



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



NEWSLETTER

UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK | AUSGABE 04 | DEZEMBER 2021

SEHR GEEHRTE, LIEBE FRAU KOLLEGIN,
SEHR GEEHRTER, LIEBER HERR KOLLEGE,

in der vierten Ausgabe unseres Newsletters in diesem Jahr möchten wir über aktuelle, neue Entwicklungen aus den Bereichen Gynäkologie und Geburtshilfe berichten.

Wir informieren Sie über neue Angebote für PatientInnen mit Li-Fraumeni-Syndrom, eine neu zugelassene Therapie für PatientInnen mit metastasiertem, tripel-negativem Mammakarzinom und präsentieren erste Daten der OReO-Studie.

Zudem erhalten Sie eine Übersicht über unser klinisches Management und die Therapie der postpartalen Endometritis und der neonatalen/fetalen Alloimmunthrombozytopenie, sowie über neue Empfehlungen bei SARS-COV-2-Infektionen in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett.

Wir wünschen Ihnen einen guten Rutsch ins Jahr 2022 und freuen uns auch im neuen Jahr auf eine weitere gute Zusammenarbeit und Ihre Rückmeldungen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C. Sohn
Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. M. Wallwiener
Stellvertretender Ärztlicher Direktor

INHALT/THEMEN

- › Zwei neue Angebote für Menschen mit einem Li-Fraumeni-Syndrom in Heidelberg
- › Europaweite Zulassung von Sacituzumab-Govitecan zur Therapie des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (mTNBC)
- › PARP nach PARP - Daten aus der AGO-OVAR 2.31 / OReO Studie
- › Klinisches Management der postpartalen Endometritis
- › Neonatale/Fetale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)
- › November Update der Fachgesellschaften zu den Empfehlungen bei SARS-COV-2-Infektionen in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett

Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg
Tel: +49 6221 56-7901
Fax: +49 6221 56-
www.klinikum.uni-heidelberg.de

ZWEI NEUE ANGEBOTE FÜR MENSCHEN MIT EINEM LI-FRAUMENI-SYNDROM IN HEIDELBERG

Dr. med. J. Nees

Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) ist ein autosomal dominant erbliches Krebsprädispositionssyndrom auf der Basis einer Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens TP53. LFS Betroffene haben ein bis zu 95 - 100 % Lebenszeitrisko ab Geburt an mindestens eine Krebserkrankung zu erleiden, 41 % erkranken vor dem 18. Lebensjahr zum ersten Mal.

In Heidelberg wird am DKFZ in Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik derzeit eine Ganzkörper-MRT-Studie für LFS Betroffene im Rahmen des vom BMBF geförderten ADDRESS-Konsortiums angeboten. Hierbei geht es darum, verschiedene MRT-Sequenzen zur Früherkennung hinsichtlich ihrer Sensitivität bei der Erkennung von Tumoren zu untersuchen, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Zuverlässigkeit der diffusionsgewichteten Sequenzen gelegt wird. Weitere Informationen finden Sie hier: <http://www.krebspraedisposition.de/wpcontent/uploads/2020/02/Flyer-MRT-Studie-1.pdf>

Die psychische Belastung für Angehörige und Betroffene mit LFS ist aufgrund der Angst (erneut) an Krebs zu erkranken enorm und bedarf einer engmaschigen Betreuung. Zusätzlich zur medizinischen Unterstützung gibt es deshalb die Möglichkeit für Betroffene und Angehörige, sich deutschlandweit regionalen Selbsthilfegruppen der Li-Fraumeni Syndrome Association Deutschland e.V. anzuschließen. Diese vernetzen Betroffene und ermöglichen den Austausch von durch LFS bedingten Erfahrungen, Sorgen, Ängsten und Problemen. Am 19.10.2021 fand das erste regionale Selbsthilfegruppentreffen mit 10 Betroffenen und Angehörigen in Heidelberg statt. Zukünftig sind 4 Treffen pro Jahr geplant.

Betreuen Sie ebenfalls Menschen mit einem LFS? Kontaktieren Sie uns gerne für weitere Informationen. Bei Fragen zur Anbindung der Patient:innen an das intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm sowie die aktuell laufenden Studien kontaktieren Sie gern Dr. Juliane Nees oder Prof. Dr. Sarah Schott.

