

(Nach-)Betreuung transplantierte Frauen in der fertilen Lebensphase

Gülhan Inci
Klinik für Gynäkologie
Europäisches Kompetenzzentrum für
Eierstockkrebs
Charité – Universitätsmedizin Berlin



Statistiken, DSO

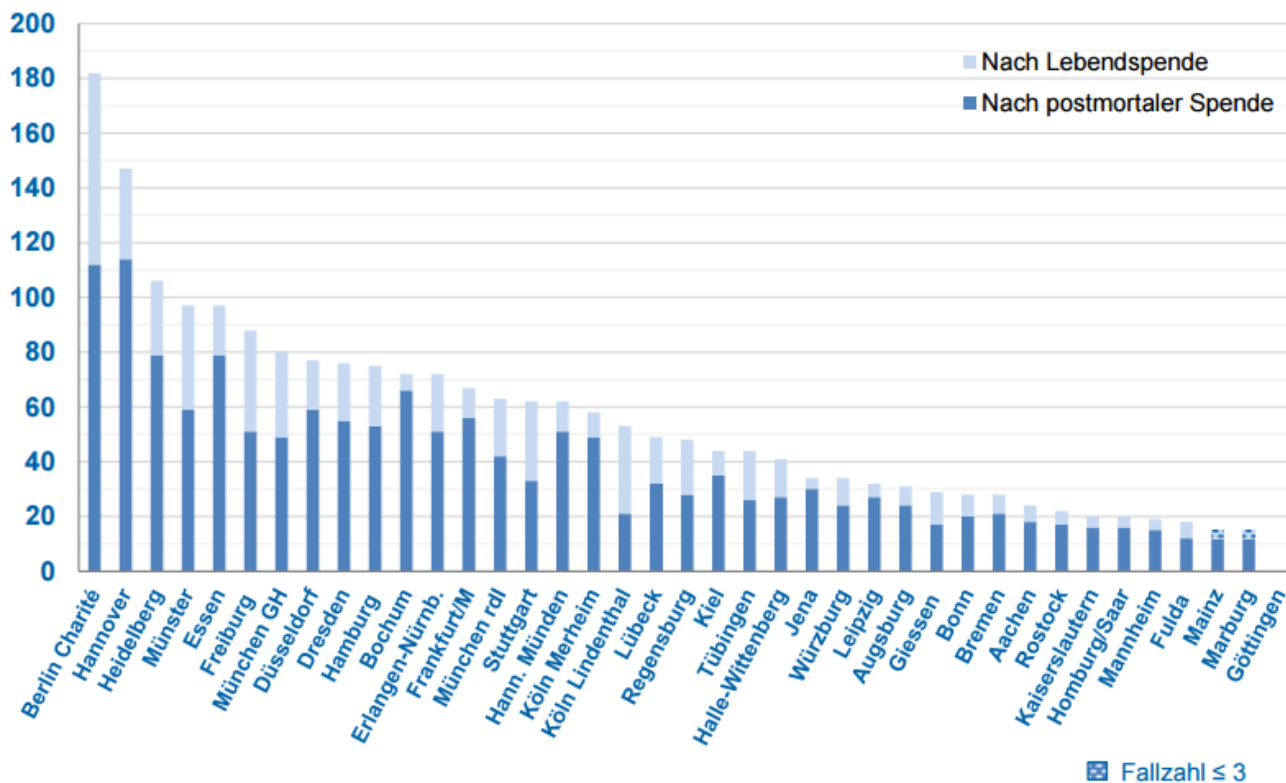
Organe	2014
Nierentransplantation	2128
Lebertransplantation	937
Pankreastransplantation	120
Herztransplantation	304
Lungentransplantation	352
Dünndarmtransplantation	6
Gesamt	3847



Nierentransplantation

Nieren-Transplantationen aller Nierenzentren in 2014

Anzahl inkl. Kombinationen



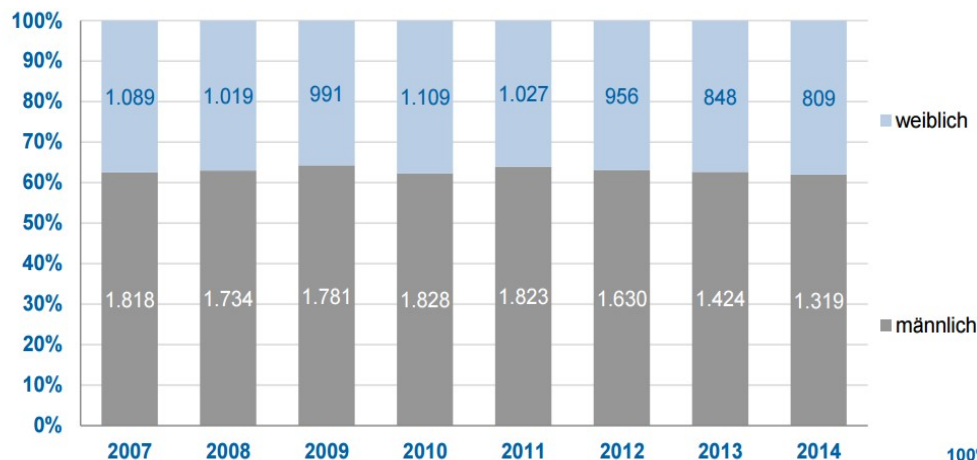
DSO, 2014

Nierentransplantation

Geschlecht der Empfänger von Nierentransplantaten

Deutschland 2007 - 2014

Prozentualer Anteil und Anzahl



DSO, 2014

Altersgruppen der Empfänger von Nierentransplantaten

Deutschland 2007 - 2014

Prozentualer Anteil und Anzahl



TX-Patientinnen in fertilen Alter



- Schwangerschaftsberatung
- Kontrazeptionsberatung
- Krebsvorsorge

Schwangerschaften nach Organtransplantation

1. Nierentransplantation 1954



1. Schwangerschaft NTX 1958

1. Lebertransplantation 1963



1. Schwangerschaft LTX 1978



50 Jahre Erfahrung

National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)

- National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)
- 1991, Thomas Jefferson University
- United Kingdom (aktuell nicht aktiv)
- Australia/New Zealand (ANZDATA)
- NTPR 2013: 2219 Schwangerschaften



GIFT of LIFE
INSTITUTE

NTPR
National Transplantation
Pregnancy Registry

The National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) was established in 1991 to study the outcomes of pregnancies in female transplant recipients and those fathered by male transplant recipients. The study is supported by Gift of Life Institute and grants from manufacturers of immunosuppressive medications.

