



KlinikNews

Ausgabe 1 | 22

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH-Univ. Klinikum Graz



Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Hiermit dürfen wir Ihnen die zweite Ausgabe der KlinikNews der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH-Universitätsklinikum Graz präsentieren.

In der vorliegenden Sommerausgabe stellen wir Ihnen Neuigkeiten sowie aktuelle Standards aus unserer Klinik vor, um die gemeinsame Arbeit mit Ihnen im Interesse der sich uns allen anvertrauenden Patientinnen und Schwangeren auf hohem Niveau gestalten zu können. Ergänzend möchten wir Sie über aktuelle wissenschaftliche Projekte sowie auch besondere Verdienste unseres Kollegiums informieren.

Gerade in der Sommerzeit ergeben sich für uns alle besondere Herausforderungen, da urlaubsbedingt im klinischen Bereich die Personaldichte geringer ist und extern Ordinationen zeitweise ganz geschlossen sind. Angesichts dessen dürfen wir Sie alle um ein konstruktives Miteinander bitten – insbesondere hinsichtlich Urlaubsvertretungen und Zuweisungen.

Wir wünschen Ihnen allen und Ihren Familien nun eine schöne und erholsame Sommerzeit sowie Freude bei der Lektüre unseres Newsletters.

Mit besten kollegialen Grüßen



Karl Tamussino



Herbert Fluhr



Univ.-Prof. Dr.
Karl Tamussino,
Klinikvorstand und
Abteilungsleiter
Gynäkologie

Univ.-Prof.
Dr. Herbert
Fluhr, MHBA,
Abteilungsleiter
Geburtshilfe



Inhalt

Geburtshilfe

- Stillen, damit der Start gut funktioniert
- CMV-Infektion in der Schwangerschaft
- Hebammengeburten
- Internationaler Hebammentag
- Forschungsprojekt: Neprilysin in der Schwangerschaft
- ambulante Geburtseinleitung
- Grundlagenforschung
- Tokolyse: ein Update
- Schilddrüsenfunktion und PCO-Syndrom
- fertilitätsprot. Maßnahmen bei Tumorerkrankungen

Gynäkologie

- Robotische Gynäkologie
- Zervikale Dysplasie
- p16/Ki-67 Dual-Staining Cytology in Prenatal Care
- Lasertherapie in der (Uro-)Gynäkologie
- Lancet-Publikation aus Graz: Imiquimod vs. Chirurgie bei vulv. Intr. Neoplasie
- Onkologische Ambulanz
- Brustzentrum
- nichthormonelle Therapie bei klimakt. Beschwerden

Auszeichnungen und Termine

- Best Abstract: Assoz.-Prof PD Dr. Daniela Gold, PhD
- Lehrender des Jahres 2022 der Med Uni Graz: Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
- Infoabende: Kinderwunsch und Geburtsvorbereitung

Geburtshilfe

Stillen — damit der Start gut funktioniert

DGKP Petra Romich

Stillen ist Teamarbeit, darum bieten Hebammen und der gehobene Dienst der Gesundheits- und Krankenpflege am LKH-Univ. Klinikum Graz eine umfassende Stillberatung für alle an.

Um jeder Mutter einen guten Stillstart zu ermöglichen, benötigt es eine professionelle Begleitung auf den geburtshilflichen Stationen. Nach der Geburt unterstützen die Hebammen die Wöchnerinnen im Kreißsaal beim ersten Anlegen ihres Babys. Damit wird eine wichtige Basis für eine gute Mutter-Kind-Bindung sowie ein gelungener Stillstart erreicht.

Still- und Laktationsberater*innen

Auf den Stationen werden die Wöchnerinnen vom gehobenen Dienst der Gesundheits- und Krankenpflege bei

der Stillberatung und Neugeborenenpflege durch die ersten Tage des Mutterseins begleitet. Kommt es zu Situationen, die eine Beratung und Begleitung erfordern, wird die Expertise der IBCLC hinzugezogen.



*„IBCLC steht für International Board Certified Lactation Consultant, das ist der international geschützte Titel für examinierte Still- und Laktationsberater*innen.“*

Eine Still- und Laktationsberaterin IBCLC ist ausgebildet und hat bereits praktische Erfahrung in der Betreuung von Mutter und Kind gesammelt. Aufgrund der erworbenen Zusatzqualifikation ist sie befähigt, wissenschaftlich fundierte Informationen über das Stillen weiterzugeben. Das Aufgabengebiet liegt am LKH-Univ. Klinikum Graz als angestellte Still- und Laktationsberaterin zumeist

in der Wochenbettabteilung, Neonatologie oder Frühgeborenen-Intensivstation. Die Arbeit der Expert*innen ist ebenso in einer freien Praxis oder in Stillambulanzen möglich. Die Vielfältigkeit der Arbeit als IBCLC spiegelt sich auch im mobilen Dienst, als Hausbesuch oder im Führen von Stillgruppen an.

Still- und Laktationsberater*innen IBCLC haben die Kompetenz, in der Aus- und Weiterbildung für diverse Gesundheitsberufe tätig zu sein, ihr Fachwissen in Schulen und anderen Bildungseinrichtungen weiterzugeben, Fachtagungen und Fortbildungen zu organisieren und zu leiten. Die Arbeit erfolgt gemäß eines Verhaltenskodex und internationaler Praxisstandards.

Die Zertifizierung als IBCLC erfolgt durch das International Board of Lactation Consultant Examiners



Im Jahr 2021 wurden

815

stationäre Stillberatungen am
LKH-Univ. Klinikum Graz
durchgeführt und

288

Frauen bzw. Kinder im
Rahmen der Stillsprechstunde
betreut.

(IBLCE) nach erfolgreich absolviertem Examen. Um den Qualitätsstandard zu garantieren, muss die Zusatzqualifikation „IBCLC“ im Intervall von fünf Jahren durch Fortbildung und nach zehn Jahren durch erneutes Ablegen des Exams bestätigt werden. IBCLCs beraten und begleiten Familien mit ihren Kindern bei allen Fragen und Problemen rund um die Themen Stillen und Bindung. Von der Schwangerschaft über die Geburt, das Wochenbett, die Beikostzeit bis hin zum Abstillen und vor allem zum „Bunten Stillen“.

Hauptaufgaben einer IBCLC am LKH-Univ. Klinikum Graz

- Beratungen beim Stillen in den ersten Tagen (Frequenz, Dauer, Positionen, Phasen der Milchbildung, Schnullergabe, Zufüttern von Formulanahrung u. v. m.)
- Brustmassage zur Gewinnung von Kolostrum
- Pumpmanagement
- Stillen bei Mehrlingen
- Erste Hilfe bei wunden Mamillen (Lasern, Beobachten einer Stillmahlzeit, Verwendung von Pflegeprodukten, ...)
- Zeigen und Erklären alternativer Zufütterungsmethoden (Füttern mit Löffel, Becher, Brustsonde)
- Begleitung und Beratung von Müttern, die nicht stillen (natürliches Abstillen, Füttern von Formulanahrung)
- Betreuung von Müttern auf anderen Stationen
- telefonische Nachbetreuung
- laufende Fortbildungen garantieren aktuelles Wissen, das an unsere Wöchnerinnen weitergegeben wird.

Stillen schützt vor Krankheiten

Laut wissenschaftlichen Studien sind gestillte Kinder sowohl vor Infektionen als auch vor Allergien besser geschützt. Sie haben ein deutlich reduziertes Risiko im Erwachsenenalter an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas oder Diabetes zu erkranken.

Auch für die Mutter bringt das Stillen viele Vorteile. Die Gebärmutter nimmt früher ihre ursprüngliche Form an. Das Risiko an Brustkrebs oder Tumoren der Eierstöcke zu erkranken, ist bei Frauen, die über einen längeren Zeitraum stillen, deutlich reduziert.

Stillen hat viele Vorteile

Muttermilch ist die beste Ernährung für Säuglinge, sie passt sich in ihrer Zusammensetzung dem Bedarf des Neugeborenen an.

Durch den häufigen Körperkontakt von Mutter und Kind kommt es zur Oxytocin-Ausschüttung (umgangssprachlich: Kuschelhormon) und intensiviert so die Bindung zwischen der Mutter und ihrem Kind. Beim Neugeborenen wiederrum stabilisieren sich Blutzucker, Körpertemperatur und Atmung schneller.

Zu den natürlichen und erneuerbaren Ressourcen der Menschheit gehört seit jeher die Muttermilch. Stillen ist nicht nur die beste Ernährung für das Kind und gesund für die Mutter, sondern auch klimaneutral. Die Unterstützung des Stillens und die Sicherung von Rahmenbedingungen, die Müttern das Stillen ermöglichen, sind deshalb auch aus ökologischer Sicht eine Notwendigkeit.

Die individuelle Entscheidung der Eltern, das Kind nicht zu stillen, wird respektiert, alternativ werden am LKH- Univ. Klinikum Graz industriell hergestellte Milchersatznahrungen von hoher Qualität angeboten.

Qualifizierte Beratung

Es sprechen zahlreiche Gründe für die Versorgung stillender Mütter durch qualifizierte IBCLCs, Hebammen und Diplomierte Pflegefachkräfte. Die interdisziplinäre

Zusammenarbeit rund ums Stillen ist ein wertvoller Beitrag zur Gesundheitsförderung von Müttern und ihren Neugeborenen.

Literatur:

1. Sander, Cornelia. „Superfood Muttermilch (Teil 1).“ JuKiP-Ihr Fachmagazin für Gesundheits- und Kinderkrankenpflege 8.01 (2019): 24-28.
2. Kläusler-Troxler, M., et al. „Stillmanagement als Prozess von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett-Gesundheitsförderung von Anfang an.“ Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 219.S 01 (2015): P10_2.
3. Huch, R. „Stillen.“ Die Geburtshilfe. Springer, Berlin, Heidelberg, 2004. 945-959.
4. Brisch, Karl Heinz, and Theodor Hellbrügge, eds. Die Anfänge der Eltern-Kind-Bindung: S Kampmann, Kristina.
5. „Auf der Suche nach dem“ Superfood“ für Babys.“ Pädiatrie 33.6 (2021): 30-39.chwangerschaft, Geburt und Psychotherapie. Klett-Cotta, 2007.
6. www.stillen-institut.com/de/berufsbild-ibclc.html, abgerufen am 22.05.2022
7. www.stillen-institut.com/de/muttermilch-formula.html, abgerufen am 22.05.2022
8. www.stillfoerderung.ch/logicio/client/stillen/archive/document/MM/Weitstillwoche_2020_MM_dt.pdf, abgerufen am 22.05.2022

DGKP Petra Romich

Tel. +43 316 385-30140
Petra.anna.romich@uniklinikum.kages.at



CMV-Infektion in der Schwangerschaft – aktueller Stand

Dr. Patrick Greimel

Eine primäre Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) in der Schwangerschaft ist sowohl die häufigste nicht-genetische Ursache für sensorischen Verlust des Hörvermögens von Kindern als auch für neurokognitive Einschränkung im weiteren Lebensverlauf.