Ansprechpartnerin für die Selbsthilfegruppe Heidelberg ist:

Alexandra Niebler-Marquart
Handy: 0151/12378264
Email: fam.marqu4@t-online.de

Weitere Informationen finden Sie unter www.lfsa-deutschland.de

Ansprechpartnerin:
Dr. med. Juliane Nees
Juliane.Nees@med.uni-heidelberg.de

EUROPAWEITE ZULASSUNG VON SACITUZUMAB-GOVITECAN ZUR THERAPIE DES METASTASIIERTEN TRIPLE-NEGATIVEN MAMMAKARZINOMS (MTNBC)

P. Keß

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) tritt in etwa 10 bis 15 % der Fälle aller neudiagnostizierten Mammakarzinome auf und ist auf Grund seiner in der Regel aggressiven Tumorbiologie mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Da sich die Behandlung durch die insgesamt limitierten Therapiemöglichkeiten häufig sehr schwierig zeigt, stellt das TNBC weiterhin eine der herausforderndsten Subentitäten in der medikamentösen Tumorthherapie dar.

In der metastasierten Situation werden die Patientinnen in erster Linie mit Chemotherapeutika behandelt. Durch die Einführung der PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib bei BRCA-mutiertem, metastasierten Brustkrebs, sowie den Einsatz von Immuntherapien (Atezolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie) unter bestimmten molekularen Voraussetzungen, hat sich die zielgerichtete Therapie ein wenig verbessert. Jedoch kommen diese Therapien nicht für jede Patientin in Frage und bilden immer wieder Resistenzen. Häufig stehen so letztendlich nur Monochemotherapien zur Verfügung.

Studien zur Therapie des TNBC mit Antikörper-Drug-Konjugaten (ADC), auch „armed antibodies“ genannt, haben in den vergangenen Jahren vielversprechende Ansätze zur Ausweitung der Therapieoptionen, insbesondere bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen, aufgezeigt.

Erfreulicherweise hat die Europäische Kommission nach einer Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 23.11.2021 dem Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (SG) die Zulassung für die folgende Indikation erteilt: SG ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. SG kombiniert als ADC einen humanisierten monoklonalen Antikörper (Sacituzumab), der an Trop-2-exprimierende Krebszellen bindet, und eine damit verbundene, zytotoxische Komponente SN-38 (Govitecan), welche die Topoisomerase I hemmt, die DNA-Reparatur verhindert und so zu Apoptose und Zelltod führt.

Die Zulassung ist auf Daten der ASCENT-Studie gestützt, einer multizentrischen, offenen, randomisierten klinischen Phase-3-Studie, die im vergangenen April im „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht worden war. Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von SG bei insgesamt 529 Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs (mTNBC). Das Arzneimittel verlängerte hierin die Gesamtüberlebenszeit (OS) der Probanden um etwa 5 Monate (11,8 Monate für SG im Vergleich zu 6,9 Monaten unter Monochemotherapie nach Wahl des Arztes: Eribulin, Gemcitabin, Capecitabin oder Vinorelbin) und die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) um etwa 3 Monate (4,8 Monate für SG im Vergleich zu 1,7 Monaten unter Monochemotherapie). Es profitierten insgesamt etwa sieben Mal so viele Patientinnen von einer SG-Therapie als von einer Standardchemotherapie.

Die beobachtete Verlängerung von PFS und OS im Zusammenhang mit der verbesserten Ansprechrate unter SG im Vergleich zu einer Monochemotherapie wird in der Ergebnisdiskussion der Studie als deutlicher Vorteil für die Therapie mit dem ADC bei mTNBC-Patientinnen bewertet – insbesondere, da für diese Endpunkte in allen definierten Subgruppen eine Verbesserung erreicht werden konnte. Weiterhin werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von SG zwar als behandlungsbedürftig, jedoch kaum als therapielimitierend eingeordnet, da trotz langer Gabe des ADC (maximal 22,9 Monate, median 4,4 Monate) nur 5% der Patientinnen die Therapie abbrechen mussten. Die häufigsten Nebenwirkungen durch SG sind eine Neutropenie, die in 63% und Diarrhöen, die in 59% der Fälle auftraten. Diese konnten durch supportive Maßnahmen erfolgreich behandelt werden.