Our staff is comprised of nurses experienced in transplant patient care, as well as trained interviewers with varied medical backgrounds. Some of our interviewers are transplant recipients themselves. To date, more than 2,000 recipients, reporting over 3,300 pregnancies, have participated in the registry. Included are kidney, liver, liver-kidney, pancreas, heart, lung and small bowel recipients throughout North America. We have presented information throughout the world and published over 50 journal articles based on our study. These publications, and the NTPR annual report, are available by request through our website.

The NTPR is an ongoing study, and the information we collect has helped countless transplant recipients make family planning decisions. Transplant coordinators, physicians, and recipients are encouraged to submit a one-page recipient questionnaire regarding post-transplant pregnancies to the NTPR.

In 2011, the NTPR celebrated its 20th anniversary and stands as the longest-running voluntary pregnancy registry in the world. Some of our early participants are now grandparents.

Request information

We would be happy to speak to anyone interested in parenthood after transplantation. Every recipient's experience with pregnancy after transplantation, (whether it be your own pregnancy, or that of your partner or patient) contributes to the growing body of knowledge about being a mother or father and a transplant recipient.

Contact Us

Toll-Free
1-877-955-6877

Phone
215-598-2078

Fax
215-963-0674

Email
ntp@giftoflifeinstitute.org

Coming soon
NTPR Brochure

Download
Questionnaire

Download Informed
Consent Form

Schwangerschaft nach Transplantation



Pregnancy Outcomes by Specific Organ

	Kidney, % (n = 1581)	Liver, % (n = 376)	Kidney-Pancreas, % (n = 102)	Heart, % (n = 122)	Lung, % (n = 33)	Heart-Lung, % (n = 5)
Maternal complications						
Hypertension	24.5–61	19–37	35–87	42–43	55	20
Preeclampsia	22–34	20–25	26–27	15–21	5	40
Diabetes	5.3–9	1–14	2–6	6	24	0
Graft loss within 2 y	3.7–9	5–6	7–13	2	18	20
Rejection	1–4	6	4–7	2–15	21	0
Obstetric outcomes						
Live birth	71.5–83.4	72–77	66–75	64–67	54	100
Mean gestational age, wk	35.4–36.5	36.1–36.9	34	36	33.9	34.9
Low birth weight (<2500 g)	36–45	30	58–67	36–43	61	80
Premature (<37 wk)	47–53	36–43	73–75	36–47	63	80
Cesarean delivery	49–57	41–53	65–71	38–57	32	40

2219 Schwangerschaften

National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), 2013 Annual Report

Schwangerschaft nach Nieren-Transplantation



- 50 Studien aus 25 Ländern
- 4706 Schwangerschaften in
3570 Nieren-TX Patientinnen

- Geburtenrate für Nieren-TX Patientinnen gegenüber allgemeinen US-Bevölkerung (73,5% vs. 66,7%)
- Abortrate (14,0% vs. 17,1%)
 - Geburtskomplikationen waren höher:
- Gestationsdiabetes (8,0%),
- Präeklampsie (27,0%), Frühgeburt (45,6%) (35,6 Wochen)
- niedriges Geburtsgewicht (2420 g)
- Sectiorate (56,9%)

Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis

N. A. Deshpande^a, N. T. James^a, L. M. Kucirka^{a,b},
B. J. Boyarsky^a, J. M. Garonzik-Wang^a,
R. A. Montgomery^a and D. L. Segev^{a,b,*}

^aDepartment of Surgery and ^bDepartment of
Epidemiology, Johns Hopkins School of Medicine,
Baltimore, MD

*Corresponding author: Dorry Segev, dorry@jhmi.edu

Approximately 50 000 women of reproductive age in the United States are currently living after kidney transplantation (KT), and another 2800 undergo KT each year. Although KT improves reproductive function in women with ESRD, studies of post-KT pregnancies are limited to a few voluntary registry analyses and

Introduction

Women of childbearing age (18–49 years) with end-stage renal disease (ESRD) have fertility rates nearly 10 times lower than their healthy counterparts (1). Previous studies have suggested that kidney transplantation (KT) significantly improves reproductive function in ESRD patients, increasing fertility by approximately fourfold compared to dialysis (2–6). Fertility is restored within a few months after KT and safe conception can probably be achieved as soon as 1 year following KT (3,7). Currently, over half of the approximately 100 000 women in the United States living after KT are of childbearing age (8). Thus, preconception counseling, family planning and conception are important parts of the transplant recipient's

Schwangerschaft nach Nieren-Transplantation

Maternal demographics	Mean	USA, 2006 ²
Age at pregnancy	29.0 years (28.9–29.1)	NA
Transplant-pregnancy interval	3.2 years (3.1–3.3)	NA
Pregnancy outcome	Pooled incidence	USA, 2006
Live birth	73.5% (72.1–74.9)	66.7% ³
Miscarriage ⁴	14.0% (12.9–15.1)	17.1% ³
Abortion ⁵	9.5% (8.6–10.4)	NA
Stillbirth	2.5% (2.0–3.0)	NA
Ectopic pregnancy	0.6% (0.4–0.9)	NA
Obstetric complication	Pooled incidence	USA, 2006
Hypertension ⁶	54.2% (52.0–56.4)	NA
Preeclampsia	27.0% (25.2–28.9)	3.8%
Gestational diabetes	8.0% (6.7–9.4)	3.9%
Delivery outcome	Mean/Pooled incidence	USA, 2006
Cesarean section	56.9% (54.9–58.9)	31.9%
Preterm delivery ⁷	45.6% (43.7–47.5)	12.5%
Gestational age	35.6 weeks (35.5–35.7)	38.7 weeks
Birth weight	2420 grams (2395–2445)	3298 grams

