

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Ergebnisse des Screenings von Empfängerinnen und
Spenderinnen zur Uterustransplantation am ersten
durchführenden deutschen Zentrum**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Reith, Corinna Sophia
2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. K. K. Rall

2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 30.01.2023

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Uterustransplantation	1
1.1.1 Definition	2
1.2 Rahmenbedingungen	2
1.3 Indikationen	3
1.3.1 Hauptindikation: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom	3
1.3.2 Neovaginaanlage	4
1.4 Uterusorganspende	6
1.4.1 Lebendspende	6
1.4.2 Totenspende	7
1.5 Untersuchungsparameter von Empfängerin und Lebendspenderin	7
1.5.1 Medizinische Kriterien	8
1.5.2 Psychologische Kriterien	12
1.6 Klinisches Vorgehen	13
1.6.1 Präoperatives Vorgehen	14
1.6.2 Operatives Vorgehen	14
1.6.3 Postoperatives Vorgehen	15
1.6.4 Embryotransfer, Schwangerschaft, Geburt und Hysterektomie	15
1.7 Ethische Leitlinien und Problemstellungen	16
1.7.1 Nutzen-Risiko-Abwägung	18
1.7.2 Alternativen zur UTx	19
1.8 Medizinische Forschung und Studien	19
1.8.1 Ergebnisse internationaler Studien und Forschungsgruppen	20
1.8.2 Ergebnisse der deutschen Forschungsgruppe Tübingen	22
1.9 Ziel der Arbeit	23

Inhaltsverzeichnis

2	Material und Methoden	24
2.1	Literaturrecherche	24
2.1.1	Suchstrategie PubMed	24
2.2	Primärdatenerhebung	25
2.3	Einheitliche Strukturierung	26
2.4	Auswertung	26
2.4.1	Allgemeine Auswertung	26
2.4.2	Deskriptive statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Auswertung der Datenerhebung	31
3.1.1	Zugehörige Spenderin	32
3.1.2	Indikationsstellung	32
3.1.3	Alter	33
3.1.4	Gynäkologische Voraussetzungen	36
3.1.5	AB0-Kompatibilität	39
3.1.6	HLA-Match	39
3.1.7	Lifestyle-Faktoren	40
3.1.8	Vorerkrankungen	44
3.1.9	Voroperationen	47
3.1.10	Beziehung zwischen Empfängerinnen und Spenderinnen	47
3.1.11	Lebensumstände	48
3.1.12	Psychische Evaluation	49
3.1.13	Absage durch ursprüngliche Interessentin	49
3.2	Ausschlussverfahren unter Berücksichtigung der Ablehnungsgründe	49
3.2.1	Verteilung der Ablehnungsgründe	50
3.2.2	Ergebnisse des Screeningverlaufs	52
3.3	Datenauswertung der ausgewählten Tübinger Paare	53
4	Diskussion	58
4.1	Material und Methoden	58
4.2	Interpretation der Ergebnisse	60
4.2.1	Charakterisierung der Interessentinnen	60

Inhaltsverzeichnis

4.2.2	Ausschlussverfahren	76
4.2.3	Einordnung der Tübinger Transplantationsfälle	78
5	Zusammenfassung	80
6	Literaturverzeichnis	82
7	Anhang	89
8	Erklärung zum Eigenanteil	94
9	Danksagung	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Optionen der Neovaginaanlagen	5
Abbildung 2: Vorgehensweise während der klinischen Studie in Tübingen	8
Abbildung 3: Altersverteilung der Empfängerinnen	34
Abbildung 4: Altersverteilung der Spenderinnen	35
Abbildung 5: BMI Werte der Empfängerinnen und ihre Verteilung	41
Abbildung 6: BMI Werte der Spenderinnen und ihre Verteilung	42
Abbildung 7: Arten an Vorerkrankungen der Empfängerinnen und die Anzahl an Betroffenen	44
Abbildung 8: Arten an Vorerkrankungen der Spenderinnen und die Anzahl an Betroffenen	46
Abbildung 9: Ablehnungsgründe insgesamt	50
Abbildung 10: Hauptablehnungsgründe	51
Abbildung 11: Ergebnisse des Screeningverlaufs	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vor- und Nachteile einer Uteruslebenspende	6
Tabelle 2: Vor- und Nachteile einer Uterustotenspende	7
Tabelle 3: Untersuchungen zur Selektion der Patientinnen für eine UTx	9
Tabelle 4: Untersuchungsparameter für die Uterustransplantation mit Fragestellungen und Voraussetzungen	27
Tabelle 5: Indikationsstellungen der Empfängerinnen	33
Tabelle 6: Neovaginaanlagen der Empfängerinnen	36
Tabelle 7: Entbindungsmodi der Spenderinnen	37
Tabelle 8: Menopausenstatus der Spenderinnen	38
Tabelle 9: Anzahl an HLA-Mismatches zwischen Empfängerin und Spenderin	40
Tabelle 10: Fehlbildungen und Anzahl der betroffenen Empfängerinnen	45
Tabelle 11: Ablehnung aufgrund der Vorerkrankungen der Empfängerinnen	45
Tabelle 12: Ablehnung aufgrund der Vorerkrankungen der Spenderinnen	46
Tabelle 13: Voroperationen der Empfängerinnen	47

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 14: Daten des ersten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings _____	53
Tabelle 15: Daten des zweiten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings _____	54
Tabelle 16: Daten des dritten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings _____	55
Tabelle 17: Daten des vierten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings _____	56
Tabelle 18: Daten des fünften ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings _____	57

Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antraler Follikelcount
AFP	Alpha-Fetoprotein
AMH	Anti-Müller-Hormon
AUFI	Absolute uterine (Faktor) Infertilität
Bds.	Beidseits
BMI	Body-Mass-Index
BW	Baden-Württemberg
Ca.	Circa
CA	Cancer-Antigen
CEA	Carcino-embryonales Antigen
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
E	Empfängerin
ET	Embryotransfer
FIGO	Federation of Gynaecology and Obstetrics
G	Gravida (Zahl der Schwangerschaften)
Ggf.	Gegebenenfalls
H	Hauptablehnungsgrund
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCG	Humanes Chorion Gonadotropin
HE	Hysterektomie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomavirus
HWS	Halswirbelsäule
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ISUTx	International Society of Uterus Transplantation
IVF	In-vitro-Fertilisation
MRKHS	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
Neg.	Negativ
oGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
OP	Operation
P	Parität (Geburten)
PAP-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PID	Präimplantationsdiagnostik
Pos.	Positiv
Rh	Rhesus
S	Spenderin
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SCC-Antigen	Squamosa Cell Carcinoma-Antigen
SET	Single-Embryo-Transfer
SPP	Spontangeburt
SSW	Schwangerschaftswoche
TE	Tonsillektomie
UTx	Uterustransplantation
Zw.	Zwischen

1 Einleitung

1.1 Uterustransplantation

Die Gründung einer Familie ist ein tief verankerter Wunsch der meisten Menschen. Geglückte Schwangerschaft und Geburt bilden dabei die Grundlage für die menschliche Vererbung von Generation zu Generation.

Seit einigen Jahren besteht im Rahmen vielversprechender wissenschaftlicher und klinischer Studien für Frauen mit absoluter uteriner Infertilität (AUI) die Chance, den Kinderwunsch mittels Uterustransplantation (UTx) zu erfüllen (Brannstrom et al., 2015).

Bisher gab es für Frauen mit der Diagnose AUI aufgrund von kongenitalen Fehlbildungen oder einer Entfernung der Gebärmutter, welche die häufigsten Ursachen für eine weibliche Sterilität sind, in den meisten Ländern keine legale Methode, ein leibliches Kind zu bekommen (Brucker et al., 2019). Die einzigen Möglichkeiten, ein Kind in die eigene Familie zu integrieren, waren Adoption oder Pflegschaft. Eine Leihmutterschaft ist in Deutschland, wie in vielen anderen Ländern, illegal (Brucker et al., 2019).

Das Forschungsteam um den Schweden Mats Brännström hat Medizingeschichte geschrieben, als im Rahmen einer Studie im Jahr 2012 die erste erfolgreiche Gebärmuttertransplantation durchgeführt worden war (Brannstrom et al., 2014), die 2014 zur Geburt eines gesunden Kindes führte (Brannstrom et al., 2015). Seitdem haben sich Forschung und Therapie auf diesem Gebiet weltweit rasant weiterentwickelt.

Auch im bislang einzigen deutschen Zentrum, dem Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen, wurden im Frühjahr 2019 die beiden ersten Kinder nach erfolgreicher Uterusspende, Transplantation und Schwangerschaft geboren, nachdem den jungen Frauen jeweils die Gebärmutter ihrer eigenen Mutter transplantiert worden war (Brucker et al., 2020). Beide junge Mütter waren ohne Uterus geboren worden, sie leiden am Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS), bei dem Vagina und Uterus von Geburt an

1 Einleitung

nicht angelegt sind, während die Funktion der Ovarien nicht beeinträchtigt ist (Henes et al., 2018).

Obwohl die medizinische und technische Durchführbarkeit der UTx inzwischen mehrfach erfolgreich bewiesen wurde, löste das Verfahren eine breite kontroverse Diskussion über die Möglichkeiten und Grenzen der Transplantationsmedizin aus (Dickens, 2016). Es gilt deshalb, eine Schaden-Nutzen-Risikoabwägung bei jedem Einzelfall durchzuführen, sowohl auf der Basis der medizinischen Grundvoraussetzungen als auch unter Beachtung der Medizinethik (Ngaage et al., 2019).

Die Empfängerin und die potenzielle Spenderin durchlaufen ein multidisziplinäres Screening, welches auf der Basis festgelegter Richtlinien mittels ganzheitlicher Bewertungskriterien stattfindet (Jarvholm et al., 2018), (Taran et al., 2019).

1.1.1 Definition

Eine Uterustransplantation ist ein komplexes mehrstufiges klinisches Verfahren, bei dem der Uterus einer lebenden oder hirntoten Spenderin mittels Explantation und anschließender Implantation in den Organismus einer Empfängerin transplantiert wird (Brucker et al., 2019).

Die Uterustransplantation stellt die bisher einzige Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, die unter absoluter uteriner Infertilität infolge fehlender Gebärmutter leiden (Brannstrom et al., 2019), um sowohl genetisch eigene Kinder zu bekommen, als auch die Schwangerschaft selbst auszutragen (Brannstrom, 2018).

1.2 Rahmenbedingungen

Es sind strenge Regeln bei der präoperativen Auswahl anzuwenden, zunächst im Rahmen der Gültigkeit des Deutschen Transplantationsgesetzes (Brucker et al., 2019). Von entscheidender Wichtigkeit sind die Richtlinien der im Januar 2016 von über 70 KlinikerInnen und WissenschaftlerInnen gegründeten

1 Einleitung

International Society of Uterus Transplantation (ISUTx) (Brännström, 2020b). Deren Vorgaben umfassen unter anderem die Befürwortung von Patientenrechten, die Vereinfachung von Wissensaustausch und internationaler Zusammenarbeit sowie die Entwicklung und den Aufbau eines internationalen Registers für die UTx-Fälle (Brännström, 2020b).

In Deutschland müssen die Vorgaben der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer zur Lebendspende beachtet werden. Das Tübinger klinische UTx-Programm wurde 2016 von der Ethikkommission des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Tübingen (Brucker et al., 2018) und dem Gremium Lebendspende der Baden-Württembergischen Landesärztekammer genehmigt (Taran et al., 2019).

1.3 Indikationen

Drei bis fünf Prozent der weiblichen Bevölkerung (Brännström et al., 2018) leiden unter einer Form der AUFI, deren Ursachen angeboren oder erworben sein können (Taran et al., 2019):

- Kongenitale Agenesie des Uterus, beispielsweise MRKHS (Garcia, 2020).
- Zustand nach Hysterektomie infolge maligner oder benigner Erkrankung oder geburtshilflicher Komplikationen (Garcia, 2020).
- Uterine Hypoplasie (Garcia, 2020).

1.3.1 Hauptindikation: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

Bis heute sind die große Mehrheit (>90%) aller UTx-Empfängerinnen Frauen, die unter der seltenen Erkrankung Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom leiden (Pittman et al., 2020). In Deutschland leiden bis zu 15.000 Frauen unter AUFI, ungefähr 8000 von ihnen unter MRKHS (Brucker et al., 2018). Mit einer Inzidenz von 1:4500 in der weiblichen Bevölkerung (Brännström et al., 2018) stellt das MRKHS damit die Hauptindikation für eine Uterustransplantation dar (Schöller and Brucker, 2020).

1 Einleitung

Es handelt sich hierbei um eine angeborene Fehlbildung der Genitalorgane, gekennzeichnet durch die Aplasie des Uterus, lediglich mit der Ausbildung rudimentärer Uterushörner mit oder ohne funktionsfähigem Endometrium (Garcia, 2020) sowie Aplasie der oberen zwei Drittel der Vagina unbekannter Ätiologie aufgrund einer Störung in der Entwicklung der Müller-Gänge. Dies erlaubt keine embryonale Implantation, wodurch die Betroffene unfruchtbar ist (Schöller and Brucker, 2020). Normaler weiblicher Karyotyp sowie funktionelle Ovarien (Schöller and Brucker, 2020) gewährleisten jedoch ein unauffälliges Hormonprofil mit Östrogen-, Gestagen- und Androgensynthese, welches mit der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und somit unauffälligem weiblichem Phänotyp einhergeht (Pösch, 2019). Frauen mit MRKHS werden in der Regel nicht bereits in der Kindheit, sondern im pubertären Alter aufgrund primärer asymptomatischer Amenorrhö oder der Unmöglichkeit vaginalen Verkehrs diagnostiziert (Wagner et al., 2016). In 30-50% der Fälle sind Begleitfehlbildungen der Nieren assoziiert, wie einseitige Nierenagenesien, Doppelnieren, Beckennieren oder auch Ureterfehlbildungen (Pittman et al., 2020).

1.3.2 Neovaginaanlage

Die Grundvoraussetzung zur UTx ist das Vorhandensein oder die Bildung einer funktionellen Scheide zum Beispiel mittels Neovaginaanlage, meist im Teenageralter (Schöller and Brucker, 2020). Die Neovagina kann auf konservativem oder auf chirurgischem Weg angelegt werden (Rall et al., 2014). Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Möglichkeiten, basierend auf den jeweiligen Voraussetzungen der Patientin:

1 Einleitung

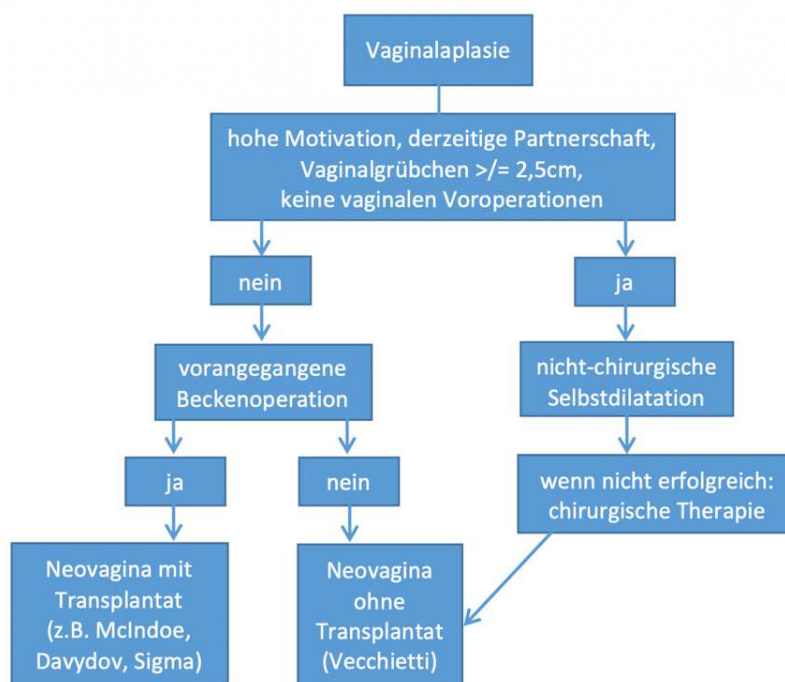


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Optionen der Neovaginaanlagen
In Anlehnung an “Strategy for creation of a neovagina” (Schöller and Brucker, 2020).

Beim konservativen Vorgehen wird die Anlage nicht-operativ und selbstkontrolliert mittels vaginaler Selbstdehnung geschaffen und somit der Erhalt des normalen Vaginalgewebes erreicht (Schöller and Brucker, 2020).

Falls ein chirurgisches Verfahren bevorzugt wird, gibt es verschiedene operative Methoden der vaginalen Rekonstruktion, welche in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurden (Schöller and Brucker, 2020).

Bei der laparoskopisch assistierten Technik nach Vecchiatti wird während der Operation ein Phantom in das Vaginalgrübchen eingebracht, das über Fadenzug mittels eines extrakorporalen Spannapparats in Höhe des Bauchnabels die zu rekonstruierende Vagina Richtung Bauchhöhle zieht und sie so innerhalb von Tagen verlängert. Der Spannapparat wird anschließend wieder entfernt und ein Vaginalphantom wird eingelegt (Schöller and Brucker, 2020). Die Tübinger laparoskopisch unterstützte, minimalinvasive Neovaginalplastik stellt eine Optimierung der ursprünglichen Technik nach Vecchiatti dar (Rall et al., 2014). Weitere operative Verfahren sind u.a. die intestinale Vaginalplastik unter

1 Einleitung

Verwendung von Darmabschnitten aus Sigma oder Ileum sowie die Methoden nach McIndoe mit Bildung einer Spalthautvagina oder nach Davydov mit Bildung einer Neovagina aus dem Peritoneum (Schöller and Brucker, 2020).

1.4 Uterusorganspende

Für die Uterusorganspende stehen zwei klinisch erprobte Möglichkeiten zur Verfügung, die Lebendspende und die (Hirn-)Totenspende. Beide Verfahren sind international bereits erfolgreich durchgeführt worden, wobei jeweils Vor- und Nachteile diskutiert werden (Kvarnstrom et al., 2019).

1.4.1 Lebendspende

Es kommen prinzipiell sowohl Familienangehörige wie Mutter oder Schwester als auch nicht verwandte Spenderinnen für das Screening in Frage (Johannesson et al., 2018). Das Konzept der Lebendspende ist zusätzlich zur medizinischen Bewertung unter ethischen Aspekten zu betrachten, die zum Teil abhängig von lokalen Traditionen und Vorschriften sind (Olausson, 2020). Eine Zusammenfassung der Vor- und Nachteile zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile einer Uteruslebendspende

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">- Die Spenderin kann bereits vor der Operation ausführlich beurteilt, und vor allem die Gefäßversorgung des Spenderorgans untersucht werden- Die Anzahl an möglichen Spenderinnen ist höher- Die große Mehrzahl an gesunden Babys kamen nach einer Lebendspende auf die Welt, was den Erfolg dieser Methode beweist	<ul style="list-style-type: none">- Das Verfahren mit möglichen Komplikationsrisiken findet an einer gesunden Person statt- Lange Operationszeiten der Lebendspenderin unter Vollnarkose <p>→ ethische Bedenken</p>

Beruhet auf (Olausson, 2020)

1 Einleitung

1.4.2 Totenspende

Im Rahmen der Tübinger UTx-Studie wurde keine Totenspende durchgeführt (Brannstrom, 2018). Um einen Gesamtüberblick zu gewährleisten, soll im Folgenden in Tabelle 2 trotzdem kurz auf beschriebene Vor- und Nachteile der Totenspende eingegangen werden:

Tabelle 2: Vor- und Nachteile einer Uterustotenspende

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">- Keine medizinischen Risiken für die Spenderin, was ein ethisches Problem eliminiert- Teilweise jüngere Transplantate verfügbar mit mehr prämenopausalen Spenderorganen- Mögliche Gewinnung längerer Gefäßverbindungen, was die Empfängerinnen-Operation einfacher macht	<ul style="list-style-type: none">- Genereller Mangel an geeigneten Spenderorganen- Unbestätigte bzw. ungenaue medizinische Vorgeschichte sowie Befragung der psychisch belasteten Spenderfamilie- Schwierigere Zeitplanung und Organisation des multidisziplinären Teams- Teils größere Entfernung zur Empfängerin

Beruhet auf (Davis et al., 2020), (Olausson, 2020)

1.5 Untersuchungsparameter von Empfängerin und Lebendspenderin

Für das Auswahlverfahren besteht die absolute Notwendigkeit einer multidisziplinären Zusammenarbeit der Fachbereiche Gynäkologie, Transplantationschirurgie, Innere und Allgemeinmedizin, klinische Immunologie, Anästhesie, Radiologie und Psychologie (Brannstrom et al., 2014).

Abbildung 2 zeigt im Überblick das präoperative Vorgehen während der klinischen Studie in Tübingen.

1 Einleitung



Abbildung 2: Vorgehensweise während der klinischen Studie in Tübingen

HLA = Humanes Leukozytenantigen; ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF = In-vitro-Fertilisation; UTx = Uterusorganspende.

Inhalt zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. K. Rall, Universität Tübingen.

1.5.1 Medizinische Kriterien

Als Schlüsselfaktoren sind sowohl Empfängerinnen- als auch Spenderinnen-spezifische Einschluss- und Ausschlusskriterien zu sehen, basierend auf Ergebnissen langjähriger Forschung. Diese wurde in Deutschland von einem interdisziplinären ExpertInnenteam aus 18 Abteilungen am Department für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt (Taran et al., 2019) (Brucker et al., 2019).

1 Einleitung

Tabelle 3 zeigt die Untersuchungen, welche als Basis zur Selektion der Patientinnen für die erste Studie im Rahmen eines Heilversuchs im Zentrum für Frauengesundheit der Universität in Tübingen erarbeitet wurden:

Tabelle 3: Untersuchungen zur Selektion der Patientinnen für eine UTX

AFP = Alpha-Fetoprotein; AMH = Anti-Müller-Hormon; CA = Cancer-Antigen; CEA = Carcino-embryonales Antigen; CT = Computertomographie; E = Empfängerin; HbA1c = Hämoglobin A1c; HCG = Humanes Chorion Gonadotropin; HIV = Humanes Immundefizienz Virus; HLA = Humanes Leukozytenantigen; HNO = Hals-Nasen-Ohren; MRT = Magnetresonanztomographie; oGTT = Oraler Glukosetoleranz-Test; PAP = Papanicolau; S = Spenderin; SCC = Squamosa Cell Carcinoma.

Untersuchungsschritte	Inhalte
Anamnese, Charakteristiken der Patientinnen	Alter, Body-Mass-Index AB0-Blutgruppe, Rhesus-Antigene, HLA-Typisierung Raucherstatus, Alkohol, Drogen Vorerkrankungen, Voroperationen Dauermedikation, Impfungen Familienanamnese, Sozialanamnese Partnerschaft
Körperliche und gynäkologische Untersuchung	
Psychologische/ psychiatrische Evaluation	
Laboruntersuchungen	Differentialblutbild Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte Cholesterin, HbA1c, oGTT (S) Großes Hormonprofil inklusive AMH, HCG Tumormarker (CEA, CA19-9, CA125, CA72-4, CA15-3, SCC, AFP) Hämokult-Test Urinstatus PAP-Abstrich Karyotyp (E) Thrombophilie-Screening
Virologie und Mikrobiologie	Humanes Papillomavirus Humanes Immundefizienz Virus

1 Einleitung

	<p>Hepatitis A-, B-, C-, E- Viren Humanes T-lymphotropes Virus 2 Herpes simplex Virus 1 und 2 Rötelnvirus Varizella-Zoster-Virus Zytomegalievirus Epstein-Barr Virus Syphilis Chlamydien Gonorrhoe Toxoplasmose Mykoplasma</p>
Fächerübergreifende Untersuchungen und Konsile:	<p>Lungenfunktion Kardiale Abklärung: (Belastungs-) Elektrokardiogramm, Ergometrie Echokardiografie, 24h-Blutdruck (S) Hautkrebsscreening HNO: Ausschluss Infektfokus (E) Zahnstatus (E)</p>
Bildgebung	<p>Transvaginalsonografie Röntgen-Thorax Mamma-Sonografie Mammografie (S) Orthopantomogramm (E) CT-Nasennebenhöhle (E) Urologisches MRT (E) Oberbauch-Sonografie Schilddrüsenultraschall Doppler der Bein- und Beckengefäße und der Halsgefäße (S) Abdomen-Becken-MRT (S) Angio-CT (S) Gastroskopie, Koloskopie (S je nach Alter)</p>
Spermiogramm, HIV- und Hepatitis-Serologie des Partners	

Inhalt zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. K. Rall, Universität Tübingen.

1 Einleitung

Im Folgenden werden einzelne Faktoren und Untersuchungen näher erläutert:

Sowohl untere als auch obere Altersgrenzen der möglichen Empfängerinnen und Spenderinnen sind wichtig bei der Auswahl. Was die untere Grenze betrifft, sollte die Spenderin möglichst die Jahre der eigenen Gebärfähigkeit überschritten haben. Die Empfehlung zur oberen Altersgrenze war zum Studienzeitpunkt das Alter bei Beginn der Menopause plus zwei Jahre bzw. plus fünf Jahre bei Durchführung einer Hormonersatztherapie (Anhang 2).

Empfängerin und Spenderin sollten in optimalem Gesundheitszustand sein, um dem komplexen Vorgang der UTx standhalten zu können und Komplikationsrisiken zu minimieren (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Um dieses Ziel zu erreichen, werden auch die sogenannten Lifestyle-Faktoren abgeklärt. Body-Mass-Index (BMI) und Rauchen beeinflussen die Gefäßqualität und damit auch den Operationserfolg und die Risiken. Idealerweise sollten Empfängerin und Spenderin einen $\text{BMI} \leq 28 \text{ kg/m}^2$ (Pittman et al., 2020) beziehungsweise $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (Johannesson et al., 2018) haben und Nichtraucherin sein, oder mindestens monatelang abstinent von Rauchen (Brännström and Dahm-Kähler, 2020). Außerdem darf kein Alkohol beziehungsweise Drogenabusus vorliegen (Jarvholm et al., 2018).