In Bezug auf die Gesamtheit der fetopathischen Infektionen während der Schwangerschaft stellt CMV mit einer Inzidenz von 0,5-2,0 % aller Lebendgeburten weltweit die häufigste Infektionskrankheit dar. Die Prävalenz der CMV-Infektion unterliegt starken Schwankungen je nach lokalen Gegebenheiten. So sind etwa im mitteleurop. Raum rund 40-50 % der Schwangeren CMV-seropositiv. Untersuchungen zeigen eine Primärinfektionsrate zwischen 0,5-4,0 % der seronegativen Schwangeren.

Verlauf

Prinzipiell unterscheidet man eine Primärinfektion von einer Reinfektion oder Reaktivierung des Cytomegalievirus. In unseren Breiten geht die Hauptlast der fetalen Infektionen, aufgrund der niedrigen Durchseuchung von Primärinfektionen aus. Die Reinfektion mit neuen Virusstämmen als auch die Reaktivierung einer zurückliegenden CMV-Infektion spielt bei uns eine untergeordnete Rolle und ist biologisch einer primären Infektion nicht gleichzusetzen. Leider verläuft eine frische CMV-Infektion oligo- (20 % der Fälle: unspezifische Symptome, Fieber, Schnupfen) bis asymptomatisch (80 %) und entgeht daher klinisch oft der Wahrnehmung durch die Betroffene selbst sowie



© stock.adobe.com/Анна Брусницына

Hygienemaßnahmen zur Prävention einer CMV-Infektion in der Schwangerschaft

- Essen, Getränke oder Besteck nicht gemeinsam verwenden
- Schnuller nicht in den Mund nehmen
- Speichelkontakt beim Küssen eines Kindes vermeiden (Kind nicht auf Mund oder Wangen, sondern auf behaarten Kopf küssen)
- Nach Windelwechsel, Füttern oder Naseputzen des Kindes Hände für 15-20 Sekunden gründlich mit Wasser und Seife waschen
- weitere Vorkehrungen, die aber seltener zu Prävention von Infektionen führen: Spielsachen, Arbeitsflächen oder andere Oberflächen, die mit Urin oder Speichel von Kindern in Berührung kommen, säubern und das gemeinsame Benutzen einer Zahnbürste vermeiden

durch den behandelnden Arzt. Bei immunkompetenten Patientinnen verbleibt das Virus im Knochenmark in einer Latenzphase und löst keine weitere Symptomatik aus. Eine materno-fetale Transmission des Virus ereignet sich durchschnittlich in 10-20 % der Fälle einer maternalen Primärinfektion in der Schwangerschaft. Ähnlich wie bei anderen fetopathischen Infektionen verändert sich die Transmissionsdynamik über den Schwangerschaftsverlauf. So finden sich Transmissionsraten von rund 26 % im ersten, 28 % im zweiten bis hin zu 65 % im dritten Trimenon. Glücklicherweise sinkt jedoch mit zunehmendem Schwangerschaftsalter auch die Rate fetaler

Schädigung. Somit finden sich die meisten Infektionen, die zu einer fetalen Schädigung führen, in den ersten 14 Schwangerschaftswochen (SSW). Der Nachweis einer materno-fetalen Transmission gelingt mittels Fruchtwasseruntersuchung und anschließender CMV-PCR. Diese sollte frühestens 6 Wochen nach dem primären Infektionsereignis stattfinden und/oder ab der 20. SSW. Sollte es erst nach der 20. SSW zu einer Virustransmission kommen, ist die Wahrscheinlichkeit einer kindlichen Schädigung sehr gering. Bei nachgewiesener fetaler CMV-Infektion zeigt sich in ca. 80 % der Fälle keine schwerwiegende neurologische Symptomatik nach der Geburt mit

guter Langzeitprognose. Einen sensorischen Verlust des Hörvermögens im Kindesalter kann man jedoch nicht ausschließen (ca. 10 % der Fälle). Die symptomatische Infektion, definiert durch auffällige Fruchtwasseruntersuchung (CMV-PCR positiv) und sonografischen Nachweis fetaler Schädigung, ist mit einem sehr schlechten neurologischen Outcome in der Hälfte der Fälle verbunden.

Diagnostik

Eine primäre CMV-Infektion in der Schwangerschaft wird selten durch die (oft fehlende) klin. Symptomatik der Mutter entdeckt. Bildgebende Verfahren (v. a. Sonografie) sind typischerweise nicht geeignet, eine Infektion im ersten Trimester zu erkennen, da oft erst die zurückliegende Organschädigung im späten zweiten und dritten Trimester darstellbar ist. Somit ergibt sich die Sinnhaftigkeit einer serologischen Abklärung der Schwangeren in der Frühschwangerschaft und im weiteren Schwangerschaftsverlauf. Ein Routinescreening auf eine CMV-Serokonversion in der Schwangerschaft ist jedoch derzeit nicht das Standardvorgehen.

Prävention und Therapie

Die einfachste und sinnvollste Option zur Vermeidung einer kongenitalen CMV-Infektion stellt die Aufklärung der Schwangeren über Hygienemaßnahmen dar. Da insbesondere Kleinkinder häufige Infektionsquellen sind, ergibt sich die Sinnhaftigkeit vor allem für Frauen in Risikoberufen (z. B. Pädagoginnen) und Frauen mit kleinen Kindern. In mehreren Studien konnte die signifikante Verringerung kongenitaler CMV-Infektionen durch diese primärpräventiven Maßnahmen bestätigt werden. Sollte es bereits zu einer Primärinfektion der Schwangeren gekommen sein, bieten sich zwei Optionen zur Therapie an: erstens, die Vermeidung

einer materno-fetalen Transmission durch Gabe von Hyperimmunglobulinen (HIG). Zweitens, die antivirale Therapie zur Verhinderung einer fetalen Schädigung nach Transmission durch Virostatika.

Nach aktuellen Arbeiten der Tübinger Arbeitsgruppe um Oliver Kagan ist ein 14-tägiger HIG-Einsatz bei frischer CMV-Infektion vor 14 SSW und eindeutiger Serokonversion sinnvoll (niedriger anti-CMV IgG Titer, negativer anti-CMV gB2-IgG und niedrige IgG-Avidität bei hohem IgM-Index). Der Einsatz von HIG zeigte vielversprechende Resultate bei einer Applikation bis zur 20. SSW und reduzierte signifikant neurokognitive Schäden der Kinder.

Aktuelle Daten aus Frankreich zeigen die Effektivität einer virostatischen Therapie mittels Valaciclovir in einer Dosierung von 8.000 mg/Tag. Diese Therapie konnte die Rate an schweren neurologischen Problemen signifikant reduzieren und verursachte trotz der hohen Dosierung keine schwerwiegenden maternalen Komplikationen. In der Studienpopulation traten sehr selten Fälle von akutem Nierenversagen der Mutter auf, wobei sich bei Therapieabbruch die Nierenfunktion normalisierte. Teratogene Effekte durch die Medikation sind nicht bekannt.

Fazit

Es stehen mehrere Möglichkeiten zur Vermeidung der kongenitalen CMV-Infektion zur Verfügung. Der Fokus im niedergelassenen Bereich sollte vor allem auf eine aktive Hygieneaufklärung in der Frühschwangerschaft oder bereits bei Kinderwunsch liegen. Ein Screening auf CMV-Infektion in der Schwangerschaft ist derzeit nicht Teil der Routinekontrollen, sollte jedoch aufgrund der Datenlage, der Wichtigkeit einer rechtzeitigen Therapieeinleitung und der nachgewiesenen Effekte der oben erwähnten Therapieoptionen zur

Vermeidung neurokognitiver Schädigung diskutiert werden. Wir präferieren derzeit die Therapie mittels Valaciclovir in einer Dosierung von 8.000 mg/Tag sowohl aufgrund der unkomplizierten oralen Applikation, der vielversprechenden Datenlage zur Effektivität als auch der guten Verträglichkeit durch die Mutter.

Literatur:

1. Lereuz-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27923540.
2. Lereuz-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep;223(3):330-349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105678.
3. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.
4. Hamprecht K, Kagan KO, Goelz R. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2543. doi: 10.1056/NEJMc1405377. PMID: 24963583.
5. Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, Gottschalk I, Faschingbauer F, Schneider MO, Ganzenmueller T, Hamprecht K. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Apr;57(4):560-567. doi: 10.1002/uog.23596. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33491819.
6. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018 Dec;30(6):355-360. doi: 10.1097/GCO.0000000000000486. PMID: 30169462.

Dr. Patrick Greimel

Tel. +43 316 385-82038
Patrick.Greimel@
uniklinikum.kages.at



Hebammengeburt im LKH-Universitätsklinikum Graz

Larissa Berghold, BSc

Seit Beginn des Jahres 2020 gibt es im Univ.-Klinikum Graz die Möglichkeit einer Hebammengeburt.

Das bedeutet, dass physiologische Geburten auf Wunsch der Gebärenden bzw. der werdenden Eltern ausschließlich von Hebammen begleitet werden können, sofern die Anamnese der Schwangeren und der Geburtsverlauf das zulassen. Bisher wurde diese Alternative zur sonst üblichen Krankenhausentbindung, die immer auch ärztlich begleitet wird, bereits gut angenommen. So wurden im Jahr 2020 433 von insgesamt 2035 Spontangeburt als Hebammengeburt geführt, das entspricht 21,3 %. Im Jahr 2021 waren es sogar 450 Geburten, also 22,5 %.

Wie läuft eine Hebammengeburt ab?

Bei Kreißsalaufnahme wird eine genaue Anamnese der Schwangeren

erhoben. Gibt es keine erheblichen Vorerkrankungen oder Voroperationen, welche unter der Geburt relevant sein könnten und ist die Schwangerschaft komplikationslos verlaufen, ist grundsätzlich eine Hebammengeburt möglich. Ob sich eine Gebärende bzw. ein Paar das vorstellen kann oder sogar wünscht, kann dann jederzeit besprochen werden. Wenn das der Fall ist, wird die Geburt primär ausschließlich von einer Hebamme begleitet, solange der Geburtsverlauf physiologisch ist. Das heißt, sowohl die Betreuung in der Eröffnungsperiode als auch die Leitung der Austreibungsperiode und die postpartale Überwachung von Mutter und Kind erfolgen alleine durch die Hebamme.