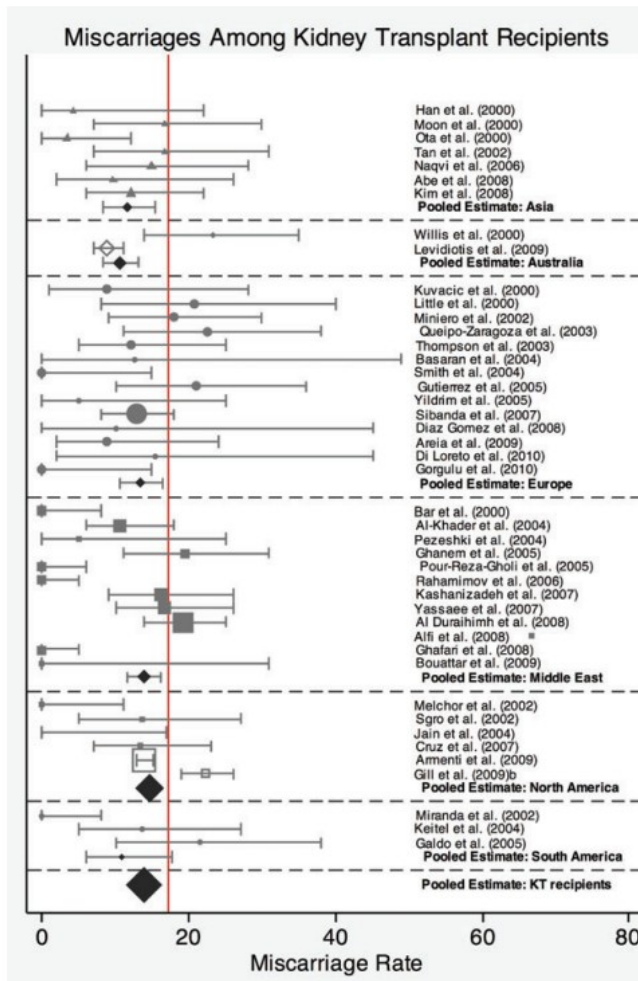


Figure 3: Miscarriage outcomes among kidney transplant recipients stratified by location: Asia (12%), Australia (11%), Europe (13%), Middle East (14%), North America (15%) and South America (11%). Red vertical line represents general US population miscarriage rate of 17.1%. Overall pooled incidence of 14.0%.

Desphande et al

Schwangerschaft nach Nieren-Transplantation

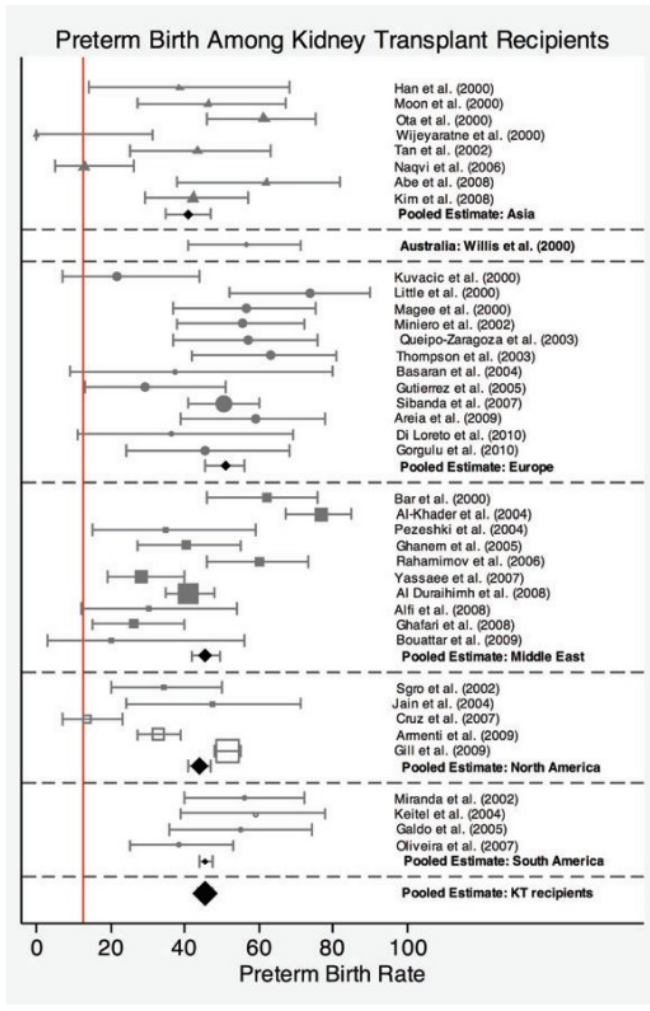


Figure 7: Preterm birth outcomes among kidney transplant recipients stratified by location: Asia (41%), Europe (56%), Middle East (46%), North America (44%) and South America (46%). Red vertical line represents general US population preterm birth rate of 12.5%. Overall pooled incidence of 45.6%.