Die nun erfolgte Zulassung des Wirkstoffs für den europäischen und damit auch deutschen Markt liefert einen langersehnten Durchbruch in der Behandlung von mehrfach vorbehandelten Patientinnen mit mTNBC. In Heidelberg konnten diese Patientinnen bereits vor Zulassung durch die Teilnahme an einem „Compassionate use Programm“ von einer Therapie mit SG profitieren.

Weitere mögliche Einsatzgebiete von SG werden bereits untersucht, so zum Beispiel in der neoadjuvanten Therapie des TNBC in Kombination mit weiteren Immuntherapien (Studie „Morpheus-TNBC“, NCT03424005) oder PARP-Inhibitoren (NCT04039230).

Ansprechpartner:

Peter Keß

Peter.Kess@med.uni-heidelberg.de

PARP NACH PARP - DATEN AUS DER AGO-OVAR 2.31 / OREO STUDIE

Dr. med. Dr. rer. nat. S. Heublein

Mehrere große Phase III Studien konnten die hohe Effektivität von PARP Inhibitoren bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms - sowohl in der Primärsituation als auch im platin-geeigneten Rezidiv - bestätigen. PARP Inhibitoren sind inzwischen breit zugelassen und haben in den letzten Jahren wie kein anderes zielgerichtetes Medikament die Therapie des Ovarialkarzinoms geprägt. Der zunehmende Einsatz von PARP Inhibitoren und ihr günstiges Wirkungs- zu Nebenwirkungsprofil konfrontieren uns Kliniker jedoch auch vermehrt mit der Frage, ob ein wiederholter Einsatz von PARP-Inhibitoren effektiv und sicher ist. Auch wenn der Zulassungstext die erneute Behandlung mit einem PARP-Inhibitor nicht ausschließt, fehlten hierfür bislang klinische Studiendaten.

Auf dem diesjährigen ESMO Kongress wurden erste Ergebnisse der OReO Studie vorgestellt. Bei OReO handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase IIIb Studie. Untersucht wurden Patientinnen, die bereits in einer früheren Linie einen PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie erhalten hatten. Neben einem relativ langen Ansprechen auf den PARP-Inhibitor in der Vortherapie war auch das wiederholte Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie Zugangsvoraussetzung für die Studie. Geeignete Patientinnen wurden nach erneutem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie 2:1 randomisiert. Während die eine Gruppe erneut mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurde, erhielt die andere nur Placebo.

Randomisiert wurden 112 Patientinnen mit BRCA Mutation und 108 ohne Mutationsnachweis. Patientinnen aus beiden Subgruppen waren überwiegend bereits stark (\geq drei Therapielinien) vorbehandelt. BRCA-mutierte Patientinnen waren unter Olaparib im Median 4,3 Monate progressionsfrei, während sich unter Placebo das progressionsfreie Überleben (PFS) auf 2,8 Monate verkürzte (HR 0,57, $p = 0,022$). Nach 12 Monaten betrug die PFS-Rate 19 % in der Verum- vs. 0 % in der Placebogruppe. In der Kohorte mit BRCA-Wildtypstatus belief sich das mediane PFS auf 5,3 Monate unter Olaparib vs. 2,8 Monate unter Placebo (HR: 0,43, $p = 0,0023$). Auch die PFS-Rate der Placebogruppe lag deutlich unter der von Patientinnen, die Olaparib erhalten hatten (0 % vs. 14 %). Anzumerken ist jedoch, dass die PFS Kurven zum Zeitpunkt des ersten Stagings (zwei bis vier Monate nach Randomisierung) einen starken Abfall zeigten.

Erst nach dieser Zeit wurde die Überlegenheit der Olaparib- im Vergleich zur Placebobehandlung deutlich, die sich sogar für jede fünfte bis sechste Patientin in einen Langzeitbenefit von mindestens 12-monatiger Dauer übersetzte.

Bezüglich der Arzneimittelsicherheit von Olaparib ergaben sich unter Re-Expositionstherapie keine neuen Aspekte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die erneute Behandlung mit Olaparib für solche Patientinnen, welche die relativ strengen Einschlusskriterien (u.a. sehr gutes Ansprechen auf PARP-Inhibitor in der Vortherapie) erfüllen, unabhängig vom Vorliegen einer BRCA Mutation oder eine homologen Rekombinationsdefizienz effektiv sein kann. Nicht vergessen werden darf jedoch, dass der initial deutliche Abfall der PFS Kurven auch zeigt, dass viele Patientinnen bereits kurz nach Studienbeginn progredient waren und somit nicht von einer erneuten PARP Mono-Erhaltungstherapie profitierten. Diese Patientinnen scheinen im Verlauf der Vorbehandlungen eine PARP-Inhibitor-Resistenz entwickelt zu haben. Die Charakterisierung prädiktiver Biomarker für ein (erneutes) Ansprechen auf PARP-Inhibitoren, sowie die Identifikation von molekularen Subgruppen, die womöglich von einem PARP-Inhibitor basierten Kombinationstherapie profitieren, ist Gegenstand laufender und zukünftiger Untersuchungen.