Sollten sich jedoch im Laufe der Entbindung Regelwidrigkeiten oder Komplikationen ergeben, kann und wird von der Hebamme jederzeit ein/e Arzt/Ärztin hinzugezogen werden. Wenn sich Auffälligkeiten im

Geburtsverlauf wieder legen und der weitere Verlauf erneut physiologisch ist, kann die folgende Betreuung auch wieder von der Hebamme alleine weitergeführt werden. Ebenso schließt der Bedarf an Schmerzmittel eine Hebammengeburt nicht aus. In diesem Fall erfolgt die Auswahl und Verabreichung dieser meist nach kurzer Rücksprache mit dem/der Kreißsalarzt/ärztin und anschließend kann die Hebammengeburt wie gehabt weitergeführt werden.

Vorteile der Hebammengeburt

Diese Flexibilität vereint somit die Vorteile einer interventionsarmen hebammengeleiteten Geburtshilfe mit der medizinischen Sicherheit, in einem Krankenhaus zu gebären und für alle Eventualitäten sowie Notfälle gerüstet zu sein, und bietet die Möglichkeit, individuell an die gegebene Situation angepasst auch zwischen beidem wechseln zu können. Des Weiteren ist keine Voranmeldung notwendig, um diese Art der Geburtsbegleitung in Anspruch zu nehmen, ganz im Gegenteil können werdende Mütter bzw. Eltern den großen Tag einfach auf sich zukommen lassen und sich dann anhand der derzeitigen Bedürfnisse und Wünsche dafür oder dagegen entscheiden.



Larissa Berghold, BSc

Tel. +43 316 385-81091
Larissa.Berghold@
uniklinikum.kages.at



Hebammen im Gespräch: Internationaler Hebammentag

Petra Seibitz, Leitende Hebamme

Am 5. Mai 2022, dem Internationalen Hebammentag, beantworteten die Hebammen der Univ.-Frauenklinik bei einem eigenen Stand am Gelände des LKH-Univ. Klinikum Graz alle Fragen rund um Schwangerschaft und Geburt.

Seit mehr als 30 Jahren wird am 5. Mai der Internationale Hebammentag gefeiert, um auf die Arbeit und die Bedeutung der Hebamme in der Gesellschaft aufmerksam zu machen. Als einer der ältesten Berufe der Welt wurde das Hebammenwesen 2016 durch die UNESCO als Immaterielles Kulturerbe aufgenommen.

Vom positiven Schwangerschaftstest bis zum ersten Geburtstag des Kindes sind Hebammen die Betreuerinnen der Frauen, der Kinder und der ganzen Familie. Auch am

Klinikum Graz arbeiten fast 60 Hebammen und unterstützen Frauen in der Schwangerschaft und im Wochenbett, aber vor allem während der Geburt. Wir Hebammen des LKH Graz verbringen die meiste Zeit direkt im Kreißsaal, wo wir Mutter und Kind vor, während und nach der Geburt begleiten. Je nachdem, wie es die Situation erfordert, betreuen wir die werdende Familie alleine im Rahmen einer Hebammengeburt oder gemeinsam mit den Kreißsaalärztinnen/-ärzte.

Aus gegebenem Anlass hat es am 5. Mai auch einen Hebammenstand am Gelände (Bild) des LKH Graz gegeben, an dem es zu sehr vielen positiven Begegnungen gekommen ist.



© LKH-Univ. Klinikum Graz

Petra Seibitz,
leitende Hebamme

Tel. (0316) 385-81091,
Petra.Seibitz@
uniklinikum.kages.at



© LKH-Univ. Klinikum Graz/
Simon Möstl

Neues Forschungsprojekt: Neprilysin in der Schwangerschaft

In einem vom FWF geförderten Projekt erforscht Assoz.-Prof. Dr. Ursula Hiden die Rolle von Neprilysin in der physiologischen Schwangerschaft sowie bei der Entstehung von Schwangerschaftspathologien.

Neprilysin ist ein Enzym, das von Endothelzellen und von der Plazenta gebildet wird, und eine Reihe bioaktiver Proteine spaltet. Dazu zählen Proteine, die an der Regulation der Insulinresistenz und des Gefäßtonus beteiligt sind. Im Laufe einer gesun-

den Schwangerschaft kommt es zu metabolischen und hämodynamischen Anpassungen der Mutter. Eine fehlerhafte Regulation dieser Anpassungen kann zur Entstehung von Schwangerschaftspathologien wie Schwangerschaftsdiabetes, Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie beitragen. Neprilysin könnte also einerseits in der physiologischen Anpassung der Mutter an die Schwangerschaft, andererseits bei der Entstehung von Schwangerschaftspathologien eine Rolle spielen.

Da Neprilysin nicht nur in der Zellmembran verankert ist, sondern auch im Blutkreislauf zirkuliert, könnte Neprilysin als Marker in der Diagnostik Verwendung finden.

Assoz.-Prof. Dr.
Ursula Hiden

Tel. (0316) 385-17837,
ursula.hiden@
medunigraz.at



© privat

Ambulante Geburtseinleitung

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schöll

Eingeschränkte personelle Ressourcen in Gesundheitsberufen, ausgeschöpfte Kapazitäten stationärer Betreuungsplätze („Betten“) und sich ändernde Gewohnheiten in Folge der Covid-19-Pandemie mit Wunsch von Schwangeren nach häuslicher Betreuung, gepaart mit Fortschritten der telemedizinischen Behandlung beeinflussen auch traditionell in der Klinik durchgeführte geburtshilfliche Maßnahmen.

An der Klin. Abteilung für Geburtshilfe der Univ.-Frauenklinik Graz wurde diese Entwicklung mit dem Angebot einer telemedizinischen Ambulanz für Schwangere nach dem Geburtstermin, mit Bluthochdruckerkrankungen

oder Gestationsdiabetes frühzeitig aufgegriffen. Die Zunahme der Rate an Geburtseinleitungen (etwa 22 %) in Kombination mit den o. a. Umständen erweitert das ambulante Behandlungsspektrum um diese Entität und folgt damit einem seit Kurzem beobachteten Trend.

Vorteile und Voraussetzungen

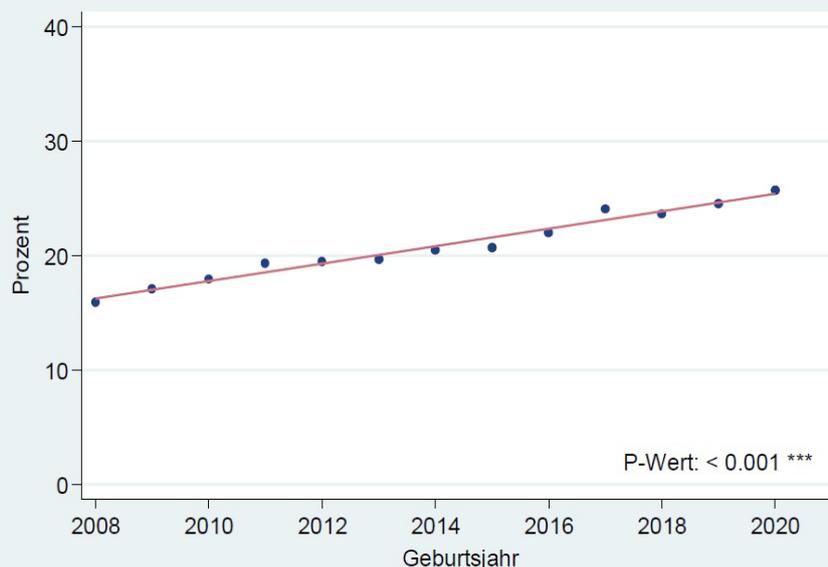
Ein ambulantes Vorgehen ist für die Schwangere mit den Vorzügen der häuslichen, bekannten Umgebung verbunden und kann „Erfolgs-“ und Zeitdruck hinsichtlich des Einleitungsfortschritts reduzieren. Darüber hinaus kann es die stationäre Verweildauer sowie die damit verbundenen Kosten vermindern und das geburts-

hilfliche Personal entlasten. Entscheidende Voraussetzungen sind neben der höchstmöglichen Gewährleistung der Sicherheit von Mutter und Kind, die Compliance der Schwangeren einschließlich ihrer Geschäfts- und Kommunikationsfähigkeit und dem darauf bauenden Aufklärungsgespräch über die möglichen Risiken einer häuslichen Betreuung.

Methoden der Einleitung

Ambulante Geburtseinleitungen können theoretisch medikamentös mit vaginalem Prostaglandin E₂ (PGE₂) oder oralem Misoprostol oder mechanisch mittels Ballonkatheter oder osmotischem Zervixdilator durchgeführt werden. (1)

Zunahme der Rate an Geburtseinleitungen



Basis: Mütter ohne primäre Sektio

© GRÖ 2020: Einleitung



© LKH-Univ. Klinikum Graz/Marija Kanizaj

PGE2 und Misoprostol sind infolge einer Reihe von Gründen für eine ambulante Geburtseinleitung ungeeignet: Einerseits zeigt der bisher größte durchgeführte, randomisierte klinische Vergleich von stationärer versus ambulanter Geburtseinleitung mittels PGE2-Vaginalgel mit einer knapp 50 % Abbruchrate im ambulanten Arm schlechte Ergebnisse (2), andererseits sind bei der Verabreichung von Prostaglandinen uterine Hyperstimulationssyndrome zu befürchten, deren zeitliches Auftreten nicht vorhergesagt werden kann und die ohne angemessene Überwachung zu schweren Komplikationen führen können. Der Einsatz von Prostaglandinen im ambulanten Setting wird demzufolge weder in der aktuellen AWMF-Leitlinie 015/088 von 2020 zur Geburtseinleitung noch im ACOG Practice Bulletin 107 empfohlen. (3)(4)

Ganz anders stellt sich das für die mechanischen Methoden und dabei ganz besonders für den einfach applizierbaren Ballonkatheter dar. Ballonkatheter ermöglichen eine wirksame, schonende Zervixreifung mit einer signifikant niedrigeren Rate an uteriner Überstimulierung als mit vaginalem PGE2 und oralem Misoprostol. (5) (6)

Die Klinische Abteilung für Geburtshilfe an der Frauenklinik Graz orientiert sich bei ambulanten Geburtseinleitungen mit dem zervikalen Reifungsballon am Modell der Frauenklinik in Genf (Hôpitaux universitaires de Genève, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent) und hat in einem über das KAGes Intranet abrufbaren Handlungsalgorithmus die Indikationen, Voraussetzungen und den Ablauf wie folgt beschrieben. (7) (8)

Geburtseinleitung mittels zervikalem Reifungsballon

Hintergrund: Der zervikale Reifungsballon (CRB) ist eine Geburtseinleitungsmethode, die über mechanischen Druck und Dehnung der Zervix zu einer lokalen Ausschüttung von Prostaglandinen (PG) und damit zur Reifung der Zervix führt. Die Effektivität ist vergleichbar mit Prostaglandin und im Falle einer unreifen Zervix besser als mit Oxytocin allein. Es kommt seltener zur Überstimulation/Tachysystolie und Cardiotokographie (CTG)-Auffälligkeiten als mit PG oder Oxytocin.