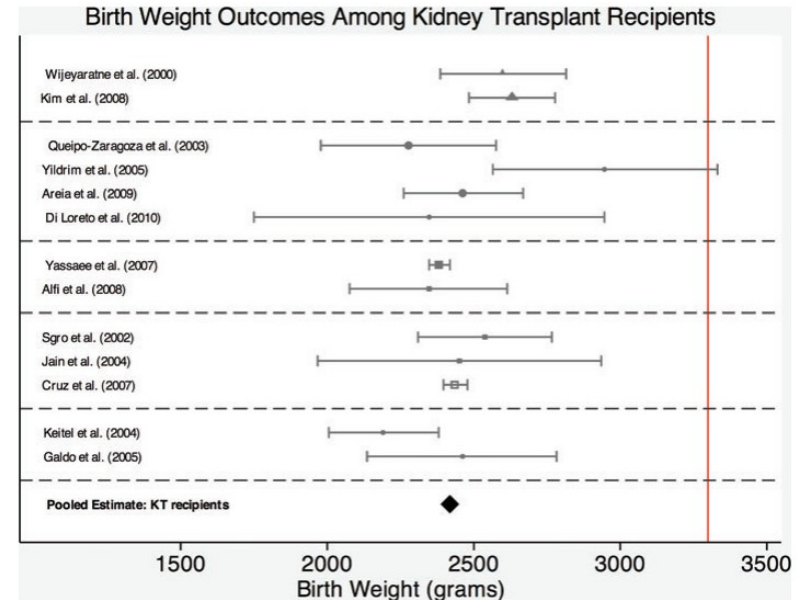


Figure 9: Birth weight outcomes among kidney transplant recipients stratified by location. Red vertical line represents general US population birth weight of 3298 g. Overall birth weight for KT recipients is 2420 g.

Schwangerschaft nach Nieren-Transplantation

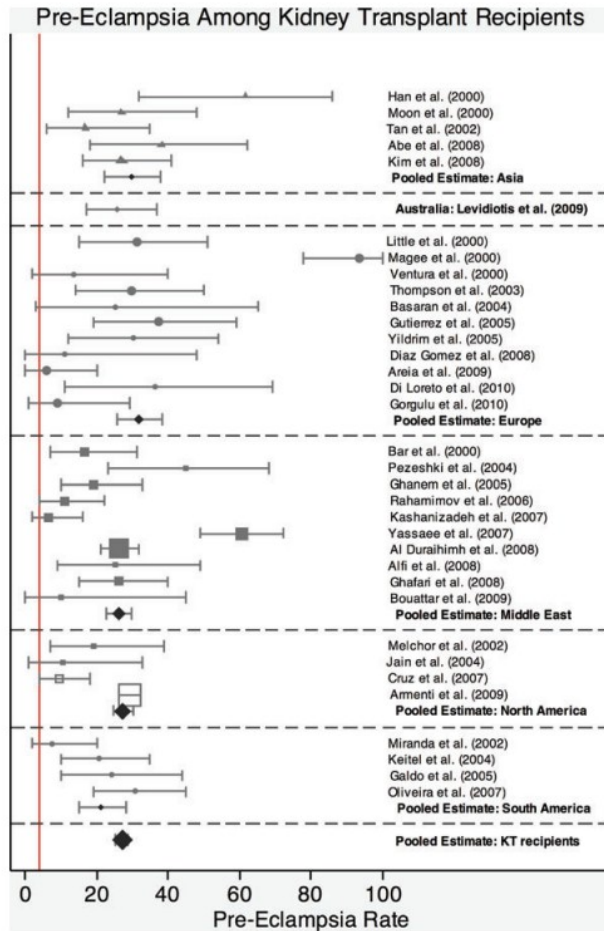


Figure 5: Preeclampsia outcomes among kidney transplant recipients stratified by location: Asia (30%), Australia (26%), Europe (32%), Middle East (26%), North America (27%) and South America (21%). Red vertical line represents general US population preeclampsia rate of 3.8%. Overall pooled incidence of 27.0%.

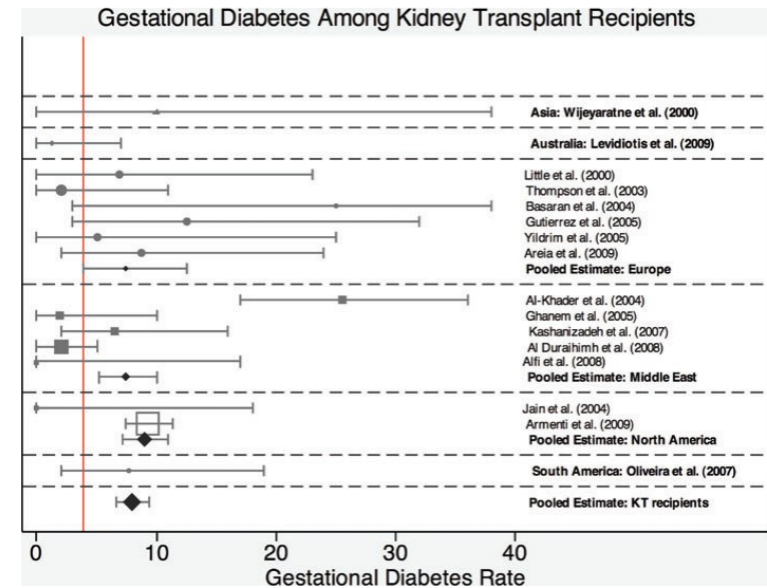
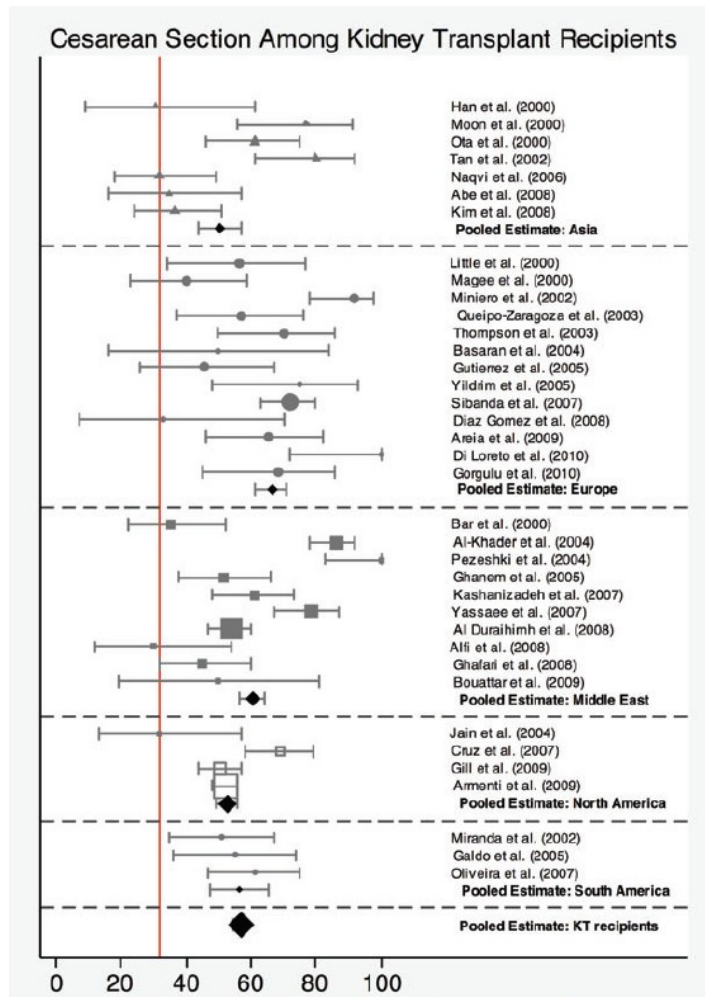