Von Beginn an werden sowohl für die Empfängerin als auch für die Spenderin fächerübergreifende, allgemeinmedizinisch relevante Daten erhoben und eine Vielzahl von Labortests durchgeführt, um eine Risikoeinschätzung vornehmen zu können (Brännström and Dahm-Kähler, 2020). Auch der vollständige serologische Status zum Screening von Infektionskrankheiten stellt eine wichtige Anforderung der Reproduktionsmedizin dar und ist von Bedeutung, beispielsweise bei den Empfängerinnen für die spätere Immunsuppression (Pittman et al., 2020). Bei den Empfängerinnen muss außerdem ein großes Hormonprofil mit dem aktuellen Hormonstatus vorliegen, inklusive Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH), um Aufschluss über die Funktion der Ovarien und die mögliche Embryonalentwicklung zu erhalten (Pittman et al., 2020).

Als bildgebende Verfahren werden bei den Empfängerinnen zum Beispiel Sonographien der Neovagina und der Ovarien durchgeführt, zusätzlich

1 Einleitung

präoperativ die Kernspintomographie von Abdomen und Becken sowie ein MRT der Nieren und der ableitenden Harnwege (Pittman et al., 2020). Bei den Spenderinnen ist die bildgebende Darstellung des Uterus und der Gefäße obligat (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b).

Neben den getrennten Selektionsverfahren müssen Risikokombinationen mit höchstmöglicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies geschieht durch verschiedene immunologische und mikrobiologische Verfahren sowie psychologische Tests (Brannstrom et al., 2014). Hierzu zählt zum einen die Erfassung der ABO-Kompatibilität (Taran et al., 2019) zum anderen die HLA-Typisierung (Brucker et al., 2018). Die Blutgruppenkompatibilität und ein negatives HLA-Crossmatch gehören zu den entscheidenden Kriterien, welche geprüft werden, um die größte Erfolgswahrscheinlichkeit zu erreichen (Caplan, Parent et.al., 2020b). Beim HLA-Crossmatch wird das Serum der Empfängerin gegen B- und T-Lymphozyten der Spenderin in lymphozytotoxischen Tests untersucht. Für eine erfolgreiche Transplantation wird ein negatives Crossmatch gefordert. Es dürfen keine Anti-HLA Klasse 1 oder 2 Antikörper gegenüber der Spenderin bei der Empfängerin nachgewiesen werden (Brucker et al., 2018).

1.5.2 Psychologische Kriterien

Zusätzlich zu allgemeinmedizinischen Kriterien müssen die psychologische Situation und psychische Stabilität im Umgang mit Problematiken berücksichtigt werden (Johannesson et al., 2018). Der realistische und informierte Kenntnisstand darüber, welche medizinischen und psychischen Risiken bei einer UTx auf das Paar mit Kinderwunsch und die Spenderin zukommen können, spielen eine wesentliche Rolle bei der Bewertung (Jarvholm et al., 2018).

Die Empfängerin muss sich beispielsweise physisch und psychisch aufwendigen Methoden bei Reproduktionsverfahren wie In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) unterziehen sowie der viele Stunden andauernden hochbelastenden Implantationsoperation (Nilsson and Olofsson, 2020). Postoperativ muss sie zumindest vorübergehend einem Leben als Transplantierte unter Einnahme starker immunsuppressiver Medikamente

1 Einleitung

standhalten (Young et al., 2020). Postoperative Komplikationen, zum Beispiel durch Thrombosen oder Infektionen, die zum Misserfolg der UTx führen können, müssen ebenso bekannt sein und einkalkuliert werden wie ein möglicher Abort (Van Laecke and Weyers, 2020). Ebenso muss eine Abstoßung des transplantierten Organs als Hochrisikofaktor erkannt werden (Mölne and Bröcker, 2020). Der bisherige Umgang der Empfängerin und ihres Partners mit dem Thema Kinderlosigkeit ist ebenfalls abzuklären (Jarvholm et al., 2018).

Bei der Spenderin sollte die Motivation zur Spende und die freiwillig geäußerte Bereitschaft unbedingt und eindeutig erfasst werden. Eine soziale Unterstützung vor, während und nach der UTx muss gewährleistet sein (Järvholm, 2020b). Ebenso muss bei ihr das Standhalten der medizinischen und psychologischen Belastungssituation eingeschätzt werden. Wesentliche Fragen während des psychologischen Screenings sollten sich auch auf die eigene Mutterschaft der Spenderin und ihre abgeschlossene Familienplanung beziehen (Järvholm, 2020b). Außerdem ist entscheidend, dass eine psychologische Evaluation durch unabhängige Psychologen erfolgt. Dies gewährleistet, dass ein Zögern oder Zweifeln der Spenderin an der gefällten Entscheidung wahrgenommen und respektiert wird (Järvholm, 2020b). Bei einer engen Beziehung zur Empfängerin kann sich die Spenderin unter Druck gesetzt fühlen und verpflichtet zu helfen, was unbedingt während der psychologischen Beratung und Bewertung angesprochen werden muss (Lavoue et al., 2017).

Potenzielle Misserfolge müssen in den ausführlichen Gesprächen von beiden Seiten ohne existenzielle Selbstzweifel und Schuldzuweisungen akzeptiert werden (Jarvholm et al., 2015).

1.6 Klinisches Vorgehen

Nach erfolgreich durchlaufenem Selektionsverfahren beginnt eine exakt geplante und international anerkannte, sich aber auch in ständiger Weiterentwicklung befindliche, Behandlungsabfolge (Nilsson and Olofsson, 2020).

1 Einleitung

1.6.1 Präoperatives Vorgehen

Als ein wesentlicher Bestandteil wird zunächst einige Monate vor der geplanten Uterustransplantation eine IVF oder ICSI durchgeführt (Nilsson and Olofsson, 2020). Die gezeugten 2-Tages-Embryonen oder Blastozysten werden anschließend kryokonserviert (Brannstrom et al., 2016).

Wenige Tage präoperativ werden Spenderin und Empfängerin stationär in einem darauf vorbereiteten Universitätszentrum aufgenommen.

1.6.2 Operatives Vorgehen

Es ist eine optimale Logistik sämtlicher kommender Abläufe zwingend notwendig.

Die Entnahmeoperation ist ein sehr aufwendiges Verfahren mit erheblichem Risiko, da der tief im Becken liegende Uterus mit adäquaten zu- und abführenden, zum Teil mikroskopisch kleinen, Blutgefäßstümpfen entnommen werden muss (Brannstrom et al., 2014). Außerdem müssen Gefäß- und Bandapparate unter Schonung des Harnleiters mit explantiert werden, um den Uterus bei der Empfängerin richtig positionieren zu können. Sowohl Laparotomien als auch wenige roboterunterstützte Laparoskopien wurden bisher durchgeführt (Brännström and Dahm-Kähler, 2020c).

Das kritischste Zeitfenster der Operation ist die Ischämiezeit, während der die Perfusion und Kühlung des entnommenen Uterus durchgeführt wird (Brannstrom et al., 2014). Bei der Durchspülung muss sämtliches Restblut entfernt werden, um ein Verkleben des Gesamtgefäßsystems und Gewebstraumata des Organs zu verhindern. In letzter Konsequenz zeigt dieser Schritt während der kalten Ischämie, ob das Organ geeignet ist, oder ob eine vorliegende Gefäßproblematik zum Abbruch führt (Kvarnström and Brännström, 2020).

Die Implantation ist ebenfalls eine komplexe, vor allem gefäßchirurgisch anspruchsvolle Operation, und die Reanastomisierung des Uterus stellt einen weiteren entscheidenden Erfolgsfaktor dar (Olausson and Kvarnström, 2020). Die häufigste, dringend zu kontrollierende Komplikation, die zu einem Misserfolg führen kann, ist eine Thrombose des arteriellen oder venösen Gefäßsystems

1 Einleitung

aufgrund einer unerkannten Arteriosklerose oder iatrogenen technischer Ungenauigkeiten (Olausson and Kvarnström, 2020). Der umfangreiche mitentnommene Bandapparat des Uterus muss so übertragen werden, dass die Gebärmutter nicht prolapiert und der extrem hohen Belastung durch eine angestrebte Schwangerschaft standhält. Außerdem wird der Uterus direkt an die Neovagina angeschlossen (Brännström and Dahm-Kähler, 2020a).

1.6.3 Postoperatives Vorgehen

Die Spenderin wird postoperativ einige Tage stationär überwacht, bei der Empfängerin erfolgt je nach Situation ein bis zwei Wochen lang die stationäre Überwachung (Brannstrom et al., 2014). Gemäß eines standardisierten Vorgehens erfolgt die Einleitung der notwendigen Immunsuppression am Tag der Operation, um die Gefahr der Transplantatabstoßung zu vermeiden oder frühzeitig zu unterbinden (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Die Immunsuppression wird circa zehn Monate lang aufrechterhalten (Brannstrom et al., 2016). Sie wird im Verlauf kontrolliert, protokolliert und überwacht. Auch eine Infektionsprophylaxe wird drei bis sechs Monate lang durchgeführt (Young et al., 2020). Das Ziel des mehrmonatigen engmaschigen Monitorings ist es, Pathologien und mögliche Abstoßungsreaktionen zeitnah zu erkennen, solange chirurgisch oder pharmakologisch noch interveniert werden kann (Milenkovic and Brännström, 2020).

1.6.4 Embryotransfer, Schwangerschaft, Geburt und Hysterektomie

Durch den direkten operativen Anschluss des Spenderorgans an die Neovagina bekommt die Empfängerin wenige Wochen postoperativ regelmäßige Menstruationsblutungen, da der Uterus seine normale Funktion wieder aufnimmt (Brannstrom et al., 2016). Der erste Versuch, eine Schwangerschaft durch einen Embryotransfer einzuleiten, findet meistens 10-12 Monate nach erfolgreicher UTx statt (Milenkovic and Brännström, 2020). Eine mittels Videomikroskopie selektierte Blastozyste wird im Rahmen eines Single-Embryo-Transfers transferiert (Nilsson and Olofsson, 2020). Die Patientin und ihr Fötus werden

1 Einleitung

während der gesamten Schwangerschaft von Gynäkologen, Perinatologen und Hebammen engmaschig klinisch und labormedizinisch überwacht (Bokström et al., 2020).

Die empfohlene Form des Geburtsvorgangs ist eine geplante Sectio unter Spinalanästhesie aufgrund spezieller anatomischer Bedingungen des transplantierten Uterus mit nichtphysiologischem Bandapparat und sensiblen Gefäßverbindungen (Bokström et al., 2020). Auch die Neovagina mit einem fibrösen Ring an der Anastomoselinie könnte aufgrund fehlender Elastizität der starken Dilatation während einer vaginalen Geburt nicht standhalten (Bokström et al., 2020). Die Empfehlungen zum optimalen Geburtszeitpunkt konnten im Lauf der Studien bei komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf von anfänglich Woche 35+0 auf Woche 37+0 verschoben werden, um optimale fetale Lungenreifung zu erreichen (Bokström et al., 2020). Letztendlich muss hier aber individuell und situationsgerecht entschieden werden.

Die UTx ist die erste Form der Transplantation, in deren Folge kein lebenslanges Verbleiben des Organs im Körper der Empfängerin beabsichtigt ist. Somit wird vor Beginn der Gesamtbehandlung bereits die geplante Hysterektomie nach erfolgreicher Geburt eines oder zweier Kinder festgelegt und besprochen (Dahm-Kähler et al., 2020). Es gilt, die Zeitspanne, in der die Empfängerin das Spenderorgan in sich trägt und deshalb unter Immunsuppression mit all ihren Nebenwirkungen steht, so weit wie möglich zu minimieren (Dahm-Kähler et al., 2020).

1.7 Ethische Leitlinien und Problemstellungen

Die ethische Analyse der UTx ist komplex und wird kontrovers diskutiert, da sie sich auf fundamentale Themen wie Fortpflanzung und Elternschaft, medizinische sowie ökonomische und soziologische Faktoren bezieht (Olausson et al., 2014). Weltweit differieren religiöse, moralische und rechtliche Rahmenbedingungen und Diskussionsgrundlagen von Land zu Land, verändern und entwickeln sich jedoch als Antwort auf den wissenschaftlichen und klinischen Fortschritt ebenfalls rasant (Olausson et al., 2014). Die ersten ethischen Richtlinien zu Forschung und

1 Einleitung

Entwicklung der UTx wurden von der International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) im Jahr 2009 veröffentlicht (Olausson et al., 2014).

Die absolute uterine Infertilität galt vor Beginn der klinischen Studien zur Uterustransplantation als unheilbar (Brannstrom et al., 2019). Die Kinderlosigkeit belastet die Psyche vieler betroffener Frauen sehr stark und beeinflusst deren Leben und das ihrer Partner in großem Maße. Die Einführung der UTx als ein klinisches operatives Verfahren wirft jedoch neue ethische Fragen auf (Olausson et al., 2014). Ohne Zweifel umfasst der Inhalt der Diskussion Fragestellungen der humanen Ethik, entsprechend der vier Bioethischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress (Ngaage et al., 2019):

- Prinzip des Selbstbestimmungsrechts – Autonomie: Es verdeutlicht den Respekt vor der mündigen Patientin und die Akzeptanz ihres freien Wahlrechts ohne Beeinflussung. Sowohl die Empfängerin als auch die Spenderin müssen ihre freiwillige informierte Zustimmung ohne den Druck äußerer Einflüsse geben (Ngaage et al., 2019).
- Prinzip der Wohltätigkeit – Benefizienz: Es fördert das fürsorgliche Handeln im besten Interesse der Patientinnen. Es besteht das Potential, Lebensqualität signifikant zu verbessern und Leben zu schenken (Ngaage et al., 2019).
- Prinzip der Schadensvermeidung – Nonmalefizienz: Es gilt das primäre Gebot der Unschädlichkeit ärztlichen Handelns, wozu auch Sorgfaltspflicht und Obhut zu zählen sind. Dies ist die am kontroversesten diskutierte ethische Problematik und stellt während der sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung einen zentralen Diskussionsansatz dar (Ngaage et al., 2019).
- Prinzip der sozialen Gerechtigkeit – Justiz: Es verdeutlicht die prinzipielle Gleichbehandlung der Patientinnen und gerechte Verteilung der vorhandenen Ressourcen. Es müssen faire sozioökonomische Kriterien erfüllt werden, um zu vermeiden, dass sich nur Wohlhabende eine UTx leisten können (Ngaage et al., 2019).

1.7.1 Nutzen-Risiko-Abwägung

Das ärztliche Handeln gemäß der medizin-ethischen Leitlinien führt teilweise zu ernsthaften Dilemmata, vor allem Konflikte zwischen den beiden Prinzipien Wohltätigkeit und Schadensvermeidung betreffend (Olausson et al., 2014). Eine Nutzen-Risiko Analyse muss individuell für alle drei direkt involvierten Gruppen vorgenommen werden (Dahm-Kahler et al., 2016):

Die Spenderin kann psychologischen Nutzen daraus ziehen, selbstlos zu helfen und im nachfolgenden Schritt indirekt Leben zu schenken (Ngaage et al., 2019). Die Entfernung des Uterus einer lebenden Frau erfordert jedoch für eine Transplantation invasive und komplexe operative Vorgänge, die nicht immer klar abzuschätzende Risiken und mögliche gesundheitliche Folgeschäden für die Spenderin darstellen (Dahm-Kahler et al., 2016).

Für die Empfängerin stellt die UTx keine lebensrettende, aber eine die Lebensqualität in hohem Maße verbessernde Maßnahme dar (Caplan et al., 2020). Der psychische und soziale Nutzen für die Frauen, ihre Partner und Familien kann als sehr hoch gewertet werden (Olausson et al., 2014). Die gesundheitlichen Risiken müssen jedoch unter sehr strengen Gesichtspunkten betrachtet werden, da sich die Empfängerin großen Operationen mit den allgemeinen und spezifischen Operationsrisiken, einer Risikoschwangerschaft und -geburt unterziehen muss (Guntram and Williams, 2018).

Für das erwünschte Kind ist das Verfahren potenziell lebensspendend (Johannesson et al., 2018). Allerdings ist ein Fötus in einem transplantierten Uterus dem Risiko durch Immunsuppression ausgesetzt. Diese könnte die Gesundheit des Babys vor und nach der Geburt beeinträchtigen (Olausson et al., 2014). In den bisherigen Studien zu Kindern, die von immunsupprimierten Müttern geboren worden waren, wurde allerdings keine erhöhte Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen festgestellt (Olausson et al., 2014).

1 Einleitung

1.7.2 Alternativen zur UTx

Die bisher einzigen Möglichkeiten für Frauen mit AUFI, um Mutter zu werden, waren Adoption oder Leihmutterschaft. Allerdings sind diese beiden Möglichkeiten nicht vielen Frauen zugänglich, bedingt durch religiöse, rechtliche oder ethische Gründe (Dahm-Kahler et al., 2016).

Die Adoption ist der traditionelle Weg für ein unfruchtbares Paar, um legale Elternschaft zu erreichen (Olausson et al., 2014), und in den meisten Gesellschaften akzeptiert. Allerdings sind während des langwierigen Prozesses große Hürden zu überwinden, die Adoption gelingt in vielen Fällen nicht (Lotz, 2018). Das Wohl und der Schutz eines bereits geborenen Kindes als eines der verletzlichsten Mitglieder der Gesellschaft, für das die Adoption eine große Chance bietet, sollte hierbei im Vordergrund stehen (Lotz, 2018).

Die Leihmutterschaft, die genetische Mutterschaft bietet, ist in der Bundesrepublik Deutschland, wie in vielen anderen Ländern, nicht legal (Taran et al., 2019). Moralische Bedenken werden bei einer Leihmutterschaft diskutiert, wie zum Beispiel das Verhältnis der austragenden Frau zum Kind, wobei zudem das Kindeswohl nicht immer sicher gewährleistet werden kann (Guntram and Williams, 2018).

1.8 Medizinische Forschung und Studien

Viele internationale Forschungsgruppen beschäftigen sich intensiv mit dem Thema Uterustransplantation. Die wissenschaftlich fundierte Geschichte der UTx entwickelte sich von Tierversuch-basierter Forschung (2002-2011) über vorklinische humane Studien bis hin zu klinischen Erfolgen (2012-2014) und schließlich der ersten Geburt eines Kindes im Jahr 2014, der international weitere Geburten gesunder Kinder folgten (Ngaage et al., 2019). Erfolgreiche experimentelle internationale Grundlagenstudien zur UTx waren dabei stufenweise aufgebaut worden, beginnend mit der Forschung an Nagetieren, nachfolgend an Haustieren (Brännström, 2020a), bis hin zur Forschung an nichtmenschlichen Primaten (Kisu et al., 2020).

1 Einleitung

Im Rahmen der vorklinischen Forschung am Menschen liegt eine geringe Anzahl präklinischer Forschungsstudien an menschlichem Gewebematerial vor (Brännström, 2020a). Die erste Studie zur UTx untersuchte die Auswirkung der kalten Ischämie auf kleine Gewebeproben menschlichen Myometriums (Wranning et al., 2005).

1.8.1 Ergebnisse internationaler Studien und Forschungsgruppen

Uterustransplantationen sind inzwischen in zahlreichen Zentren weltweit durchgeführt worden (Pittman et al., 2020).

Die erste Uterustransplantation wurde im Jahr 2000 in Saudi-Arabien durchgeführt. Das Transplantat durchlief zwei Zyklen von Menstruationsblutungen und wurde deshalb zunächst als medizinische Errungenschaft angesehen (Fageeh et al., 2002). Drei Monate später kam es jedoch zum Transplantatmisserfolg; der nekrotisch gewordene Uterus musste wegen bilateraler Gebärmuttergefäßthrombose entfernt werden (Ngaage et al., 2019). Ein weiterer Versuch wurde 2011 in der Türkei unternommen, auch hier wurde das Ziel einer Geburt nach UTx nicht erreicht (Ngaage et al., 2019).

2012 wurde nach systematischer UTx-Forschung von mehr als einem Jahrzehnt von einem schwedischen Team unter der Leitung von Prof. Dr. Mats Brännström eine klinische Studienreihe eingeleitet (Brannstrom, 2018). Die weltweit erste Geburt wurde innerhalb dieser Studie im September 2014 nach Uterustransplantation im Februar 2013 gemeldet. Die Empfängerin litt unter MRKHS, die Spenderin war eine 61-jährige Freundin der Familie (Brannstrom, 2018). Die Schwangerschaft gelang beim ersten Versuch, es kam ein gesunder Junge per Sectio zur Welt (Brannstrom, 2018). Bis Mitte 2019 sind acht Babys aus dieser Studie geboren worden, eine weitere Frau war zu diesem Zeitpunkt schwanger (Bokström et al., 2020).

Viele weitere Studien nach Uterustransplantationen von Lebend- oder Totenspenderinnen wurden in den Folgejahren durchgeführt und veröffentlicht:

1 Einleitung

In den USA (Testa et al., 2018), Brasilien (Ejzenberg et al., 2019), Deutschland (Brucker et al., 2020), Tschechien (Chmel et al., 2019b), China (Wei et al., 2017), Indien (Puntambekar et al., 2019) und Frankreich (Carbonnel et al., 2020).

Nach Schweden wurden auch aus Deutschland (Brucker et al., 2020), den USA (Testa et al., 2018), Brasilien (Ejzenberg et al., 2019) und Tschechien (Chmel et al., 2020) bereits Geburten gesunder Kinder gemeldet. Insgesamt sind mehr als 20 gesunde Kinder nach UTx auf die Welt gekommen (Carbonnel et al., 2020).

Über das Kollektiv der Bewerberinnen und die Auswahl der Empfängerinnen und Spenderinnen ist international bisher nur wenig veröffentlicht worden. Daten liegen hierzu lediglich von einer französischen und einer amerikanischen Studie vor (Carbonnel et al., 2020) (Johannesson et al., 2018):

Die französische Studie berücksichtigte von 2014 bis 2020 insgesamt 239 interessierte Frauen, 165 potenzielle Empfängerinnen und 74 Spenderinnen. Von diesen waren 92 Empfängerinnen und 45 Spenderinnen in der Klinik vorstellig geworden. Die interessierten Empfängerinnen mussten ihre Spenderin selbst mitbringen, was bei 19,4% nicht der Fall war. Altruistische Fremdlebenspenderinnen waren nicht erlaubt (Carbonnel et al., 2020).

76% der interessierten Empfängerinnen waren mit MRKHS vorstellig geworden. Die obere Altersgrenze der Empfängerinnen lag bei 38 Jahren, die des BMIs bei 30 kg/m². Letztendlich wurde nur ein Paar in die Studie eingeschlossen und führte zu einer erfolgreichen Transplantation (Carbonnel et al., 2020).

In der amerikanischen Studie, die 2018 veröffentlicht wurde, waren von 351 Frauen 179 Empfängerinnen und 62 Spenderinnen nach dem ersten Telefongespräch vorstellig geworden (Johannesson et al., 2018).

36% der interessierten Empfängerinnen stellten sich mit MRKHS vor, 64% hatten eine erworbene AUI. In der amerikanischen Studie lag die obere Altersgrenze der Empfängerinnen bei 35 Jahren, die des BMIs bei 30 kg/m². Das mittlere Alter der interessierten Spenderinnen lag bei 40 Jahren; 74% der interessierten Spenderinnen waren altruistische Fremdlebenspenderinnen. Den letzten Schritt des Screenings erreichten sechs altruistische Spenderinnen und zehn Empfängerinnen (Johannesson et al., 2018).

1.8.2 Ergebnisse der deutschen Forschungsgruppe Tübingen

Im Jahr 2016 wurde die deutschlandweit erste UTx im Rahmen einer Studie in Tübingen erfolgreich durchgeführt. Im Jahr 2019 sind die ersten beiden Kinder nach Uterustransplantationen in Tübingen gesund zur Welt gekommen (Brucker et al., 2020). An den ersten deutschen Uterustransplantationen um die Gruppe von Frau Prof. Dr. Sara Brucker und Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer war ein multidisziplinäres Team mit insgesamt 40 Experten aus 18 Kliniken, Instituten und medizinischen Zentren des Universitätsklinikums Tübingen beteiligt (Brucker et al., 2019). Die Transplantation erfolgte in Kooperation mit dem schwedischen Team des Universitätsklinikums Göteborg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Mats Brännström (Brucker et al., 2019). Zuvor hatte das klinische Lebendspende-UTx-Programm die Zustimmung des Sozialministeriums Baden-Württemberg, der Transplantationskommission der Deutschen Ärztekammer, der Landesärztekammer Baden-Württemberg, der Ethikkommission des Instituts für Geschichte der Medizin und des Multidisziplinären Transplantationsforums der Universität Tübingen erhalten (Brucker et al., 2018).

Bis Januar 2022 wurden vier Frauen erfolgreich transplantiert und haben jeweils ein gesundes Kind per primärer Sectio auf die Welt gebracht.

1.9 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist zunächst die allgemeine Beschreibung des Patientinnenkollektivs anhand der zahlreichen Parameter des Screenings von potenziellen Empfängerinnen und Spenderinnen am ersten und bislang einzigen deutschen Uterustransplantations-Zentrum. Ein Schwerpunkt wird hierbei auf die Beurteilung der Daten zu den Parametern Indikation der Empfängerin, vorhandene Spenderin, Alter und Lifestyle-Faktoren gelegt. Im Einzelnen wird erarbeitet, für welche Screeningparameter es definierte Voraussetzungen gab, und wie viele Interessentinnen sie erfüllen konnten.

Außerdem sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Kann gegebenenfalls eine Modifikation einzelner Parameter oder ihrer Voraussetzungen, auch im Vergleich mit internationalen Veröffentlichungen, vorgeschlagen werden?
2. Welche Ablehnungsgründe liegen vor, und wie häufig führten sie zum Ausschluss?
3. Inwiefern betreffen diese Ausschlussgründe die Empfängerin, die Spenderin oder die Kompatibilität des Paares?
4. Gibt es genügend Paare aus dem Kollektiv, die den strengen Screeningprozess erfolgreich durchlaufen, und wie hoch ist deren Anteil?
5. Welche Daten des Screenings lagen für die bisher zur UTX angenommenen Paare vor? Wie sind diese zu bewerten?