Bei Schwangeren mit niedrigem Risiko ist ein ambulantes Vorgehen möglich und empfohlen. (1) (9) (3) (7) (10)

Indikation: Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop Score \leq 6)

Kontraindikationen (unvollständige Listung): alle Kontraindikationen für Spontangeburt (Plazenta prävia, „tiefsitzende“ Plazenta, Vasa prävia, Lageanomalie, etc. Vaginale Blutung), Amnioninfektionssyndrom, Polyhydramnion, vorzeitiger Blasensprung

Ablauf: Durchführen einer Sonographie und eines CTGs (Dauer etwa 30 Minuten).

Vor der Einlage ist eine vaginale Palpation mit Erheben des Zervixstatus erforderlich; bei unreifer Zervix (= Bishop Score ≤ 6) kann z. B. der „Cook® Cervical Ripening Balloon“ zur Anwendung gelangen.

Eine zumindest mündliche fachärztliche Vorstellung ist angezeigt und soll im Sinne einer formalen fachärztlichen Indikation dokumentiert werden.

Die Balloneinlage sollte etwa zwischen 12:00 und 15:00 Uhr durchgeführt werden. Die Einleitung mittels CRB kann über eine stationäre Aufnahme oder eine ambulante Betreuung erfolgen.

Stationäre Aufnahme

Bei als „pathologisch“ zu wertenden Umständen wie z. B. Uterusnarbe bei Z.n. Sectio, Z.n. Myomenukleation, Präeklampsie, fetaler Wachstumsrestriktion (FGR), Anhydramnion, abnehmende Kindsbewegungen, etc., (unvollständige Listung):

Ambulantes Management am ersten Einleitungstag möglich bei:

- Wunsch/Einverständnis der Frau
- Einlingsschwangerschaft > 37 SSW
- Schädellage
- normaler Fruchtwassermenge
- unauffälligem CTG
- keiner „schwerwiegenden“ maternalen oder fetalen Pathologie

- gut eingestellter Gestationsdiabetes mellitus, Adipositas, Verdacht auf Makrosomie, höheres maternales Alter, Terminüberschreitung, gut eingestellte chronische Hypertonie sind mögliche Indikationen zur ambulanten Balloneinleitung (unvollständige Listung).

Bei einer Kombination von den o. a. Indikationen ist Vorsicht geboten und im Sinne einer Individualisierung der Behandlung das ambulante Vorgehen kritisch zu prüfen

- Anreise ins Krankenhaus < 30 Minuten
- „Geschäftsfähigkeit“ der Patientin, d. h. ausreichende Sprachkenntnisse oder Übersetzung durch Dolmetsch

Die schriftliche Einwilligung der Patientin muss eingeholt und das Informationsblatt an die Frau mitgegeben werden.

Schmerz-/spasmolytische Therapie für zu Hause rezeptieren/aushändigen, vorzugsweise Buscopan 10 mg

 *Fällt der Ballon heraus und treffen oben genannte Punkte nicht zu, kann die Patientin wie geplant um 08:00 des Folgetags zur Aufnahme kommen.*

Suppositorium 1x1.

Am Folgetag morgens Entfernung des Ballons, Aufnahme auf der Station und weitere Einleitung (Angusta®, Propess® bei unreifer Zervix, Oxytocin bei Bishop Score ≥ 7)

Wiedervorstellung am Folgetag um 08:00 Uhr oder auf Eigeninitiative der Schwangeren bei:

- Schmerzen oder Unwohlsein
- erschwelter Miktion
- Fieber

- regelmäßiger Wehentätigkeit
- Blasensprung
- vaginaler Blutung
- verminderten Kindsbewegungen
- Unsicherheitsgefühl zuhause

Literatur:

1. Rath W, Maul H. Ambulante Betreuung bei Geburtseinleitung und bei frühem vorzeitigem Blasensprung. Der Frauenarzt. 2021;(Heft Nr. 10):672–7.
2. Wilkinson C, Bryce R, Adelson P, Turnbull D. A randomised controlled trial of outpatient compared with inpatient cervical ripening with prostaglandin E (OPRA study). BJOG. Januar 2015;122(1):94–104.
3. AWMF Leitlinie Geburtseinleitung [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; 2020 [zitiert 3. Januar 2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html>.
4. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol. August 2009;114(2 Pt 1):386–97.
5. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, u. a. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. BJOG. Februar 2016;123(3):346–54.
6. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. Mai 2017;124(6):891–9.
7. Dr Haydar, B. Pierret, C. Montandon, L. Van Baalen ; C Pittet. Maturation cervicale par sonde de Foley. Hôpitaux universitaires de Genève;
8. Schöll, Wolfgang. Geburtseinleitung mittels CRB [Internet]. Verfügbar unter: meins.kages.at/02/Seiten/Suche.aspx?k=ambulante%20Geburtseinleitung
9. Wilkinson C. Outpatient labour induction. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 1. November 2021;77:15–26.
10. Edler, K. Geburtseinleitung an der Frauenabteilung des KH Dornbirn. 2021 Nov.

Univ.-Prof. Dr.
Wolfgang Schöll

Tel. +43 316 385-80094
Wolfgang.Schoell@
uniklinikum.kages.at



Grundlagenforschung: Erkenntnisse aus Ex Vivo und In Vitro Plazenta Modellen

Birgit Hirschmugl, PhD, Hanna Allerkamp, PhD, Carolin Schliefsteyner, PhD, Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer.-nat. Christian Wadsack

Die Plazenta ist ein Organ fetalen Ursprungs und entwickelt sich im Laufe der Schwangerschaft gemeinsam mit den Feten.

Dabei übernimmt die Plazenta wichtige Funktionen wie beispielsweise den Transport von Nährstoffen, Gasen und Stoffwechselprodukten oder sorgt für die passive Immunisierung mit mütterlichen Antikörpern. Die Syncytiotrophoblast-Zellschicht der Plazenta ist in direktem Kontakt mit mütterlichem Blut und bildet gleichzeitig die erste Barriere zwischen der mütterlichen und der fetalen Blutzirkulation. In engem Kontakt zur Syncytiotrophoblast-Schicht befindet sich das feto-plazentare Blutgefäßsystem, welches über die Nabelschnur direkt mit der fetalen Zirkulation verbunden ist. Über diese

vielschichtige, zelluläre Fläche erfolgt der eigentliche Stoffaustausch über Transporter vermittelte oder passive Vorgänge. Für eine optimale Versorgung des Fetus wird die Entwicklung und Funktion der Plazenta beispielsweise durch Gewebsmakrophagen, sogenannte Hofbauerzellen, unterstützt. Das Zusammenspiel zwischen den einzelnen Zelltypen innerhalb der Plazenta und die Kommunikation zwischen fetalem und mütterlichem Stoffwechsel über die Plazenta, wird durch eine Vielzahl von komplexen Signalwegen reguliert.

Arbeitsgruppe im Forschungslabor

Schwangerschaftspathologien wie Gestationsdiabetes, intra-uterine Wachstumsrestriktion oder Prä-eklampsie führen zur Veränderung der Plazentafunktion und haben

unmittelbar negative Auswirkungen auf die Entwicklung des Feten. Die mechanistische Untersuchung von Signalwegen, Transport- und Stoffwechselfvorgängen in primären Plazentazellen und im Plazentagewebe kann Aufschlüsse über eine suboptimale Plazentafunktion geben. Die Arbeitsgruppe um Prof. Christian Wadsack im Forschungslabor an der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe versucht, durch genau solche Untersuchungen, die Pathophysiologie verschiedener Schwangerschaftskomplikationen besser zu verstehen und dadurch zur Entwicklung besserer Therapien und Prophylaxe beizutragen. Das Labor befindet sich direkt über dem Kreißsaal und es besteht eine enge Kooperation mit dem klinischen Team, sowie Unterstützung durch Research Nurses. Das alles schafft beste

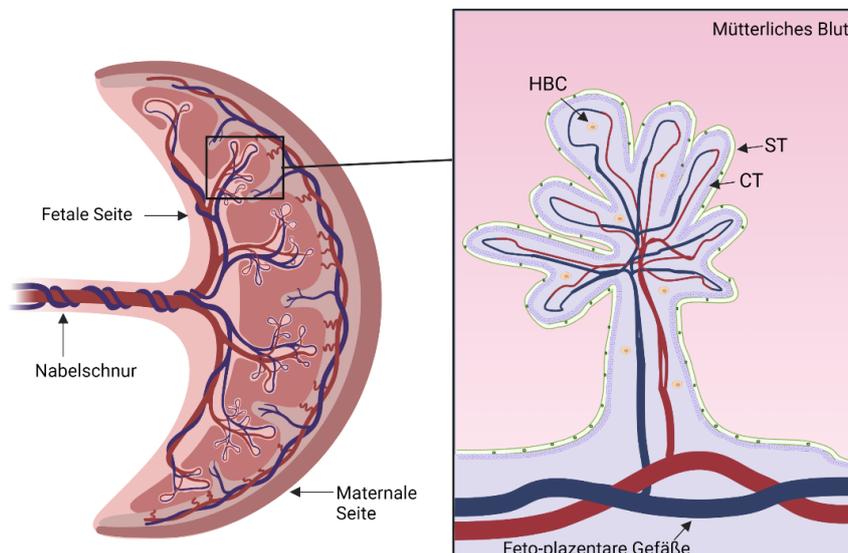
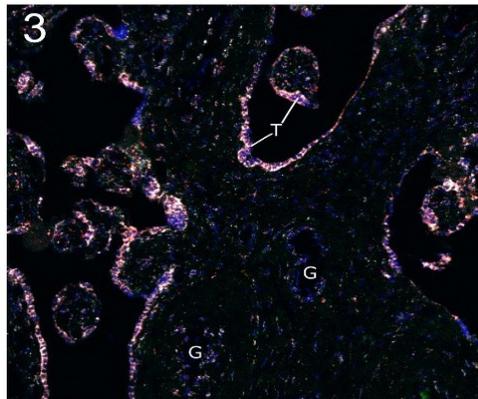
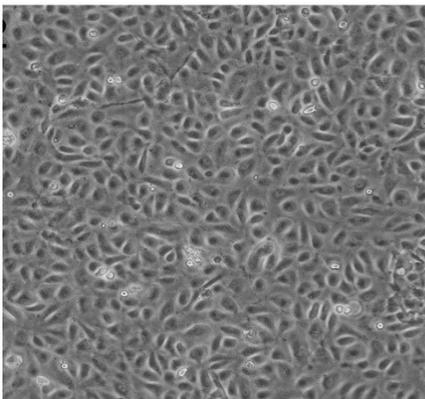


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Plazenta mit der Vergrößerung des feto-plazentaren Gefäßsystems (rechts).