Ansprechpartnerin:

Dr. med. Dr. rer. nat. Sabine Heublein

Sabine.Heublein@med.uni-heidelberg.de

KLINISCHES MANAGEMENT DER POSTPARTALEN ENDOMETRITIS

N. Stöckle

Eine postpartale Endometritis ist eine Infektion, die durch Eintritt der zervikovaginalen Flora in den Uterus ausgelöst wird. Zu den häufigsten Erregern zählen Aerobier wie Streptokokken der Gruppe A und B, Staphylokokken, E.coli, Klebsiellen und Anaerobier wie Prevotellen und Gardnerellen.

Risikofaktoren für eine postpartale Endometritis können ein vorzeitiger Blasensprung, ein protrahierter Geburtsverlauf, postpartale Blutungen, Retention von Plazentaresten oder auch Infektionen des unteren Genitaltraktes darstellen. Auch eine Sectio caesarea geht mit einem erhöhten Risiko einer Endometritis einher. (Burrows, 2004)

Breitet sich die Infektion auf das Myometrium aus, spricht man von einer Endomyometritis. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Peritonitis, einem pelvinen Abszess oder auch einer Sepsis kommen. Beispielsweise kann sich ein Abszess als tastbarer Tumor neben dem Uterus darstellen.

Klinische Symptome sind Unterbauchschmerzen, typischerweise ein Uteruskantenschmerz und eine Temperatur $\geq 38^{\circ}$ C. Die meisten Fälle einer Endomyometritis puerperalis manifestieren sich in den ersten fünf Tagen nach Entbindung, meist beginnend am 3. postpartalen Tag. Die Lochien können dabei vermindert, übermäßig stark oder auch übelriechend sein.

Diagnostisch sollte neben der gynäkologischen Untersuchung eine Ultraschalldiagnostik zum Ausschluss von Plazentaresten oder eines Lochialstaus erfolgen. Bei unauffälligen Befunden müssen differentialdiagnostisch auch andere Ursachen von Fieber und Unterbauchbeschwerden, wie beispielsweise Harnwegsinfektionen oder Wundinfektionen in Betracht gezogen werden.

Prinzipiell sollten betroffene Patientinnen stationär behandelt werden. Therapeutisch ist eine intravenöse antibiotische Therapie mit Clindamycin 900mg alle 8 Stunden in Kombination mit Gentamicin 5mg/kg KG alle 24 Stunden als First Line Therapie empfohlen. Bei besonders schwerem Verlauf bzw. Verdacht auf eine beginnende Sepsis sollte eine intravenöse Gabe von Imipenem 1g alle 8 Stunden erfolgen. (Mackeen 2015) Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte bis zu einer Fieberfreiheit über 48h und einer Normalisierung der Laborwerte erfolgen, mindestens jedoch für 5 Tage.

Zeigt die antibiotische Therapie keine Wirkung, sollte – falls bis dahin noch nicht durchgeführt - ein bakteriologischer Abstrich und nach Erhalt des Ergebnisses eine antibiogrammgerechte Umstellung der Therapie erfolgen. Nur bei klinischem Verdacht und therapieresistenten Symptomen unter Therapie werden aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen.

Ansprechpartnerinnen:

Nina Stöckle

Nina.Stoeckle@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Alexandra von Au

Alexandra.Au@med.uni-heidelberg.de

NEONATALE/FETALE ALLOIMMUNTHROMBOZYTOPENIE (FNAIT)

Dr. med. A. Von Au

Die Fetale/Neonatale Alloimmunthrombozytopenie ist eine seltene Schwangerschaftskomplikation mit einer Prävalenz von ca. 1/1000 bis 1/1500 Lebendgeburten (Kamphuis MM et al. 2010).