2 Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung des präoperativen Screenings von potenziellen Empfängerinnen und Lebendspenderinnen wurde eine Analyse und Gewichtung verschiedener anamnestischer und klinischer Daten vorgenommen. Die Auswertung bezieht sich auf Daten von Patientinnen, die zwischen April 2016 und Dezember 2019 an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen wegen Interesses an einer Uterustransplantation vorstellig geworden waren.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Projektnummer 792/2019BO2 von der Ethik-Kommission am 06.12.2019 genehmigt.

2.1 Literaturrecherche

Entsprechend der allgemein vorgeschlagenen Richtlinien zur Suchstrategie für die Datenerfassung und Datenauswertung (Ngaage et al., 2019) wurde zunächst eine Literaturrecherche mittels der Datenbank PubMed durchgeführt. Außerdem wurde auf eine zur Verfügung gestellte Sammlung relevanter Literatur zu den Themen Uterustransplantation und MRKH-Syndrom in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zugegriffen. International veröffentlichte Publikationen zur Uterustransplantation wurden nach zeitlichen Phasen sowie thematischen Schwerpunkten innerhalb des übergeordneten Themas Uterustransplantation kategorisiert.

Zusätzlich wurde das von Mats Brännström im Frühjahr 2020 im Springer-Verlag herausgegebene Grundlagenwerk „Uterus Transplantation“ hinzugezogen (Brännström, 2020c).

2.1.1 Suchstrategie PubMed

Die durch die Standardsuchmaschine PubMed ermittelten Ergebnisse erfolgten nach Eingabe von Stichworten und deren Kombinationen mittels interner Algorithmen. Zunächst wurden Publikationen zum Thema Uterustransplantation

2 Material und Methoden

gesucht, wobei hauptsächlich die Begriffe „uterustransplantation, uterus, transplantation, UTx“ eingegeben wurden. Anschließend wurde PubMed unter thematischem Bezug mittels Stichworten wie „MRKH, AUFI, living donation UTx, deceased donation UTx, alternatives UTx, ethics UTx“ sowie „UTx research and development“ durchsucht.

2.2 Primärdatenerhebung

Die Primärdatenerhebung war durch die Universitäts-Frauenklinik Tübingen erfolgt und wurde von Frau Prof. Dr. Katharina Rall für die vorliegende retrospektive Arbeit zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der Anfrage interessierter Patientinnen per Telefon oder Mail waren in der Regel Dokumente zur Erstinformation über Voraussetzungen, welche die möglichen Empfängerinnen und Spenderinnen erfüllen sollten, zugesandt worden. Diese erhielten grundlegende Informationen über medizinische sowie persönliche Voraussetzungen (Anhang 1 und 2). Ein erheblicher Anteil der zunächst Interessierten hatte sich danach im oben genannten Zeitraum nicht wieder gemeldet.

Bei Rückmeldung war die Abfrage von Basisdaten und Erstanamnese auf Standardformularen erfolgt (Anhang 3). Zunächst hatte großzügig eine persönliche Einladung der Interessentinnen mit ambulanter ausführlicher Erstberatung durch ein festes Team spezialisierter ÄrztInnen stattgefunden. Nach Ausschluss von Kontraindikationen und festgestellter Blutgruppenkompatibilität sowie unauffälligem HLA-Matching folgte nach Erstvorstellung und vorläufiger Freigabe durch die multidisziplinäre Transplantationskonferenz im Anschluss ein viertägiger stationärer Aufenthalt zur Durchführung einer festgelegten und ausführlichen fächerübergreifenden Diagnostik, wie sie auch in der Einleitung in Kapitel 1.5.1, Tabelle 3 dargestellt ist.

Die ausführlichen Daten und Befunde waren neben dem Kliniksystem SAP in einer Exceltabelle erfasst worden.

2 Material und Methoden

2.3 Einheitliche Strukturierung

Grundlage der Arbeit bildete die Datensammlung der oben genannten Primärdatenerhebung.

Im ersten Schritt erfolgte auf der Basis der Rohdaten eine Neugestaltung der Tabelle mit Ergänzung weiterer Spalten und Daten sowie Sortierung und Strukturierung. Gegebenenfalls wurden unklare oder fehlende Angaben aus Arztbriefen und Befunden in SAP oder aufgrund persönlicher Rücksprache ergänzt. Aufgeführt wurden alle bekannten anamnestischen und klinischen Daten des Kollektivs aus Empfängerinnen und zugehörigen Spenderinnen, beispielsweise Indikation, Alter, BMI sowie AB0- und HLA-Kompatibilität.

2.4 Auswertung

Nach systematischer Sammlung, Anonymisierung und Ordnung aller Daten in tabellarischer Form wurden diese per Hand in mehreren Schritten ausgewertet.

2.4.1 Allgemeine Auswertung

Bei der Auswertung lag der Fokus auf den Angaben zu den einzelnen Untersuchungsparametern, welche für die Uterustransplantation eine Rolle spielen.

Es wurde zunächst gezählt, bei wie vielen Patientinnen Angaben zum jeweiligen Parameter vorlagen. Anschließend erfolgte die individuelle Analyse zu jedem Parameter mit den dazugehörigen Fragestellungen. Bei der Auswertung wurde außerdem berücksichtigt, ob zum jeweiligen Parameter zuvor bereits Voraussetzungen für eine spätere UTx formuliert worden waren. In diesen Fällen konnte bereits im Rahmen der allgemeinen Auswertung erfasst werden, wie viele Patientinnen diesen Voraussetzungen entsprachen. Tabelle 4 zeigt die Parameter sowie die dazu ausgearbeiteten Fragestellungen und Voraussetzungen:

2 Material und Methoden

Tabelle 4: Untersuchungsparameter für die Uterustransplantation mit Fragestellungen und Voraussetzungen

AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; E = Empfängerin; HLA = Humanes Leukozytenantigen; UTx = Uterustransplantation.

Parameter	Fragestellungen	Voraussetzungen
Zugehörige Spenderin	Wie viele Empfängerinnen kamen mit einer möglichen Spenderin? Wie viele mit zwei? Wie viele ohne eine mögliche Spenderin?	Die Empfängerin braucht mindestens eine mögliche Spenderin.
Indikationsstellung	Mit welchen Indikationen kamen die Interessentinnen? Wie ist die Verteilung der Indikationen?	Absolute uterine Infertilität bei funktionellen Eierstöcken.
Alter Empfängerinnen	Wie alt waren die interessierten Empfängerinnen im Durchschnitt bei Erstvorstellung? Wie weit reichte die Spanne, wie war die Altersverteilung?	< 38 Jahre.
Alter Spenderinnen	Wie alt waren die interessierten Spenderinnen im Durchschnitt bei Erstvorstellung? Wie weit reichte die Spanne, wie war die Altersverteilung?	> 36 und < 60 Jahre.
Neovaginaanlage der Empfängerinnen	Wie oft lag bei den interessierten Empfängerinnen eine Neovaginaanlage vor? Welche unterschiedlichen Arten der Anlagen wurden erfasst, wie war deren Verteilung?	Falls keine Vagina vorhanden, mechanische oder chirurgische Neovaginaanlage. Darmscheiden nicht geeignet.
Anti-Müller-Hormon der Empfängerinnen	Wie häufig wurde der AMH-Wert gemessen? Wie war er im Mittel und welche Spannweite wurde ermittelt?	Sollte möglichst im altersentsprechenden Normalbereich (bzw. > 0,3 µg/l) sein.
Entbindungsmodus der Spenderinnen	Wie viele Kinder hatten die interessierten Spenderinnen bisher auf die Welt gebracht und in welchem Entbindungsmodus?	Sollte mindestens ein Kind entbunden haben. Nicht über zwei Sectios.
Menopause Spenderinnen	Wie war der Status der Menopause bei den interessierten Spenderinnen?	Eintritt der Wechseljahre vor höchstens zwei Jahren oder

2 Material und Methoden

		fünf Jahren bei Hormonersatztherapie.
ABO-Kompatibilität	Wie häufig waren Empfängerin und Spenderin kompatibel, wie häufig nicht?	Blutgruppen müssen kompatibel sein.
HLA-Match	Lagen donorspezifische HLA-Klasse-1 und HLA-Klasse-2 Antikörper vor und wie häufig? Wie häufig wurde ein erhöhtes Risiko festgestellt?	Gewebe der Empfängerin und Spenderin müssen zueinander passen: Fehlen donorspezifischer Antikörper, negatives Crossmatch
BMI Empfängerinnen	Wie war der BMI der interessierten Empfängerinnen im Durchschnitt bei Erstvorstellung? Wie weit reichte die Spanne und wie sah die Verteilung aus?	BMI < 27 kg/m ²
BMI Spenderinnen	Wie war der BMI der interessierten Spenderinnen im Durchschnitt bei Erstvorstellung? Wie weit reichte die Spanne und wie sah die Verteilung aus?	BMI < 27 kg/m ²
Nikotinkonsum Empfängerinnen	Wie viele mögliche Empfängerinnen rauchten zum Untersuchungszeitpunkt? Wie viele hatten in der Vergangenheit geraucht?	Mindestens sechs Monate Nichtraucherin.
Nikotinkonsum Spenderinnen	Wie viele mögliche Spenderinnen rauchten zum Untersuchungszeitpunkt? Wie viele hatten in der Vergangenheit geraucht?	Mindestens sechs Monate Nichtraucherin.
Vorerkrankungen Empfängerinnen	Welche Vorerkrankungen lagen bei den interessierten Empfängerinnen vor? Wie sah die Verteilung dieser Vorerkrankungen aus?	Keine Krebserkrankung die letzten fünf Jahre, keine chronischen Infektionen, keine anderen schweren Erkrankungen.
Vorerkrankungen Spenderinnen	Welche Vorerkrankungen lagen bei den interessierten Spenderinnen vor? Wie sah die Verteilung dieser Vorerkrankungen aus?	Keine Krebserkrankung die letzten fünf Jahre, keine chronischen Infektionen, keine anderen schweren Erkrankungen.

2 Material und Methoden

Voroperationen Empfängerinnen	Welche Voroperationen lagen bei den interessierten Empfängerinnen vor? Wie sah die Verteilung dieser Voroperationen aus?	Keine ausgedehnten abdominalen Voroperationen.
Voroperationen Spenderinnen	Welche Voroperationen lagen bei den interessierten Spenderinnen vor? Wie sah die Verteilung dieser Voroperationen aus?	Keine ausgedehnten abdominalen Voroperationen.
Beziehung zw. Empfängerin und Spenderin	Welche Beziehung bestand zwischen Empfängerin und dazugehöriger Spenderin? Welche Konstellationen lagen vor?	Langjährige Bindung (in der Regel Verwandte, in Ausnahmefällen sehr enge Freundin).
Partnerschaft der Empfängerin	Lag eine feste stabile Partnerschaft bei den interessierten Empfängerinnen vor?	Feste Partnerschaft mindestens ein Jahr mit aktuellem Kinderwunsch.
Operation erst in einigen Jahren	Wie viele Patientinnen könnten sich eine UTx erst in der Zukunft vorstellen?	Wunsch sollte aktuell bestehen.
Wohnort, Sprachkenntnisse, Versicherungsstatus Empfängerinnen	Woher kamen die interessierten Empfängerinnen, die sich in Tübingen vorstellten? Wie viele kamen aus dem Umkreis (Baden-Württemberg), wie viele aus Deutschland, wie viele aus dem Ausland?	Kein fernes Ausland, Nachsorgetermine müssen eingehalten werden, deutsche Sprache muss beherrscht werden, Kostenübernahme durch Versicherung ist Voraussetzung.
Wohnort, Sprachkenntnisse, Versicherungsstatus Spenderinnen	Woher kamen die Interessierten Spenderinnen, die sich in Tübingen vorstellten? Wie viele kamen aus dem Umkreis (Baden-Württemberg), wie viele aus Deutschland, wie viele aus dem Ausland?	Kein fernes Ausland, Nachsorgetermine müssen eingehalten werden, deutsche Sprache muss beherrscht werden, Kostenübernahme durch Versicherung (ggf. von E) ist Voraussetzung.
Psychische Evaluation Empfängerinnen	Bei wie vielen Empfängerinnen wurde bisher eine psychische Evaluation vorgenommen? Wie fiel diese aus?	Hohe Motivation, stabile psychische Situation, keine Kontraindikationen.

2 Material und Methoden

Psychische Evaluation Spenderinnen	Bei wie vielen Spenderinnen wurde bisher eine psychische Evaluation vorgenommen? Wie fiel diese aus?	Hohe Motivation, stabile psychische Situation, keine Kontraindikationen.
Absage ursprünglicher Interessentinnen	Wie viele Frauen entschieden sich im Verlauf gegen eine UTx und sagten von selbst ab?	Freiwillige Teilnahme.

In einer weiteren Exceltabelle wurden alle Untersuchungsparameter in verschiedenen Spalten aufgeführt und mit einem x angekreuzt, wenn die Angaben zu den Parametern nicht die oben genannten Voraussetzungen der Vorgaben erfüllten, oder von den Ärzten als problematisch gesehen worden waren. In diesen Fällen wurde weiter differenziert: Stellten die Angaben den für den individuellen Fall nach Datenlage und nochmaliger Rücksprache mit Frau Prof. Dr. Rall ermittelten Hauptablehnungsgrund dar, wurde das x durch ein H ersetzt. Mit Hilfe der Filtereinstellung in Excel wurden die genauen Fallzahlen ermittelt und anschließend grafisch dargestellt.

Abschließend wurde der Prozess von der Anamnese einer großen Anzahl an Interessentinnen über das Ein- und Ausschlussverfahren auf der Basis der ausgewerteten Parameterdaten bis zur erfolgreichen Auswahl der Paare zur UTx und Geburt gesunder Kinder zusammenfassend ausgewertet und ebenfalls als Grafik veranschaulicht.

2.4.2 Deskriptive statistische Auswertung

Es wurde eine deskriptive statistische Auswertung vorgenommen, für die sowohl nominale als auch metrische Daten vorlagen.

Bei den nominalen Daten wurden Anzahl und relative Häufigkeit bestimmt. Die Auswertung der metrischen Daten umfasste Mittelwertberechnungen, Spannweite und Standardabweichungen. Zur besseren Übersicht und Verständlichkeit wurden die Daten teilweise kategorisiert. Zur Veranschaulichung wurden die Daten und ihre Auswertungen in Form von Tabellen, Balkendiagrammen, Kreisdiagrammen und einem Fließdiagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen die retrospektive Auswertung sämtlicher, am ersten deutschen Zentrum für Uterustransplantationen an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen vorstellig gewordener Interessentinnen zur Uteruslebenspende von 04/2016 bis 12/2019 dar.

Auf der Grundlage des gesamten Datenpools wurden die erhobenen anamnestischen und klinischen Daten systematisch geordnet und analysiert.

Die genaue Auswertung wird im Folgenden dargestellt und erfolgt schrittweise für die einzelnen Parameter auf der Basis der von der Universitäts-Frauenklinik festgelegten Voraussetzungen zur Uterustransplantation.

Die Ergebnisse beinhalten außerdem die Zusammenstellung aller Gründe, weshalb eine interessierte Empfängerin, Spenderin oder ein Empfängerinnen-Spenderinnen-Paar letztendlich nicht für eine Uterustransplantation ausgewählt worden ist sowie den Hauptablehnungsgrund für jeden individuellen Fall. Dieser Grund fiel bei Empfängerin, Spenderin, beziehungsweise dem Paar am meisten ins Gewicht.

Schließlich werden die Fälle charakterisiert, bei denen an der Universitäts-Frauenklinik bereits eine Uterustransplantation durchgeführt worden ist.

3.1 Auswertung der Datenerhebung

Im untersuchten Zeitraum hatten sich insgesamt 333 interessierte Frauen telefonisch oder per Mail gemeldet, 182 von ihnen stellten sich nach der Erstinformation nicht mehr persönlich vor.

151 potenzielle Empfängerinnen mit 125 interessierten Spenderinnen waren im Universitätsklinikum Tübingen vorstellig geworden, ihre Daten werden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1.1 Zugehörige Spenderin

Um für eine Uterustransplantation in Frage zu kommen, musste sich eine interessierte Empfängerin gemeinsam mit einer freiwilligen Spenderin vorstellen. Von den insgesamt 151 vorstellig gewordenen Patientinnen gaben 107 eine mögliche Spenderin an (70,9%), neun gaben zwei mögliche Spenderinnen an (6,0%). Insgesamt wurden also 151 Empfängerinnen und 125 mögliche Spenderinnen aufgeführt, was zu 125 möglichen Paarungen führte.

35 Empfängerinnen (23,2%) kamen ohne eine mögliche Spenderin. 29 von ihnen kamen deswegen zu diesem Zeitpunkt nicht für eine Transplantation in Frage, bei den restlichen sechs lag ein anderer Hauptablehnungsgrund vor, weshalb sie auch in Zukunft nicht für eine Transplantation zugelassen werden können.

3.1.2 Indikationsstellung

Bisher gilt als Voraussetzung für die Auswahl der Empfängerinnen die Indikationsstellung eines fehlenden Uterus bei funktionellen Eierstöcken, wie zum Beispiel beim Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS). In der Universitäts-Frauenklinik wurden bisher ausschließlich Frauen mit MRKHS ausgewählt.

Innerhalb des Datenpools wurde in 150 Fällen die Indikation der jeweiligen Empfängerin notiert, in einem Fall lag keine Angabe vor.

Bei einer Mehrheit von 113 Patientinnen (75,3%) ist eine kongenitale AUF1 der Grund, weshalb sie eine UTx anstrebten, dazu gehören MRKHS, das VACTERL-Syndrom sowie Uterusaplasie und -hypoplasie. 37 Patientinnen haben sich mit einer anderen Indikation vorgestellt (24,7%). Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Indikationsstellungen:

3 Ergebnisse

Tabelle 5: Indikationsstellungen der Empfängerinnen

HE = Hysterektomie; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom.

Indikation	Anzahl	Prozent
MRKHS	110	73,3%
HE: postpartale Atonie	15	10,0%
Gynäkologische Krebserkrankung	13	8,7%
HE: Blutungsstörungen	2	1,3%
HE: Plazenta praevia/ percreta/ increta	2	1,3%
HE: auf Wunsch	2	1,3%
HE: Uterusruptur	1	0,7%
HE: Endometriose	1	0,7%
VACTERL-Syndrom	1	0,7%
Uterusaplasie ohne Vaginalaplasie	1	0,7%
Uterushypoplasie	1	0,7%
Adenomyose, Uterus noch vorhanden	1	0,7%

Bei vier Empfängerinnen wurde die Indikation als Hauptablehnungsgrund aufgeführt. Hierbei lag zwei Mal eine Hysterektomie auf Wunsch vor, einmal Adenomyose eines noch vorhandenen Uterus, und einmal war wegen eines Adenokarzinoms eine Wertheim-Operation mit Ovariectomie beidseits durchgeführt worden.

Eine weitere Voraussetzung ist, dass die möglichen Empfängerinnen noch keine eigenen Kinder haben. 15 von ihnen sind jedoch bereits Mutter. Bei vier Empfängerinnen war dies der Hauptablehnungsgrund.

3.1.3 Alter

Die gewünschten Voraussetzungen legen für die Empfängerinnen fest, dass sie zum Zeitpunkt der Transplantation unter 38 Jahre alt sein sollten. Die Spenderinnen sollten älter als 36 Jahre und unter 60 Jahre alt sein.

3 Ergebnisse

Alter Empfängerinnen:

Bei allen 151 möglichen Empfängerinnen liegt das Alter vor.

Der Mittelwert des Alters bei der Erstvorstellung liegt bei 29,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 5,6 Jahren. Die jüngste potenzielle Empfängerin stellte sich mit 15 Jahren vor, die älteste mit 44. Abbildung 3 zeigt hierbei die genaue Altersverteilung:

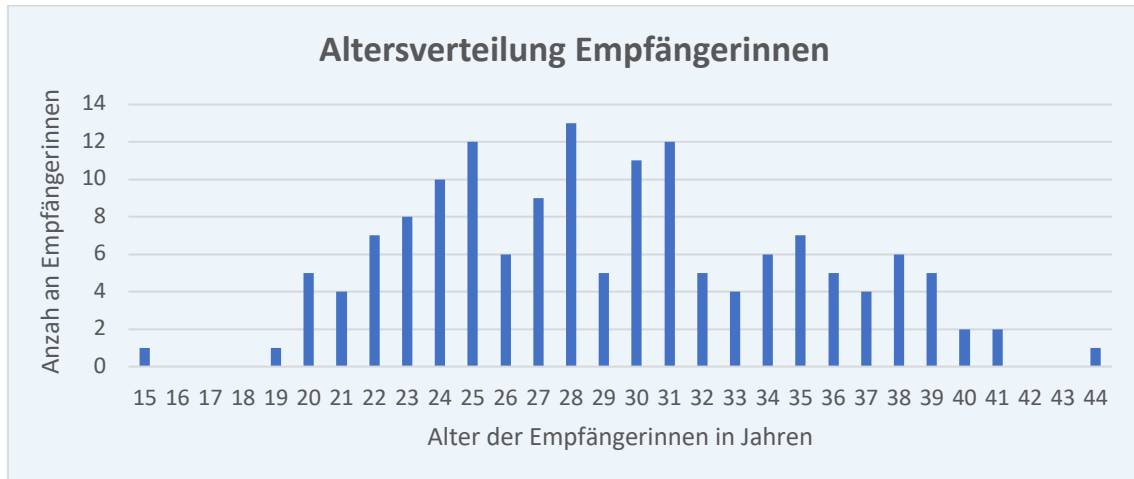


Abbildung 3: Altersverteilung der Empfängerinnen

n = 151; Mittelwert = 29,6 Jahre; Standardabweichung = 5,6 Jahre.

16 der 151 vorstellig gewordenen Empfängerinnen (10,6%) waren mindestens 38 Jahre alt, sodass sie laut Voraussetzung schon zu alt für eine mögliche Transplantation waren. Bei zwei 37-Jährigen (1,3%) wurde darauf hingewiesen, dass sie zum Zeitpunkt einer Transplantation auch schon mindestens 38 Jahre, und damit zu alt, wären.

Obwohl es bisher keine Regelungen für ein Mindestalter gibt, wurden zwei weitere Patientinnen (1,3%) im Alter von 15 und 19 Jahren als zu jung erachtet. Somit wurde bei insgesamt 20 Empfängerinnen (13,2%) das Alter als Ablehnungsgrund notiert, bei den beiden jungen Empfängerinnen zumindest vorläufig. Bei neun von ihnen war ein zu hohes Alter ihr Hauptablehnungsgrund. Sie waren zum Zeitpunkt der ersten Sprechstunde zwischen 37 und 44 Jahre alt.

3 Ergebnisse

Alter Spenderinnen:

Von den insgesamt 125 möglichen Spenderinnen liegt bei 103 eine Altersangabe vor.

Der Mittelwert des Alters der Spenderinnen bei der ersten Sprechstunde liegt bei 50,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,5 Jahren. Die jüngste mögliche Spenderin stellte sich mit 31 Jahren vor, die älteste mit 68. Abbildung 4 zeigt hierbei die genaue Altersverteilung:

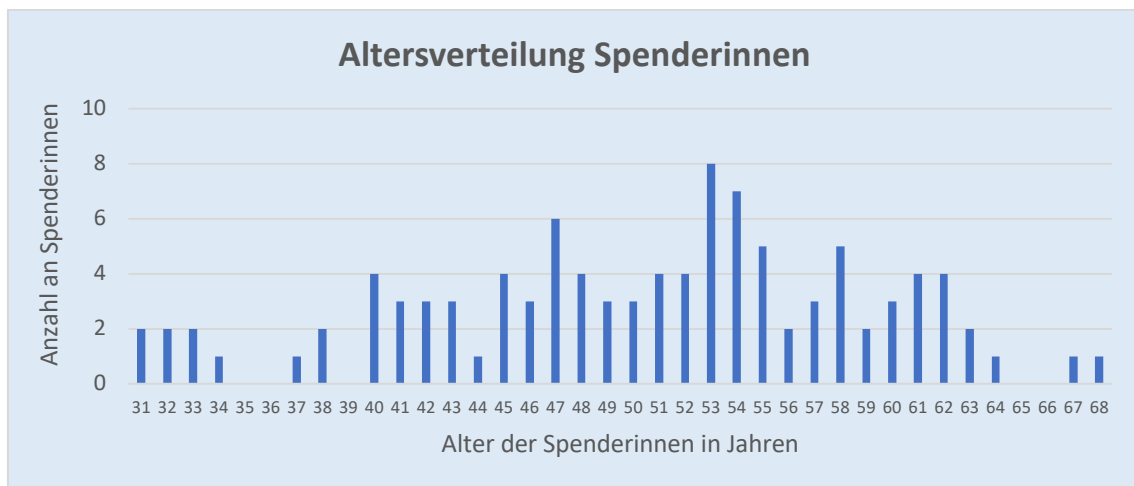


Abbildung 4: Altersverteilung der Spenderinnen

n = 103; Mittelwert = 50,6 Jahre; Standardabweichung = 8,5 Jahre.

Sieben Spenderinnen (6,8%) waren bei der ersten Sprechstunde unter 36 Jahre alt und somit laut Voraussetzung zu jung. Da diese Frauen aber bereits sicher eine abgeschlossene Familienplanung hatten, wurden sie nicht aufgrund ihres Alters für eine möglich Spende ausgeschlossen.

16 Frauen (15,5%) waren zum Zeitpunkt der ersten Sprechstunde mindestens 60 Jahre alt und somit im Prinzip zu alt für eine Spende. Bei zwei von ihnen war das Alter, mit 61 beziehungsweise 68 Jahren, der Hauptablehnungsgrund.