Mütterliches Blut ist in direktem Kontakt mit Syncytiotrophoblast-Zellschicht (ST), darunter liegend befinden sich Cytotrophoblast Zellen (CT) und Hofbauerzellen (HBC).



© LKH-Universität, Klinikum Graz

Abbildung 2: Isolation von primären Trophoblastzellen in der sterilen Werkbank (1). Primäre fetoplazentare Endothelzellen in Kulturschale unter dem Mikroskop bei 40-facher Vergrößerung (2). Histologisches Schnittpräparat einer Plazenta unter dem Mikroskop. Die verschiedenfarbigen Punkte markieren bestimmte Gene, die in den Zellen exprimiert werden (RNAScope Technologie). In blau sind die Zellkerne zu sehen. T = Trophoblastzellen; G = fetoplazentare Gefäße

Voraussetzungen, um Plazenten sowie klinische Daten schon kurz nach der Geburt zu sammeln und die Proben spezifisch für das breite Spektrum an Methoden aufzubereiten.

In vitro Zellkultur Modelle

Die etablierten In vitro-Methoden ermöglichen die Isolation von verschiedenen primären Zelltypen aus der Plazenta: Trophoblastzellen, arterielle

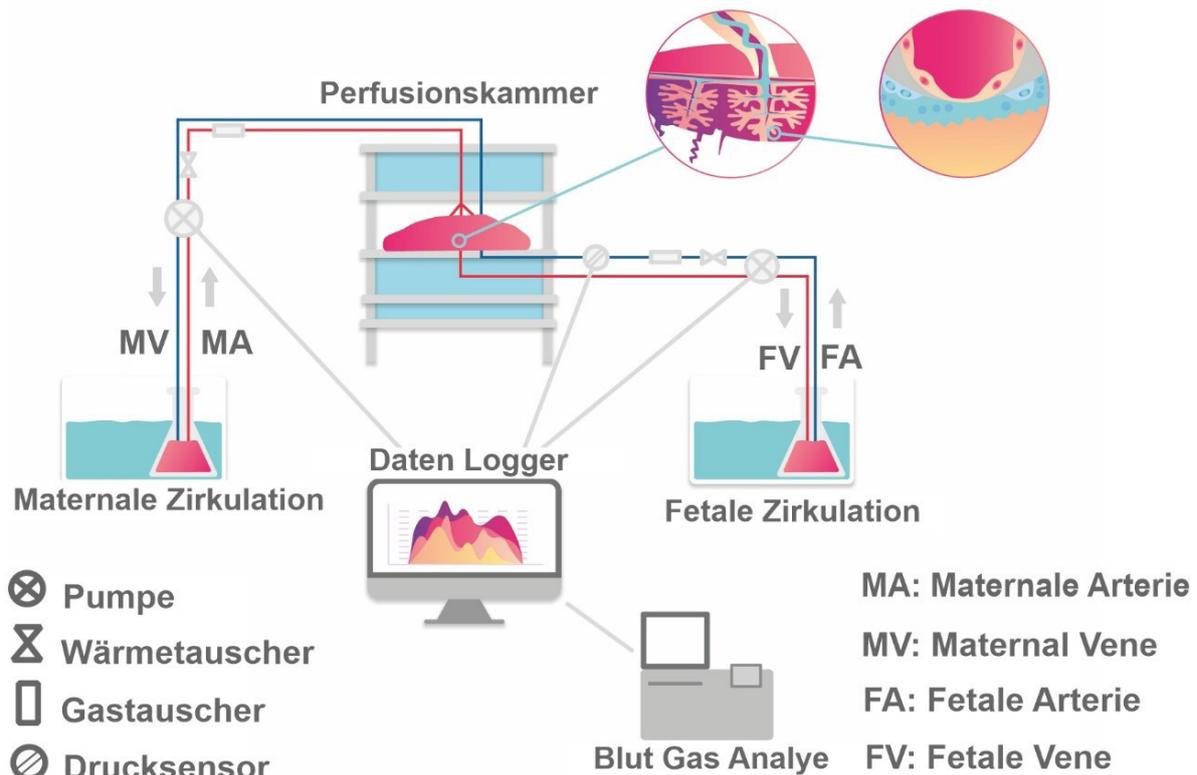
und venöse fetoplazentare Endothelzellen und Hofbauerzellen. Unter anderem durch funktionelle Assays, können so verschiedene Aspekte einer Schwangerschaftspathologie spezifisch untersucht und den unterschiedlichen Zelltypen der Plazenta zugeordnet werden. Für Trophoblasten kann beispielsweise die Migrationsaktivität auf bestimmte Stimuli gemessen werden. Für Endothelzellen, welche die placentaren Blutgefä-

ße auskleiden, ermöglicht das ECIS® System die Untersuchung der Barrierefunktion. Für Hofbauerzellen kann bestimmt werden, welche immunologischen Funktionsprogramme (z. B. Aufnahme immunologisch „fremder“ Partikel = Phagozytose) durch bestimmte Stimuli induziert werden. So konnte das Team zum Beispiel bereits zeigen, wie Hofbauerzellen auf Entzündungsmoleküle reagieren (Schliefssteiner et al. 2017 und 2020), wie Adipositas der Mutter den Lipidstoffwechsel in der Plazenta beeinflusst (Hirschmugl et al. 2017 und 2021) oder welche Rolle bestimmte Sphingolipide für die beeinträchtigte Endothelfunktion in der Plazenta bei Präeklampsie spielen (Del Gaudio et al.). Neben der klassischen Zellkultur, bei der Zellen in einer flachen Schicht in entsprechenden Gebinden kultiviert werden, stehen in unserem Labor auch Methoden zur Verfügung, um Endothelzellen als dreidimensionale Strukturen zu kultivieren und so die Blutgefäßbildung der Plazenta zu erforschen (Athalla et al.).

Um auch das Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen zu untersuchen, können diese gemeinsam als Ko-Kultur oder in Form sogenannter „Placental Explants“ kultiviert werden. Dabei werden komplette Stücke des Plazentagewebes in Kultur gebracht, die dementsprechend alle Zelltypen im Verband enthalten und so ein attraktives Modell zur Untersuchung vor allem von metabolischer und endokriner Aktivität darstellen.

Die vorgestellten In vitro-Methoden helfen uns, die zellspezifischen Aktivitäten in Plazenten aus gesunden und pathologischen Schwangerschaften besser zu verstehen, erlauben aber keine direkte Untersuchung des Austausches zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf. Um uns noch weiter an die in vivo Situation anzunähern, nutzen wir daher die ex vivo Perfusion.

Abbildung 3 Skizze der ex vivo Plazenta Perfusion



© Wadsack/LKH-Univ. Klinikum Graz

Ex vivo Plazenta Perfusion

Im Laufe der Schwangerschaft ist für viele Frauen eine medikamentöse Behandlung aufgrund einer Erkrankung notwendig. Häufig obliegt es der Ärztin/dem Arzt den Nutzen und das Risiko einer Behandlung für die Frau und das Ungeborene abzuwiegen, da die Datenlage über mögliche Auswirkungen auf den Fetus oftmals unzureichend ist. Daten zur Sicherheit und Dosis von Wirkstoffen in Bezug auf ihre Plazentagängigkeit werden häufig in Tiermodellen erhoben. Aufgrund unterschiedlicher Gewebestrukturen und Transportphysiologie zwischen den verschiedenen Spezies ist eine direkte Umlegung der Resultate aus Tiermodellen auf den menschlichen Organismus im-

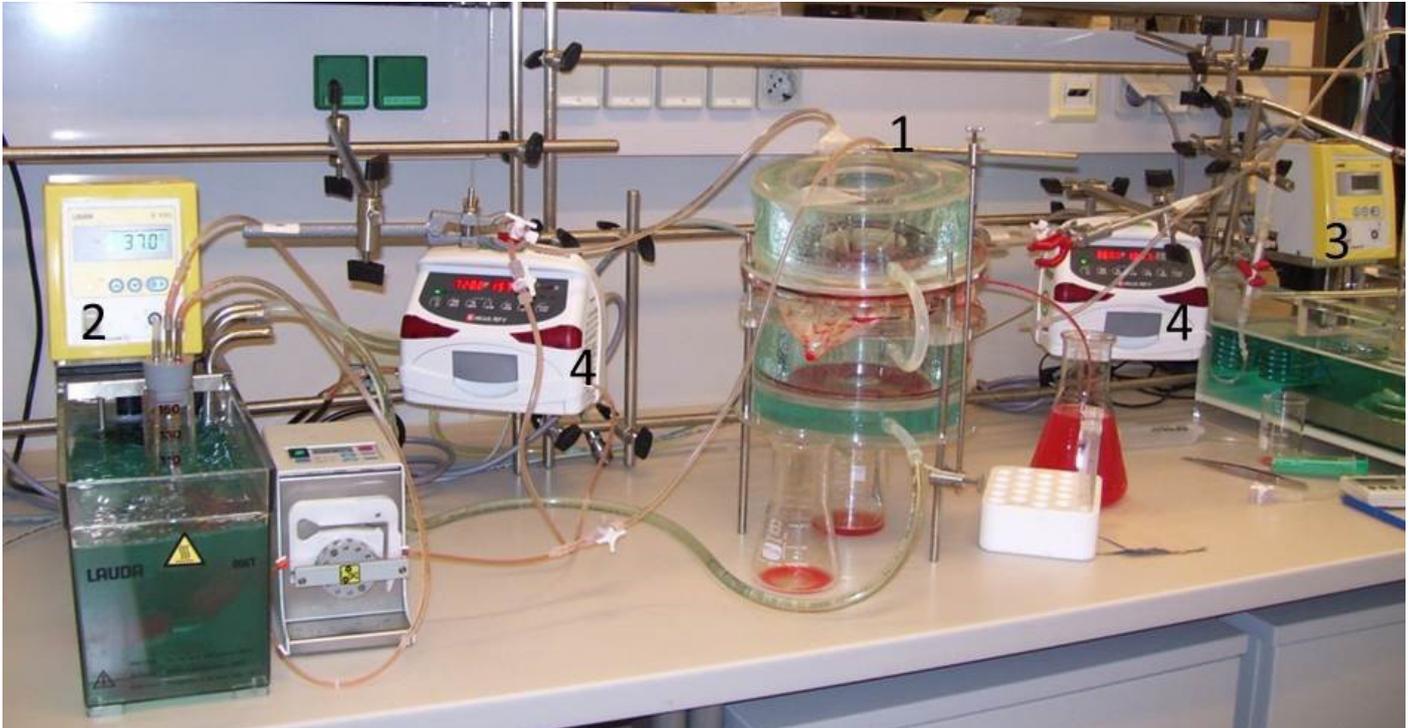
mer mit einem Unsicherheitsfaktor behaftet und viele Medikamente sind für Schwangere nicht empfohlen.

