcome über die Zeit darstellte.

Obgleich nur die eGFR-Verläufe 12 Monate vor Schwangerschaft bis zu Beginn der Schwangerschaft, bzw. im Falle der Kontrollen bis zum Beginn des Observationszeitraumes, einen signifikanten Unterschied ergaben, lässt sich daraus schließen, dass eine kontinuierliche Verschlechterung der eGFR eine chronische Allograftnephropathie aufgrund verschiedener Faktoren (z. B. Calcineurininhibitor Toxizität, chronische Rejektion) mit folglich progredienten Langzeitverlust der Nierenfunktion widerspiegelt. Die Ergebnisse der Dissertation demonstrierten, dass die Kapazität zur Hyperfiltration bei SS mit einer stabilen Nierenfunktion und bei SS ohne

negative Schwangerschaftsereignisse signifikant höher war und häufiger vorkam. Anzunehmen ist, dass die Fähigkeit zur Hyperfiltration der Transplantatniere eine erhaltene vaskuläre und endotheliale Funktion der Niere darstellt, mit dem Potential zur hämodynamischen Adaptation während der Schwangerschaft. Der Relaxin-Signalweg und das Renin-Aldosteron-Angiotensin System, nebst anderen, sorgt vermutlich für einen gesteigerten Blutfluss und eine gesteigerte renale Reservekapazität (131, 150, 151).

Zu den Faktoren, welche die Fähigkeit zur renalen Reserve beeinflussen, ist wenig bekannt. Die Auswirkungen der renalen Hyperfiltration auf die Schwangerschaft selbst werden kontrovers diskutiert (94, 95, 109). Park et al. demonstrierte ein schlechteres Schwangerschaftsoutcome bei 1931 Frauen, hierunter 94 Frauen mit CKD, wenn die eGFR-Werte während der Schwangerschaft unter 120 ml/min oder über 150 ml/min lagen (95). Bei Frauen mit einer eGFR von 60–90 ml/min kam es häufiger zu SS-Komplikationen als bei denen mit einer eGFR zwischen 90–120 ml/min. Der Einfluss „supranormaler“ eGFR Werte auf die SS bei Frauen nach NTX ist kaum zu untersuchen, da mit einer NTX selten derart hohe Werte erreicht werden. In einer Studie von Garg et al. kam es im Vergleich zu einer gematchten gesunden SS-Kohorte bei Frauen nach erfolgter Lebendnierentransplantation in der SS zu einer höheren Rate an Gestationshypertonie und Präeklampsie (Inzidenz 11 % vs. 5 %) (152), als Hinweis einer niedrigeren renalen Filtrationsreserve mit Implikation für die während der Schwangerschaft auftretenden Änderungen im zirkulierenden Plasmavolumen und der plazentaren Perfusion. Auch Gosselink et al. zeigten in einer niederländischen Kohortenstudie mit insgesamt 177 Patientinnen, dass der Abfall des Serumkreatinins im zweiten Trimester der Gravidität signifikant niedriger war in Schwangerschaften mit komplikativen Ereignissen (mittlere Differenz von -4,5 %) (153). Eine Studie von Bramham et al. dagegen konnte in post-transplantations-Schwangerschaften trotz eingeschränkter Hyperfiltration keine Korrelation mit negativen Schwangerschaftsereignissen beobachten (102).

Kattah et al. wertete Biopsien von Nierentransplantaten aus, die sowohl vor als auch nach einer Schwangerschaft durchgeführt wurden und beobachtete einen höheren Anteil global sklerosierter Glomeruli und eine Zunahme chronischer Gefäßschäden (154). Es wird postuliert, dass die Hyperfiltration eine glomeruläre Schädigung mit nachfolgender Glomerulosklerose verursacht (155). Eine weiterführende Untersuchung des prädiktiven Wertes einer funktionellen renalen Reserve bei Frauen mit Schwangerschaften nach NTX sollte in einer großen prospektiven Kohortenstudie erfolgen. Frauen mit fehlender Adaptation des Transplantats während der SS sollten engmaschig hinsichtlich Komplikationen wie bspw. einer Verschlechterung der Transplantatfunktion nachbeobachtet werden. Der optimale Zeitpunkt der SS nach NTX wird

kontrovers diskutiert (96, 101) und wird in der Regel ab 2 Jahren nach erfolgter NTX empfohlen. In der untersuchten Kohorte war die renale Reserve während der SS bei den Frauen niedriger, bei denen die Transplantation zum Zeitpunkt der Gravidität mehr als 2 Jahre zurücklag.