3 Ergebnisse

3.1.4 Gynäkologische Voraussetzungen

3.1.4.1 Empfängerinnen

Neovaginaanlage

Bei den Empfängerinnen wird vor einer UTx überprüft, ob eine Neovaginaanlage durchgeführt worden ist. Falls ja, spielen die Art der Neovaginaanlage und ggf. die Operationstechnik dabei eine Rolle. In 114 Fällen wurde eine Angabe zu den Neovaginaanlagen gemacht. Tabelle 6 zeigt deren Verteilung:

Tabelle 6: Neovaginaanlagen der Empfängerinnen

Art der Neovaginaanlage	Anzahl	Prozent
keine	20	17,5%
Selbstdehnung	27	23,7%
Operation:	67:	58,8%:
- Vecchietti	- 40	- 35,1%
- Ohne genauere Angabe	- 16	- 14,0%
- McIndoe	- 5	- 4,4%
- Darmscheide	- 3	- 2,6%
- Wharton-Sheares-George	- 2	- 1,8%
- Davydov	- 1	- 0,9%

Drei Mal (2,6%) wurde die Art der Neovaginaanlage als Ablehnungsgrund aufgeführt, in allen Fällen lag eine Darmscheide vor. Zwei Mal war dies der Hauptablehnungsgrund.

Anti-Müller-Hormon

Die Fertilitätsdiagnostik der Empfängerinnen umfasst auch die Bestimmung des AMH-Wertes. Bei 41 Empfängerinnen wurde dieser gemessen.

Die Spanne reicht von $<0,03 \mu\text{g/l}$ bis $11,83 \mu\text{g/l}$. Der Mittelwert liegt bei $2,93 \mu\text{g/l}$ und die Standardabweichung bei $2,38 \mu\text{g/l}$. Ein zu niedriger AMH-Wert wurde einmal ermittelt, aber nicht als Hauptablehnungsgrund markiert. Bei der betroffenen Empfängerin lag der Wert unter $0,03 \mu\text{g/l}$ und weist somit auf ein prämaures Ovarialversagen hin.

3 Ergebnisse

3.1.4.2 Spenderinnen:

Entbindungsmodus

Die sicher abgeschlossene Familienplanung spielt bei der Auswahl der Spenderin eine wichtige Rolle. Sie sollte mindestens ein Kind entbunden haben, wobei auch der Entbindungsmodus abzuklären ist.

83 Spenderinnen machten Angaben zur Anzahl ihrer Schwangerschaften (G), Geburten (P) und dem jeweiligen Entbindungsmodus, Spontangeburt (SPP) oder Sectio. Tabelle 7 zeigt die Verteilung:

Tabelle 7: Entbindungsmodi der Spenderinnen
G = Gravida; P = Parität; SPP = Spontangeburt.

G/P	SPP/Sectio	Anzahl	Prozent
1G 1P	1x SPP	5	6,0%
1G 1P	1x Sectio	2	2,4%
2G 1P	1x SPP	1	1,2%
2G 1P	1x Sectio	1	1,2%
2G 2P	2x SPP	22	26,5%
2G 2P	2x Sectio	3	3,6%
2G 2P	1x SPP, 1x Sectio	4	4,8%
2G 3P	2x SPP	1	1,2%
3G 2P	2x SPP	2	2,4%
3G 3P	3x SPP	13	15,7%
3G 3P	3x Sectio	1	1,2%
3G 3P	2x SPP, 1x Sectio	2	2,4%
3G 3P	1x SPP, 2x Sectio	2	2,4%
4G 2P	2x SPP	3	3,6%
4G 2P	1x SPP, 1x Sectio	1	1,2%
4G 3P	3x SPP	4	4,8%
4G 3P	2x SPP, 1x Sectio	1	1,2%
4G 4P	4x SPP	3	3,6%
4G 4P	4x Sectio	1	1,2%
4G 4P	3x SPP, 1x Sectio	1	1,2%
4G 5P	4xSPP	1	1,2%
5G 3P	3x SPP	2	2,4%

3 Ergebnisse

5G 4P	4x SPP	1	1,2%
5G 4P	1x SPP, 3x Sectio	1	1,2%
5G 5P	5x SPP	1	1,2%
6G 4P	4x SPP	1	1,2%
6G 6P	6x SPP	1	1,2%
7G 4P	4x SPP	2	2,4%

Bei drei Spenderinnen (3,6%) war die Anzahl der früher durchgeführten Sectios zu hoch, sie hatten drei bzw. vier Sectios. Bei einer von ihnen war die Anzahl von drei Sectios der Hauptablehnungsgrund.

Menopause

Falls die Spenderin bereits die Menopause erreicht hat, besagt der Richtwert, dass der Beginn der Wechseljahre maximal zwei Jahre zurückliegen sollte und maximal fünf Jahre bei durchgeführter Hormonersatztherapie (HRT).

83 Spenderinnen machten Angaben bezüglich ihrer Menopause, welche in der folgenden Tabelle 8 aufgeführt werden.

Tabelle 8: Menopausenstatus der Spenderinnen

Menopausenstatus	Anzahl	Prozent
Prämenopausal	43	51,8%
Perimenopausal	4	4,8%
Postmenopausal	36	43,4%
- ≤ 2 Jahre	- 10	- 12,0%
- ≤ 5 Jahre	- 7	- 8,4%
- > 5 Jahre	- 6	- 7,2%
- ≥ 10 Jahre	- 8	- 9,6%
- ≥ 15 Jahre	- 3	- 3,6%
- ohne Zeitangabe	- 2	- 2,4%

3 Ergebnisse

Drei der Spenderinnen (3,6%) gaben an, sich einer Hormonersatztherapie zu unterziehen. Eine 63 Jahre alte Spenderin, deren Menopause vor über 20 Jahren auftrat, nimmt Femoston ein. Eine andere 64 Jahre alte Spenderin, deren Menopause vor über zehn Jahren eintrat, nimmt LaFemme. Trotz der Hormonersatztherapie liegt die Menopause dieser beiden möglichen Spenderinnen jeweils zu lange zurück.

Eine 54-jährige Frau, deren Menopause weniger als fünf Jahre her ist, wird mit Gynokadin und Progestan behandelt, wodurch sie laut Voraussetzung als Spenderin in Frage kommt.

Insgesamt wurde bei 23 Spenderinnen (27,7%) eine zu weit zurückliegende Menopause als Ablehnungsgrund notiert. Bei neun von ihnen war dies der Hauptablehnungsgrund. Ihre Menopause lag zwischen acht und fünfzehn Jahre zurück.

3.1.5 AB0-Kompatibilität

Neben Ausschluss sonstiger Kontraindikationen ist eine der wichtigsten Voraussetzungen die AB0-Blutgruppenkompatibilität zwischen Empfängerin und Spenderin, wobei der Rhesusfaktor hierbei keine relevante Rolle spielt.

Die AB0-Kompatibilität wurde insgesamt bei 88 Paarungen getestet. Bei 70 Paaren waren die Blutgruppen kompatibel (87,5%), bei 18 Paarungen (20,5%) lag eine Inkompatibilität vor. Eine AB0-Inkompatibilität führte bei allen Paaren als Hauptablehnungsgrund zum Ausschluss.

3.1.6 HLA-Match

Bei vorhandener AB0-Kompatibilität wird im Rahmen der klinischen Untersuchungen die HLA-Typisierung durch HLA-Crossmatches zur Bestimmung der Histokompatibilität von Uterusspenderorgan und Empfängerin durchgeführt.

Bei 69 Paarungen wurden Ergebnisse der HLA-Matches notiert. 56 Mal (81,2%) wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt. Zehn Mal (14,5%) traten donorspezifische Antikörper auf, wobei zwei dieser Fälle nach erneuter Kontrolle

3 Ergebnisse

transfusionsmedizinisch freigegeben wurden. Drei Mal (4,3%) wurde eine unspezifische Reaktion vermerkt. Außerdem wurde 18 Mal die Anzahl der Mismatches notiert, wie Tabelle 9 zeigt:

Tabelle 9: Anzahl an HLA-Mismatches zwischen Empfängerin und Spenderin
HLA = Humanes Leukozytenantigen

HLA 1	HLA 2	Partner getestet	Anzahl
0/6	0/4	-	1
0/6	1/4	-	1
1/6	0/4	-	1
2/6	1/4	-	1
2/6	2/4	2 repeated mismatches in HLA 1 und HLA 2	1
3/6	1/4	-	3
3/6	1/4	1 repeated mismatch	1
3/6	2/4	kein repeated mismatch	1
3/6	2/4	-	1
4/6	2/4	-	1
4/6	3/4	2 repeated mismatches	1
4/6	4/4	5 repeated mismatches	1
5/6	0/4	2 repeated mismatches	1
5/6	3/4	-	1
6/6	4/4	1 repeated mismatch in HLA 1	1
6/6	4/4	kein repeated mismatch	1

Bei 13 der 69 Paarungen (18,8%) führten die Ergebnisse der HLA-Matches zur Ablehnung, wovon sie bei acht den Hauptablehnungsgrund darstellten.

3.1.7 Lifestyle-Faktoren

Body-Mass-Index

Der BMI sollte sowohl für die Empfängerin als auch für die Spenderin $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ sein. Wenn der BMI über den gewünschten $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ liegt, führt dies nicht immer zum Ausschluss, da der Patientin unter Umständen die Chance zum Abnehmen gewährt werden kann.

3 Ergebnisse

BMI Empfängerinnen:

Bei den insgesamt 151 möglichen Empfängerinnen wurden bei 120 Empfängerinnen (79,5%) Daten zum BMI vermerkt.

Zwei Mal wurde notiert, dass die Empfängerin adipös sei, zwei Mal normalgewichtig, einmal normalgewichtig-schlank, zwei Mal sehr schlank, einmal untergewichtig.

112 Mal wurde der BMI ausgerechnet (74,2%). Der Mittelwert liegt bei 23,96 kg/m², die Standardabweichung bei 4,52 kg/m². Die Spanne reicht von 17,7 kg/m² bis zu 42,4 kg/m². Abbildung 5 zeigt die Verteilung der BMI-Werte bei den Empfängerinnen.

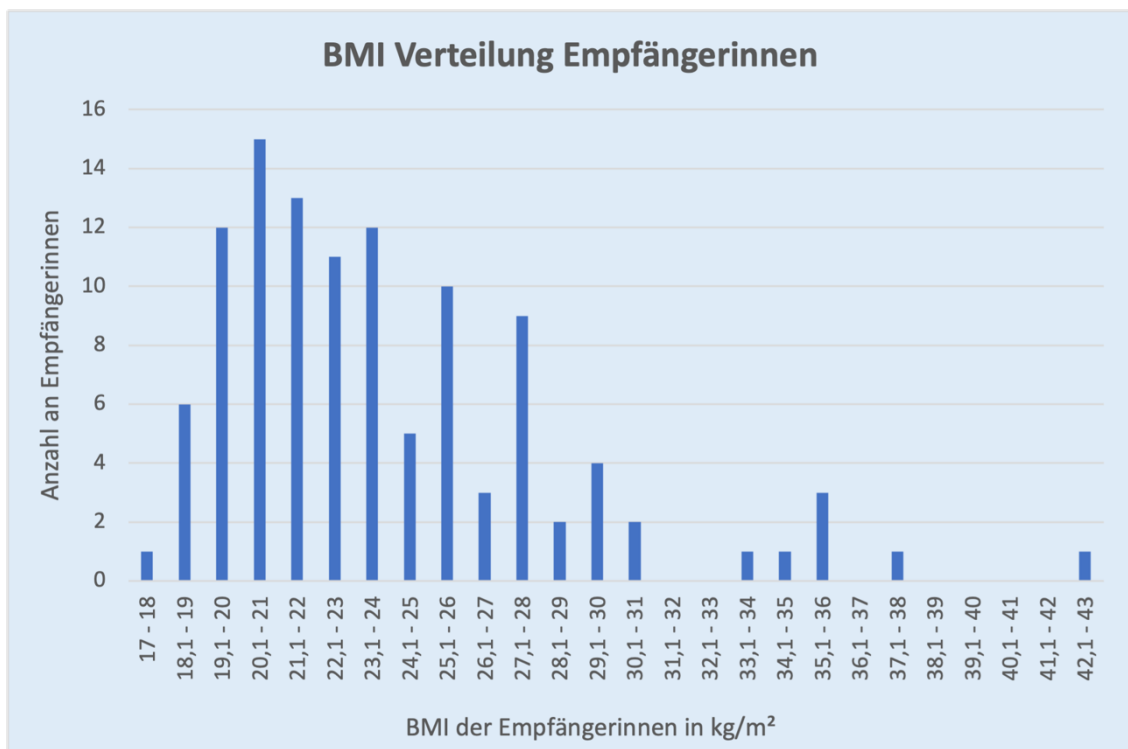


Abbildung 5: BMI Werte der Empfängerinnen und ihre Verteilung

BMI = Body-Mass-Index.

n = 112; Mittelwert = 23,96 kg/m²; Standardabweichung = 4,52 kg/m².

15 Empfängerinnen wogen zum Zeitpunkt der ersten Sprechstunde mehr als die gewünschten 28 kg/m². Bei ihnen wurde der BMI als Ablehnungsgrund notiert. Bei drei von ihnen, mit Werten von 35,5 kg/m², 38,0 kg/m² und 42,2 kg/m², war der zu hohe BMI der Hauptablehnungsgrund.

3 Ergebnisse

BMI Spenderinnen:

Bei den insgesamt 125 möglichen Spenderinnen wurden bei 79 Empfängerinnen (63,2%) Daten zum BMI vermerkt.

Einmal wurde vermerkt, dass bei der Spenderin Adipositas permagna vorläge. Eine Spenderin sei leicht übergewichtig, zwei normalgewichtig, eine unauffällig. 74 Mal wurde der BMI ausgerechnet (59,2%). Der Mittelwert liegt bei 26,88 kg/m², die Standardabweichung bei 5,99 kg/m². Die Spanne reicht von 16,8 kg/m² bis zu 50,8 kg/m². Abbildung 6 zeigt die Verteilung der BMI-Werte bei den Spenderinnen.

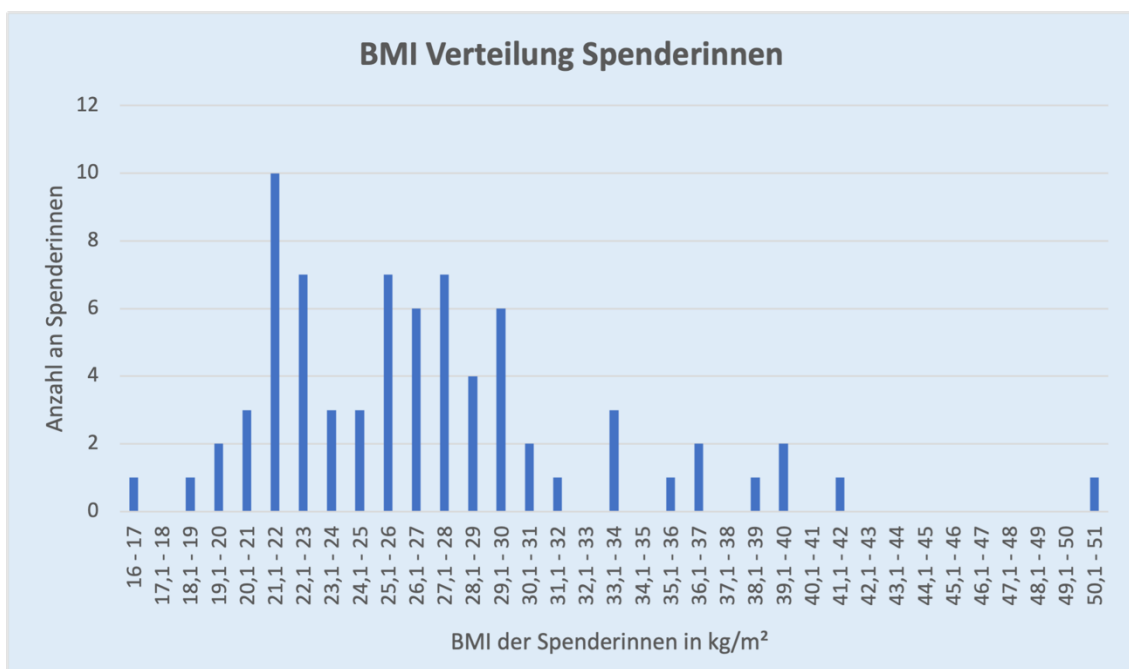


Abbildung 6: BMI Werte der Spenderinnen und ihre Verteilung

BMI = Body-Mass-Index.

n = 74; Mittelwert = 26,88 kg/m²; Standardabweichung = 5,99 kg/m².

24 Spenderinnen wogen zum Zeitpunkt der ersten Sprechstunde mehr als die gewünschten 28 kg/m². Bei ihnen sowie der Spenderin mit Adipositas permagna und einer Spenderin mit einem BMI von 16,8 kg/m² wurde der BMI als auffällig notiert. Davon war vier Mal ein zu hoher BMI der Hauptablehnungsgrund. Die Spenderinnen hatten einen BMI von 39,4 kg/m², 39,5 kg/m² und 36,9 kg/m². Bei der vierten Spenderin mit Adipositas permagna wurde kein Zahlenwert angegeben.

3 Ergebnisse

Nikotinkonsum

Es gilt für alle Interessentinnen die Voraussetzung, dass sie mindestens sechs Monate vor einer geplanten Uterustransplantation nikotinabstinent leben müssen. Auch sollten sie früher keine langjährigen Raucherinnen gewesen sein.

Empfängerinnen:

Bei 138 Empfängerinnen wurde eine Angabe zum Nikotinabusus notiert:

87 (63,0%) von ihnen gaben an, schon immer Nichtraucherin zu sein. 13 (9,4%) hatten in der Vergangenheit geraucht, elf von ihnen waren seit mehr als sechs Monaten abstinent, zwei seit weniger als sechs Monaten. 38 Empfängerinnen (27,5%) gaben an, Raucherin zu sein. Dabei variierte der genannte Konsum von 1-2 Zigaretten am Tag bis zu circa einem Päckchen pro Tag: Neun der Raucherinnen konsumierten bis zu fünf Zigaretten pro Tag, 13 bis zu zehn, neun bis zu 20 Zigaretten, und drei Frauen gaben an, ein Päckchen am Tag zu rauchen. Bei jeweils einer Frau wurde notiert, dass sie gelegentlich oder selten rauchte, beziehungsweise leicht rückfällig geworden war, und einmal gab es nur die Angabe Raucherin ohne tägliche Zigarettenanzahl.

Der Nikotinabusus führte bei keiner Empfängerin zu einem sofortigen Ausschluss, aber allen Raucherinnen wurde die sechsmonatige Nikotinabstinenz als Voraussetzung für die UTx mitgeteilt.

Spenderinnen:

Zum Nikotinkonsum machten 90 Spenderinnen eine Angabe.

52 (57,8%) von ihnen gaben an, schon immer Nichtraucherin zu sein. Fünf (5,6%) hatten in der Vergangenheit geraucht, vier von ihnen waren seit mehr als sechs Monaten abstinent, eine seit weniger als sechs Monaten. 33 (36,7%) gaben an, Raucherin zu sein. Dabei variierte der genannte Konsum von 3-4 Zigaretten am Tag bis zu circa zwei Päckchen pro Tag: 15 der Spenderinnen rauchten bis zu zehn Zigaretten pro Tag, sechs bis zu 20 Stück, zwei gaben an, dass sie zwei Päckchen am Tag rauchten. Bei einer Frau wurde notiert, dass sie gelegentlich rauchte, eine war langjährige Raucherin, drei gaben nur an Raucherin zu sein.

3 Ergebnisse

Der Nikotinabusus führte bei keiner Spenderin zu einem sofortigen Ausschluss, aber allen Raucherinnen wurde die mindestens sechsmonatige Abstinenz als Voraussetzung für die Uterusspende mitgeteilt.

3.1.8 Vorerkrankungen

Eine weitere Voraussetzung für Empfängerinnen und Spenderinnen, um an einer Uterustransplantation in Tübingen teilzunehmen, ist stabile physische und psychische Gesundheit. Deswegen werden im Rahmen des Fragebogens für Interessentinnen auch ihre Vorerkrankungen abgefragt.

Empfängerinnen:

Von 151 möglichen Empfängerinnen gaben 75 mindestens eine Vorerkrankung an (49,7%), 76 Mal wurden keine Vorerkrankungen vermerkt (50,3%).

Insgesamt wurden 110 Vorerkrankungen ausgewertet. Abbildung 7 zeigt hierbei die Verteilung. Als häufigste Gruppe wurden gynäkologische Vorerkrankungen (außer MRKHS) angegeben, gefolgt von Fehlbildungen (außer MRKHS).

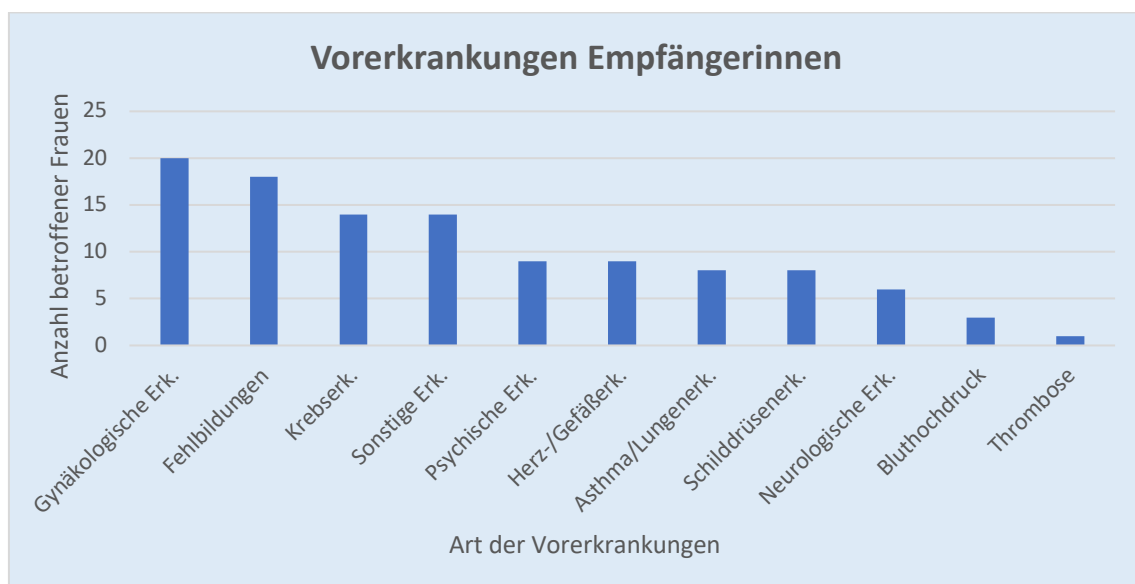


Abbildung 7: Arten an Vorerkrankungen der Empfängerinnen und die Anzahl an Betroffenen
Erk. = Erkrankung.
n = 110.

3 Ergebnisse

Die Fehlbildungen der Empfängerinnen setzen sich wie in Tabelle 10 gezeigt zusammen:

Tabelle 10: Fehlbildungen und Anzahl der betroffenen Empfängerinnen
HWS = Halswirbelsäule.

Art der Fehlbildung	Anzahl betroffener Frauen
Nierenagenesie	5
Beckenniere	3
Malrotierte Niere	2
Uterushypoplasie/ Uterusaplasie	2
Nierenagenesie und hypoplastische Ovarien	1
Hufeisenniere und Blockwirbel HWS	1
Doppelnieren rechts	1
Ureter duplex	1
VACTERL-Syndrom	1
Hypoplasie Os Sacrum	1

Insgesamt wurden bestehende Vorerkrankungen bei 23 Empfängerinnen als Ablehnungsgrund vermerkt. Bei sechs Empfängerinnen handelte es sich um den Hauptablehnungsgrund. Die folgende Tabelle 11 zeigt diese:

Tabelle 11: Ablehnung aufgrund der Vorerkrankungen der Empfängerinnen

Grund	Anzahl
Beckenniere	2
Adhäsionssitus, tiefinfiltrierende Endometriose	1
Adenokarzinom der Zervix < 5 Jahren	1
Prämaures Ovarialversagen	1
Psychiatrische Vorerkrankungen	1

Spenderinnen:

Von den 125 möglichen Spenderinnen gaben 60 mindestens eine Vorerkrankung an (48,0%), 65 Mal wurden keine Vorerkrankungen vermerkt (52,0%).

Insgesamt wurden 101 Vorerkrankungen ausgewertet. Abbildung 8 zeigt hierbei

3 Ergebnisse

ihre Verteilung. Als häufigste Gruppe wurden sonstige Erkrankungen angegeben, gefolgt von Bluthochdruck und psychischen Erkrankungen.

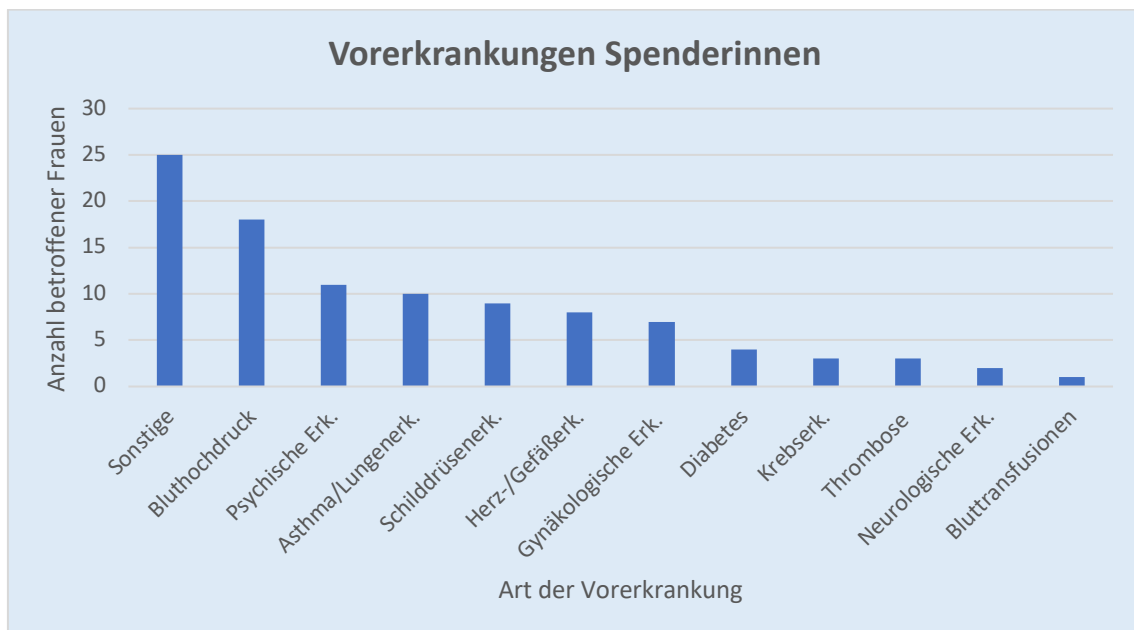


Abbildung 8: Arten an Vorerkrankungen der Spenderinnen und die Anzahl an Betroffenen
 Erk. = Erkrankung.
 n = 101.