Die ex vivo Perfusion ist eine Methode, die nach der Geburt des Kindes und der Plazenta, die Plazenta im Labor für mehrere Stunden vital hält und es so ermöglicht, ohne Risiko für Mutter und Neugeborenes Transportfunktionen zu untersuchen. Damit bietet die ex vivo Perfusion die Möglichkeit, den Übertritt von Medikamentenwirkstoffen (van Hove H et al.) über die multizelluläre Barriere der humanen Plazenta unter physiologischen Bedingungen zu bestimmen und eine eventuelle Bindung oder Verstoffwechslung der Wirkstoffe zu beschreiben.

Die ex vivo Perfusion ist sowohl für

die Untersuchung von Wirkstoffen die sich bereits am Markt befinden geeignet (Hirschmugl und Wadsack 2022) als auch für klinische Tests, während der Entwicklung neuer Medikamente, die zur gezielten Behandlung von Mutter oder dem Ungeborenen dienen.

Im Speziallabor für ex vivo Plazenta Perfusion werden laufend Projekte in Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt, um den potentiellen Übertritt von Medikamenten über die Plazenta und damit behaftetes Risiko für das Ungeborene zu prüfen. Dabei werden wertvolle Daten für Entwicklung, Sicherheit und Wirkstoffdosis für künftige Therapiemöglichkeiten für Schwangere generiert.



© LKH-Univ. Klinikum Graz

Ex vivo Plazenta Perfusion im Labor. Die Plazenta wird kanüliert und in der Perfusionskammer (1) fixiert. Nährlösung in der maternalen (2) und fetalen (3) Zirkulation wird über Pumpen (4) zur Plazenta gepumpt. Wirkstoffe werden in der maternalen Zirkulation angeboten und bei Übertritt über die Plazentabarriere können diese Wirkstoffe im der fetalen Zirkulation nachgewiesen werden.

Literatur:

- Schliefssteiner C, Peinhaupt M, Kopp S, Lögl J, Lang-Olip I, Hiden U, Heinemann A, Desoye G, Wadsack C. Human Placental Hofbauer Cells Maintain an Anti-inflammatory M2 Phenotype despite the Presence of Gestational Diabetes Mellitus. *Front Immunol.* 2017 Jul 31;8:888.
- Schliefssteiner C, Ibesich S, Wadsack C. Placental Hofbauer Cell Polarization Resists Inflammatory Cues In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 22;21(3):736.
- Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, Klymiuk I, Scharnagl H, Payr S, Kitzinger E, Schliefssteiner C, Lang U, Wadsack C, Hauguel-de Mouzon S. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. *Int J Obes (Lond).* 2017 Feb;41(2):317-323
- Hirschmugl B, Perazzolo S, Sengers BG, Lewis RM, Gruber M, Desoye G, Wadsack C. Placental mobilization of free fatty acids contributes to altered materno-fetal transfer in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2021 May;45(5):1114-1123
- Atallah R, Gindlhuber J, Platzer W, Bärnthaler T, Tatzl E, Toller W, Strutz J, Rittchen S, Luschnig P, Birner-Gruenberger R, Wadsack C, Heinemann A. SUCNR1 Is Expressed in Human Placenta and Mediates Angiogenesis: Significance in Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 7;22(21):12048
- Del Gaudio I, Sasset L, Di Lorenzo A, Wadsack C. Sphingolipid Signature of Human Feto-Pla-

**Birgit Hirschmugl,
PhD**

Tel. +43 316 385-30136
Birgit.Hirschmugl@
medunigraz.at



**Hanna Allerkamp,
PhD**

Tel. +43 316 385-17841
Hanna.Allerkamp@
medunigraz.at



**Carolyn Schliefssteiner,
PhD**

Tel. +43 316 385-13532
Carolyn.Schliefssteiner@
medunigraz.at



**Univ.-Prof. Priv.-Doz.
Mag. Dr. rer.-nat.
Christian Wadsack**

Tel. +43 316 385-81074
Christian.Wadsack@
medunigraz.at



- cental Vasculature in Preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1019ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* August 2009;114(2 Pt 1):386-97.
- van Hove H, Mathiesen L, Freriksen J.J.M, Vähäkangas K, Colbers A, Brownbill P, Greupink R. Placental transfer and vascular effects of pharmaceutical drugs in the human placenta ex vivo:

- A review. *Placenta*, 2022, 122, 29-45
- Hirschmugl B, Wadsack C. Transplacental transfer of venlafaxine evaluated by ex vivo perfusion. *Placenta*, 2022, 117, 150-15
- Berthold Huppertz, Ekkehard Schliefssteiner (Hrsg.), *Die Plazenta - Grundlagen und klinische Bedeutung*, Springer Nature 2018, ISBN 978-3-662-55622-1

Tokolyse – ein Update

Dr. Elisa Sieghartsleitner, MSc

Die Inzidenz für eine Frühgeburt in Österreich betrug 2020 7,0 % aller Lebendgeburten. Frühgeburtlichkeit bringt durch hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten immense individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen mit sich. Gelingt es, die vorzeitige Wehentätigkeit bei spontanen Frühgeburten zumindest kurzzeitig zu unterbinden, lassen sich das peripartale und das neonatologische Outcome deutlich verbessern. Eine adäquate Risikostratifizierung und die Wahl des richtigen Tokolytikums sind dabei von großer Bedeutung.

Eine Tokolyse soll mit dem Ziel durchgeführt werden, die Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden zu verlängern, wodurch drei Maßnahmen ermöglicht werden sollen:

- Antenatale Kortikosteroid-Prophylaxe (ACS)
- intravenöse Gabe von hochdosiertem Magnesium zur Neuroprotektion des Feten
- In-utero-Transport in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation

Wichtig ist hierbei zu beachten, dass eine tokolytische Therapie keine wirkliche Therapie hinsichtlich der drohenden Frühgeburt darstellt, da die Wehentätigkeit lediglich als Epiphänomen anderer zugrundeliegender Ursachen zu betrachten ist.

Indikationen u. Kontraindikationen

Eine medikamentöse Tokolyse sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen (Tabelle 1) in jedem Fall zwischen 24+0 und 33+6 Schwangerschaftswochen erfolgen bei

- spontanen, regelmäßigen vorzeitigen Wehen $\geq 4/20$ Minuten in Verbindung MIT
- einer Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvag. Messung) und/oder Eröffnung der Zervix

Zwischen 23+0 und 23+6 SSW sollte eine Tokolyse bei ACS-Prophylaxe in Absprache mit den Eltern und vor 23+0 SSW nur in individuellen Fällen erfolgen. Das Ziel besteht darin, die Frühgeburt über einen Zeitraum von 48 Stunden zu verhindern. Die Verabreichung von Tokolytika über 48 Stunden wird daher auch als primäre Tokolyse bezeichnet.

Es kommt nur bei einem kleinen Teil von Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit auch tatsächlich zu einer Frühgeburt, denn 70 % der Schwangeren mit vorzeitigen Wehen entbinden in Terminnähe. Wehen allein zeigen nur einen Vorhersagewert von $< 50\%$ für eine Frühgeburt.

Viele Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit werden somit „übertherapiert“, sodass es das Ziel sein sollte, die wirklich gefährdeten Frauen zu identifizieren, um unnötige, psychisch belastende und kostspielige Interventionen zu vermeiden.

Doch wie kann die Risikostratifizierung neben den oben genannten Kriterien verbessert werden?

Die Entwicklung von biochemischen Markern wie das fetale Fibronectin oder PAMG-1 („Cervico-vaginal placental alpha“-Mikroglobulin-1) brachten entscheidende Fortschritte. PAMG-1-Tests (Partosure®) zeigen einen besseren positiven prädiktiven Wert als Fibronectin-Tests bei einem ähnlich hohen negativen prädiktiven Wert. Folglich ist eine bessere Differenzierung in Schwangere mit niedrigerem ($< 2-5\%$) und erhöhtem Frühgeburtsrisiko innerhalb von 7 Tagen mittels PAMG-1 möglich. Tokolytika sind in der Lage, bei vorzeitigen muttermundswirksamen Wehen die Geburt in 75-93 % der Fälle um 48 Stunden und in 62-78 % um 7 Tage hinauszuzögern.

Vorgehen an der Frauenklinik Graz

- niedriges Risiko ($< 5\%$): Zervixlänge ≥ 30 mm oder 15-30 mm in Verbindung mit negativem PAMG1-Test (Partosure®): keine Tokolyse, keine ACS-Prophylaxe
- erhöhtes Risiko: Zervixlänge < 15 mm oder Zervixlänge 15-30 mm und positiver oder PAMG-1-Test (Partosure®): stationäre Aufnahme, Tokolyse, ACS-Prophylaxe

Mütterliche Kontraindikationen	Fetale Kontraindikationen
Schwere Präeklampsie	Gestationsalter unter 22+0 SSW bzw. über 34+0 SSW
Kreislaufwirksame maternale Blutung	Hinweise für fetale Hypoxie (CTG)
Muttermundseröffnung über 4 cm	Vorzeitige Plazentalösung
Sepsis	Intrauterine Infektion/Chorioamnionitis
Lungenödem	Letale fetale Fehlbildung/intrauteriner Fruchttod

Tabelle 1: Kontraindikationen für eine Tokolyse

Tokolytika

Tokolytika werden in der Geburtshilfe seit mehr als 60 Jahren eingesetzt: begonnen mit Äthanol über Betamimetika, Zyklooxygenase-Inhibitoren und Magnesiumsulfat über moderne Substanzen wie Kalziumkanalblocker und Atosiban.

Kalziumantagonisten (Nifedipin)

Kalziumantagonisten blockieren den Kalziumeinstrom an der Zellmembran und die Freisetzung von Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum.

Nifedipin hat im Vergleich zu Beta-Sympathomimetika ein besseres Nutzen-Risiko-Profil: Es zeigt die gleiche Wirksamkeit hinsichtlich einer Verlängerung der Schwangerschaft bei geringeren maternalen und fetalen Nebenwirkungen. Weitere Vorteile liegen in der für Patientinnen sehr angenehmen oralen Applikation und dem günstigen Preis.

Für Nifedipin liegt eine gute Studienlage vor, jedoch keine Zulassung, die Verwendung erfolgt nach entsprechender Aufklärung im off-label-use. Aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profils wird Nifedipin von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften als Tokolytikum der ersten Wahl empfohlen. Nebenwirkungen umfassen Hypotonie und Kopfschmerzen. Vorsicht ist daher bei Schwangeren mit bekannter Hypotonie oder kardiovaskulären Vorerkrankungen geboten. Eine absolute Kontraindikation besteht bei höhergradiger Aortenstenose.