4.3 Immunsuppression

Bei dem überwiegenden Anteil der Patientinnen in beiden Kohorten (Schwangerschafts- und Kontrollgruppe) erfolgte die Immunsuppression mit MMF, CNI und niedrig dosiertem Glukokortikoid. Die Hypothese, dass die Einnahme eines CNI eine Verschlechterung die Nierenfunktion und der plazentalen Funktion verursachen könnte, wurde in dieser Dissertation nicht beobachtet. Es existieren nur wenige Studien zu dem Einfluss der Immunsuppression auf Schwangerschaftskomplikationen bei nierentransplantierten Patientinnen. Grundsätzlich wird die Einnahme von CNI und AZA während der Schwangerschaft als relativ sicher erachtet (129), aber unabhängig davon ist eine Verschlechterung der Transplantatfunktion durch die Einnahme durch CNI, u.a. aufgrund der Vasokonstriktion, welche mit Nephrotoxizität und Hypertension assoziiert ist, gut untersucht (156, 157). Majak et al. konnte bei 175 untersuchten Schwangerschaften eine signifikante Korrelation zwischen Präeklampsie und der Einnahme von Cyclosporin A nachweisen (73). Koenjer et al. dagegen untersuchte retrospektiv den Einfluss einer CNI-Einnahme bei 129 Schwangerschaft mit Einnahme von CNI versus 125 Schwangerschaften ohne CNI Einnahme und konnte hierbei keine signifikanten Unterschiede im maternalen oder fetalen Outcome feststellen (158). In der hier untersuchten Schwangerschaftskohorte war eine dreifache Immunsuppression während der Schwangerschaft häufiger mit SS-Komplikationen assoziiert. Das Beibehalten einer dualen Immunsuppression während der Schwangerschaft könnte insofern von Vorteil sein, allerdings wären auch für diese Fragestellung größere prospektive Studien notwendig.

4.4 Transplantatverlust

Zur Bewertung des Allograftoutcomes mit Dialysepflichtigkeit in Folge wurden die Transplantatverluste nach SS mit der gematchten Kontrollgruppe im Langzeit-Follow-up verglichen. In der SS-Kohorte kam es zu einem schwangerschaftsassoziierten Verlust eines Transplantates kurz nach der Entbindung. Diese Patientin hatte bereits zum Beginn der Schwangerschaft eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR 12 ml/min) und während des SS-Verlaufs keinen Anstieg der eGFR als Hinweis für eine fehlende Reservekapazität. Zusätzlich zeichnete sich 24 Monate vor Schwangerschaftsbeginn bereits ein kontinuierlicher Abfall der eGFR ab. Die histopathologische Begutachtung der Nierenbiopsie zeigte ein

schwerwiegende chronische Transplantatnephropathie und schwere Fibrose des Allografts als Hinweis für die bereits vorbestehende chronische Schädigung. Im weiteren Follow-up über im Mittel 5 Jahre war die Rate an Transplantatverlusten in den beiden Kohorten vergleichbar und nicht mit dem SS-Ereignis assoziiert. In anderen Studien wurde ebenfalls ein gutes Transplantatoutcome nach SS berichtet, ohne erhöhtes Risiko für Rejektionen, Transplantatverluste nach Schwangerschaft oder Verschlechterung der Nierenfunktion (102, 129, 159). Levidiotis et al. veröffentliche Langzeitnachbeobachtungsdaten über einen Zeitraum von 40 Jahren von nierentransplantierten Frauen mit Schwangerschaften, in der sich gegenüber einer nicht-schwangeren nierentransplantierten Vergleichsgruppe keine Verschlechterung des maternalen und renalen Outcomes zeigte (160).

Es wurde in der Schwangerenkohorte gegenüber der gematchten Kontrollkohorte kein gehäuftes Auftreten von de-novo DSA nach SS detektiert. Die Umstellung der Immunsuppression war in der untersuchten Kohorte somit nicht mit einem erhöhten Risiko der Unterimmunsuppression assoziiert, was jedoch in größeren prospektiven Studien weiter untersucht werden sollte. In einer Studie von Hebral et al. mit 49 Schwangeren traten ähnlich zu den Ergebnissen dieser Dissertation in 5,9 % de-novo DSA auf (124).

4.5 Stärken und Limitationen

Ein limitierender Faktor dieser Dissertation ist der retrospektive Charakter der Studie in einer kleinen monozentrischen Kohorte. Dadurch ergibt sich eine eingeschränkte statistische Power, was bedeutet, dass signifikante statistische Unterschiede oder Zusammenhänge zwischen Variablen übersehen werden könnten. Des Weiteren weisen die Ergebnisse zwar auf kausale Zusammenhänge hin, diese lassen sich aber abschließend nicht bestätigen. Die Definition der Präeklampsie unterlag jüngerer Zeit einen Wandel und ist im Setting der Nierentransplantation schwieriger einzuschätzen, so dass die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert ist.