Insgesamt wurden bestehende Vorerkrankungen bei 13 Spenderinnen als Ablehnungsgrund vermerkt. Bei sieben Spenderinnen handelte es sich um den Hauptablehnungsgrund. Die folgende Tabelle 12 zeigt diese:

Tabelle 12: Ablehnung aufgrund der Vorerkrankungen der Spenderinnen
 CIN1 = Zervikale Intraepitheliale Neoplasie 1; HPV = Humanes Papillomavirus.

Grund	Anzahl betroffener Frauen
Rezidivierende CIN1, HPV-Test positiv trotz Konisation	1
Hirnblutung mit Shunteinlage, unbekannte Genese	1
Allergischer Schock auf Narkotika mit Reanimation	1
Jod-Kontrastmittel-Allergie	1
Mammakarzinom < 5 Jahre	1
Uterus myomatosus, metabolisches Syndrom	1
Apoplex, Adipositas per magna, metabolisches Syndrom	1

3 Ergebnisse

3.1.9 Voroperationen

Zu den abzuklärenden Punkten gehört die Auskunft über früher durchgeführte Operationen und deren mögliche Relevanz für die UTx.

Empfängerinnen:

Bei 120 Empfängerinnen wurden 171 Voroperationen notiert. Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Voroperationen.

Tabelle 13: Voroperationen der Empfängerinnen

Art der Operation	Anzahl
Gynäkologische Operation:	132
- Operative Neovaginaanlage	- 67
- Hysterektomie	- 27
- Wertheim-Operation bei Zervixkarzinom	- 8
- Andere gynäkologische Operation	- 30
Nicht-gynäkologische Operation	39

Acht Mal waren Voroperationen der Empfängerin ein Ablehnungsgrund, zum direkten Ausschluss führte jedoch keine.

Spenderinnen:

Bei 67 Spenderinnen sind 89 Voroperationen bekannt, davon 31 gynäkologische Voroperation (35%) und 58 nicht-gynäkologische Voroperationen (65%).

Bei insgesamt drei Spenderinnen wurde eine Voroperation als Ablehnungsgrund notiert (4,5%). Zwei Mal war die Voroperation der Hauptablehnungsgrund: einmal war eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion bei serösem Zystadenom vorgenommen worden, das andere Mal eine Endometriumablation.

3.1.10 Beziehung zwischen Empfängerinnen und Spenderinnen

Als Voraussetzung wird eine, meist verwandtschaftliche, langjährige stabile Bindung zwischen Empfängerin und Spenderin angestrebt. Von den 125 Paarungen des Datenpools sind 113 miteinander verwandt.

3 Ergebnisse

85 Empfängerinnen stellten sich mit ihrer Mutter als möglicher Spenderin vor (68,0%), elf mit ihrer Schwester (8,8%), sieben mit ihrer Schwiegermutter (5,6%) und zehn mit einer weitläufigeren Verwandten (8,0%). Elf Empfängerinnen kamen mit guten Freundinnen (8,8%). Einmal wurde ohne weitere Angaben vermerkt, dass es eine potenzielle Spenderin gibt.

Die Beziehung zwischen Empfängerin und Spenderin war bei keiner Paarung der Hauptablehnungsgrund, einmal wurde jedoch vermerkt, dass eine angegebene enge Beziehung zwischen Empfängerin und Spenderin sehr fraglich wäre.

3.1.11 Lebensumstände

Partnerschaft

Die Empfängerinnen sollten seit mind. einem Jahr in einer festen Partnerschaft mit aktuellem Kinderwunsch in einem stabilen sozialen Umfeld leben.

Zu einer Partnerschaft liegen 133 Angaben vor. 113 Mal (85,0%) besteht eine stabile, mindestens einjährige Partnerschaft. In vier (3,0%) Fällen besteht die Partnerschaft weniger als ein Jahr lang, fünf mögliche Empfängerinnen (3,8%) haben keinen Partner. Bei zehn Frauen (7,5%) wurde eine feste Partnerschaft ohne genau Zeitdauer notiert. In einem Fall (0,8%) war die feste Partnerschaft fraglich.

Bei den fünf Empfängerinnen ohne Partnerschaft wurde dies als Ablehnungsgrund markiert, in zwei Fällen war dies zu diesem Zeitpunkt der Hauptablehnungsgrund.

Operation erst in einigen Jahren

Fünf Frauen waren in der Frauenklinik vorstellig, die sich erst in einigen Jahren eine Uterustransplantation wünschen.

Wohnort

Die Wohnort-Daten wurden unter anderem aufgenommen, um eine sehr weite Anreise, eventuell auch aus dem Ausland, zu erfassen.

3 Ergebnisse

Empfängerinnen:

143 Empfängerinnen machten eine Angabe zu ihrem Wohnort. 47 leben in Baden-Württemberg (32,9%), 90 in einem anderen Bundesland (62,9%), sechs im Ausland (4,2%). Zwei Mal wurde ein weit entfernter Wohnort im Ausland als Ablehnungsgrund notiert, jedoch war dies nie der Hauptablehnungsgrund.

Spenderinnen:

86 Spenderinnen machten eine Angabe zu ihrem Wohnort. 27 leben in Baden-Württemberg (31,4%), 43 in einem anderen Bundesland (50,0%), 16 im Ausland (18,6%). Acht Mal wurde der Wohnort als Ablehnungsgrund vermerkt. Bei einer möglichen Spenderin aus Vietnam war dies der Hauptablehnungsgrund.

3.1.12 Psychische Evaluation

Sowohl die Empfängerinnen als auch die Spenderinnen müssen hoch motiviert sein. Psychische Belastbarkeit, Stabilität und Compliance sind Grundvoraussetzungen für die UTx. Eine psychische Evaluation der Empfängerinnen wurde sieben Mal durchgeführt. Sie führte in keinem Fall zur Ablehnung. Ebenso wurde bei acht Spenderinnen eine psychische Evaluation durchgeführt, wobei sich eine Spenderin als nicht geeignet zeigte.

3.1.13 Absage durch ursprüngliche Interessentin

Vier Empfängerinnen und vier Spenderinnen entschieden sich im Verlauf der Untersuchungen in der Universitäts-Frauenklinik gegen eine UTx.

3.2 Ausschlussverfahren unter Berücksichtigung der Ablehnungsgründe

Die Auswertung der Ergebnisse aus dem Datenpool zeigt eine große Bandbreite an möglichen Ablehnungsgründen, weshalb eine interessierte Empfängerin oder Spenderin, beziehungsweise ein Empfängerinnen-Spenderinnen-Paar als solches letztendlich nicht für eine Uterustransplantation ausgewählt worden ist.

3.2.1 Verteilung der Ablehnungsgründe

Abbildung 9 zeigt, wie häufig die Voraussetzungen der verschiedenen Kategorien und Untersuchungsparameter nicht erfüllt werden konnten.

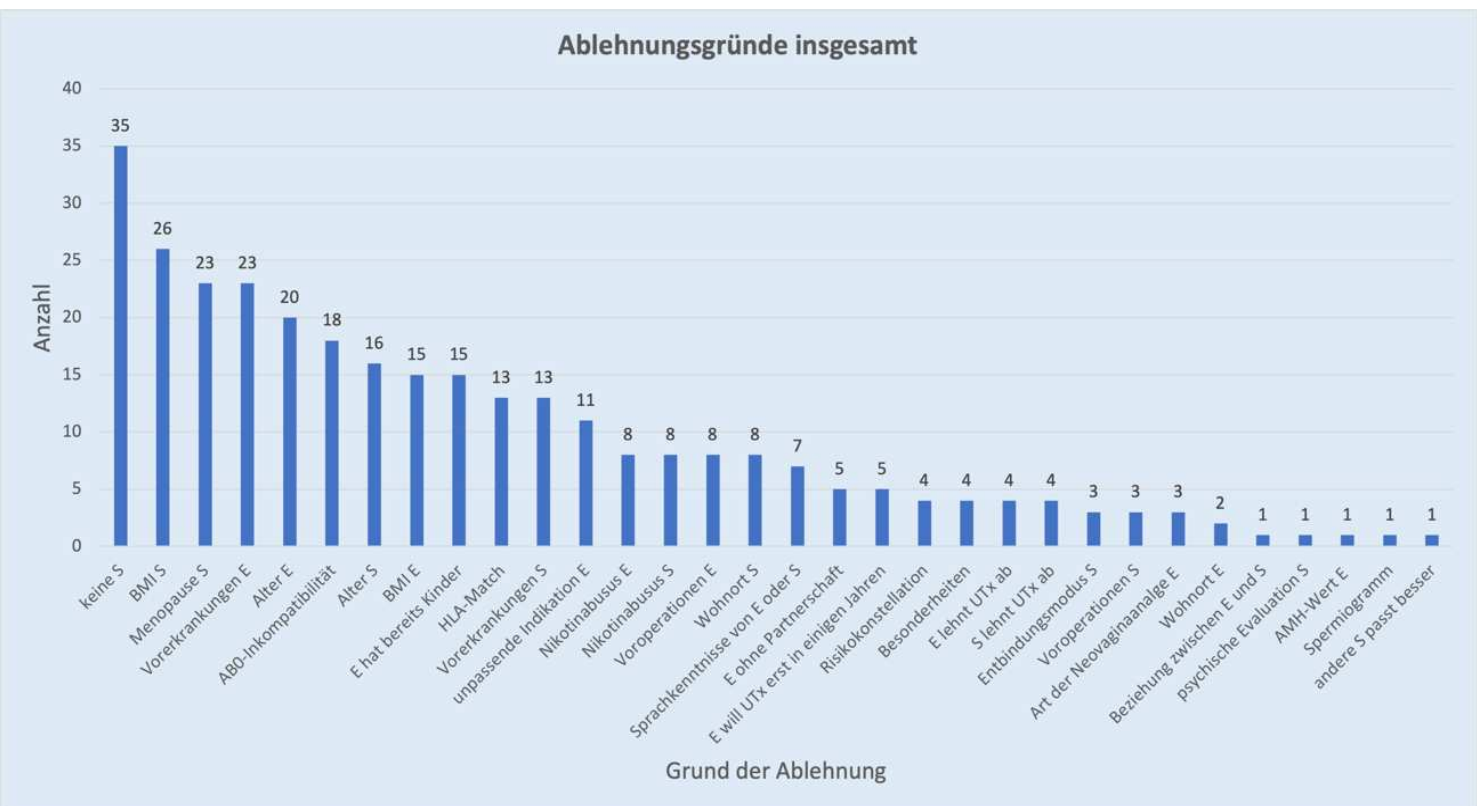


Abbildung 9: Ablehnungsgründe insgesamt. Die Abbildung zeigt wie häufig die Voraussetzungen der unterschiedlichen Kategorien nicht erfüllt werden konnten.

AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; E = Empfängerinnen; HLA = Humanes Leukozytenantigen; S = Spenderinnen; UTx = Uterustransplantation.

Abbildung 10 zeigt die Hauptablehnungsgründe, ihre Verteilung und Häufigkeit. Für jedes Paar wurde der Hauptablehnungsgrund, der am meisten ins Gewicht fällt und letztendlich zur Ablehnung führte, individuell bestimmt.

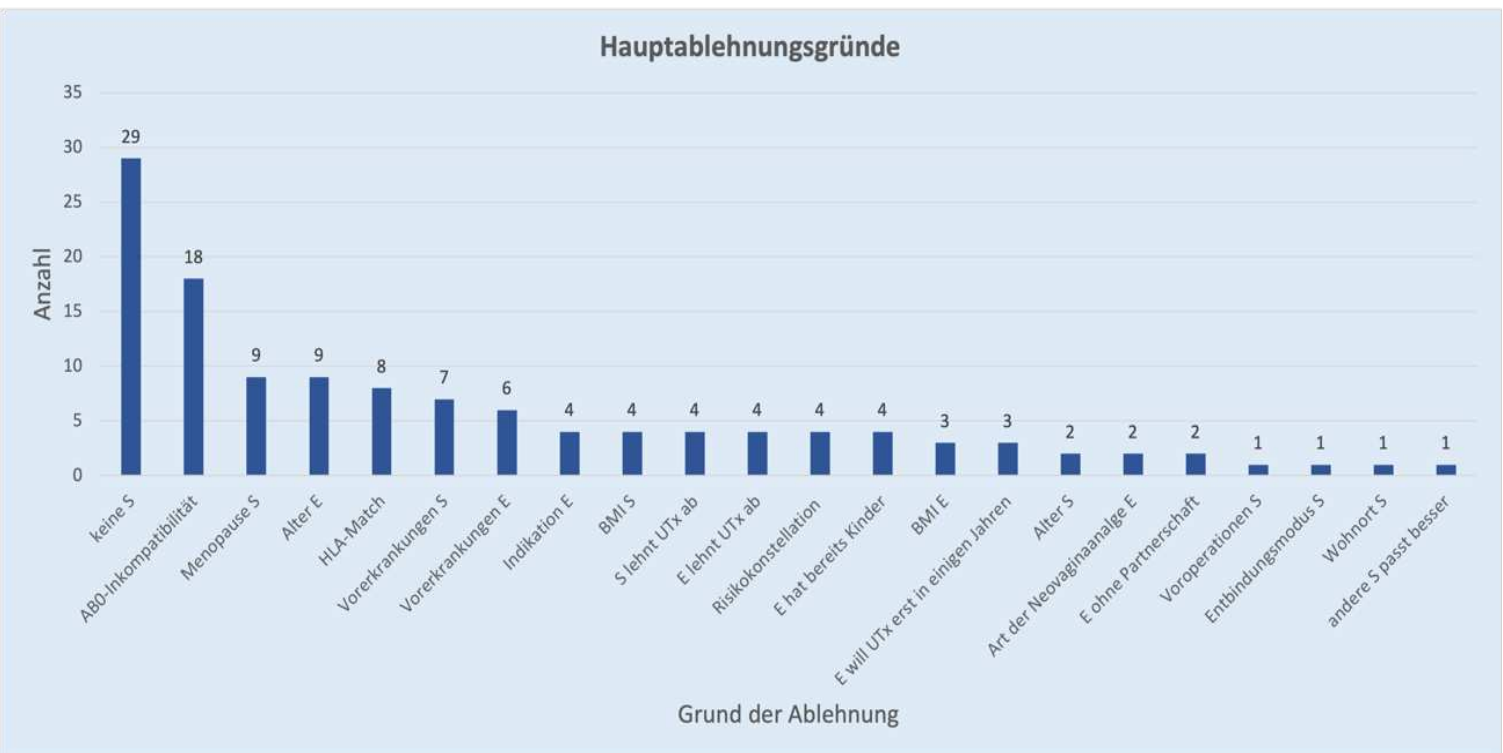


Abbildung 10: Hauptablehnungsgründe. Die Abbildung zeigt die Gründe, die letztendlich zur Ablehnung eines Paares geführt haben, und deren Verteilung.

BMI = Body-Mass-Index; E = Empfängerinnen; HLA = Humanes Leukozytenantigen; S = Spenderinnen; UTx = Uterustransplantation.

3 Ergebnisse

3.2.2 Ergebnisse des Screeningverlaufs

Abbildung 11 zeigt die Auswahlsschritte von der Erstvorstellung der Interessentinnen bis zur Geburt der ersten Kinder nach UTx und schließt die numerischen Ergebnisse des fortschreitenden Screenings mit Darstellung der Hauptausschlussgründe während der verschiedenen zeitlichen Phasen ein. Beginnend mit der Anamnese sowie Erfassung der Kontraindikationen und primären Ausschlussgründe bei Empfängerin oder Spenderin, fortführend über klinische Untersuchungen der Empfängerinnen-Spenderinnen-Paarungen und deren Auswahl, verdichtet sich das Screening bis hin zur Entscheidung für prinzipiell zur UTx freigegebene Paare. Aus schließlich vier erfolgreichen Uterustransplantationen gingen bis Januar 2022 vier Geburten hervor.

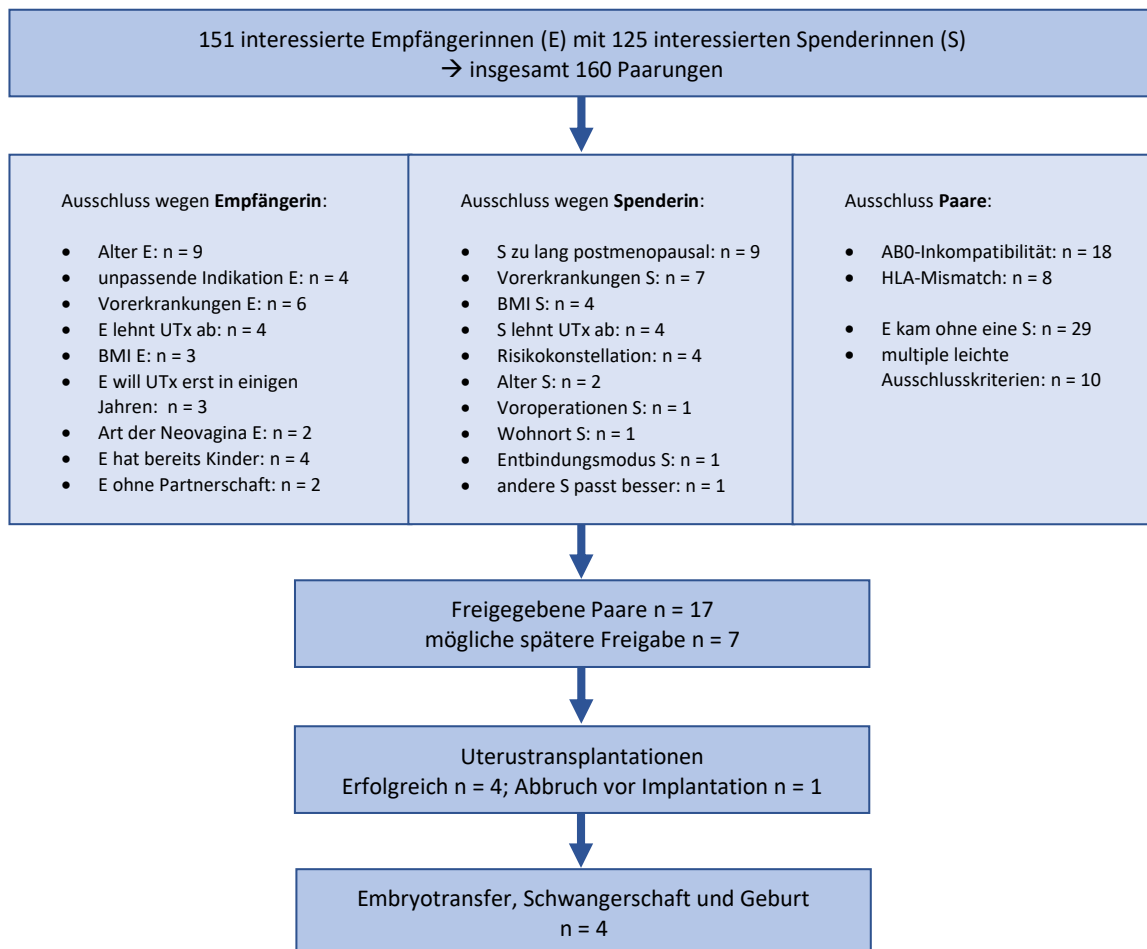


Abbildung 11: Ergebnisse des Screeningverlaufs. Die Abbildung zeigt die Auswahlsschritte von der Erstvorstellung bis zur erfolgreichen Geburt der ersten Kinder nach UTx.

BMI = Body-Mass-Index; E = Empfängerin; HLA = Humanes Leukozytenantigen; S = Spenderin; UTx = Uterustransplantation.

3 Ergebnisse

3.3 Datenauswertung der ausgewählten Tübinger Paare

Im Folgenden werden auf der Basis des vorliegenden Datenpools die Untersuchungsergebnisse und Details der bis zu diesem Zeitpunkt fünf für die Transplantation freigegebenen und ausgewählten Paare dargestellt, von denen bislang vier transplantiert wurden.

Erstes ausgewähltes Empfängerinnen-Spenderinnen Paar

Tabelle 14 zeigt die Daten des ersten freigegebenen und ausgewählten Paares in Tübingen zum Zeitpunkt des Screenings:

Tabelle 14: Daten des ersten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings
AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; G = Gravida; HLA = Humanes Leukozytenantigen; MS = Multiple Sklerose; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom; neg. = negativ; P = Parität; pos. = positiv; Rh = Rhesus; SPP = Spontangeburt.

Parameter	Empfängerin 1	Spenderin 1
Alter	23 Jahre	45 Jahre
Indikation	MRKHS	-
Beziehung	Tochter	Mutter
Blutgruppe	A Rh neg.	A Rh pos.
HLA-Match	unauffällig	
Vorerkrankungen	MS	Histaminintoleranz
Voroperationen	Neovaginaanlage	Hüft-OP bds. als Kind
Dauermedikation	Plegridy 125ug alle 2 Wochen	-
AMH	5,64 µg/l	-
Nikotinabusus	nein	nein
Partnerschaft	seit fünf Jahren	-
BMI	20,7 kg/m ²	22,6 kg/m ²
Menopause	-	prämenopausal
Entbindungsmodus	-	G4P4, 4x SPP

3 Ergebnisse

Zweites ausgewähltes Empfängerinnen-Spenderinnen Paar

Tabelle 15 zeigt die Daten des zweiten freigegebenen und ausgewählten Paares in Tübingen zum Zeitpunkt des Screenings:

Tabelle 15: Daten des zweiten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings
 AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; G = Gravida; HLA = Humanes Leukozytenantigen; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom; P = Parität; pos. = positiv; Rh = Rhesus; SPP = Spontangeburt.

Parameter	Empfängerin 2	Spenderin 2
Alter	34 Jahre	61 Jahre
Indikation	MRKHS	-
Beziehung	Tochter	Mutter
Blutgruppe	A Rh pos.	A Rh pos.
HLA-Match	unauffällig	
Vorerkrankungen	Schilddrüsenkarzinom, Migräne, malrotierte Niere, chronische Bronchitis	Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2
Voroperationen	Neovaginaanlage Thyreoidektomie, 2x Fuß-OP	Fuß-OP, Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio mit Polypentfernung und Laparoskopie mit Hydatidenentfernung
Dauermedikation	Euthyrox 125 1x täglich	Ramipril
AMH	0,82 µg/l	-
Nikotinabusus	seit Mai 2016 abstinent (reduziert von 26 täglich)	6-7 täglich
Partnerschaft	seit zehn Jahren	-
BMI	21,0 kg/m ²	29,4 kg/m ²
Menopause	-	seit 50. Lebensjahr
Entbindungsmodus	-	G3P2 (1 Frühabort), 2x SPP

3 Ergebnisse

Drittes ausgewähltes Empfängerinnen-Spenderinnen Paar

Tabelle 16 zeigt die Daten des dritten freigegebenen und ausgewählten Paares in Tübingen zum Zeitpunkt des Screenings:

Tabelle 16: Daten des dritten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings
AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; G = Gravida; HLA = Humanes Leukozytenantigen; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom; neg. = negativ; P = Parität; Rh = Rhesus; SPP = Spontangeburt.

Parameter	Empfängerin 3	Spenderin 3
Alter	22 Jahre	46 Jahre
Indikation	MRKHS	-
Beziehung	Tochter	Mutter
Blutgruppe	A Rh neg.	A Rh neg.
HLA-Match	unauffällig	
Vorerkrankungen	-	Hypertonie
Voroperationen	-	Appendektomie
Dauermedikation	-	Ramilich
AMH	3,22 µg/l	-
Nikotinabusus	10 täglich (plant Stopp)	10 täglich (plant Stopp)
Partnerschaft	seit einem Jahr	-
BMI	21,3 kg/m ²	25,5 kg/m ²
Menopause	-	prämenopausal
Entbindungsmodus	-	G2P2, 2x SPP

3 Ergebnisse

Viertes ausgewähltes Empfängerinnen-Spenderinnen Paar

Tabelle 17 zeigt die Daten des vierten freigegebenen und ausgewählten Paares in Tübingen zum Zeitpunkt des Screenings:

Tabelle 17: Daten des vierten ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings

AK = Antikörper; AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; G = Gravida; HLA = Humanes Leukozytenantigen; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom; P = Parität; pos. = positiv; Rh = Rhesus; SPP = Spontangeburt.

Parameter	Empfängerin 4	Spenderin 4
Alter	30 Jahre	54 Jahre
Indikation	MRKHS	-
Beziehung	Tochter	Mutter
Blutgruppe	0 Rh pos.	0 Rh pos.
HLA-Match	Nicht donorspezifische AK, kein erhöhtes Risiko	
Vorerkrankungen	-	-
Voroperationen	Neovaginaanlage, Polypen, Trommelfell	Sectio, Sterilisatio, Tonsillektomie
Dauermedikation	-	-
AMH	3,01 µg/l	-
Nikotinabusus	nein	nein
Partnerschaft	seit zehn Jahren	-
BMI	20,3 kg/m ²	22,8 kg/m ²
Menopause	-	seit 2 Jahren
Entbindungsmodus	-	G3P3, 1x Sectio, 2xSPP

3 Ergebnisse

Fünftes ausgewähltes Empfängerinnen-Spenderinnen Paar

Tabelle 18 zeigt die Daten des fünften freigegebenen und ausgewählten Paares in Tübingen zum Zeitpunkt des Screenings:

Tabelle 18: Daten des fünften ausgewählten Paares zum Zeitpunkt des Screenings
AMH = Anti-Müller-Hormon; BMI = Body-Mass-Index; G = Gravida; HLA = Humanes Leukozytenantigen; MRKHS = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom; P = Parität; pos. = positiv; Rh = Rhesus; SPP = Spontangeburt.