Bei der Kombination von Nifedipin und intravenösem Magnesiumsulfat ist äußerste Vorsicht geboten, da es potentiell zu schwerer Hypotonie und Atemdepression kommen kann. Für perorales Magnesium gibt es keine Einschränkungen.

Anwendung von Nifedipin zur Tokolyse

- Aufdosierung 4x alle 30 Minuten mit Nifedipin 10 mg p.o.
- 15 Minuten nach der letzten Dosis 1x Nifedipin 20 mg retard p.o.
- Erhaltungsdosis Nifedipin 20 mg retard 3x täglich p.o.
- Tageshöchstdosis beträgt 80 mg
- Nach Abschluss der ACS-Prophylaxe wird Nifedipin täglich um 20 mg reduziert und dann abgesetzt

Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban)

Sie wirken sowohl selektiv auf den Oxytocinrezeptor als auch auf die Vasopressin-1 α -Rezeptoren des Myometriums. Aufgrund der vorwiegend in uterinem Gewebe und in den Milchgängen vorkommenden Konzentrationen haben sie deutlich weniger maternale Nebenwirkungen als Beta-Sympathomimetika bei gleicher Effektivität. Oxytocinrezeptorantagonisten werden deshalb neben Kalziumantagonisten als Tokolytikum der ersten Wahl angesehen. Atosiban ist als Tokolytikum zugelassen und wird intravenös verabreicht.

Betasympathomimetika (Hexoprenalin, Fenoterol)

Sie werden intravenös verabreicht, haben einen nachgewiesenen tokolytischen Effekt, zeigen aber im Vergleich mit anderen Tokolytika deutlich höhere maternale Nebenwirkungsraten (bis zu 80 % kardiovaskuläre Nebenwirkungen). Außerdem besteht in Kombination mit Kortikosteroiden ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Lungenödems. Fetale Nebenwirkungen können sich in Tachykardien oder Hypoglykämien zeigen. Be-

tasymphathomimetika finden daher nur noch als Akuttokolyse Anwendung.

Cyclooxygenase-Inhibitoren (Indometacin)

Durch Blockierung des Enzyms Zyklooxygenase (COX) werden Kontraktionen des Myometriums reduziert. Indometacin fungiert als COX-1- und COX-2-Inhibitor und wird oral verabreicht. Es kann zu erhöhter neonataler Morbidität (nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukomalazie) und Oligohydramnion aufgrund fetaler Nierenfunktionsstörungen führen. Es wird an der Grazer Frauenklinik nicht mehr verwendet.

Magnesiumsulfat

Für Magnesiumsulfat ließ sich in mehreren Metaanalysen kein tokolytischer Effekt zeigen. Bei einer unmittelbar drohenden Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche sollte Magnesium jedoch intravenös zur fetalen Neuroprotektion appliziert werden.

Empfehlung

Es wird unter Berücksichtigung der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils empfohlen, Kalziumantagonisten (Nifedipin), Oxytocinrezeptorantagonisten (Atosiban) und COX-Inhibitoren (Indometacin) trotz teilweise fehlender Zulassung als Tokolytika der Wahl zu verwenden. Betasymphathomimetika sollten aufgrund der signifikant höheren Rate maternalen Nebenwirkungen und Magnesiumsulfat aufgrund der fehlenden Effizienz nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden. An der Frauenklinik Graz setzen wir Nifedipin als Tokolytikum der ersten Wahl nach entsprechender off-label-use Aufklärung mit bisher sehr guten Erfahrungen ein.

Es ist noch unklar, ob Tokolytika in Kombination Vorteile mit sich bringen. Eine Dauer- oder Erhaltungstokolyse ist mit keinem verbesserten perinatalen Outcome assoziiert und sollte daher vermieden werden. Weiters sollte bei PPRM aufgrund fehlendem neonatalem Benefit und erhöhter Chorioamnionitis-Rate von einer Tokolyse Abstand genommen werden. Für den Einsatz von Tokolytika bei extremer Frühgeburt, Mehrlingen und intrauteriner Wachstumsrestriktion fehlt die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien, ihr Einsatz ist eine Einzelfallentscheidung.

Fazit

- Tokolyse zur ACS-Prophylaxe, Neuroprotektion und ggf. Verlegung in ein Perinatalzentrum
- Tokolyse nur bei zervixwirksamer Wehentätigkeit
- Langzeittokolyse nicht sinnvoll
- Tokolytika der 1. Wahl: Kalziumantagonisten und Oxytocinrezeptorantagonisten
- Verwendung von Betasympathomimetika heute als obsolet anzusehen
- Einzelfallentscheidung bei extremen Frühgeburten und Zwillingen
- CAVE bei PPRM

Literatur:

1. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/index.html
2. AWMF-Leitlinie 015-025 S2k Vers. 1.1 St. 2020
3. Nijman et al. 2016, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine
4. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(17):2011-2030
5. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, Woiski M, Bax CJ, Bloemenkamp KWM, Scheepers HCJ, Jacquemyn Y, Beek EV, Duvekot JJ, Franssen MTM, Papatonis DN, Kok JH, van der Post JAM, Franx A, Mol BW, Oudijk MA. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2117-2124.
6. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD001060.7;22(21):12048
7. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 11;(7).
8. van Vliet EOG, Seinen L, Roos C, Schuit E, Scheepers HCJ, Bloemenkamp KWM et al. Maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labour: 2-year follow up of the offspring in the APOSTEL II trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2016;123(7):1107-1114.
9. Wing DA, Haeri S, Silber AC et al.: Placental alpha microglobulin-1 compared with fetal fibronectin to predict preterm delivery in symptomatic women. Obstet Gynecol 2017; 130(6): 1183-1191.

Dr. Elisa
Sieghartsleitner, MSc

Tel. +43 316 385-80836
Elisa.Sieghartsleitner@uniklinikum.kages.at



© privat

Publikation: Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf maternales und neonatales Outcome bei Frauen mit und ohne PCO-Syndrom

Dr. Sarah Feigl, Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch, Assoz.-Prof. PDDr. Philipp Klaritsch, DI Gudrun Pregartner, Dr. Sereina Annik Herzog, MSc, Assoz.-Prof. PDDr. Elisabeth Lerchbaum, Univ.-Ass. PDDr. Christian Trummer, Univ.-Ass. PDDr. Stefan Pilz, Research Prof. Priv.-Doz. DDr. Martina Kollmann, MSc

Dr. Sarah Feigl

Tel. +43 316 385-80836
Sarah.Feigl@uniklinikum.kages.at



© LKH-Univ. Klinikum Graz
Gerd Schwager

Frauen mit PCO-Syndrom weisen häufiger autoimmune Schilddrüsen-erkrankungen auf. Sowohl das PCO-Syndrom als auch Schilddrüsenstörungen stellen einen Risikofaktor für Subfertilität und Schwangerschaftskomplikationen dar. In unserer Studie wurden Schilddrüsenparameter aus Serum und Nabelschnurblut von 79

Frauen mit 354 Frauen ohne PCO-Syndrom untersucht.

Ergebnisse: Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden häufiger bei Frauen mit PCO-Syndrom nachgewiesen. Frauen mit PCO-Syndrom und ihre Neugeborenen wiesen häufiger erhöhte TPO-Antikörper

auf. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen ft3, ft4 und TPO-Antikörper Spiegel im mütterlichen Serum und Nabelschnurblut. Es waren keine signifikanten Unterschiede in einzelnen Schilddrüsenparametern bei Müttern und Neugeborenen mit oder ohne Komplikationen nachweisbar.

© Impact of Thyroid Function on Pregnancy and Neonatal Outcome in Women with and without PCOS

Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei onkologischen und anderen Erkrankungen

Dr. Marion Neumayer, Research Prof. Priv.-Doz. DDr. Martina Kollmann, MSc,
Dr. Dijana Jagic Bastah, Priv.-Doz. Dr. Monika Martina Wöfler

Die Fortschritte in der Reproduktionsmedizin und in der Therapie von malignen Erkrankungen haben für Betroffene neue Perspektiven hinsichtlich Überleben eröffnet und neue Wege zu fertilitätsprotektiven Maßnahmen vor gonadotoxischen Therapien und zur Wiederherstellung der Fertilität nach überstandener Tumorerkrankung ermöglicht.

Die Beratung und gegebenenfalls Behandlung junger Menschen, die von malignen Erkrankungen betroffen sind, ist mittlerweile in den entsprechenden Leitlinien verankert, da für Betroffene eine therapierefraktäre Infertilität meist genauso schwerwiegend eingestuft wird wie die onkologische Erkrankung selbst. Die mögliche Schädigung der Gonaden durch medizinische Therapien und/oder Strahlentherapie hängt von folgenden Faktoren ab:

- Alter der Frau
- Art, Dosis und Dauer der Therapie
- aktuelle Funktion der Ovarien und individueller ovarieller Reserve

Für das Alter gilt die Grundregel: je älter, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Chemo- und/oder Strahlentherapie die Ovarien nachhaltig schädigt und ein prämaures Ovarialversagen (POI) eintritt. Das Risiko der gonadalen Schädigung ist durch die Art der verabreichten Chemotherapie, deren Dosis und Dauer festgelegt und muss für die jeweilige spezifische Situation individuell abgewogen werden. Zur Einschätzung der individuellen ovariellen Reserve und aktuellen ovariellen

Aktivität ist die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) ein geeignetes Verfahren. AMH wird von kleinen präantralen und frühen antralen Follikeln gebildet. Die AMH Bestimmung kann zyklusunabhängig erfolgen und mithilfe altersentsprechender Nomogramme evaluiert werden. Die sonografische Bestimmung der Anzahl der 2-10 mm großen antralen Follikel (antral follicle count = AFC) kann ebenfalls zur Einschätzung der ovariellen Reserve herangezogen werden und zeigt eine gute Korrelation mit dem AMH Wert.