Aufgrund der retrospektiven Natur und inkompletter Diagnostik war insbesondere bei der Auswertung von sFlt-1 und PlGF eine genauere Aussage als Biomarker nicht möglich.

Eine Stärke dieser Arbeit ist der Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe mit detaillierten Informationen bezüglich der Baselinecharakteristika, die Erfassung von Nierentransplantatfunktionsparametern mit Fokus auf die dynamischen Veränderungen und eine detailliert erfasste Langzeitnachbeobachtungsperiode und die Erfassung von de-novo HLA-Antikörpern in beiden Kohorten. Zusätzlich zu laborchemischen Parametern erfolgte die Auswertung pränataler Sonografiedaten zur Detektion vom Schwangerschaftskomplikationen.

4.6 Schlussfolgerung

Schwangerschaften bei nierentransplantierten Frauen an der Charité zeigten ein gutes maternales, neonatales und renales Outcome. Die Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion im Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft, war mit einer weiteren Funktionsverschlechterung im Laufe der SS und während des Follow-ups assoziiert. Eine dreifache Immunsuppression während der Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor für negative Schwangerschaftsereignisse dar. Die renale Hyperfiltration während der SS als Indikator für eine erhaltene renale Reservekapazität, korrelierte mit einem besseren Schwangerschaftsoutcome und einer stabileren Nierenfunktion im Langzeitverlauf. Eine SS ging in dieser Kohorte nicht mit einem erhöhten Auftreten von de-novo DSA einher.

Literaturverzeichnis

1. Kaatz R, Latartara E, Bachmann F, Lachmann N, Koch N, Zukunft B, Wu K, Schmidt D, Halleck F, Nickel P, Eckardt KU, Budde K, Verlohren S, Choi M. Pregnancy after Kidney Transplantation-Impact of Functional Renal Reserve, Slope of eGFR before Pregnancy, and Intensity of Immunosuppression on Kidney Function and Maternal Health. Journal of clinical medicine. 2023;12(4).

2. Ullman E. Experimentelle Nierentransplantation. Wiener klinische Wochenschrift. 1902;15(11):281-2.

3. Unger E. Nierentransplantation. Berliner klinische Wochenschrift. 1909;46:1057-60.

4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. Journal of the American Medical Association. 1956;160(4):277–82.

5. Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. J Clin Invest. 1960;39:952-8.

6. Calne RY, Alexandre GPJ, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs*. Annals of the New York Academy of Sciences. 1962;99(3):743-61.

7. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:385-95.

8. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, White DJG, Evans DB, Dunn DC, Henderson RG, Lewis P. Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. The Lancet. 1979;314(8151):1033-6.

9. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. Lancet. 1989;2(8670):1000-4.

10. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, Shirey RS, Simpkins CE, Montgomery RA. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. Am J Transplant. 2004;4(8):1315-22.

11. Speer C, Kälble F, Nusshag C, Pego da Silva L, Schaier M, Becker LE, Klein K, Sommerer C, Beimler J, Leo A, Waldherr R, Mehrabi A, Süsal C, Zeier M, Morath C. Outcomes and complications following ABO-incompatible kidney transplantation performed after

desensitization by semi-selective immunoadsorption - a retrospective study. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2019;32(12):1286-96.

12. Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, Genberg H, Pisarski P, Tufveson G. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. Transplantation. 2007;83(9):1153-5.

13. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. Nature reviews Nephrology. 2015;11(12):732-47.

14. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Aktive Warteliste und Nierentransplantation; 2019 [Accessed February 07, 2021]. Available from: https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation.

15. Lim WH, Clayton P, Wong G, Campbell SB, Cohney S, Russ GR, Chadban SJ, McDonald SP. Outcomes of kidney transplantation from older living donors. Transplantation. 2013;95(1):106-13.

16. Di Cocco P, Orlando G, Rizza V, De Luca L, D'Angelo M, Clemente K, Famulari A, Pisani F. Kidney transplantation from older donors. Transplant Proc. 2011;43(4):1033-5.

17. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;25(4):1025-32.

18. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006I2007. QuaSi-Niere gGmbH; 2008 [Accessed June, 07 2024]. Available from: https://www.bundesverband-niere.de/wp-content/uploads/2019/02/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.

19. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Bhave N, Dietrich X, Ding Z, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Gu H, Guro P, Haggerty D, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hsiung JT, Hutton D, Inoue A, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kleine CE, Kovesdy CP, Krueter W, Kurtz V, Li Y, Liu S, Marroquin MV, McCullough K, Molnar MZ, Modi Z, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, Repeck K, Rhee CM, Schaubel DE, Schrager J, Selewski DT, Shamraj R, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Kurella Tamura M, Tilea A, Turf M, Wang D, Weng W, Woodside KJ, Wyncott A, Xiang J, Xin X, Yin M, You AS, Zhang X, Zhou H, Shahinian V. US Renal Data System 2018 Annual Data Report:

Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2019;73(3 Suppl 1):A7-a8.

20. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, Kronenberg F, Eckardt KU. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(3):441-51.

21. Ottlewski I, Münch J, Wagner T, Schönauer R, Bachmann A, Weimann A, Hentschel J, Lindner TH, Seehofer D, Bergmann C, Jamra RA, Halbritter J. Value of renal gene panel diagnostics in adults waiting for kidney transplantation due to undetermined end-stage renal disease. Kidney Int. 2019;96(1):222-30.

22. Schrezenmeier E, Kremerskothen E, Halleck F, Staeck O, Liefeldt L, Choi M, Schüler M, Weber U, Bachmann N, Grohmann M, Wagner T, Budde K, Bergmann C. The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2021;23(7):1219-24.

23. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1773-80.

24. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant. 2011;11(10):2093-109.

25. Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, Geroldinger A, Heinze G, Oberbauer R, Haller MC. Survival Benefit of First Single-Organ Deceased Donor Kidney Transplantation Compared With Long-term Dialysis Across Ages in Transplant-Eligible Patients With Kidney Failure. JAMA network open. 2022;5(10):e2234971.

26. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30.

27. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation—a prospective study. Transplantation. 1992;54(4):656-60.

28. Lugnér AK, Krabbe PFM. An overview of the time trade-off method: concept, foundation, and the evaluation of distorting factors in putting a value on health. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2020;20(4):331-42.

29. Cochrane R, Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. Human reproduction (Oxford, England). 1997;12(4):667–70.

30. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, Postorino V, Loi V, Ghiotto S, Nichelatti M, Attini R, Coscia A, Postorino M, Pani A. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy--an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(8):1578-86.
31. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. Nephron. 2002;92(3).
32. Holley JL, Schmidt RJ. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):240-5.
33. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. The New England journal of medicine. 1963;269:341–3.
34. Board JA, Lee HM, Draper DA, Hume DM. Pregancy Following Kidney Homotransplantation from a Non-Twin. Obstetrics & Gynecology. 1967;29(3):318-23.
35. Mahmud N, Klipa D, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I. mAbs. 2010;2(2):148-56.
36. Ponticelli C, Tarantino A, Vegeto A. Renal transplantation, past, present and future. Journal of nephrology. 1999;12 Suppl 2:S105-10.
37. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. Transplantation. 2009;87(6):785-94.
38. Gourishankar S, Turner P, Halloran P. New developments in immunosuppressive therapy in renal transplantation. Expert opinion on biological therapy. 2002;2(5):483-501.
39. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). Am J Transplant. 2010;10(3):535-46.
40. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P, Grinyó J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). Am J Transplant. 2010;10(3):547-57.
41. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? Transplantation Reviews. 2017;31(1):10-7.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American journal of transplantation. 2009;9 Suppl 3:S1-155.

43. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft. S2k-Leitlinie Nierenerkrankungen und Schwangerschaft. Version 1.0; 2021 [Accessed June 03, 2023]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-090l_S2k_Nierenerkrankungen-und-Schwangerschaft_2022-01.pdf.

44. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplantation. 2006;82(12):1698–702.

45. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. American journal of medical genetics Part A. 2012;158A(3):588–96.

46. Carta P, Caroti L, Zanazzi M. Pregnancy in a kidney transplant patient treated with everolimus. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;60(2):329.

47. Dei Framarino Malatesta M, Corona LE, Luca Ld, Rocca B, Manzia TM, Orlando G, Tisone G, Iaria G. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. Transplantation. 2011;91(9):e69-71.

48. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011;183(7):796–804.

49. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, Chambers CD. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis care & research. 2019;71(8):1019-27.

50. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. The Journal of pediatrics. 1972;81(5):936-45.

51. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1973;115(8):1100–6.

52. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(1):15–22.

53. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2007;114(4):498–501.

54. Akiyama S, Hamdeh S, Murakami N, Cotter TG, Suzuki H, Tsuchiya K. Pregnancy and neonatal outcomes in women receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. British journal of clinical pharmacology. 2022;88(9):3950-61.

55. Venkataramanan R, Koneru B, Wang C-CP, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. Transplantation. 1988;46(3):468–9.

56. Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, Park JS, Park S-K. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. Clinical transplantation. 2015;29(2):142–8.

57. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. The New England journal of medicine. 2006;354(12):1281–93.

58. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie Hypertensive Schnwangerschaftserkrankungen Version 1.1; 2019. [Accessed October 05, 2023]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf.

59. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121 Suppl 1:14–24.

60. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet Global Health. 2014;2(6):e323-e33.