Die FNAIT kann in der Schwangerschaft im Fall einer Exposition der Mutter gegenüber inkompatiblen, paternal vererbten Thrombozyten-Antigenen entstehen. Hierdurch kommt es zu einer maternalen Alloimmunisierung gegen diese fetalen Thrombozyten-Antigene. Ungefähr 80 % der FNAIT-Fälle bei Mitteleuropäern werden durch Alloantikörper verursacht, die gegen das humane Thrombozyten Antigen 1a-Epitop (human platelet antigen, HPA-1a-Epitop) gerichtet sind, für weitere ca. 10% der FNAIT-Fälle sind HPA-5b-Alloantikörper und für ca. 3% HPA-3a-Antikörper verantwortlich. (Davoren A et al. 2004; Serrarens-Janssen VM et al. 2008)

Während der Schwangerschaft erfolgt ein aktiver transplazentarer Transport von mütterlichem IgG zum ungeborenen Kind. (Firan M et al. 2001) In Folge dessen binden die HPA-Alloantikörper der IgG-Klasse an die fetalen Thrombozyten, was wiederum zu einer Phagozytose dieser fetalen Thrombozyten und somit zu einer Thrombozytopenie des Feten führt. (Wiener E et al. 2003)

Im Unterschied zur Rhesus-Inkompatibilität kann eine FNAIT bereits in der ersten Schwangerschaft auftreten.

Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist sehr variabel und reicht von einer asymptomatischen Thrombozytopenie des Neugeborenen bis hin zu schweren (intracraniellen) Blutungen bereits während der Schwangerschaft. Mögliche Konsequenzen dieser Komplikation können geistige, sowie körperliche Behinderungen oder auch ein präpartaler letaler

Ausgang sein. Das Risiko für eine intracranielle Hämorrhagie (ICH) liegt bei einer anti-HPA-1a induzierten fetalen Thrombozytopenie bei ca. 15% und damit relativ betrachtet am höchsten (Vandenbussche FPHA et al. 2011). Die Schwere des Krankheitsverlaufs, insbesondere das Auftreten einer ICH, scheint weniger vom Ausmaß der Thrombozytopenie beeinflusst zu sein, als durch den Antikörpersubtyp und die antikörperbedingte direkte Schädigung des Endothels, sowie durch eine Angiogenesehemmung. (van Gils JM et al. 2009; Yougbaré I et al. 2015)

Das Wiederholungsrisiko einer FNAIT liegt bei ca. 75-90%, dabei bleiben das Ausmaß und die Schwere der Erkrankungen meist gleich. Mangels eines etablierten Routine-Screenings wird eine präpartale Therapie meist erst in den Folgeschwangerschaften nach der Diagnosestellung durch das erste betroffene Kind durchgeführt.

Bei allen nachfolgenden Schwangerschaften muss nach FNAIT festgestellt werden, ob der neue Fötus ebenfalls Träger des Antigens ist, gegen welches der mütterliche Antikörper gerichtet ist. Zunächst sollte jedoch der HPA-Genotyp des Vaters bestimmt werden. Denn wenn der Vater homozygot ist, erben alle nachfolgenden Feten ein betroffenes Antigen und auf eine weitere Diagnostik des Feten kann verzichtet werden. Falls eine väterliche Heterozygotie vorliegt, hat der neue Fetus eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, das betroffene Allel zu erben. In diesem Fall ist eine pränatale Genotypisierung erforderlich, um festzustellen, ob der Fetus Träger des Antigens ist. Dies kann durch zellfreie, fetale DNA (cffDNA) aus maternalem Plasma untersucht werden.

Von einer FNAIT betroffene Neugeborenen fallen durch Petechien, Purpura sowie Kephalhämatome oder intracranielle Blutungen auf. Das optimale postnatale Management für Neugeborene mit FNAIT ist unbekannt und basiert derzeit hauptsächlich auf Expertenmeinungen und retrospektiven Beobachtungsdaten. Bei Neugeborenen mit FNAIT mit aktiver Blutung wird in einem Review von de Vos et al. von 2020 eine Transfusionsschwelle für Thrombozytenkonzentrate von 50×10^9 Thrombozyten/l empfohlen und bei Neugeborenen ohne aktive Blutung eine Transfusionsschwelle von 25×10^9 /l (de Vos TW et al. 2020).