Parameter	Empfängerin 5	Spenderin 5
Alter	35 Jahre	32 Jahre
Indikation	MRKHS	
Beziehung	Schwester	Schwester
Blutgruppe	A Rh. pos.	A Rh. pos.
HLA-Match	unauffällig	
Vorerkrankungen	Wespenallergie	-
Voroperationen	Neovaginaanlage, Ohren angelegt	-
Dauermedikation	-	-
AMH	-	-
Nikotinabusus	nein	nein
Partnerschaft	verheiratet seit 2014	-
BMI	17,7 kg/m ²	unauffällig
Menopause	-	prämenopausal
Entbindungsmodus	-	G2P2, 2xSPP

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen die Datenerhebung und Datenerfassung diskutiert werden sowie die Ergebnisse der Charakterisierung der Patientinnen anhand der einzelnen Screeningparameter. Ebenso wird ein Vergleich mit den veröffentlichten Literaturergebnissen internationaler Studien gezogen.

4.1 Material und Methoden

Da der Datenpool für die vorliegende retrospektive Arbeit von der Universitäts-Frauenklinik zur Verfügung gestellt worden war, war kein Einfluss auf das Vorgehen und die Vollständigkeit der Primärdaten möglich. Im untersuchten Zeitraum waren mit Fortschreiten der Studie bzw. deren Beendigung 2020 und ständiger internationaler Weiterentwicklung auch neue Erkenntnisse hinzugekommen, woraufhin einzelne Vorgaben verändert werden mussten.

Zu Beginn hatten teilweise inhomogene Antworten bei einzelnen Screeningparametern zu einer etwas unübersichtlichen Datenlage geführt. Zur besseren Auswertbarkeit erfolgten deshalb zunächst eine Vereinheitlichung und Strukturierung aller Daten in einer neuen, allerdings sehr umfangreichen Excel-Tabelle.

Die Angaben der Primärdatenerhebung könnten in Zukunft in diese bereits entsprechend veränderte homogene Maske übertragen werden, die in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden müsste. Erkenntnisse, welche im Rahmen laufender und kommender Studien und dem klinischen Alltag gewonnen werden, sollten dann miteinfließen. Es stellte sich die Frage, ob medizinisch nicht aussagekräftige Parameter, wie zum Beispiel der Wohnort, vorab gesondert zu registrieren gewesen wären, um sich anschließend in der Exceltabelle auf die wesentlicheren Parameter konzentrieren zu können. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden sie jedoch trotzdem aufgeführt.

Bei der Analyse der Daten erschien es sinnvoll, getrennt auf die einzelnen

4 Diskussion

Parameter einzugehen. Für einige lagen eindeutige metrische Daten vor, die problemlos erfasst und statistisch ausgewertet werden konnten.

Für andere Parameter wiederum lagen nominale, weniger einheitliche Daten vor, wie beispielsweise bei den Vorerkrankungen jeder Interessentin. Deshalb wurden mögliche Fragestellungen und definierte Voraussetzungen vor der weiteren Auswertung ausgearbeitet und in das Vorgehen miteinbezogen (siehe Tabelle 4).

Zur Charakterisierung der Patientinnen dienten anschließend Angaben, wie viele Interessentinnen den jeweiligen Vorgaben entsprachen oder nicht entsprachen. Es wurden hierzu die Gründe ihres Ausschlusses ausgewertet. Es war neben der allgemeinen Charakterisierung von Bedeutung, diese Ausschlussgründe und ihre Häufigkeit zu erfassen, denn daraus erschloss sich die Anzahl der Paare, welche letztendlich die Einschlusskriterien mit dem Ziel der Freigabe zur Uterustransplantation erfüllen konnten.

Im Vergleich zu einer Veröffentlichung der Tübinger Studie, welche die Interessentinnen im Zeitraum März 2015 - September 2016 eingeschlossen hatte (Taran et.al, 2019), stand auf der Basis der vorliegenden Primärdatenerhebung eher das thematische als das phasenweise Vorgehen während des Screenings im Vordergrund.

Nach der oben genannten Datenstrukturierung und bei der anschließenden Datenanalyse wurde die deskriptive statistische Auswertung als das Mittel der Wahl hinzugezogen. Weiterreichende statistische Verfahren erschienen nicht sinnvoll, da es sich um Ergebnisse unter Berücksichtigung individuell einzuordnender Parameter handelte.

Noch immer stellen die Uterustransplantationen ein innovatives klinisches Vorgehen dar. Die Anzahl der erfolgreich transplantierten Frauen war deshalb, auch aufgrund der sehr strengen Auswahlkriterien auf Seiten der Empfängerinnen und Spenderinnen, bisher klein; das Kollektiv der nicht freigegebenen Paarungen um ein Vielfaches größer. Bei Fortschreiten der erfolgreichen UTx-Verfahren könnten in Zukunft Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen, beispielsweise erfolgreich Transplantierten und Abgelehnten, unter Anwendung weiterer statistischer Tests sinnvoll sein.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungsparameter während des Screenings und die zuvor dargestellten Ergebnisse ihrer Auswertung analysiert und mit internationalen Vorgaben und Studienergebnissen verglichen.

Im untersuchten Zeitraum von April 2016 bis Dezember 2019 hatten sich insgesamt 333 interessierte Frauen telefonisch oder per E-Mail gemeldet, 182 von ihnen hatten sich nach der Erstinformation anschließend nicht mehr persönlich vorgestellt. 151 Empfängerinnen mit 125 interessierten Spenderinnen waren vorstellig geworden, ihre Daten wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

Diese Patientenzahlen ähneln denen vergleichbarer internationaler Studien:

In der amerikanischen Studie, die 2018 veröffentlicht wurde, waren von 351 Frauen 179 Empfängerinnen und 62 Spenderinnen nach dem ersten Telefongespräch vorstellig geworden (Johannesson et al., 2018).

Die französische Studie berücksichtigte von 2014 bis 2020 insgesamt 239 interessierte Frauen. Von diesen waren 92 Empfängerinnen und 45 Spenderinnen in der Klinik vorstellig geworden (Carbonnel et al., 2020).

4.2.1 Charakterisierung der Interessentinnen

4.2.1.1 Zugehörige Spenderin

Von den 151 interessierten Empfängerinnen stellten sich 107 (70,9%) mit einer möglichen Spenderin vor, neun Frauen (6,0%) mit zwei und 35 (23,2%) ohne eine potenzielle Spenderin. Innerhalb der Tübinger Studie wurden ausschließlich Lebendspenderinnen zugelassen, die eine enge Beziehung zur Empfängerin hatten.

Dies entspricht dem Vorgehen der französischen Gruppe um Marie Carbonnel, bei dem die Empfängerinnen ebenfalls ihre eigene Spenderin mitbringen mussten, was bei 19,4% nicht der Fall war (Carbonnel et al., 2020).

Die Lebendspende durch eine Familienangehörige oder enge Freundin hat den Hauptvorteil, dass das Verfahren langfristig entsprechend eines standardisierten

4 Diskussion

Protokolls durchgeführt werden kann (Brännström et al., 2018). Die Spenderin selbst und die Qualität des zu spendenden Organs werden hierbei in einem mehrstufigen Ansatz bewertet und von einem multidisziplinären Team geplant (Brucker et al., 2018).

Da der Anteil der Empfängerinnen ohne potenzielle Spenderin aber nicht zu vernachlässigen ist, und im Verlauf des Screenings außerdem Spenderinnen ausgeschlossen werden mussten, stellt sich die Frage, ob in Zukunft der Kreis der möglichen Spenderinnen erweitert werden kann.

Die Erweiterung des Spenderinnenkreises beispielsweise um altruistische Fremdlebendspenden oder Totenspenden böte vielen weiteren Frauen die Chance, Mutter zu werden. Beide Möglichkeiten wurden bereits erfolgreich durchgeführt und in der Literatur beschrieben: Im Rahmen einer amerikanischen Studie wurde im November 2017 das erste Kind nach Uterusspende einer altruistischen 33-jährigen Spenderin geboren (Testa et al., 2018). Die erste Geburt nach Totenspende erfolgte im Dezember 2017 in Brasilien (Ejzenberg et al., 2019). In der US-Studie waren 74% der interessierten Frauen altruistische Fremdlebendspenderinnen (Johannesson et al., 2018), was zeigt, dass prinzipiell genügend Interesse bestehen würde.

Auch PatientInnen, die sich Transgender-Operationen (Frau zu Mann) unterzogen hatten, wären laut einer Studie zu 84% zur Uterusspende bereit gewesen (Carbonnel et al., 2020).

Das Thema der altruistischen Spende sollte allerdings weiterhin sorgfältig unter medizinischen und ethischen Gesichtspunkten diskutiert werden, denn die Spenderinnen unterziehen sich einer schwierigen, nicht primär lebensspendenden Operation, die sich in ihrer Komplexität und den Risiken deutlich von einer üblichen Hysterektomie unterscheidet (Dahm-Kähler et al., 2020). Auch der Aspekt des Organhandel-Risikos wird kontrovers diskutiert (Carbonnel et al., 2020).

Falls nach Abklärung medizinischer und ethischer Fragestellungen in Deutschland die Fremdlebendspende zugelassen würde, wäre der nationale oder sogar europaweite Aufbau eines Spenderinnenpools, angelehnt zum Beispiel an Eurotransplant, wünschenswert.

4 Diskussion

Die veröffentlichten Studien mit Totenspenden zeigten etwas weniger Erfolg als diejenigen mit Lebendspenden (Carbonnel et al., 2020). Es gab beispielsweise mehrere Misserfolge während der tschechischen Studie (Chmel et al., 2019a). Noch immer gibt es ungelöste Probleme bei der sicheren Uterusuntersuchung einer Totenspende innerhalb eines kurzen Zeitfensters. Zu nennen ist hier die deutlich längere kalte Ischämiezeit im Vergleich zur Lebendspende, welche eine höhere Infektionsgefahr bei erhöhtem Zytotoxinlevel auslöst (Brannstrom, 2018). Es scheint daher zum jetzigen Zeitpunkt der klinischen Studien mit noch geringen Fallzahlen nicht sinnvoll, die Totenspende in Deutschland in die bisherigen Konzepte mit hochspezialisierten logistischen und operativen Verfahren zu integrieren.

Beziehung zwischen Empfängerin und Spenderin

Es wurde als Basis innerhalb der Tübinger Studie eine langjährige stabile persönliche Bindung zwischen Empfängerin und Spenderin angestrebt. Die meisten unserer interessierten Empfängerinnen kamen mit einer Verwandten (90,4%). Nur bei einer Paarung war vermerkt worden, dass ihre Beziehung zueinander fragil wäre, was kritisch eingeschätzt worden war.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war auch, dass in den ausführlichen Gesprächen potenzielle Misserfolge von beiden Seiten einzuschätzen und ohne existenzielle Selbstzweifel und Schuldzuweisungen zu akzeptieren waren.

Literaturstudien bestätigten, dass die Beziehungsfrage zwischen den Frauen nicht zu unterschätzen ist. Wenn die Lebendspenderin eine Verwandte oder enge Freundin der Empfängerin ist, könnte die Beziehung durch eine so empfundene „Dankbarkeitsschuld“ des Empfängerpaares gegenüber der Spenderin beeinträchtigt werden (Jarvholm et al., 2015). Es wird jedoch beschrieben, dass die Beziehungen im Lauf des Gesamtprozesses tatsächlich eher noch enger wurden (Järholm, 2020a).

4 Diskussion

4.2.1.2 Indikationsstellung

3-5% der weiblichen Bevölkerung leiden unter einer Form der AUF1 und kommen somit für eine UTx in Frage (Brännström et al., 2018). Das MRKHS stellt mit einer Inzidenz von 1:4500 in der weiblichen Bevölkerung die Hauptindikation für eine Uterustransplantation dar (Schöller and Brucker, 2020).

Von unseren 151 Fällen lagen bei 150 eine Angabe zur Indikation vor. Eine Mehrheit von 110 (73,3%) der interessierten Empfängerinnen stellte sich mit MRKHS vor. Die anderen verteilten sich wie folgt: 13 (8,7%) HE nach Malignität, 18 (12,0%) HE nach geburtshilflichen Schwierigkeiten, 4 (2,7%) HE nach benigner Erkrankung, 2 (1,3%) Uterusaplasie/-Hypoplasie, 1 (0,7%) VACTERL-Syndrom, 1 (0,7%) HE auf Wunsch.

Dies deckt sich mit anderen europäischen Studien aus Frankreich (Carbonnel et al., 2020) und Schweden (Brannstrom et al., 2014), in denen das MRKHS die Hauptindikation war. In Frankreich hatten sich 76% der interessierten Empfängerinnen mit MRKHS vorgestellt. Auch die Verteilung der anderen Indikationen ähnelte unserer (Carbonnel et al., 2020).

Die amerikanische Studie zeigt hingegen eine andere Verteilung. Nur 36% stellten sich mit MRKHS vor, 64% hatten eine erworbene AUF1, davon wiederum 73% wegen benignen Erkrankungen, 16% nach geburtshilflichen Komplikationen und 11% aufgrund maligner Erkrankungen. Dies könnte sich mit der US-Kultur der Hysterektomie erklären lassen (Johannesson et al., 2018).

Obwohl bisher alle transplantierten Frauen der Tübinger Studie MRKHS-Patientinnen waren, war die Voraussetzung der Indikation weiter gefasst und schloss alle Frauen mit fehlendem Uterus bei funktionellen Ovarien in die Auswahl mit ein. Die vier Frauen, welche wegen ihrer Indikation ausgeschlossen worden waren, hatten entweder eine HE auf Wunsch, einen noch vorhandenen Uterus oder eine Ovariektomie beidseits.

Dass es sinnvoll ist, die Indikation weiter zu fassen, zeigte die erste schwedische Studie um Mats Brännstrom, in deren Rahmen eine Frau nach Zervixkarzinom erfolgreich transplantiert worden war (Brannstrom et al., 2014).

Voraussetzung der französischen Studie waren ein MRKHS oder AUF1 aufgrund einer HE nach Zervixkarzinom (Carbonnel et al., 2020). Die Ärzte der

4 Diskussion

amerikanischen Studie entschieden sich im Lauf des Screeningprozesses, nur mit MRKHS-Patientinnen oder Patientinnen nach HE wegen geburtshilflicher Komplikationen weiterzuarbeiten (Johannesson et al., 2018).

Eine weitere internationale Richtlinie ist, dass die möglichen Empfängerinnen noch keine eigenen Kinder haben (Carbonnel et al., 2020), (Johannesson et al., 2018). Auch in Tübingen wurden 15 Frauen mit Kindern nicht berücksichtigt.

Aktuelle Überlegungen weisen auf eine Erweiterung der Indikationsstellung hin: Frauen mit Asherman-Syndrom, Menschen mit Swyer-Syndrom, 46XY Frauen mit partieller Gonadendysgenese, Transgender Menschen, Menschen mit Störung der sexuellen Differenzierung und Geschlechtsausbildung oder Menschen mit Störung der Körperwahrnehmungsidentität könnten ebenfalls von einer UTx profitieren (Weyers and De Sutter, 2020).

4.2.1.3 Alter

Das Alter der möglichen Empfängerinnen und Spenderinnen gehört zu den kontrovers zu diskutierenden Screeningparametern. Es stellt sich die Frage, ob und welche klar definierten Vorgaben zur Altersbeschränkung sinnvoll sind.

Alter Empfängerinnen:

Im Mittel waren die Empfängerinnen bei Erstvorstellung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 29,6 Jahre alt, mit einer Altersspanne von 15 bis 44 Jahren. 16 der 151 vorstellig gewordenen Empfängerinnen waren mindestens 38 Jahre alt, so dass sie laut Voraussetzung schon zu alt für eine mögliche Transplantation waren.

Die obere Altersgrenze mit 38 Jahren entspricht dabei im internationalen Vergleich den schwedischen (Pittman et al., 2020) und französischen (Carbonnel et al., 2020) Anforderungen. In der amerikanischen Studie lag die obere Altersgrenze mit 35 Jahren darunter (Johannesson et al., 2018).

Auf der Grundlage, dass das Schwangerschaftsrisiko und die postoperativen Komplikationen mit zunehmendem Alter der Schwangeren steigen, und auch die

4 Diskussion

Eizellreserve mit der Zeit abnimmt, ist die obere Altersbegrenzung wichtig. Dabei sollte auch speziell für die Uterustransplantationen bedacht werden, dass eine zweite Schwangerschaft bei einer zu Beginn 38-Jährigen erst in einem Alter von ca. 42-43 Jahren möglich wäre (Pittman et al., 2020).

Trotzdem ist zu empfehlen, dass weitere allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchungsergebnisse im grenzwertigen Einzelfall im Hinblick auf das biologische Alter als Entscheidungshilfe hinzuzuziehen sind. Obwohl bisher für die Tübinger Studie keine Voraussetzungen für ein Mindestalter angegeben sind, wurden zwei Patientinnen im Alter von 15 und 19 Jahren als zu jung erachtet. In der Literatur finden sich Untergrenzen von 18 (Carbonnel et al., 2020), beziehungsweise 20 Jahren (Pittman et al., 2020).

Da es sehr jungen Patientinnen häufiger an eine gefestigte Lebensperspektive und Partnerschaft fehlt, scheint es zumutbar, auch für kommende Tübinger Studien eine untere Altersgrenze von 20 Jahren mit der Option der Einzelfallprüfung zu definieren.

Alter Spenderinnen:

Sowohl untere als auch obere Altersgrenzen der möglichen Spenderinnen sind wichtig bei der Auswahl. Laut Tübinger Voraussetzungen sollten die Spenderinnen älter als 36 Jahre und unter 60 Jahre alt sein. Die Basis einer solchen Vorgabe ist unter anderem, dass Gefäßflexibilität und Uterusdilatationsfähigkeit mit zunehmendem Alter abnehmen (Brännström, Dahm-Kähler, 2018).

Im Mittel waren die Spenderinnen bei ihrer Erstvorstellung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 50,6 Jahre alt, mit einer Altersspanne von 31 bis 68 Jahren. 16 Frauen waren zum Zeitpunkt der ersten Sprechstunde in Tübingen mindestens 60 Jahre alt und somit im Prinzip zu alt für eine Spende.

In der amerikanischen Studie waren die Spenderinnen mit einem Durchschnitt von ca. 40 Jahren ungefähr 10 Jahre jünger als die in der deutschen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in der amerikanischen Studie 74% der Spenderinnen altruistische Fremdspenderinnen waren (Johannesson et al., 2018).

4 Diskussion

Der zweite Tübinger Transplantationsfall mit der ältesten Spenderin (61 Jahre alt) führte zum Misserfolg. Dieser ist am ehesten mit der Kombination aus Alter und verschiedenen Risikofaktoren der Spenderin, insbesondere aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms, zu erklären.

Innerhalb der initialen schwedischen Studie war einerseits das erste gesunde Baby aus einem Uterus geboren wurde, dessen Spenderin zum Geburtszeitpunkt 63 Jahre alt war (Brännström et al., 2018), andererseits hatten die Uterustransplantationen von zwei der drei ältesten Spenderinnen zum Misserfolg geführt (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Laut Brännström wird deshalb auch in Zukunft weitergehende Forschung zu den Konsequenzen des Organalters auf ein erhöhtes Präeklampsierisiko, altersabhängige Risiken bei verlängerter Ischämie, Funktionalität und Dehnungskapazität des Uterus sowie der Gefäße notwendig sein (Brännström et al., 2018).

Es ist vor diesem Hintergrund auch zu empfehlen, dass individuelle allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchungsergebnisse im grenzwertigen Einzelfall im Hinblick auf das biologische Alter als Entscheidungshilfe hinzuzuziehen sind.

Was die untere Altersgrenze betrifft, so sollte die Spenderin im Prinzip die Jahre der eigenen Gebärfähigkeit überschritten haben. Dies ist im Allgemeinen ungefähr im Alter von 45 Jahren der Fall (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Obwohl das Mindestalter für die Spenderinnen in Tübingen laut Voraussetzung bei 36 Jahren liegt, und sieben Frauen jünger waren, wurde auch eine jüngere Spenderin erfolgreich ausgewählt. Die 32-jährige Spenderin, die bereits zwei Kinder zur Welt gebracht hatte, war die Schwester einer 35-jährigen Empfängerin (Brucker et al., 2020). Es handelte sich in diesem speziellen Fall um eine Individualentscheidung.

Testa beschreibt die erste Geburt innerhalb der amerikanischen Studiengruppe nach der Uterusspende einer ebenfalls 32-jährigen altruistischen Spenderin, auch Mutter zweier Kinder (Testa et al., 2018).

Wenn bei abgeschlossener Familienplanung die klare Entscheidung getroffen worden ist, keine weiteren Kinder zu gebären, können also auch jüngere Spenderinnen akzeptiert werden. Da die oben genannten Frauen bereits eine

4 Diskussion

abgeschlossene Familienplanung hatten, wurden sie daher nicht aufgrund ihres Alters für eine möglichen Spende ausgeschlossen.

Es wird jedoch gefordert, dass eine solche Entscheidung von einer eingehenden psychologischen Beratung und Unterstützung begleitet wird, da die Uterusspende zur irreversiblen Unfruchtbarkeit der Spenderin führt (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b).

Allgemein zu empfehlen wäre, bei der unteren Begrenzung des Spenderinnenalters keine starren Vorgaben zu machen, sondern sie variabel und für jeden Einzelfall zu bewerten.

4.2.1.4 Menopause

Mittlerweile hat die Menopause größere Relevanz als das bloße Alter der Spenderin. Falls die Spenderin bereits die Menopause erreicht hatte, besagte der Richtwert bei der Primärdatenerhebung, dass der Beginn der Wechseljahre maximal zwei Jahre zurückliegen sollte, maximal fünf Jahre bei durchgeführter Hormonersatztherapie. Dies entsprach auch internationalen Richtlinien (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Im Verlauf der Studie wurde der Richtwert geändert, sodass die Menopause inzwischen drei Jahre zurückliegen darf.

Von den 83 Tübinger Spenderinnen, bei denen eine Angabe bezüglich ihrer Menopause vorlag, waren 36 postmenopausal, bei 24 von ihnen lag die Menopause über zwei Jahre zurück. Nur eine Patientin hatte eine Hormonersatztherapie durchgeführt. Insgesamt wurde in Tübingen also bei mehr als jeder vierten potenziellen Spenderin eine zu weit zurückliegende Menopause festgestellt.

Der Status der Menopause wird als ein wichtiger Faktor für den Erfolg der UTX gewertet. Möglicher Transplantatverlust könnte laut Brännström direkt mit hohem Alter und postmenopausalem Status zusammenhängen (Brannstrom, 2018). Dies deuten auch schlechtere Ergebnisse von postmenopausalen Spenderinnen in den schwedischen, tschechischen und unserer Studie im Vergleich zu denen prämenopausaler Spenderinnen an (Carbonnel et al., 2020).

4 Diskussion

Wohl auch deshalb wurden für die amerikanische Studie von den sechs altruistischen Spenderinnen fünf prämenopausale ausgewählt (Warren et al., 2018).

Es gibt auch Überlegungen, dass vor einer UTx immer eine Hormonbehandlung der Spenderin für einige Monate stattfinden sollte, um den Hormonstatus und nachfolgend den Zustand der Uterusgefäße und die Uterusfunktion zu verbessern (Brännström et al., 2018). Risiken und Kontraindikationen für eine Hormonersatztherapie müssen hier aber unbedingt berücksichtigt werden. Zu diskutieren bleibt, ob der Status der Menopause immer direkt in Zusammenhang mit dem tatsächlichen Alter zu betrachten ist, um eine Einschätzung des individuellen biologischen Alters vornehmen zu können.

4.2.1.5 Gynäkologische Voraussetzungen

Neovaginaanlage

Von Beginn des Screenings an hatten sich die potenziellen Empfängerinnen in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen regelmäßigen gynäkologischen Untersuchungen unterzogen. Es wurde unter anderem überprüft, ob eine Neovagina bzw. eine ausreichend lange Vagina vorhanden war, um den Uterus an die Vagina zu anastomosieren. Die dabei zu deren Konstruktion angewandte Technik spielte zur Beurteilung unserer Ergebnisse eine wesentliche Rolle:

27 Frauen der Tübinger Studie hatten eine nicht-operative selbstkontrollierte vaginale Dilatation durchgeführt. 67 Frauen hatten sich einer Operation unterzogen, 40 von ihnen einer OP nach Vecchietti bzw. der Tübinger Variante nach Vecchietti. Drei Frauen des Kollektivs hatten eine Darmscheide. Sie konnten in Tübingen nicht eingeschlossen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen die Darmscheide als Neovaginaanlage ein Ausschlusskriterium ist (Johannesson et al., 2018), (Carbonnel et al., 2020). In der französischen Studie konnten mit 20% der potenziellen MRKHS-Patientinnen deswegen sogar sehr viel mehr Frauen als in Deutschland wegen dieser Art der Neovaginaanlage nicht berücksichtigt werden (Carbonnel et al., 2020). Begründet wird dies mit der Annahme, dass eine Darmscheide zu einem

4 Diskussion

erhöhten Risiko an Abstoßungsreaktionen aufgrund von Uterusinfektionen bei den immunsupprimierten Empfängerinnen führen könnte, verbunden mit der intestinalen Bakterienflora (Pittman et al., 2020). Die einzige Empfängerin mit dieser Art der Rekonstruktion hatte nach einer UTx wiederholte Fehlgeburten ohne Kindsgeburt (Erman Akar et al., 2013). Eine gewisse Mindestlänge der Neovagina von 7-8 cm ist ebenfalls erforderlich, um eine optimale Verbindung der Vaginalmanschette des Transplantats mit dem Scheidengewölbe zu erreichen und Zug auf die neuen Gefäßanastomosen zu vermeiden (Pittman et al., 2020).