61. Callaghan J, Dudenhausen J, Paulson L, Hellmeyer L, Vetter K, Ziegert M, Braun T, Koenigbauer JT. Analysis of maternal mortality in Berlin, Germany – discrepancy between reported maternal mortality and comprehensive death certificate exploration. 2024;52(4):375-84.

62. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, Walker JJ. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005;112(7):875–80.

63. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1986;155(3):501–7.

64. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. JAMA. 2006;296(11):1357–62.

65. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014;290(1):53–7.

66. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest J-C, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2010;116(2 Pt 1):402–14.

67. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SMC, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, Boer Kd, Burggraaff JM, Bloemenkamp KWM, Drogtrop AP, Franx A, Groot CJMd, Huisjes AJM, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DNM, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HCJ, Willekes C, Mol BWJ, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2009;374(9694):979–88.

68. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007;196(6):514.e1-9.

69. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, Linsell L, Chiocchia V, Greenland M, Placzek A, Townend J, Marlow N, Sandall J, Shennan A, Agarwal U, Ahmed I, Ajay B, Alfirevic Z, Arya R, Bambridge G, Bamfo J, Basak S, Bowler U, Cameron H, Churchill D, Cresswell J, Crosfill F, Denbow M, Dey M, Everden C, Ficquet J, Gajewska-Knapik K, Ganapathy R, Garrett A, Girling J, Gornall A, Harding K, Hendy E, Howard R, James M, Johnson A, Kemp M, Khalil A, Khan R, Khan R, Knox E, Margarit L, Marsden P, McIntyre K, Myers J, Nugent J, Rao S, Robinson Z, Robson S, Rushby P, Scholz L, Shahin M, Sharma B, Simpson N, Singh N, Sparkes J, Stone S, Subair S, Tan B, Thakur V, Thamban S, Thornton J, Tohill S, Tsoi E, Tuffnell D, Waterstone M, Waugh J, Wiesender C, Wu P. Planned early delivery

or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. The Lancet. 2019;394(10204):1181–90.

70. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal diagnosis and therapy. 2013;33(1):8–15.

71. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1994;171(4):984–9.

72. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2004;19 Suppl 3:iii62-6.

73. Majak GB, Reisæter AV, Zucknick M, Lorentzen B, Vangen S, Henriksen T, Michelsen TM. Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. PloS one. 2017;12(3):e0173420.

74. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.

75. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2008;178(6):701–11.

76. Papageorghiou AT, Yu CKH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005;112(6):703–9.

77. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2001;18(5):441–9.

78. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1996;175(6):1534-42.

79. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995;172(5):1379–87.

80. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England journal of medicine. 2004;350(7):672–83.

81. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of Clinical Investigation. 2003;111(5):649-58.

82. Cerdeira AS, Kandzija N, Pargmae P, Cooke W, James T, Redman C, Vatish M. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is placentally derived in normal pregnancy: First in vivo evidence. Pregnancy Hypertension. 2019;16:145-7.

83. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, Shibata E, Hubel CA, Karumanchi SA, Thadhani R, Wolf M, Harger G, Markovic N. Extra-placental Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1, (Flt-1) and Soluble Flt-1 (sFlt-1), by Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) in Normotensive and Preeclamptic Pregnant Women. Placenta. 2005;26(7):563-73.

84. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. The New England journal of medicine. 2016;374(1):13–22.

85. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2014;63(2):346–52.

86. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Transplantation. 2004;4(4):583-95.

87. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2004;43(6):1071-81.

88. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. The American journal of physiology. 1996;270(2 Pt 2):F338-43.

89. Davison JM, Noble MC. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. British journal of obstetrics and gynaecology. 1981;88(1):10–7.

90. van Lopes Balen VA, van Gansewinkel TAG, Haas Sd, Spaan JJ, Ghossein‐Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Cornelis T, Spaanderman MEA. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta‐analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2019;54(3):297‐307.

91. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han D-J, Yang WS, Park S-K. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. Transplantation. 2008;85(10):1412–9.

92. Cartwright ME, Jaenke RS. Effects of dietary protein and captopril on glomerular permselectivity in rats with unilateral nephrectomy. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1988;59(4):492-9.

93. Oh SW, Yang JH, Kim MG, Cho WY, Jo SK. Renal hyperfiltration as a risk factor for chronic kidney disease: A health checkup cohort study. PLoS One. 2020;15(9):e0238177.

94. Gumus, II, Uz E, Bavbek N, Kargili A, Yanik B, Turgut FH, Akcay A, Turhan NO. Does glomerular hyperfiltration in pregnancy damage the kidney in women with more parities? International urology and nephrology. 2009;41(4):927-32.

95. Park S, Lee SM, Park JS, Hong JS, Chin HJ, Na KY, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Lee H. Midterm eGFR and Adverse Pregnancy Outcomes: The Clinical Significance of Gestational Hyperfiltration. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(7):1048-56.

96. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2011;11(11):2388–404.

97. 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.

98. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13(12):3173-82.

99. Statistisches Bundesamt (Destatis). Geburten: Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr: Statistisches Bundesamt; 2024 [Accessed May 31, 2024]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html.

100. Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages. Kurzinformation: Datenlage zu Fehlgeburten in Deutschland; 2023 [Accessed May 31, 2024]. Available from: https://www.bundestag.de/resource/blob/966288/a08e859af024345cc8b87420d61acfcf/WD-9-054-23-pdf-data.pdf.

101. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, Kean EB, Kaur T, Gupta A, Grant TJ, Verma P. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. BMC nephrology. 2019;20(1):24.

102. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013;8(2):290–8.

103. Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Domínguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. The Lancet. 2023;402(10409):1261-71.

104. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, Davison JM, Easterling T, Friedman JE, Hou S, Karlix J, Lake KD, Lindheimer M, Matas AJ, Moritz MJ, Riely CA, Ross LF, Scott JR, Wagoner LE, Wrenshall L, Adams PL, Bumgardner GL, Fine RN, Goral S, Krams SM, Martinez OM, Tolkoff-Rubin N, Pavlakis M, Scantlebury V; Women's Health Committee of the American Society of Transplantation. Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. 2005;5:1592-9.

105. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. 2002;17(Suppl 4):50-5.

106. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. Transplantation. 1994;57(4):502-6.

107. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2015;24(3):252-9.

108. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med. 1996;335(4):226-32.

109. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, Manzione AM, Piredda GB, Gnappi E, Caputo F, Montagnino G, Bellizzi V, Di Loreto P, Martino F, Montanaro D, Rossini M, Castellino S, Biolcati M, Fassio F, Loi V, Parisi S, Versino E, Pani A, Todros T. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned From CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. Transplantation. 2017;101(10):2536-44.

110. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, Handarova DK, Temple K, Israni AK, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2023;23(2 Suppl 1):S21-s120.

111. Beviá-Romero Á, Quereda-Flores F, Díaz-Carnicero J, Gómez-Palomo F, Ramos-Cebrián M, Espinosa-Vañó J, Castillo-Antón DJ, Broseta-Rico E, Vivas-Consuelo D, Budía-Alba A. Kidney Transplant: Survival Analysis and Prognostic Factors after 10 Years of Follow-Up. 2023;11(7):1640.

112. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, Pouteau LM, Giral M, Gillaizeau F. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2016;29(4):403-15.

113. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2010;21(8):1398-406.

114. López Del Moral C, Wu K, Naik M, Osmanodja B, Akifova A, Lachmann N, Stauch D, Hergovits S, Choi M, Bachmann F, Halleck F, Schrezenmeier E, Schmidt D, Budde K. The natural history of de novo donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. Frontiers in medicine. 2022;9:943502.

115. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, Catrou PG, Bolin P, Kendrick WT, Kendrick SA, Harland RC, Terasaki PI. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. Transplantation. 2013;95(3):410-7.

116. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, Goldberg A, Birk PE, Rush DN, Nickerson PW. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. American Journal of Transplantation. 2012;12(5):1157-67.

117. Schmidt D, Osmanodja B, Pfefferkorn M, Graf V, Raschke D, Duettmann W, Naik MG, Gethmann CJ, Mayrdorfer M, Halleck F, Liefeldt L, Glander P, Staeck O, Mallach M, Peuker M, Budde K. TBase - an Integrated Electronic Health Record and Research Database for Kidney Transplant Recipients. Journal of visualized experiments : JoVE. 2021(170).

118. Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Pischke S, Strassburg CP. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. Transplantation. 2013;95(1):222-7.

119. Schwarz A, Schmitt R, Einecke G, Keller F, Bode U, Haller H, Guenter HH. Graft function and pregnancy outcomes after kidney transplantation. BMC Nephrology. 2022;23(1):27.

120. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe Erfassungsjahr 2022; 2023 [Accessed June 16, 2024]. Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2022/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2022_BUAW_Bund_2023-07-20.pdf.

121. Bornstein E, Eliner Y, Chervenak FA, Grünebaum A. Concerning trends in maternal risk factors in the United States: 1989-2018. EClinicalMedicine. 2020;29-30:100657.

122. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2013;25(2):124-32.

123. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, Gokhale M, Kotelchuck M, Melve KK, Langridge A, Morris C, Morris JM, Nassar N, Norman JE, Norrie J, Sørensen HT, Walker R, Weir CJ. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. BMJ Open. 2011;1(1):e000101.

124. Hebral AL, Cointault O, Connan L, Congy-Jolivet N, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Del Bello A, Lavayssière L, Nogier MB, Ribes D, Guitard J, Sallusto F, Gamé X, Parant O, Berrebi A, Rostaing L, Kamar N. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(9):1786-93.