Auch die pränatale Therapie basierte in der Vergangenheit hauptsächlich auf invasiven intrauterinen Thrombozytentransfusionen. Es gibt jedoch bedeutende Unterschiede zwischen intrauterinen Erythrozytentransfusionen bei fetaler Anämie und Thrombozytentransfusionen bei fetaler Thrombozytopenie. Da der Fötus durch FNAIT blutungsgefährdet ist, ist die Punktion der Nabelschnur ein risikoreiches Verfahren. Zudem ist die Halbwertszeit der transfundierten Thrombozyten mit wenigen Tagen sehr kurz, was eine wöchentliche Transfusion erforderlich macht.

In einem Review von Winkelhorst et al. wurden die Risiken fetaler Blutentnahmen zur Messung der Thrombozytenzahl, sowie von fetalen Thrombozytentransfusionen untersucht und es zeigte sich, dass bei 11 % der mit invasiver Therapie behandelten Schwangerschaften Komplikationen auftraten, welche in 26 % der Fälle zum Tod des Fetus oder zum Verlust des Neugeborenen führten. (Winkelhorst D et al. 2017) Heutzutage haben sich nicht-invasive Ansätze mit mütterlichen intravenösen Immunglobulin-Gaben als mindestens gleichwertig zur antenatalen Transfusionstherapie erwiesen und sind damit aufgrund des deutlich geringeren Komplikationsrisikos zu favorisieren. Der genaue therapeutische Mechanismus der mütterlichen intravenösen Immunglobulin-Behandlung ist dabei weiterhin unbekannt. Zudem ist die Behandlung mit intravenös verabreichten Immunglobulinen für diese Indikation weiterhin ein „off label-use“, da bisher keine randomisierte, placebokontrollierte Studie zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit durchgeführt worden ist.

Die Schwere des Verlaufs in der Indexschwangerschaft ist das hauptsächliche Kriterium bezüglich der Festlegung der Therapie in den Folgeschwangerschaften. Die Mütter werden basierend auf dem Auftreten oder Nichtauftreten von einer ICH in einer früheren Schwangerschaft in zwei Gruppen eingeteilt (Winkelhorst D et al. 2017). Für die Hochrisikogruppe (d.h. von ICH betroffene vorangegangene Schwangerschaft) schlagen verschiedene Studien 1 g/kg KG oder sogar 2 g/kg i.v.-Immunglobulin pro Woche vor (Winkelhorst D et al. 2017), während für die Niedrigrisikogruppe (vorherige Schwangerschaft nicht von ICH betroffen) auch eine Dosis von 0,5 g/kg KG als angemessen diskutiert wird. (Winkelhorst D et al. 2017) Der Therapiebeginn richtet sich ebenfalls nach der Indexschwangerschaft: Für die Hochrisikogruppe wird ein Therapiebeginn zwischen 12.-16. SSW empfohlen, für die Niedrigrisikogruppe ab der 20. SSW. (de Vos TW et al. 2020)

Wir orientieren uns in Heidelberg an der Publikation von Wienzek-Lischka et al. von 2020 mit dem „Gießener Protokoll“. Hier erfolgt in der Hochrisikogruppe eine wöchentliche i.v.-Immunglobulin-Gabe ab der 16. SSW mit einer Dosis von 1 g/kg KG, in der Niedrigrisikogruppe startet die Therapie ab der 20. SSW. Auch die präpartale HPA-Typisierung durch cffDNA ist in das „Gießener Protokoll“ implementiert. In allen Fällen sollte die Therapie bis zur 37. SSW wöchentlich fortgeführt werden. Begleitend wird die Patientin alle 2 Wochen klinisch und sonographisch kontrolliert. (Wienzek-Lischka S et al. 2020)

Auch bezüglich des Entbindungsmodus und -zeitpunktes gibt es keine gut validierte Datenlage. In der Literatur wird für die Hochrisikogruppe ein primärer Kaiserschnitt als Entbindungsmodus empfohlen, in der Niedrigrisikogruppe kann eine vaginale Entbindung – insbesondere bei Mehrgebärenden im Z.n.

Spontanpartus – ebenfalls diskutiert werden. Es besteht dabei jedoch definitiv der Konsens über die Zurückhaltung bezüglich der Verwendung von Kopfschwartenelektroden, fetalen Mikroblutentnahmen und vaginal operativen Eingriffen. (de Vos TW et al. 2020; Wienzek-Lischka S et al. 2020) Der angestrebte Entbindungszeitpunkt ist die 38. SSW.