Zum augenblicklichen Zeitpunkt des noch neuen klinischen Forschungsgebietes Uterustransplantation sollten die ausgewählten Fälle die bestmöglichen Voraussetzungen haben, was Frauen mit suboptimalen Neovaginaanlagen bisher an der Universitäts-Frauenklinik ausschließt. Falls es möglich ist, die Frauen rechtzeitig zu beraten, wäre es deshalb sinnvoll, die Neovagina im Hinblick auf eine etwaige spätere UTx entsprechend den Empfehlungen der Universitäts-Frauenklinik zu gestalten.

Anti-Müller-Hormon

Zur Fertilitätsdiagnostik vor IVF oder ICSI wird gemäß internationalem Vorgehen im Rahmen der Hormontests als wichtiger Parameter der AMH-Wert der Empfängerin bestimmt (Johannesson et al., 2018), da zwischen der Höhe des AMH-Spiegels und der Quantität der reifungsfähigen Eizellen ein Zusammenhang besteht. Liegt der Wert $<0,03 \mu\text{g/l}$, wie es in Tübingen einmal der Fall war, weist dies auf ein prämaures Ovarialversagen hin.

Neben der Messung des AMH-Spiegels ist es auch wichtig, die Ovarien mittels Ultraschalls einzuschätzen und Lage sowie Größe zu bestimmen. Außerdem sollte ein antraler Follikelcount (AFC) durchgeführt werden (Pittman et al., 2020).

Entbindungsmodus

Erfragt worden waren die persönliche Vorgeschichte der Spenderin zu Schwangerschaften und Geburten. In der Tübinger Studie sollten die Spenderinnen mindestens ein Kind ohne Komplikationen entbunden haben. Dies ist auch international eine Voraussetzung und entspricht der schwedischen (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b) und französischen (Carbonnel et al., 2020) Studie.

Dabei ist zusätzlich der Entbindungsmodus abzuklären, um die größtmögliche Sicherheit zu erlangen, ob ein Uterus sich eignet. Uteri mit einer Vorgeschichte von mehreren Implantationsfehlern oder wiederholten Fehlgeburten sollten ausgeschlossen werden (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b).

Obwohl international die Meinung vorherrscht, dass Spenderinnen, welche mindestens ein Kind vaginal auf die Welt gebracht haben, zu bevorzugen sind (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b), sind auch bereits positive Schwangerschaftsverläufe mit transplantierten Uteri nach früheren Sectios veröffentlicht worden (Carbonnel et al., 2020).

Unter diesem Aspekt erscheint es sinnvoll, dass die Tübinger Studie auch Frauen mit bis zu zwei Sectios in den Screeningprozess miteinbezogen hat. Auch die schwedische Studie akzeptierte Spenderinnen mit bis zu zwei Sectios (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b), während die Franzosen nur Spenderinnen mit vaginalen Geburten einschlossen (Carbonnel et al., 2020).

4.2.1.6 Immunologische Tests

Positive Ergebnisse der immunologischen Kompatibilitätstests zwischen Empfängerin und Spenderin sind eine unumstößliche Voraussetzung, um ein Paar in das Screening der Tübinger Studie einzuschließen. Diese Ansicht wird international geteilt (Carbonnel et al., 2020).

AB0-Kompatibilität

Eine der Grundvoraussetzungen für die UTx ist die AB0-Blutgruppenkompatibilität zwischen Empfängerin und Spenderin, möglichst mit gleichem Rhesusfaktor, was jedoch nicht zwingend notwendig ist.

Bei 18 Paarungen (20,5%) lag eine Inkompatibilität vor, welche bei allen Paaren zum direkten Ausschluss führte. Die AB0-Inkompatibilität war somit einer der häufigsten Ablehnungsgründe in der deutschen Studie.

HLA-Typisierung

Beim HLA-Crossmatch wird das Serum der Empfängerin gegen B- und T-Lymphozyten der Spenderin in lymphozytotoxischen Tests untersucht. Für eine erfolgreiche Transplantation wird ein negatives Crossmatch gefordert. Es dürfen keine Anti-HLA Klasse 1 oder 2 Antikörper gegenüber der Spenderin bei der Empfängerin nachgewiesen werden (Brucker et al., 2018).

In Tübingen wurden bei 69 Paarungen Ergebnisse der HLA-Matches notiert; 56 Mal wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt, acht Mal traten donorspezifische Antikörper auf. Bei 13 Paarungen führten die Ergebnisse der HLA-Matches mit Anzahl der „repeated mismatches“ sowie das Auftreten donorspezifischer Antikörper zur Ablehnung.

Die durchgeführten HLA-Typisierungen entsprechen dem internationalen Vorgehen. Brännström beschreibt auch, dass Abstoßungsreaktionen vor allem T-Zellen-vermittelte Muster der HLA-Klasse 1 offenbarten (Brännström et al., 2018). Die Zellen, die nach der UTx den Uterus infiltriert hatten, waren überwiegend zytotoxische T-Zellen (CD8+), die an HLA-Klasse 1 mit niedriger Dichte von T-Helferzellen (CD4+) binden (Brännström et al., 2018). Man könnte daraus als klinische Empfehlung eine stärkere Wertung der HLA 1 Mismatches ableiten.

Für die amerikanische Studie wird beschrieben, dass entsprechend den bereits existierenden Leitlinien für Leber- und Nierentransplantationen vorgegangen worden ist (Jarvholm et al., 2018).

4 Diskussion

4.2.1.7 Lifestyle-Faktoren

Body-Mass-Index

Im Rahmen der Tübinger Studie gilt die Vorgabe, dass der BMI sowohl für die Empfängerin als auch für die Spenderin $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ liegen sollte. Der ursprüngliche Richtwert war im Lauf der Studie von 30 kg/m^2 abgesenkt worden, nachdem die Transplantation des Uterus einer ausgewählten Spenderin mit einem BMI von $29,4 \text{ kg/m}^2$ abgebrochen werden musste.

Damit entspricht die aktuelle Vorgabe derjenigen der schwedischen Gruppe (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). In den USA und Frankreich liegt das Limit bei $< 30 \text{ kg/m}^2$ und somit im Vergleich höher (Warren et al., 2018) (Carbonnel et al., 2020). Da dem BMI auch in den internationalen Veröffentlichungen eine große Bedeutung zur Reduzierung des OP-Risikos und postoperativer Komplikationen beigemessen wird (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b), unterstützt dies eher die strengere Voraussetzung.

Der Mittelwert des BMI der interessierten Tübinger Empfängerinnen war bei $24,0 \text{ kg/m}^2$, derjenige der Spenderinnen bei $26,9 \text{ kg/m}^2$. In den Fällen, in denen der BMI über 28 kg/m^2 lag, bei 15 Empfängerinnen und 24 Spenderinnen, hatte dies zunächst nicht immer zum sofortigen Ausschluss geführt, da der betroffenen Patientin unter Umständen die Chance zum Abnehmen gewährt werden konnte. Außerdem wurde eine Spenderin unseres Kollektivs mit einem BMI von $16,8 \text{ kg/m}^2$ kritisch betrachtet. International ist bisher keine offizielle Untergrenze veröffentlicht, eine Vorgabe wäre jedoch ebenfalls sinnvoll.

Nikotinkonsum

Für diesen Lifestyle-Parameter wurden folgende Richtlinien erlassen: In Tübingen gilt für alle Interessentinnen die Voraussetzung, dass sie mindestens sechs Monate vor einer geplanten Uterustransplantation nikotinabstinent leben müssen. Auch sollten sie früher keine langjährigen Raucherinnen gewesen sein. 38 Empfängerinnen (27,5%) und 33 Spenderinnen (36,7%) hatten angegeben, Raucherin zu sein. Hohen Werte sind als kritisch einzuschätzen, da es sich meist um langjährige Raucherinnen handelte, deren Gefäße dementsprechend ein

4 Diskussion

höheres Arterioskleroserisiko haben. Publiziert wurden auch starke Auswirkungen des Rauchens auf die operative und postoperative Komplikationsrate (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b).

Laut Brännström mag die kleine Anzahl an Transplantatfehlschlägen während der schwedischen Studie zum Teil an einer suboptimalen Auswahl von Spenderinnen, speziell die Qualität der Gebärmutterarterien betreffend, gelegen haben (Brannstrom et al., 2019). Es ist uns nicht bekannt, ob es sich dabei um Raucherinnen handelte. Die Spenderin des einzigen deutschen Misserfolgs war mit 20 pack years starke Raucherin (Brucker et al., 2018). Es wäre wünschenswert, diesen Faktor innerhalb der internationalen Studien stärker auszuwerten.

Außerdem ist im Einzelfall abzuwägen und durch Gefäßdiagnostik abzuklären, ob das Risiko eines Bewerberpaares aufgrund langjährigen Rauchens für eine UTx prinzipiell zu hoch ist.

4.2.1.8 Vorerkrankungen, Voroperationen und Dauermedikation

Für Empfängerinnen und Spenderinnen gelten in unserer Studie strenge Voraussetzungen. Sie dürfen keine Krebserkrankung in den letzten fünf Jahren erlitten haben, es dürfen keine chronischen Infektionen oder andere schwere Erkrankungen (Herz-Kreislauf, Lunge, Thrombosen, Embolien etc.) vorliegen. Ausgedehnte abdominale Voroperationen sind ebenfalls eine Kontraindikation. Von den 151 möglichen Empfängerinnen gaben 75 mindestens eine Vorerkrankung an (49,7%). Insgesamt wurden 109 Vorerkrankungen ausgewertet. Es gab ein breites Spektrum an Vorerkrankungen, innerhalb dessen gynäkologische Vorerkrankungen (außer MRKHS), Fehlbildungen und Krebserkrankungen am häufigsten angegeben worden waren.

Von den 125 möglichen Spenderinnen gaben 59 mindestens eine Vorerkrankung an (47,2%). Insgesamt wurden 99 Vorerkrankungen ausgewertet, wobei es auch hier ein breites Spektrum gab. Auffällig im Vergleich zu den Ergebnissen der Empfängerinnen war die Häufigkeit der psychischen Erkrankungen.

International wird diskutiert, inwiefern Krebserkrankungen eine Kontraindikation

4 Diskussion

darstellen. In Frankreich werden Krebserkrankungen bei den Spenderinnen generell ausgeschlossen, bei den Empfängerinnen mit Ausnahme des Zustands nach HE bei Zervixkarzinom in Stadium IA (Carbonnel et al., 2020). Im Rahmen der ersten schwedischen Studie wurde eine der neun Empfängerinnen nach Zervixkarzinom transplantiert, genauere Daten zu den Voraussetzungen nach Krebserkrankungen liegen uns nicht vor (Brannstrom et al., 2014).

MRKHS ist häufig mit Fehlbildungen assoziiert, so können laut Pittman in 30-50% assoziierte Fehlbildungen, vor allem der Nieren, auftreten (Pittman et al., 2020). In unseren ausgewerteten Ergebnissen und der französischen Studie waren diese Prozentzahlen deutlich niedriger: 16 von den 110 Tübinger Empfängerinnen mit MRKHS, und damit nur 14,5% wiesen assoziierte Fehlbildungen auf. In der französischen Studie waren es 27 von 125 MRKHS-Patientinnen (21,6%) (Carbonnel et al., 2020).

Außerdem zeigten sich unterschiedliche Vorgehensweisen beim Umgang mit den Nierenfehlbildungen bei MRKHS-Patientinnen in den verschiedenen Studiengruppen: In Tübingen wurde bisher keine Patientin mit Nierenfehlbildung transplantiert, nur eine transplantierte Empfängerin hatte eine malrotierte Niere. Beckennieren werden dabei am kritischsten bewertet und stellen eine klare Kontraindikation dar.

Für die US-Studie und die französische Studie galt die Vorgabe, dass die Patientinnen zwei funktionierende Nieren haben mussten; Frauen mit Nierenfehlbildungen wurden ausgeschlossen (Johannesson et al., 2018) (Carbonnel et al., 2020). Bei den Schweden hingegen wurden vier Empfängerinnen mit Nierenfehlbildungen, drei davon mit Einzelnieren und eine mit einer einseitigen Beckenniere transplantiert. Zuvor war eine Empfängerin mit bilateralen Beckennieren ausgeschlossen worden (Brannstrom et al., 2014). Obwohl die Transplantationen erfolgreich verlaufen waren, hatten alle drei Frauen mit Einzelniere eine Präeklampsie entwickelt (Pittman et al., 2020). Vor diesem Hintergrund ist die strenge Überwachung bei Frauen mit Fehlbildungen absolut sinnvoll. Es ist zu überdenken, ob das erhöhte Risiko während der Schwangerschaft gerechtfertigt ist.

4 Diskussion

4.2.1.9 Partnerschaft

Das allgemeine psychologische Wohlbefinden in einer stabilen Partnerschaft sowie gegenseitige emotionale Unterstützung sind als Voraussetzung für eine mögliche Uterustransplantation zu sehen. Diese Meinung wird international geteilt (Jarvholm et al., 2018) (Carbonnel et al., 2020), wobei in Tübingen eine Partnerschaft, die länger als ein Jahr besteht, vorausgesetzt wird. Fünf Empfängerinnen ohne Partner konnten deshalb zu diesem Zeitpunkt nicht berücksichtigt werden.

Der bisherige Umgang der Empfängerin und ihres Partners mit dem Thema Kinderlosigkeit ist ebenfalls abzuklären (Jarvholm et al., 2018).

An dieser Stelle ist zu diskutieren, ob die Vorgabe einer stabilen Partnerschaft ein schwerwiegender Entscheidungspunkt sein sollte. Die Möglichkeit einer Samenspende könnte zum Beispiel eine Option für Frauen darstellen, die sich bereits im Teenager-Alter umfangreichen Vorbehandlungen wie der Anlage einer Neovagina unterzogen hatten, aber bisher keinen passenden Lebenspartner gefunden haben.

4.2.1.10 Psychische und psychosoziale Evaluation

Alle Beteiligten sind über Jahre in den Kinderwunschprozess involviert. Sie müssen in der Lage sein, kritische Situationen während dieser Zeit zu überwinden (Jarvholm et al., 2015). Allgemeine Anforderungen sind, dass sowohl die Empfängerinnen als auch die Spenderinnen hoch motiviert sein müssen. Psychische Belastbarkeit und Compliance sind Grundvoraussetzungen.

In Tübingen erhalten Empfängerinnen und Spenderinnen daher im Verlauf des Screenings eine ausführliche und sorgfältige psychologische und psychosoziale Beratung (Brucker et al., 2019), bei der auch abzuklären ist, ob Psychopathologien, wie Persönlichkeitsstörungen und psychotische Symptome, oder starker Substanzgebrauch vorliegen, welche Kontraindikationen für eine UTx darstellen (Jarvholm et al., 2018).

Fragen zum realistischen und informierten Kenntnisstand über das medizinische Vorgehen und dessen Akzeptanz dienen zur Beurteilung (Jarvholm et al., 2018).

4.2.2 Ausschlussverfahren

Zur Beurteilung des Gesamtkollektivs war neben der allgemeinen Charakterisierung von Interesse, wie viele Frauen oder Paare den jeweiligen Vorgaben entsprachen, oder diese nicht erfüllen konnten. Es wurden hierzu für jeden einzelnen Patientinnenfall die Gründe des Ausschlusses sowie deren Häufigkeit und Verteilung erarbeitet.

Die Einordnung der Paare, welche die Vorgaben und Einschlusskriterien zur Uterustransplantation erfüllen konnten und zur Transplantation freigegeben worden sind, konnte so nachvollzogen werden.

Abbildung 9 zeigt im Überblick die insgesamt erfassten Ablehnungsgründe, ihre Verteilung und Häufigkeit, wobei Mehrfachnennungen pro Paar möglich gewesen waren. Beachtenswert war eine sehr große Bandbreite an erfassten Gründen. Dies zeigt, dass weiterhin ein umfangreicher und sorgfältiger Screeningprozess notwendig sein wird, um alle Risiken zu erkennen, auszuwerten und größtmögliche Sicherheit bei der Freigabe der Paare zu erreichen.

Abbildung 10 stellt deshalb in einem weiteren Auswertungsschritt den schwerwiegendsten Grund und die Häufigkeit seines Auftretens dar. Dieser war bei jedem Fall individuell markiert worden und fiel am meisten ins Gewicht. Zum Teil hatten für die jeweiligen Paare weitere schwerwiegende Gründe vorgelegen, welche bei einem anderen Fall ausschlaggebend für den Ausschluss waren. Die häufigsten Hauptablehnungsgründe betrafen die Parameter vorhandene Spenderin, AB0-Kompatibilität und Menopause der Spenderin.

Bemerkenswert war, dass die Ergebnisse einiger Parameter für die Interessentinnen nicht mehr beeinflussbar waren. So führten fehlende AB0-Kompatibilität und HLA-Mismatch zum sofortigen Ausschluss. Bei anderen, wie den Lifestylefaktoren BMI oder Nikotinkonsum oder auch beim Thema Partnerschaft, wäre außer in Extremfällen eine positive Entwicklung unter Umständen noch möglich gewesen.

Das Fließdiagramm (Abbildung 11) verdeutlicht den Screeningprozess mit Angabe der individuellen Ausschlussgründe unter dem Aspekt der Aufteilung innerhalb der drei Gruppen Empfängerinnen, Spenderinnen oder Paare bis hin zur letztendlichen Freigabe zur Uterustransplantation.

4 Diskussion

Auffällig war, dass bei 29 der interessierten 151 Empfängerinnen der Ablehnungsgrund eine fehlende Spenderin war, was man bereits als ersten Hinweis auf die Problematik des Spenderinnenaufkommens sehen könnte.

Die Ergebnisse zeigen ebenso, dass der Anteil an interessierten Empfängerinnen, deren Ablehnungsgrund bei ihnen selbst lag, nur ungefähr ein Drittel betrug. Der Rest wurden wegen den Spenderinnen ausgeschlossen oder wegen Inkompatibilität der vorstellig gewordenen Paare.

Daraus lässt sich schließen, dass die größte Schwierigkeit während des Screeningprozesses nicht darin liegt, geeignete Empfängerinnen auszuwählen, sondern für diese kompatible Spenderinnen zu finden, die zusätzlich den notwendigen Voraussetzungen entsprechen.

Gäbe es einen größeren Pool an Spenderinnen, z.B. altruistische Fremd-Lebendspenderinnen, wäre wahrscheinlich häufiger eine passende Spenderin zu finden. So könnten auch die Empfängerinnen, die selbst die individuellen Voraussetzungen erfüllen, den Auswahlprozess weiter erfolgreich durchlaufen.

Auf der anderen Seite wird jedoch deutlich, dass durch das sorgfältige Screening im Rahmen der Tübinger Studie mit 17 zur Transplantation freigegebenen Paaren eine ausreichende Anzahl an Interessentinnen ausgewählt werden konnte, was im internationalen Vergleich ein sehr gutes Ergebnis darstellt. In Frankreich wurde beispielsweise nur eine von 165 Interessentinnen berücksichtigt (Carbonnel et al., 2020). Es zeigte sich während der Tübinger Studie auch, dass es von Vorteil ist, sehr viele Frauen zu screenen, damit eine erfolgreiche Auswahl getroffen werden kann.

Mit einem Verhältnis von 1: 4500 in der weiblichen Bevölkerung betrifft MRKHS eine große Zahl von Frauen. Vielen Frauen das Auswahlverfahren ermöglichen zu können, bleibt also weiterhin ein lohnendes Ziel. Im Moment werden die Uterustransplantationen häufig noch als klinische Studien durchgeführt, deren Umfang stark begrenzt ist. Deshalb ist es wichtig, international sämtliche Daten in einem Netzwerk und Register zu erfassen. Vor dem Hintergrund der bisher erreichten Erfolge, mit zunehmender Routine und technischem Fortschritt wird es möglich sein, durch das umfangreiche und standardisierte Screening vielen interessierten Frauen den Kinderwunsch zu ermöglichen.

4.2.3 Einordnung der Tübinger Transplantationsfälle

Im Folgenden werden auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse und der bereits veröffentlichten Daten (Brucker et al., 2020) die fünf für die Uterustransplantation ausgewählten Fälle diskutiert.

Die Screeningergebnisse des 1. Paares zeigten optimale Werte, was Alter, Kompatibilität, Lifestylefaktoren und Lebensumstände betraf und eigneten sich deshalb sehr gut für eine UTx. Auf diesen guten Grundlagen gelang die erfolgreiche Transplantation und führte zur Geburt eines gesunden Kindes (Brucker et al., 2020).

Der 2. Transplantationsfall innerhalb der Tübinger Studie führte bereits nach der Uterusentnahme und vor Implantation zum Misserfolg (Brucker et al., 2018). Die Auswertungsergebnisse zeigten: Die 61-jährige Mutter der Empfängerin war bis kurz vor der Operation Raucherin (20 pack years) und mit einem BMI von 29,4 kg/m² über der jetzigen Vorgabe von 28 kg/m². Zusätzlich hatte sie eine Hypertonie und Diabetes Mellitus Typ 2. Außerdem war die Menopause bereits elf Jahre zuvor im 50. Lebensjahr eingetreten. Die Empfängerin, die das Transplantat nicht erhielt, hatte eine malrotierte Niere sowie ein früheres Schilddrüsenkarzinom und war bis neun Monate vor der UTx Raucherin gewesen. Nach der Organentnahme konnte die Reperfusion während der sogenannten Back Table Prozedur wegen schlechter Gefäßqualität nicht erreicht werden. Der Fall wurde abgebrochen, und die Implantation bei der Empfängerin nicht durchgeführt (Brucker et al., 2018). Sowohl die Spenderin als auch die potenzielle Empfängerin entwickelten nach der abgebrochenen UTx ein zunehmendes emotionales Leiden, vor allem mit den Symptomen einer Depression (Brucker et al., 2020). Sie werden auch deshalb weiterhin regelmäßig gesehen. Mittlerweile haben sich beide ausreichend gefestigt, und das Verhältnis zwischen Mutter und Tochter hat sich normalisiert.

Die Gruppe um Mats Brännström hat ähnliche Ergebnisse der schwedischen Studie veröffentlicht (Brännström and Dahm-Kähler, 2020b). Beachtenswert war, dass auch hier zwei der drei ältesten Spenderinnen (58 und 62 Jahre alt) Organe gespendet hatten, aus denen ein frühzeitiges Transplantatversagen resultierte. In den beiden Fällen zeigte der Uterus bei der Reperfusion einen langsamen bzw.

4 Diskussion

keinen Durchfluss; beide Uteri mussten später wieder entnommen werden (Brannstrom et al., 2014).

Die Erfolge und die Misserfolge zeigen, dass der Gesundheitszustand der Patientinnen sehr sorgfältig abzuschätzen ist. Dabei sind nicht nur die einzelnen Parameter zu betrachten, sondern auch die Gesamtheit ihres Zusammenwirkens. Risikokonstellationen können, wie oben beschrieben, großen Einfluss auf die Uterus- und Gefäßqualität sowie den Operationserfolg haben. Im publizierten ersten erfolgreichen schwedischen UTx-Fall zum Beispiel war die Spenderin auch bereits 61 Jahre alt, hatte aber einen BMI von 20 kg/m², war Nichtraucherin und in exzellentem Gesundheitszustand (Brannstrom et al., 2015).

Empfängerin 3 und Spenderin 3 waren nach Auswertung der Daten ebenfalls als geeignet ausgewählt worden, obwohl zu erwähnen ist, dass beide ursprünglich Raucherinnen waren und bei der Spenderin eine eingestellte Hypertonie vorlag. Die Uterustransplantation war erfolgreich, ein gesundes Kind kam zur Welt (Brucker et al., 2020).

Das 4. und 5. Paar zeigte keine Auffälligkeiten oder kritisch zu beurteilende Auswertungsergebnisse. Die Erfolgsaussichten waren für beide Paare gut, in beiden Fällen wurde erfolgreich transplantiert. Empfängerin 4 und Empfängerin 5 brachten bereits jeweils ein gesundes Kind zur Welt (K. Rall, persönliche Mitteilung).

Auch unter Aspekten gemäß der vier bioethischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress sind die Ergebnisse zu betrachten. Der 2. Tübinger UTx-Fall kann unter den bioethischen Prinzipien der Schadensvermeidung und der Wohltätigkeit diskutiert werden. Die UTx-Fälle 1,3,4 und 5 der Tübinger Studie können anhand der Ergebnisse der Datenauswertung unter dem Leitprinzip der Wohltätigkeit eingeordnet werden. Die Voraussetzungen vor den Uterustransplantationen waren auf Spenderinnen- und Empfängerinnenseite jeweils gut.

5 Zusammenfassung

Für ausgewählte Frauen mit absoluter uteriner Infertilität besteht unter strengen Voraussetzungen die Chance, den Kinderwunsch mittels Uterustransplantation zu erfüllen. Am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen durchliefen 151 potenziellen Empfängerinnen mit 125 interessierten Spenderinnen während der ersten klinischen Studie von April 2016 bis Dezember 2019 ein multidisziplinäres Screening.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung des Patientinnenkollektivs anhand anamnestischer und klinischer Parameter. Voraussetzungen und Ausschlussgründe im Lauf des präoperativen Screenings sowie erfolgreiches Durchlaufen des Prozesses wurden erfasst und analysiert. Hierfür wurden die zuvor erfassten Rohdaten in tabellarischer Form einheitlich strukturiert; die retrospektive Datenanalyse erfolgte durch deskriptive statistische Auswertungen.

Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Anzahl der Daten, die zu den einzelnen Parametern vorliegt:

35 (23,2%) der 151 interessierten Empfängerinnen waren ohne eine Spenderin vorstellig geworden; den Großteil der möglichen Paarungen bildeten Tochter und Mutter (68%). 113 Patientinnen (75,3%) stellten sich mit der Indikation kongenitale AUF1 vor, davon 110 mit MRKHS. 67 (58,8%) Frauen wiesen eine operativ angelegte Neovagina auf, 27 (23,7%) eine durch Selbstdilatation und 20 (17,5%) keine Neovaginaanlage.