Figure 4: Gestational diabetes outcomes among kidney transplant recipients stratified by location: Asia (10%), Europe (7%), Middle East (7%), North America (9%) and South America (8%). Red vertical line represents general US population gestational diabetes rate of 3.9%. Overall pooled incidence of 8.0%.

Desphande et al

Schwangerschaft nach Nieren-Transplantation



Geburtsmodus nach geburtshilflichen Kriterien auswählen!

– Bei Sectio: Verwachsungen durch urologische Operationen und Harnleiterverlauf

Schwangerschaft nach Leber-Transplantation



Leber-TX Charité CVK 1988-2011	Frauen	Männer
2563	1033	1530
15-48 Jahre	405	

- 62 Schwangerschaften
- 1. Kind einer Lebertransplantierten ist 07/92 geboren
- 40 Geburten, 41 lebende Kinder (bei 40 Geburten, 1x Zwillinge)
- 8 Schwangerschaftsabbrüche
- 14 Spontanabort

Frize und Olschewski, 2014

Schwangerschaft nach Leber-Transplantation



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

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

Frize, 2014

Schwangerschaft nach Leber-Transplantation

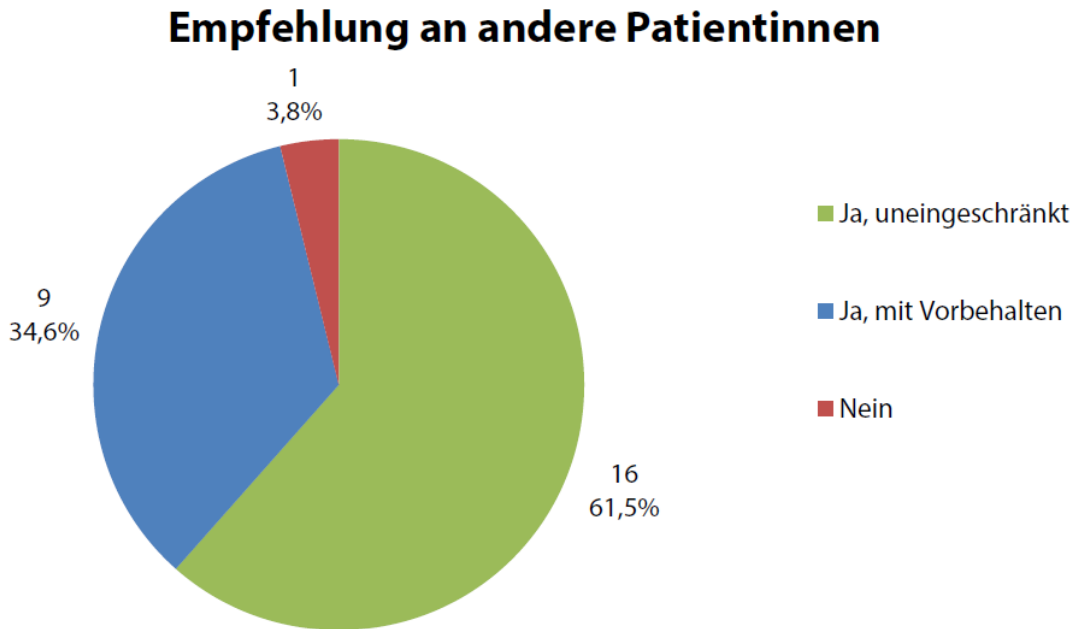
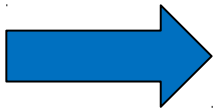


Abb. 33: Empfehlungen an andere Frauen nach Lebertransplantation mit Kinderwunsch. N=26.