Ansprechpartnerin:

Dr. med. Alexandra von Au

Alexandra.Au@med.uni-heidelberg.de

UPDATE DER FACHGESELLSCHAFTEN ZU DEN EMPFEHLUNGEN BEI SARS-COV-2-INFEKTIONEN IN SCHWANGERSCHAFT, GEBURT UND WOCHENBETT

J. Mayer

Die deutschen pädiatrischen und geburtshilflichen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V., Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V., Nationale Stillkommission) haben ihre Empfehlungen zur SARS-CoV-2-Infektionen in der Geburtshilfe aktualisiert und eine Stellungnahme zur Betreuung bei SARS-CoV-2 in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett herausgegeben. Im Folgenden sind einige wichtige Aspekte der ambulanten Betreuung und aktuelle Therapieempfehlungen herausgegriffen.

SARS-CoV-2-Therapie

SARS-CoV-2-neutralisierende Monoklonale Antikörper (MAB)

Die SARS-CoV-2-spezifischen Monoklonalen Antikörper (MABs) Casirivimab und Imdevimab können einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben bei Verabreichung in der Frühphase der Erkrankung bei ungeimpften bzw. IgG-seronegativen Patienten. In der dazu durchgeführten Studie waren auch 25 Schwangere eingeschlossen und bisherige, limitierte Daten sprechen für einen Überlebensvorteil ohne ein erhöhtes Risiko an anwendungsbedingten Komplikationen in der Schwangerschaft. Es ist zu erwarten, dass die monoklonalen Antikörper gegen SARS-CoV-2 analog zu anderen IgG-Antikörpern die Plazenta passieren. Auch wenn es zu diesen Antikörpern keine sonstigen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt, konnten andere IgG-Produkte bereits sicher

in der Schwangerschaft verabreicht werden.

Daher lautet die Empfehlung der Fachgesellschaften, dass diese „Therapieoption Schwangeren mit weiteren Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (BMI >25 , Diabetes mellitus, chronische Lungen-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen, arteriellem Hypertonus) nicht vorenthalten werden sollte“.

Kortikosteroide

Bei Sauerstoffbedarf und schweren Verläufen ist eine Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen, die Dosierungsempfehlung richtet sich danach, ob zeitgleich die Indikation zur Lungenreife aufgrund von drohender Frühgeburtlichkeit gegeben ist. Ohne Indikation zur RDS-Prophylaxe erfolgt die Therapie üblicherweise mit Dexamethason 6mg/Tag für bis zu 10 Tage, alternativ können Hydrocortison i.v. 80 mg 2x täglich oder Prednisolon p.o. 40 mg täglich verabreicht werden. Bei Indikation zur RDS-Prophylaxe erfolgt üblicherweise eine Verabreichung von Dexamethason 6mg 4x im Abstand von jeweils 12 Stunden, gefolgt von einer täglichen Gabe von 6mg Dexamethason bzw. gefolgt von Prednisolon oder Hydrocortison für insgesamt bis zu 10 Tagen.

JAK-Inhibitoren

Zur Therapie mit JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Tofacitinib und Ruxolitinib), die einen Überlebensvorteil bei hospitalisierten Patienten ohne oder mit nur geringem Sauerstoffbedarf gezeigt haben, liegen nur wenige menschliche Sicherheitsdaten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. In Studien zur Anwendung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in der Schwangerschaft konnte keine erhöhte Rate an Fehlbildungen oder Neugeborenen-Infektionen beobachtet werden, allerdings ist die Datenlage auch hier noch limitiert.

Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Antagonist)

Für den IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab konnte in der RECOVERY-Studie für Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf, systemischer Erkrankung (CRP > 75 mg/l) und Sauerstoffbedarf eine Verbesserung des Outcomes, sowie ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Zur therapeutischen Anwendung von Tocilizumab in der Schwangerschaft liegen nur begrenzte Daten und einzelne Fallberichte vor. Bis jetzt gibt es keine Hinweise auf eine fetotoxische oder teratogene Wirkung, jedoch kam es in tierexperimentellen Studien bei Dosiserhöhungen über die empfohlene Höchstdosis zu Fehl- und Totgeburten. In einem Literatur-Review wurde über eine höhere Rate von Spontanaborten und Frühgeburten bei Schwangeren

unter Anwendung von Tocilizumab im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berichtet, die Aussagekraft ist jedoch aufgrund mehrerer Störvariablen eingeschränkt. Aufgrund der unklaren und eingeschränkten Datenlage sollte eine Anwendung von Tocilizumab im Einzelfall interdisziplinär diskutiert werden.