125. Vannevel V, Claes K, Baud D, Vial Y, Golshayan D, Yoon EW, Hodges R, Le Nepveu A, Kerr PG, Kennedy C, Higgins M, Resch E, Klaritsch P, van Mieghem T. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. Obstetrics and gynecology. 2018;131(1):57–62.

126. Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2003;96(11):837-44.

127. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, Mohamed G, Mukherjee D, Nelson-Piercy C, Webster P, Whybrow R, Bramham K. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. BMC Nephrol. 2019;20(1):401.
128. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1981;88(1):1-9.
129. Fischer T, Neumayer HH, Fischer R, Barenbrock M, Schobel HP, Lattrell BC, Jacobs VR, Paepke S, von Steinburg SP, Schmalfeldt B, Schneider KT, Budde K. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. Am J Transplant. 2005;5(11):2732-9.
130. Conrad KP. Mechanisms of Renal Vasodilation and Hyperfiltration During Pregnancy. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2004;11(7):438-48.
131. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J Am Soc Nephrol. 2004;15(9):2440-8.
132. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. Nature reviews Nephrology. 2012;8(5):293-300.
133. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, Ray JG. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. Jama. 2019;321(2):205-7.
134. Moloney A, Hladunewich M, Manly E, Hui D, Ronzoni S, Kingdom J, Stratulat V, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. The predictive value of sonographic placental markers for adverse pregnancy outcome in women with chronic kidney disease. Pregnancy Hypertension. 2020;20:27-35.
135. Piccoli GB, Gaglioti P, Attini R, Parisi S, Bossotti C, Olearo E, Oberto M, Ferraresi M, Rolfo A, Versino E, Biolcati M, Todros T. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(5):1199-206.
136. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, Vigotti Neve F, Nigra M, Cicilano M, Nuzzo AM, Giuffrida D, Biolcati M, Nichelatti M, Gaglioti P, Todros T, Piccoli GB. Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. Disease Markers. 2015;2015:127083.
137. Molina-Pérez CJ, Nolasco-Leaños AG, Carrillo-Juárez RI, Leaños-Miranda A. Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia. Journal of nephrology. 2022;35(6):1699-708.

138. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesař V. Placental growth factor in patients with decreased renal function. Renal failure. 2011;33(3):291-7.
139. Ky B, French B, Ruparel K, Sweitzer NK, Fang JC, Levy WC, Sawyer DB, Cappola TP. The vascular marker soluble fms-like tyrosine kinase 1 is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(4):386-94.
140. Di Marco GS, Reuter S, Hillebrand U, Amler S, König M, Larger E, Oberleithner H, Brand E, Pavenstädt H, Brand M. The soluble VEGF receptor sFlt1 contributes to endothelial dysfunction in CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(10):2235-45.
141. Bachmann F, Budde K, Gerland M, Wiechers C, Heyne N, Nadalin S, Brucker S, Bachmann C. Pregnancy following kidney transplantation - impact on mother and graft function and focus on childrens' longitudinal development. BMC pregnancy and childbirth. 2019;19(1):376.
142. Richman K, Gohh R. Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(9):3428-34.
143. van Buren MC, Schellekens A, Groenhof TKJ, van RF, van dWJ, Paauw ND, Lely AT. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. Transplantation. 2020;104(8).
144. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Turkmen A, Sever MS. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? Clinical and experimental nephrology. 2010;14(3):244-7.
145. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafter U, Hod M, Bar J. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. Transplantation. 2006;81(5):660-4.
146. Svetitsky S, Baruch R, Schwartz IF, Schwartz D, Nakache R, Goykhman Y, Katz P, Grupper A. Long-Term Effects of Pregnancy on Renal Graft Function in Women After Kidney Transplantation Compared With Matched Controls. Transplantation proceedings. 2018;50(5):1461–5.
147. Gutiérrez MJ, González P, Delgado I, Gutiérrez E, González E, Siqueira RC, Andrés A, Morales JM. Renal allograft function and cardiovascular risk in recipients of kidney transplantation after successful pregnancy. Transplant Proc. 2009;41(6):2399-402.
148. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 3:iii47-51.