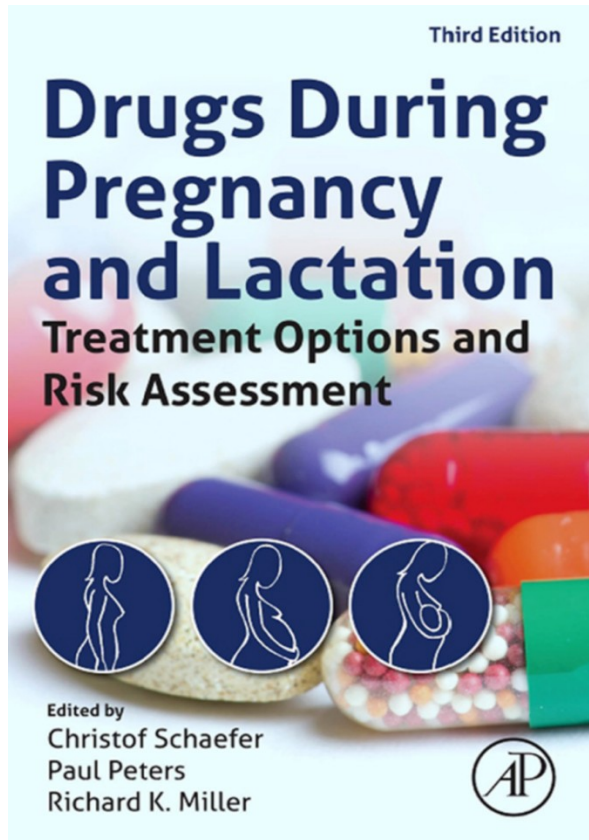
96,2 % empfehlen die Schwangerschaft nach Leber-TX

American Society of Transplantation (AST) consensus 2006



- Schwangerschaft erst 1 Jahr nach Transplantation
- Stabile Dosierung der immunsuppressiven Medikamente
- keine Infektionen, die auf den Fötus auswirken könnten z.B. Cytomegalovirus
- für Nierentransplantierte: Serum-Kreatinin definiert als unter 1,5 mg / dl mit keiner oder minimaler Proteinurie definiert als weniger als 500 mg / 24 Stunden)
- Einstellung des Bluthochdrucks

Immunosuppression



Cyclosporin A (calcineurine inhibitor)

- kein teratogenes Potenzial

Mycophenolat:

- ist teratogen.
- Vor Planung einer Schwangerschaft 6 -8 Wochen absetzen

Tacrolimus:

- bis jetzt hat kein teratogenes Potenzial
- während der Schwangerschaft ist in gut begründeten Fällen akzeptabel.
- Nierenfunktion und Kaliumgehalt des Neugeborenen überprüfen

Glucocorticoide:

- metabolisiert in Placenta zu 11 b-ol-dehydrogenase, geringe Mengen beim Feten

Azathioprin oder 6-Mercaptopurin:

- vorübergehende Leukopenie des NG
- keine Erhöhung des Risikos einer Schädigung des Ungeborenen

Immunosuppression, rheumatic diseases, multiple sclerosis, and Wilson's disease

Corinna Weber-Schöndorfer

Immunesuppressive Therapie

Teratogenicity of Mycophenolate Confirmed in a Prospective Study of the European Network of Teratology Information Services

Maria Hoeltzenbein,^{1,*} Elisabeth Elefant,² Thierry Vial,³ Victoriya Finkel-Pekarsky,⁴ Sally Stephens,⁵ Maurizio Clementi,⁶ Arthur Allignol,⁷ Corinna Weber-Schoendorfer,¹ and Christof Schaefer¹

¹Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

²Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Paris, France

³Centre de Pharmacovigilance de Lyon, Lyon, France

⁴Israel Teratogen Information Service, Jerusalem, Israel

⁵UK Teratology Information Service, Newcastle upon Tyne, England

⁶Servizio Informazione Terologica, Padua, Italy

⁷Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Freiburg, Germany

Received 1 October 2011; Accepted 6 December 2011

After maternal exposure to mycophenolate in pregnancy a high number of fetal losses and a specific pattern of birth defects consisting of microtia, cleft lip, and other anomalies have been reported. However, so far, prospective data on pregnancy outcome allowing quantitative risk assessment are missing. We report on 57 prospectively ascertained pregnancies after maternal therapy with mycophenolate (mycophenolate mofetil or mycophenolate sodium) identified by European Teratology Information Services (ETIS) through their risk consultation process. The outcome of these prospective pregnancies was as follows: 16 spontaneous abortions, 12 elective terminations of pregnancy (ETOP) (including two late terminations for multiple malformations consistent with mycophenolate embryopathy), and 29 liveborn infants. The probability of spontaneous abortion

was about 45% (95% CI 29 to 66%) estimated using survival analysis technique. Six out of 29 live born infants had major congenital defects: Two with external auditory canal atresia (EACA) (with and without microtia), one with tracheo-esophageal atresia, one with severe hydronephrosis, one with an atrial septal defect (ASD) and

Conflict of interest: None.

*Correspondence to:

Dr. med. Maria Hoeltzenbein, Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10, 14050 Berlin, Germany.

E-mail: Hoeltzenbein@embryotox.de

Published online 8 February 2012 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/ajmg.a.35223

American Journal of Medical Genetics, 2011

The NTPR has reported that MPA exposure is associated with an increased incidence of spontaneous abortions and an increase in the rate of birth defects (to approximately 24%), and a pattern of structural abnormalities in the fetus. Whenever possible, based on the potential rejection risk, patients should be switched from MPA to another agent before attempting conception.

57 prospektiv ermittelt Schwangerschaften nach mütterlicher Therapie mit Mycophenolat

Ergebnisse:

- 16 Fehlgeburten,
- 12 Schwangerschaftsabbrüche
- 29 lebendgeborene Säuglinge

Abortrisiko 45% (95% CI 29-66%)

6 von 29 lebend geborenen Kinder hatten großen kongenitalen Mängel:

- 2 Gehörgangs-Atresie
- 1 Tracheo-Ösophagusatresie
- 1 schwere Hydronephrose
- 1 Vorhofseptumdefekt (ASD)
- 1 Myelomeningozele.



hohe Inzidenz von Fehlbildungen (26%) nach Mycophenolat- Einnahme 1. Trimester

Empfehlungen zum Stillen



- NTPR 98 Empfänger haben unter vielzahl Immunsuppressiva 126 Kinder gestillt : keine spezifischen Probleme
- Untersuchung zu Tacrolimus bei 15 NG durch Braham fand kein Unterschied im Serumlevel
- Umfrage des AST festgestellt, dass die meisten Ärzte raten zum primären Abstillen, dennoch Mütter wünschen können zu stillen
- 2006 AST : Das Stillen ist nicht absolut kontraindiziert.
- **Empfehlung:** Serumlevel des Kindes zu überprüfen: falls messbares Niveau der Medikamente im Blut des Säuglings: Abstillen
- weitere Untersuchungen erforderlich!