Von den im Durchschnitt 29,6 Jahre alten Empfängerinnen lagen 16 (10,6%) über der festgelegten Grenze von 38 Jahren. Von den durchschnittlich 50,6 Jahre alten Spenderinnen waren 16 (15,5%) mindestens 60 Jahre alt. Die Menopause der Spenderinnen sollte maximal zwei Jahre zurückliegen, im Falle einer Hormonersatztherapie maximal fünf Jahre. Bei 23 (27,7%) Spenderinnen lag die Menopause zu weit zurück.

Eine ABO-Inkompatibilität lag bei 18 (20,5%) Paarungen vor. Auch Angaben zu Vorerkrankungen, Lebensumständen, psychischer Evaluation und den Lifestylefaktoren wurden ausgewertet: Der durchschnittliche BMI der Empfängerinnen lag bei 23,96 kg/m², der der Spenderinnen bei 26,88 kg/m².

5 Zusammenfassung

15 (13,4%) Empfängerinnen und 24 (32,4%) Spenderinnen hatten einen BMI über den geforderten 28 kg/m². 38 (27,5%) Raucherinnen unter den Empfängerinnen und 33 (36,7%) unter den Spenderinnen waren auf die geforderte sechsmonatige Nikotinabstinenz hingewiesen worden. Limitierend für die Aussagen zu den genannten Untersuchungsergebnissen wirkte dabei, dass Voraussetzungen im Verlauf der Studie teilweise verändert worden waren.

Der wesentlichste Grund, weshalb interessierte Frauen nicht berücksichtigt werden konnten, war, dass sie sich ohne Spenderin vorgestellt hatten. Auch die Voraussetzungen zu den Parameter BMI, Menopause und AB0-Kompatibilität konnten relativ häufig nicht erfüllt werden. Somit lag die größte Schwierigkeit darin, durch das Screening passende, kompatible Paare zu finden.

Unter diesem Aspekt wurden Modifikationen einzelner Screeningparameter oder deren Voraussetzungen in der vorliegenden Arbeit unter medizinischen und ethischen Gesichtspunkten diskutiert, beispielsweise die Vergrößerung des Spenderinnenkreises um altruistische Spenderinnen, ebenso wie eine Erweiterung der Indikationsstellung der Empfängerinnen um erworbene AUFI. Unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse aus aktueller hochmoderner Forschung werden sicher weitere Modifikationen im Hinblick auf allgemeingültige Ein- und Ausschlusskriterien für das standardisierte und effiziente Auswahlmanagement während des Screenings hinzukommen.

Die vorliegenden Untersuchungen zur ersten Studie, bei der aufgrund des aufwendigen Screenings 17 Paare aus 160 möglichen Kombinationen (10,6%) die Freigabe zur UTx erhielten, und zehn Fälle mit der Option einer späteren Freigabe registriert wurden, zeigten wie komplex das Auswahlverfahren und wie streng die Kriterien sind, um optimale Paarungen herauszufiltern. Die Auswahl der fünf Tübinger UTx-Fälle mit vier erfolgreichen Transplantationen und Geburten gesunder Kinder bestätigt den Erfolg des Vorgehens.

6 Literaturverzeichnis

BOKSTRÖM, H., BRÄNNSTRÖM, M. & HAGBERG, H. 2020. Obstetrical and Pediatric Follow-Up After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRANNSTROM, M. 2018. Current status and future direction of uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 23, 592-597.

BRÄNNSTRÖM, M. 2020a. Human Preclinical Research in Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRÄNNSTRÖM, M. 2020b. Introduction: Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRÄNNSTRÖM, M. 2020c. *Uterus Transplantation*, Springer Verlag.

BRANNSTROM, M., BOKSTROM, H., DAHM-KAHLER, P., DIAZ-GARCIA, C., EKBERG, J., ENSKOG, A., HAGBERG, H., JOHANNESSON, L., KVARNSTROM, N., MOLNE, J., OLAUSSON, M., OLOFSSON, J. I. & RODRIGUEZ-WALLBERG, K. 2016. One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil Steril*, 106, 261-6.

BRÄNNSTRÖM, M., DAHM KÄHLER, P., GREITE, R., MÖLNE, J., DÍAZ-GARCÍA, C. & TULLIUS, S. G. 2018. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation*, 102, 569-577.

BRÄNNSTRÖM, M. & DAHM-KÄHLER, P. 2020a. Fixation of the Uterine Graft After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRÄNNSTRÖM, M. & DAHM-KÄHLER, P. 2020b. Medical Work-Up of the Live Donor. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRÄNNSTRÖM, M. & DAHM-KÄHLER, P. 2020c. Surgical Technique of Live Donor in Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

BRANNSTROM, M., ENSKOG, A., KVARNSTROM, N., AYOUBI, J. M. & DAHM-KAHLER, P. 2019. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril*, 112, 3-10.

- BRANNSTROM, M., JOHANNESON, L., BOKSTROM, H., KVARNSTROM, N., MOLNE, J., DAHM-KAHLER, P., ENSKOG, A., MILENKOVIC, M., EKBERG, J., DIAZ-GARCIA, C., GABEL, M., HANAFY, A., HAGBERG, H., OLAUSSON, M. & NILSSON, L. 2015. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*, 385, 607-616.
- BRANNSTROM, M., JOHANNESON, L., DAHM-KAHLER, P., ENSKOG, A., MOLNE, J., KVARNSTROM, N., DIAZ-GARCIA, C., HANAFY, A., LUNDMARK, C., MARCICKIEWICZ, J., GABEL, M., GROTH, K., AKOURI, R., EKLIND, S., HOLGERSSON, J., TZAKIS, A. & OLAUSSON, M. 2014. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*, 101, 1228-36.
- BRUCKER, S. Y., BRANNSTROM, M., TARAN, F. A., NADALIN, S., KONIGSRAINER, A., RALL, K., SCHOLLER, D., HENES, M., BOSMULLER, H., FEND, F., NIKOLAOU, K., NOTOHAMIPRODJO, M., ROSENBERGER, P., GRASSHOFF, C., HEIM, E., KRAMER, B., REISENAUER, C., HOOPMANN, M., KAGAN, K. O., DAHM-KAHLER, P., KVARNSTROM, N. & WALLWIENER, D. 2018. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet*, 297, 675-684.
- BRUCKER, S. Y., STROWITZKI, T., TARAN, F. A., RALL, K., SCHOLLER, D., HOOPMANN, M., HENES, M., GUTHOFF, M., HEYNE, N., ZIPFEL, S., SCHAFFELER, N., BOSMULLER, H., FEND, F., ROSENBERGER, P., HEIM, E., WIESING, U., NIKOLAOU, K., FLEISCHER, S., BAKCHOUL, T., POETS, C. F., GOELZ, R., WIECHERS, C., KAGAN, K. O., KRAMER, B., REISENAUER, C., OBERLECHNER, E., HUBNER, S., ABELE, H., DAHM-KAHLER, P., KVARNSTROM, N., BRANNSTROM, M., NADALIN, S., WALLWIENER, D. & KONIGSRAINER, A. 2020. Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *J Clin Med*, 9.
- BRUCKER, S. Y., TARAN, F. A., RALL, K., SCHOLLER, D., DAHM-KAHLER, P., KVARNSTROM, N., JARVHOLM, S., NADALIN, S., KONIGSRAINER, A., WALLWIENER, D. & BRANNSTROM, M. 2019. Experiences of a multistep process with medical and psychological interventions for patients with congenital uterine aplasia to achieve motherhood: the Gothenburg-Tubingen collaboration. *Facts Views Vis Obgyn*, 11, 121-126.
- CAPLAN, A. L., PARENT, B. & PATRIZIO, P. 2020. The Ethics of Uterus Transplantation: Moral Challenges and Recommendations for Progress. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

- CARBONNEL, M., REVAUX, A., MENZHULINA, E., KARPEL, L., SNANOUDJ, R., LE GUEN, M., DE ZIEGLER, D. & AYOUBI, J. M. 2020. Uterus Transplantation with Live Donors: Screening Candidates in One French Center. *J Clin Med*, 9.
- CHMEL, R., CEKAL, M., PASTOR, Z., CHMEL, R., JR., PAULASOVA, P., HAVLOVICOVA, M., MACEK, M., JR. & NOVACKOVA, M. 2020. Assisted Reproductive Techniques and Pregnancy Results in Women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome Undergoing Uterus Transplantation: the Czech Experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 33, 410-414.
- CHMEL, R., NOVACKOVA, M., JANOUSEK, L., MATECHA, J., PASTOR, Z., MALUSKOVA, J., CEKAL, M., KRISTEK, J., OLAUSSON, M. & FRONEK, J. 2019a. Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant*, 19, 855-864.
- CHMEL, R., PASTOR, Z., NOVACKOVA, M., MATECHA, J., CEKAL, M. & FRONEK, J. 2019b. Clinical pregnancy after deceased donor uterus transplantation: Lessons learned and future perspectives. *J Obstet Gynaecol Res*, 45, 1458-1465.
- DAHM-KÄHLER, P., BRÄNNSTRÖM, M. & KVARNSTRÖM, N. 2020. Indications and Surgical Technique for Hysterectomy After Uterus Transplantation. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- DAHM-KÄHLER, P., DIAZ-GARCIA, C. & BRANNSTROM, M. 2016. Human uterus transplantation in focus. *Br Med Bull*, 117, 69-78.
- DAVIS, A. C., FLYCKT, R. & FALCONE, T. 2020. Medical Work-Up of the Deceased Donor. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- DICKENS, B. M. 2016. Legal and ethical issues of uterus transplantation. *Int J Gynaecol Obstet*, 133, 125-8.
- EJZENBERG, D., ANDRAUS, W., BARATELLI CARELLI MENDES, L. R., DUCATTI, L., SONG, A., TANIGAWA, R., ROCHA-SANTOS, V., MACEDO ARANTES, R., SOARES, J. M., JR., SERAFINI, P. C., BERTOCCO DE PAIVA HADDAD, L., PULCINELLI FRANCISCO, R., CARNEIRO D'ALBUQUERQUE, L. A. & CHADA BARACAT, E. 2019. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet*, 392, 2697-2704.
- ERMAN AKAR, M., OZKAN, O., AYDINURAZ, B., DIRICAN, K., CINCIK, M., MENDILCIOGLU, I., SIMSEK, M., GUNSEREN, F., KOCAK, H.,

- CIFTCIOGLU, A., GECICI, O. & OZKAN, O. 2013. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril*, 100, 1358-63.
- FAGEEH, W., RAFFA, H., JABBAD, H. & MARZOUKI, A. 2002. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet*, 76, 245-51.
- GARCIA, C. D. 2020. Patients with Uterine Factor Infertility: General. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- GUNTRAM, L. & WILLIAMS, N. J. 2018. Positioning uterus transplantation as a 'more ethical' alternative to surrogacy: Exploring symmetries between uterus transplantation and surrogacy through analysis of a Swedish government white paper. *Bioethics*, 32, 509-518.
- HENES, M., JUROW, L., PETER, A., SCHOENFISCH, B., TARAN, F. A., HUEBNER, M., SEEGER, H., BRUCKER, S. Y. & RALL, K. K. 2018. Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet*, 297, 513-520.
- JÄRVHOLM, S. 2020a. Psychological Aspects After Uterus Transplantation. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- JÄRVHOLM, S. 2020b. Psychological Evaluations Before Uterus Transplantation. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- JÄRVHOLM, S., JOHANNESSEN, L. & BRÄNNSTRÖM, M. 2015. Psychological aspects in pre-transplantation assessments of patients prior to entering the first uterus transplantation trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94, 1035-8.
- JÄRVHOLM, S., WARREN, A. M., JALMBRANT, M., KVARNSTROM, N., TESTA, G. & JOHANNESSEN, L. 2018. Preoperative psychological evaluation of uterus transplant recipients, partners, and living donors: Suggested framework. *Am J Transplant*, 18, 2641-2646.
- JOHANNESSEN, L., WALLIS, K., KOON, E. C., MCKENNA, G. J., ANTHONY, T., LEFFINGWELL, S. G., KLINTMALM, G. B., GUNBY, R. T., JR. & TESTA, G. 2018. Living uterus donation and transplantation: experience of interest and screening in a single center in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 218, 331 e1-331 e7.
- KISU, I., MATOBA, Y., BANNO, K. & AOKI, D. 2020. Nonhuman Primate Research in Uterus Transplantation. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

- KVARNSTRÖM, N. & BRÄNNSTRÖM, M. 2020. Back-Table Preparation and Flushing of the Uterus. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- KVARNSTROM, N., ENSKOG, A., DAHM-KAHLER, P. & BRANNSTROM, M. 2019. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil Steril*, 112, 24-27.
- LAVOUE, V., VIGNEAU, C., DUROS, S., BOUDJEMA, K., LEVEQUE, J., PIVER, P., AUBARD, Y. & GAUTHIER, T. 2017. Which Donor for Uterus Transplants: Brain-Dead Donor or Living Donor? A Systematic Review. *Transplantation*, 101, 267-273.
- LOTZ, M. 2018. Uterus transplantation as radical reproduction: Taking the adoption alternative more seriously. *Bioethics*, 32, 499-508.
- MILENKOVIC, M. & BRÄNNSTRÖM, M. 2020. Evaluation of Graft Function After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- MÖLNE, J. & BRÖCKER, V. 2020. Rejection Diagnosis After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- NGAAGE, L. M., IKE, S., ELEGBEDE, A., VERCLER, C. J., GEBRAN, S., LIANG, F., RADA, E. M., COONEY, C., BRANDACHER, G., REDETT, R. J., JOHANNESSON, L. & RASKO, Y. M. 2019. The Changing Paradigm of Ethics in Uterus Transplantation: A Systematic Review. *Transpl Int*.
- NILSSON, L. B. & OLOFSSON, J. I. 2020. Assisted Reproduction Before and After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- OLAUSSON, M. 2020. Live or Deceased Uterus Donor. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- OLAUSSON, M., JOHANNESSON, L., BRATTGARD, D., DIAZ-GARCIA, C., LUNDMARK, C., GROTH, K., MARCICKIEWICZ, J., ENSKOG, A., AKOURI, R., TZAKIS, A., ROGIERS, X., JANSON, P. O. & BRANNSTROM, M. 2014. Ethics of uterus transplantation with live donors. *Fertil Steril*, 102, 40-3.
- OLAUSSON, M. & KVARSTRÖM, N. 2020. Surgical Technique for Vascular Anastomosis of the Uterine Graft. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

- PITTMAN, J., DEANS, R. & BRÄNNSTRÖM, M. 2020. Medical Work-Up of the Recipient. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- PÖSCH, L.-S. J. 2019. *Inzidenz und epidemiologische Charakteristika des Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndroms in Deutschland - eine bundesweite populationsbezogene Studie*. Eberhard Karls Universität Tübingen.
- PUNTAMBEKAR, S., PUNTAMBEKAR, S., TELANG, M., KULKARNI, P., DATE, S., PANSE, M., SATHE, R., AGARKHEDKAR, N., WARTY, N., KADE, S., MANCHEKAR, M., CHITALE, M., PAREKH, H., PARIKH, K., MEHTA, M., KINHOLKAR, B., JANA, J. S., PARE, A., KANADE, S., SADRE, A., HARDIKAR, S., JATHAR, A., BAKRE, T., CHATE, M. & TIRUKE, R. 2019. Novel Anastomotic Technique for Uterine Transplant Using Utero-ovarian Veins for Venous Drainage and Internal Iliac Arteries for Perfusion in Two Laparoscopically Harvested Uteri. *J Minim Invasive Gynecol*, 26, 628-635.
- RALL, K., SCHICKNER, M. C., BARRESI, G., SCHONFISCH, B., WALLWIENER, M., WALLWIENER, C. W., WALLWIENER, D. & BRUCKER, S. Y. 2014. Laparoscopically assisted neovaginoplasty in vaginal agenesis: a long-term outcome study in 240 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 27, 379-85.
- SCHÖLLER, D. & BRUCKER, S. 2020. MRKH Patients and Their Preparations for Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- TARAN, F. A., SCHOLLER, D., RALL, K., NADALIN, S., KONIGSRAINER, A., HENES, M., BOSMULLER, H., FEND, F., NIKOLAOU, K., NOTOHAMIPRODJO, M., GRASSHOFF, C., HEIM, E., ZIPFEL, S., SCHAFFELER, N., BAKCHOUL, T., HEYNE, N., GUTHOFF, M., KRAMER, B., REISENAUER, C., HOOPMANN, M., KAGAN, K. O., BRANNSTROM, M., WALLWIENER, D. & BRUCKER, S. Y. 2019. Screening and evaluation of potential recipients and donors for living donor uterus transplantation: results from a single-center observational study. *Fertil Steril*, 111, 186-193.
- TESTA, G., MCKENNA, G. J., GUNBY, R. T., JR., ANTHONY, T., KOON, E. C., WARREN, A. M., PUTMAN, J. M., ZHANG, L., DEPRISCO, G., MITCHELL, J. M., WALLIS, K., KLINTMALM, G. B., OLAUSSON, M. & JOHANNESSON, L. 2018. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 18, 1270-1274.
- VAN LAECKE, S. & WEYERS, S. 2020. Infections After Uterus Transplantation. *In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

- WAGNER, A., BRUCKER, S. Y., UEDING, E., GROBER-GRATZ, D., SIMOES, E., RALL, K., KRONENTHALER, A., SCHAFFELER, N. & RIEGER, M. A. 2016. Treatment management during the adolescent transition period of girls and young women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKHS): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 11, 152.
- WARREN, A. M., TESTA, G., ANTHONY, T., MCKENNA, G. J., KLINTMALM, G. B., WALLIS, K., KOON, E. C., GUNBY, R. T., JR. & JOHANNESSON, L. 2018. Live nondirected uterus donors: Psychological characteristics and motivation for donation. *Am J Transplant*, 18, 1122-1128.
- WEI, L., XUE, T., TAO, K. S., ZHANG, G., ZHAO, G. Y., YU, S. Q., CHENG, L., YANG, Z. X., ZHENG, M. J., LI, F., WANG, Q., HAN, Y., SHI, Y. Q., DONG, H. L., LU, Z. H., WANG, Y., YANG, H., MA, X. D., LIU, S. J., LIU, H. X., XIONG, L. Z. & CHEN, B. L. 2017. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril*, 108, 346-356 e1.
- WEYERS, S. & DE SUTTER, P. 2020. The Future Expansion of Patient Groups for Uterus Transplantation. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.
- WRANNING, C. A., MOLNE, J., EL-AKOURI, R. R., KURLBERG, G. & BRÄNNSTRÖM, M. 2005. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium--basic studies towards uterine transplantation. *Hum Reprod*, 20, 2736-44.
- YOUNG, M. H. H., TRUONG, D., EKBERG, J. & TULLIUS, S. G. 2020. Immunosuppression and Treatment of Rejection in Uterus Transplantation: Current Practice and Future Potential. In: BRÄNNSTRÖM, M. (ed.) *Uterus Transplantation*. Cham: Springer International Publishing.

7 Anhang

Anhang 1: Voraussetzungen für Empfängerinnen.

Inhalt zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. K. Rall, Universität Tübingen.

Voraussetzungen für Empfängerin (Gebärmuttertransplantation)

- **Eigene passende Spenderin** (in der Regel Verwandte, in Ausnahmefällen andere sehr enge Beziehung)
- absolute uterine Infertilität bei **funktionellen Eierstöcken**
- **Empfängerin und Spenderin haben die gleiche Blutgruppe A, B, AB oder 0 (möglichst gleicher Rhesusfaktor aber nicht zwingend), kann im Vorfeld durch Hausarzt bestimmt werden, Ausnahme: Empfängerin hat AB, diese kann alle Blutgruppen empfangen**
- **Gewebe der Spenderin „passt“ zu Empfängerin (HLA-Match= aufwendige Blutuntersuchung, nur über Frauenklinik möglich, wird im Rahmen der ersten Vorstellung erfolgen, wenn alle o.g. Voraussetzungen gegeben sind)**
- **hohe Motivation, stabile psychische Situation**
- **feste Partnerschaft** mind. > 1 Jahr mit aktuellem Kinderwunsch
- **< 38 Jahre**
- keine Krebserkrankung < 5 Jahre
- keine chronischen Infektionen (HIV, Tuberkulose, Hepatitis) bei Empfängerin oder Partner
- keine anderen schweren Erkrankungen (Herz-Kreislauf-, Lunge-, Thrombosen, Embolien etc.)
- **kein Übergewicht:** Body-mass-Index <27
- normale Gefäßversorgung, **Nichtraucher** > 6 Monate, kein langjähriges Rauchen

Anhang 2: Voraussetzungen für Spenderinnen.

Inhalt zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. K. Rall, Universität Tübingen.

Voraussetzungen für Spenderin (Gebärmuttertransplantation)

- Spende **freiwillig**
- **Langjährige Bindung zur Empfängerin (in der Regel Verwandte, in Ausnahmefällen sehr enge Freundin)**
- **Empfängerin und Spenderin haben die gleiche Blutgruppe A, B, AB oder 0 (möglichst gleicher Rhesusfaktor aber nicht zwingend), kann im Vorfeld durch Hausarzt bestimmt werden, Ausnahme: Spenderin mit Blutgruppe 0 passt zu allen Blutgruppen**
- **Gewebe der Spenderin „passt“ zu Empfängerin (HLA-Match= aufwendige Blutuntersuchung, nur über Frauenklinik möglich, wird im Rahmen der ersten Vorstellung erfolgen, wenn alle o.g. Voraussetzungen gegeben sind)**
- abgeschlossene Familienplanung, Alter >36 Jahre
- Spenderin sollte mindestens 1 Kind entbunden haben
- unter 60 Jahre, Eintritt der Wechseljahre vor < 2 Jahren oder < 5 Jahren bei Hormonersatztherapie
- normale Krebsvorsorge (Abstrich)
- normale Gebärmutterfunktion, keine relevanten Myome
- keine Krebserkrankung oder HPV-Infektion <5 Jahre
- keine chronischen Infektionen (HIV, Tuberkulose, Hepatitis)
- keine anderen schweren Erkrankungen (Herz-Kreislauf-, Lunge-, Thrombosen, Embolien etc.)
- kein Übergewicht: Body-mass-Index <27
- normale Gefäßversorgung, Nichtraucher > 6 Monate, kein langjähriges Rauchen

Anhang 3: Anamnese Interessentinnen UTx.

Inhalt zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. K. Rall, Universität Tübingen.

Beratung zur Uterus-Transplantation in Begleitung der Mutter/ Partner

<u>Empfängerin</u>	
Alter	
Wohnort	
Telefon	
Email	
Versicherung	
Indikation	
Besonderheiten	
Blutgruppe	
FA:	
HA:	

<u>Partner</u>	
Name	
Geb.datum	
Beziehung seit	
Versicherung	

<u>Spenderin</u>	
Name	
Geb.datum	
Alter	
Wohnort	
Telefon	
Email	
Beziehung zu Empf.	
Versicherung	
Blutgruppe	
Besonderheiten	
FA:	
HA:	

<u>Anamnese Empfänger:</u>	
Größe/ Gewicht (BMI)	
Dauermedikation	
Rauchen Alkohol Drogen	
Sozialanamnese/ Beruf	
Partnerschaft > 1 Jahr	

VorOPs	
Psychiatrische Erkrankungen (stationär psychiatrisch?)	
Nebendiagnosen - assoziierte Fehlbildungen - Malignität? - Diabetes - art.HT - Asthma/ COPD - Gefäß-/Herzerkr. - TBVT/ LAE/ Gerinnungsstörung - Z.n. Blutübertragung	
Infektionen	
Familienanamnese	
Allergien	
Impfungen	

<u>Anamnese Spender:</u>	
Größe/ Gewicht (BMI)	
Dauermedikation	
Rauchen Alkohol Drogen	
Sozialanamnese - Beruf - Partnerschaft	
Gyn-Anamnese - Menarche - Menopause (< 5 Jahre) - Gravidität/ Parität - Geburten - Präeklampsie, Schwangerschaftskomplikationen - HRT?, Kontrazeption? - Zyklus - Blutungsstörungen - Myome?	

VorOPs	
Vorerkrankungen/ Nebendiagnosen - Diabetes - art.HT - Asthma/ COPD - Gefäß-/Herzerkr. - TBVT/ LAE/ Gerinnungsstörung - Z.n. Blutübertragung - Malignität?	
Psychiatrische Erkrankungen (stationär psychiatrisch?)	
Infektionen	
Familienanamnese	
Allergien	

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Forschungsinstitut für Frauengesundheit, unter Leitung von Frau Prof. Dr. Katharina Rall, Ärztliche Leiterin der Abteilung für Genitale Fehlbildungen, durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Rall.

Die Daten- und Literaturrecherche habe ich selbstständig durchgeführt.

Die Primärdatenerhebung wurde von einem ÄrztInnenteam der Universitätsfrauenklinik durchgeführt und von Frau Prof. Rall zur Verfügung gestellt.

Das gesamte methodische Vorgehen sowie die allgemeine Auswertung wurden in Eigenarbeit durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch.

Die unter Punkt 3.3 aufgeführten Daten wurden von mir bereits Anfang 2020 selbstständig ausgewertet. Ähnliche Daten wurden auch im Paper *“Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births”* 2020 von Frau Prof. Brucker veröffentlicht. Dabei beziehen sich meine Daten auf den Zeitpunkt des Screenings, die Daten des Papers auf den Zeitpunkt der Geburt der Kinder.

Eine Zusammenfassung meiner Ergebnisse stellte ich als Online-Posterpräsentation auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vom 07.10.2020 - 10.10.2020 vor.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig, nach Anleitung durch Frau Prof. Rall verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Corinna Reith

9 Danksagung

Hiermit möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Katharina Rall, Ärztliche Leiterin der Abteilung für Genitale Fehlbildungen, Universitäts-Frauenklinik Tübingen bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen, sowie für ihre hervorragende Betreuung bei der Erstellung der gesamten Arbeit.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, für ihre Beratung zur statistischen Auswertung der Daten und für die Durchsicht meiner Ergebnisse.

Meinen Eltern gilt ganz besonderer Dank für die liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und dieser Dissertation. Ohne sie wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.