149. Queipo-Zaragoza JA, Vera-Donoso CD, Soldevila A, Sanchez-Plumed J, Broseta-Rico E, Jimenez-Cruz JF. Impact of pregnancy on kidney transplant. Transplant Proc. 2003;35(2):866-7.
150. Cadnapaphornchai MA, Ohara M, Morris KG, Jr., Knotek M, Rogachev B, Ladtkow T, Carter EP, Schrier RW. Chronic NOS inhibition reverses systemic vasodilation and glomerular hyperfiltration in pregnancy. American journal of physiology Renal physiology. 2001;280(4):F592-8.
151. Deng A, Conrad K, Baylis C. Relaxin-mediated renal vasodilation in the rat is associated with falls in glomerular blood pressure. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2018;314(2):R147-r52.
152. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, Hildebrand AM, Reese PP, Storsley L, Gill JS, Segev DL, Habbous S, Bugeja A, Knoll GA, Dipchand C, Monroy-Cuadros M, Lentine KL. Gestational Hypertension and Preeclampsia in Living Kidney Donors. New England Journal of Medicine. 2014;372(2):124-33.
153. Gosselink ME, van Buren MC, Kooiman J, Groen H, Ganzevoort W, van Hamersvelt HW, van der Heijden OWH, van de Wetering J, Lely AT. A nationwide Dutch cohort study shows relatively good pregnancy outcomes after kidney transplantation and finds risk factors for adverse outcomes. Kidney Int. 2022;102(4):866-75.
154. Kattah AG, Albadri S, Alexander MP, Smith B, Parashuram S, Mai ML, Khamash HA, Cosio FG, Garovic VD. Impact of Pregnancy on GFR Decline and Kidney Histology in Kidney Transplant Recipients. Kidney international reports. 2022;7(1):28-35.
155. Kolonko A, Chudek J, Wiecek A. Nephron underdosing as a risk factor for impaired early kidney graft function and increased graft loss during the long-term follow-up period. Transplant Proc. 2013;45(4):1639-43.
156. Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. Expert opinion on drug safety. 2015;14(10):1531-46.
157. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M, Ramos AM. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. Scientific reports. 2016;6:27915.
158. Koenjer LM, Meinderts JR, van der Heijden OWH, Lely T, de Jong MFC, van der Molen RG, van Hamersvelt HW. Comparison of pregnancy outcomes in Dutch kidney recipients with and without calcineurin inhibitor exposure: a retrospective study. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2021;34(12):2669-79.

159. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Flohr J, Marcos A, Fung JJ. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. Transplantation. 2004;77(6):897-902.
160. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2009;20(11):2433-40.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rebecca Kaatz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Schwangerschaft nach Nierentransplantation – Einflussfaktoren auf das renalen, maternale und neonatale Outcome (engl.: Pregnancy after Kidney Transplantation – Factors Influencing Renal, Maternal and Neonatal Outcome) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ _____

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Rebecca Kaatz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Kaatz R, Latartara E, Bachmann F, Lachmann N, Koch N, Zukunft B, Wu K, Schmidt D, Halleck F, Nickel P, Eckardt KU, Budde K, Verlohren S, Choi M. Pregnancy after Kidney Transplantation-Impact of Functional Renal Reserve, Slope of eGFR before Pregnancy, and Intensity of Immunosuppression on Kidney Function and Maternal Health. J Clin Med. 2023 Feb 15;12(4):1545. doi: 10.3390/jcm12041545. PMID: 36836080; PMCID: PMC9964361

Beitrag zur Publikation im Einzelnen:

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf:

- Erhebung aller Daten der Schwangerenkohorte und der Kontrollgruppe, ausgenommen der Daten des pränatalen Ultraschalls, Anästhesieform, Blutverlustes bei Entbindung und Aufenthalt auf einer neonatalen ITS, sowie des BANFF-Scores und teilweise der DSA
- Durchführung des Matchings
- Interpretation und statistische Auswertung aller Daten
- die Entstehung aller Ergebnisse auf Grundlage meiner erhobenen Daten,
- Entstehung aller Tabellen und Abbildungen auf Grundlage meiner erhobenen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

aller Publikationen mit mir als Autorin oder Co-Autorin:

Kaatz R, Latartara E, Bachmann F, Lachmann N, Koch N, Zukunft B, Wu K, Schmidt D, Halleck F, Nickel P, Eckardt KU, Budde K, Verlohren S, Choi M. Pregnancy after Kidney Transplantation-Impact of Functional Renal Reserve, Slope of eGFR before Pregnancy, and Intensity of Immunosuppression on Kidney Function and Maternal Health. J Clin Med. 2023 Feb 15;12(4):1545.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst herzlichst bei meiner Erstbetreuerin Frau PD Dr. med. Mira Choi bedanken für die unermüdliche Unterstützung, wertvollen Ratschläge und beständigen Ermutigungen, welche maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Sie stand mir stets mit fachlicher Kompetenz und Rat zur Seite, nicht nur beim Arbeitsprozess, sondern auch zu allen anderen Fragen und Themen.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern und meinen Brüdern, die mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt haben und mich durch die Höhen und Tiefen dieses langen und manchmal herausfordernden Weges getragen haben, sowohl mit fachlichen Rat, als auch emotionaler Unterstützung. Sie haben mir stets den Rücken gestärkt und mir geholfen, immer das Wesentliche im Blick zu behalten!