Kontrazeptionsberatung



Contraception Management in Transplant Recipients

Method	Advantages	Disadvantages	CDC Category (Uncomplicated)	CDC Category (Complicated)
Copper-T IUD	Most effective, long acting, reversible	Heavy menses	2	Initiation: 2 Continuation: 3
Progestin IUD	Most effective, long acting, reversible, decreased anemia	Irregular bleeding	2	Initiation: 2 Continuation: 3
Depot medroxyprogesterone acetate	Highly effective, decreased anemia	Decrease in BMD, irregular bleeding, possible cholestatic effect	2	2
Progestin implant	Most effective, long acting, no BMD decrease	Irregular bleeding	2	2
COC	Menstrual regulation, decreased anemia	Contraindicated in those with uncontrolled hypertension, active liver disease, and personal history of myocardial infarction, stroke, or DVT; first-pass liver metabolism; gastrointestinal disturbance may decrease absorption	2	4
Contraceptive patch	First-pass liver metabolism avoided	Higher circulating levels of estrogen; contraindicated in those with uncontrolled hypertension, active liver disease, and personal history of myocardial infarction, stroke, or DVT	2	4
Vaginal ring	First-pass liver metabolism avoided, lower circulating estrogen	Contraindicated in those with uncontrolled hypertension, active liver disease, and personal history of myocardial infarction, stroke, or DVT	2	4
Progestin-only pill		Less effective than COC; first-pass liver metabolism	2	2
Condoms	No drug interactions, protects from sexually transmitted diseases	Less effective	1	1
Cervical cap/diaphragm	No drug interactions	Less effective	1	1
Emergency contraception	Effective after sexual intercourse	Not effective as ongoing method	1	1

World Health Organization 2010:

Zulassungskriterien für Verwendung von Verhütungsmitteln

Kategorie 1 (keine Einschränkung)
 Kategorie 2 (Vorteil der Verhütungsmethode in der Regel überwiegt Risiko)
 Kategorie 3 (Risiko Regel überwiegt Nutzen für bestimmte Verhütungsmethode)
 Kategorie 4 (Verwendung von Methode stellt inakzeptables Risiko).

Verhütungsmethoden

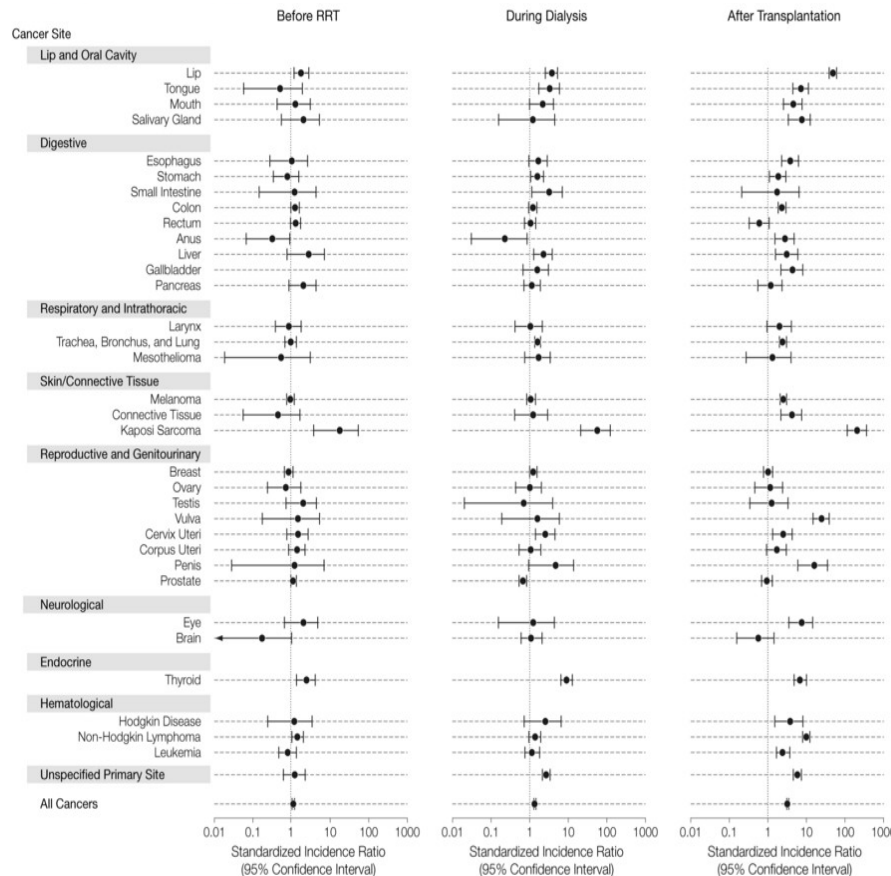


- IUD zeigt keine erhöhte Infektionsgefahr (Browne 2008, Sinei 1998)
- Niedrig dosierte orale Ovulationshemmer
 - Kombinierte östrogen-Gestagenhaltig
 - Reine Gestagenpräparate
- Implanon
- Sterilisation
- Kondom, Diaphragma
- Orale Kontrazeptiva nach Herztransplantation nur in Ausnahmefällen

Krebsrisiko

28 855 Nieren-TX
Patienten mit allg.
Bevölkerung 273 407
(1982-2003)

Australia and New Zealand
Dialysis and Transplant
Registry ANZDATA/
Australian National
Cancer.



n = 1236; SIR, 3.27; 95% confidence interval [CI], 3.09-3.46).
In contrast, cancer incidence was only slightly increased during
dialysis (n = 870; SIR, 1.35; 95% CI, 1.27-1.45) and before
RRT (n = 689; SIR, 1.16; 95% CI, 1.08-1.25)