Remdesivir

Der klinische Nutzen der Remdesivir-Therapie bleibt weiterhin unklar.

Für weitere Wirkstoffe gibt es eine klare Empfehlung, diese nicht therapeutisch einzusetzen: Vitamin D, Rekonvaleszentenplasma, Azithromycin, Bamlanivimab Monotherapie, Anakinra, Colchicin, Ivermectin.

Antikoagulation

Bei fehlender oder milder Symptomatik, stabilen Vitalparametern ohne Dyspnoe und ohne relevante Komorbiditäten können SARS-CoV-2-positive Schwangere ambulant betreut werden. Die Indikation zur VTE-Prophylaxe sollte individuell gestellt werden und sich an Symptomatik, Situation und individuellen Risikofaktoren der Schwangeren orientieren. Handelt es sich um eine asymptomatische Infektion ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie, ist nach derzeitigem Stand keine prophylaktische Antikoagulation empfohlen. Es sollte auf ausreichende Mobilisation und Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Bei symptomatischen SARS-CoV-2-erkrankten Schwangeren ist bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren für eine VTE eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin zu erwägen. Im stationären Setting sollte eine Thromboembolieprophylaxe erfolgen. Peripartal (12 Stunden vor bis 6 Stunden nach Entbindung) sollte die Antikoagulation pausiert werden. Bei Patientinnen, die in der Schwangerschaft aufgrund einer schweren COVID-Infektion stationär behandelt wurden, sollte die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe nach Entlassung für mindestens 10 Tage fortgeführt werden. Dies gilt auch, wenn eine stationäre Therapie im Wochenbett begonnen wird. Je nach individuellem Risikoprofil der Patientin ist dann auch eine Verlängerung der Antikoagulation für das gesamte Wochenbett zu erwägen.

Vorsorge bei/nach SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft

Bei bzw. nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft ist eine intensiviertere Vorsorge mit sonographischen Verlaufskontrollen (Biometrie, Doppler, Fruchtwassermenge) im zwei- bis maximal vierwöchentlichem Abstand empfohlen.

Bei Infektionszeitpunkt in der frühen Schwangerschaft ist zusätzlich ein großzügiges Anbieten des Ersttrimester-Screenings bzw. einer Feindiagnostik empfohlen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 und dem Auftreten einer Präeklampsie beobachtet, daher sollten zudem regelmäßig der Blutdruck und klinische Zeichen einer Präeklampsie kontrolliert werden. Besondere Bedeutung hat in der Vorsorge insgesamt das Vermeiden einer Versorgungslücke COVID-positiver, schwangerer Patientinnen. Eine entsprechende Organisation im Praxis- und Klinikalltag ist daher notwendig, sodass die entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien empfohlene Standardvorsorge gewährleistet ist.

Postpartales Management

Bei einer peripartalen Infektion der Mutter ist eine Trennung von Mutter und gesundem Kind nicht erforderlich. Stillen ist möglich und sollte unterstützt werden, da das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 bei Einhaltung der Hygieneregeln sehr gering ist, die positiven Aspekte des Stillens überwiegen, sowie ein möglicher passiver Immunschutz des Säuglings durch das Stillen denkbar ist. Beim unmittelbaren Mutter-Kind-Kontakt sollten zur Vermeidung einer Virusübertragung zwischen SARS-COV-2-positiver Mutter und dem Neugeborenen möglichst folgende Hygieneregeln beachtet werden: Tragen eines Mundnasenschutzes, Händedesinfektion und kein Schleimhautkontakt („Streicheln statt Küssen“).

Ansprechpartnerinnen:

Johanna Mayer

Johanna.Mayer@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Alexandra von Au

Alexandra.Au@med.uni-heidelberg.de

ANSPRECHPARTNER FÜR DEN NEWSLETTER:

Sollten Sie Themenwünsche oder Anregungen für unseren Newsletter haben, können Sie sich jederzeit an folgende Personen wenden:

Prof. Dr. med. Markus Wallwiener

E-Mail: Markus.Wallwiener@med.uni-heidelberg.de

Lea Sych

E-Mail: Lea.Sych@med.uni-heidelberg.de