Vajdic et al, 2006

Krebsrisiko

- Krebsrisiko mindestens dreifach erhöht
- erhöhte Risiko für bestimmte Krebsarten, wie
 - Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC)
 - Kaposi-Sarkom: Humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8)
 - lymphoproliferative Erkrankung (PTLD): Epstein-Barr Virus
 - Humane Papillomaviren (HPV) bezogen anogenital maligne Erkrankungen

Immunesuppression und Karzinogenese

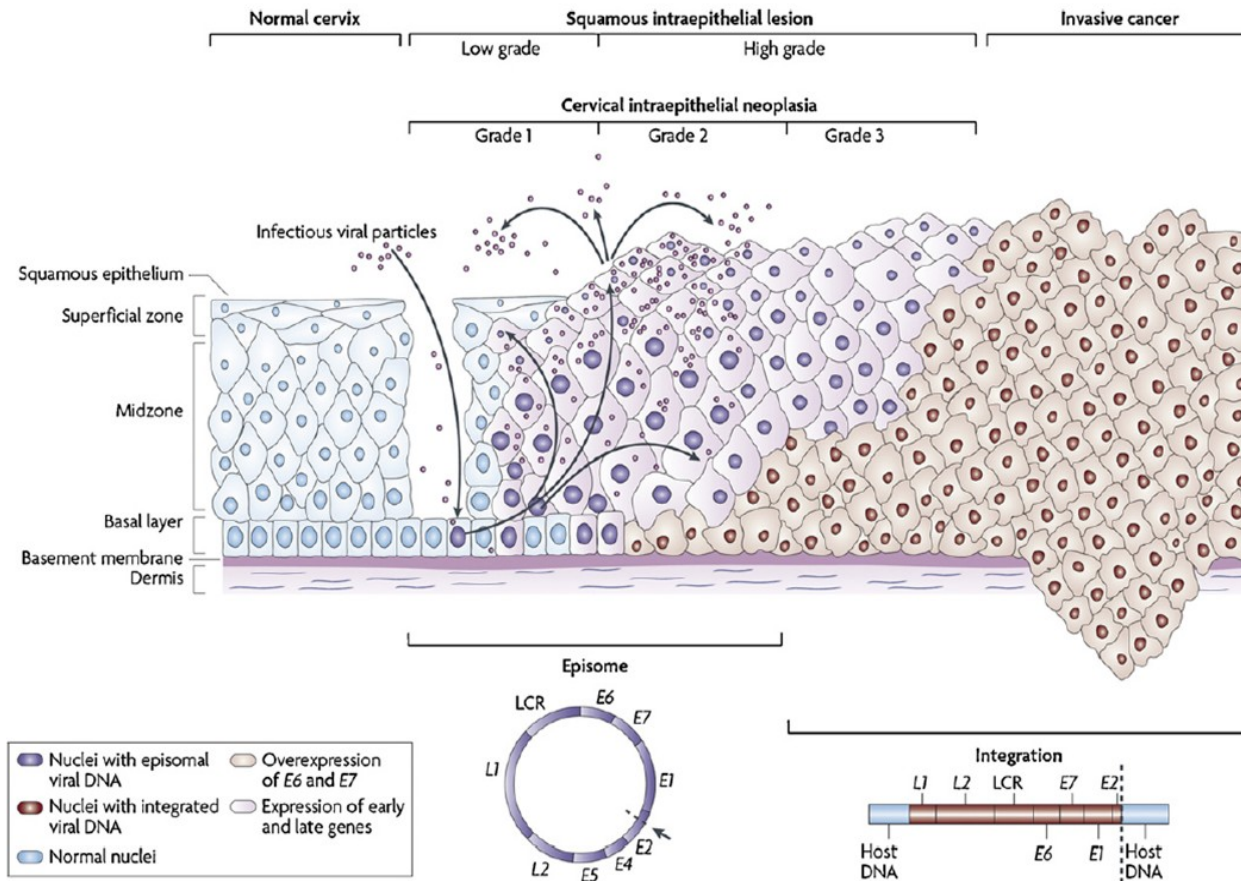
Verschiedene Immunsuppressive Medikamente

- Hemmen die Aktivierung der T- Lymphozyten

Azathioprin und Cyclosporin:

- Hemmung der DNA-Reparatur
- Produktion von Wachstumsfaktoren, die zu irreversiblen DNA-Veränderung und anschließende Krebsentstehung führen

HPV Infektion



High risk HPV Subtypen

16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82

Low-risk HPV Subtypen

6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

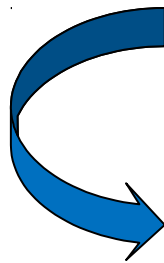
HPV Infektion and Anogenitale Krebserkrankungen



- hohe Inzidenz für anogenitale HPV Infektionen
- 14-fach erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom (Hinten, 2012)
- Bis zu 50-fach erhöhtes Risiko für Vulvakarzinom (Meeuwis, 2010)
- 10-100-fach erhöhtes Risiko für Analkarzinom (Clark, 2004)
70–85% Plattenepithelkarzinome, HPV in 88% (Frisch et al.)
- Jährliche gynäkologische Untersuchung mit anogenitaler Inspektion, PAP-Abstrich und HPV Testung
- Prophylaktische HPV Impfung bei Patienten, die für eine Transplantation warten!
- HPV Impfung unter Immunsuppression in Studien

Zukunftsstrategien

- Prospektive Daten mit Langzeitergebnissen
- Nationales Register für organtransplantierte Schwangere
- Dokumentation im Rahmen Pharmakovigilanz-Netzwerkes des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Regelmäßige gynäkologisch- und geburtshilfliche Betreuung organtransplantierter Frauen :



Kontrazeptionsberatung
Krebsvorsorge
HPV Impfung
Schwangerschaftsbetreuung
Stillberatung



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit...