Auch gutartige Erkrankungen wie beispielsweise verschiedene autoimmunologische Erkrankungen, Endometriose, benigne ovarielle Tumoren oder das Turner Syndrom können zu einer reduzierten Ovarialreserve und damit einem erhöhten Risiko für nachfolgende ungewollte Kinderlosigkeit führen. In dieser Situation ist die genaue Evaluation der Ovarialfunktion unter Berücksichtigung des Alters und der Grunderkrankung entscheidend für die Beratung und gegebenenfalls In-

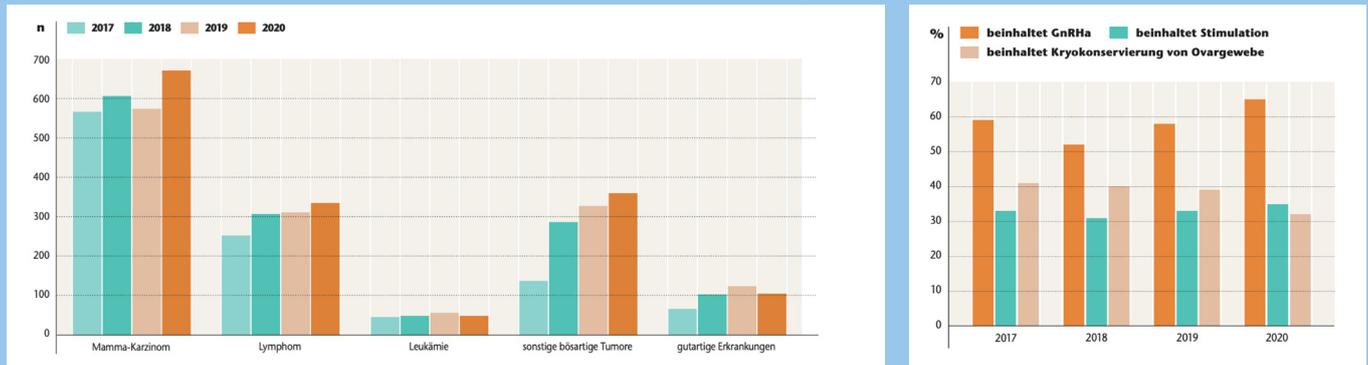
dikationsstellung zur Durchführung von fertilitätsprotektiven Maßnahmen. Die Kryokonservierung von Eizellen und/oder Embryonen erfolgt dann aufgrund einer medizinischen Indikation im Gegensatz zum sogenannten „social egg freezing“, welches aufgrund von persönlichen Gründen und ohne medizinische Indikation in Österreich nicht zulässig ist.

Verschiedene Maßnahmen für Fertilitätsprotektion stehen zur Verfügung und können bei malignen und benignen Erkrankungen in Erwägung gezogen werden (siehe Tabelle 1). Im Rahmen des Netzwerkes FERTIPROTEKT haben sich in Österreich, Deutschland und der Schweiz Zentren zusammengetan, um flächendeckend Strukturen zur interdisziplinären Abstimmung und Durchführung von Beratungen und Therapien zu bieten und diese in einem Register aufzuzeichnen (detaillierte Informationen zum Netzwerk: www.fertiprotekt.com). Auswertungen aus diesem Register zeigen, dass Beratungen zu fertilitätsprotektiven Maßnahmen am

Tabelle 1: Indikationen für fertilitätsprotektive Maßnahmen

Maligne Erkrankungen (gonadotoxische Chemotherapie oder Radiotherapie oder Knochenmarkstransplantation erforderlich)	Hämatologische Erkrankungen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, Leukämie)
	Brustkrebs
	Sarkome
	Bestimmte Beckentumoren
Gutartige Erkrankungen	Systemische Erkrankungen mit Bedarf für gonadotoxische Systemtherapie
	Ovarielle Erkrankungen (gutartige Tumoren, rezidivierende Endometriome)
	Erhöhtes Risiko für prämaures Ovarialinsuffizienz (familiär, Turner Syndrom)
Persönliche Gründe	Alter
	Aufschub der Familienplanung

Abb. 1: Diagnosen bei Erstvorstellung, Abb. 2: Häufigkeitsverteilung fertilitätsprotektiver Interventionen



Quelle Abbildung 1 und 2: DIR Jahrbuch 2020, Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Sonderausgabe 3/2021: 44-48

häufigsten bei Mammakarzinomen und Lymphomen erfolgen (Abbildung 1) und am häufigsten die Gabe von GnRH-Agonisten erfolgt, gefolgt von Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Stimulationen zur Gewinnung von Oozyten/Embryonen (Abbildung 2). Ein Beispiel für einen Entscheidungsalgorithmus bei Mammakarzinom ist in Abbildung 3 angeführt.

Welche fertilitätsprotektiven Maßnahmen stehen zur Verfügung und wie läuft die Intervention ab?

Medikamentöser Schutz der Ovarien mit GnRH-Agonisten:
Durch die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormone-Agonisten (GnRH-Agonisten) wird die Ovarialfunktion – analog zur Menopause aber reversibel – ruhiggestellt („hormonelle Downregulation“). Man erwartet dadurch eine verringerte Vulnerabilität der Ovarien durch die im Rahmen der Chemotherapie verabreichten Substanzen. Zur Wirksamkeit dieser Therapie haben Studien unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Die meisten Untersuchungen ergaben aber eine ovarprotektive Wirkung, so dass inzwischen davon ausgegangen wird, dass die Behandlung das Risiko für einen kompletten Verlust der Ovarialfunktion etwa halbieren kann. Eine Anwendung der hormonellen Downregulation erfolgt über die

gesamte Dauer der Chemotherapie. Die Risiken und Nebenwirkungen dieser Behandlung sind gering. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, kann zum Ausgleich des induzierten Östrogenmangels eine Hormonsubstitution zum Beispiel mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum als „add back“ erfolgen.

Stimulation der Ovarien, Entnahme und Einfrieren unbefruchteter oder befruchteter Eizellen

Für die Gewinnung von einer möglichst großen Zahl von Eizellen zur

Kryokonservierung ist eine hormonelle Stimulationsbehandlung erforderlich. Ähnlich wie bei klassischen In-Vitro-Fertilisation-Behandlungszyklen erfolgt über einen Zeitraum von ungefähr 2 Wochen die Gabe von Gonadotropinen und GnRH-Antagonisten und ggf. begleitend von weiteren Medikamenten wie Aromataseinhibitoren im Falle von hormonsensitiven Tumoren. Somit muss für diese fertilitätsprotektive Maßnahme ein Zeitfenster von mindestens 2 Wochen zur Verfügung stehen. Die Stimulation kann nach sonographischer Evaluation der Ovarien meist zyklusunabhängig gestartet

Abb. 3: Beispiel Entscheidungsalgorithmus bei Mammakarzinom

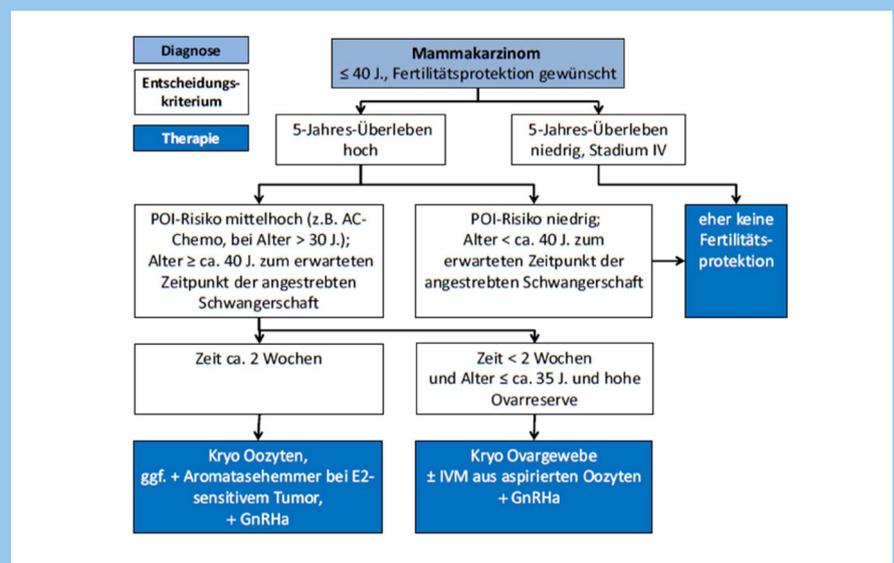
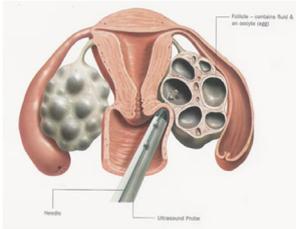


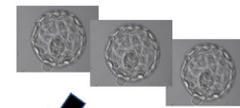
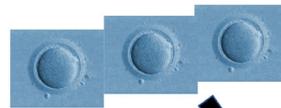
Abb. 4. Kryokonservierung Eizellen/Embryonen

Ovarielle
Stimulationsbehandlung



Entnahme reifer Eizellen
durch transvaginale
Follikelpunktion

Fertilisierung mit den
Spermien des Partners

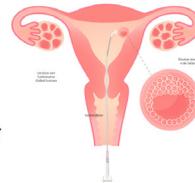


Kryokonservierung



Fertilisierung mit den
Spermien des Partners

Embryotransfer



Embryotransfer

werden. Nach finaler Reifung der Eizellen werden im Rahmen einer Follikelpunktion die Eizellen entnommen und kryokonserviert. Falls die betroffene Frau in einer festen Partnerschaft lebt und dies wünscht, kann ein Teil der gewonnenen Eizellen nach der Entnahme direkt befruchtet werden und diese dann zusätzlich als Embryonen kryokonserviert werden (Abb. 4). Die Anzahl der Eizellen, die durch Stimulation und Follikelpunktion gewonnen werden können, ist abhängig von der aktuellen Funktion der Ovarien und individuellen ovariellen Reserve und dem Alter der Frau. Dies gilt auch für die Wahrscheinlichkeit für eine nachfolgende Schwangerschaft. Nach Abschluss der Behandlung der Grunderkrankung können bei Kinderwunsch die kryokonservierten Eizellen mit dem Samen des Partners fertilisiert werden oder die bereits vorhan-

denen kryokonservierten Embryonen durch einen Embryotransfer in utero eingesetzt werden.

Kryokonservierung Ovarialgewebe

Die Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung erfolgt im Rahmen einer Bauchspiegelung, hierbei wird meist die Hälfte eines Ovars entnommen. Anschließend wird das Gewebe aufbereitet und in kleinen Stücken kryokonserviert (Abb. 5). Eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführung dieser Maßnahme ist, dass die Ovarien von der Tumorerkrankung nicht betroffen sind und der Allgemeinzustand der betroffenen Frau eine Bauchspiegelung in Allgemeinnarkose erlaubt. Vorteile dieser Methode sind, dass einerseits bei zeitnah erforderlicher Behandlung der Grunderkrankung

diese Entnahme von Ovarialgewebe innerhalb von wenigen Tagen planbar und durchführbar ist und andererseits im Falle eines Ovarialversagens (POI) die Ovarialfunktion durch die Replantation des kryokonservierten Gewebes zumindest vorübergehend wiederhergestellt werden kann. Somit kann nicht nur die Fertilität wiedererlangt, sondern auch die endokrinen Funktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reaktiviert werden. Nach Abschluss der gonadotoxischen Behandlung können im Falle eines POI die entnommenen Gewebefragmente retransplantiert werden, meist wird hierbei das Gewebe in eine peritoneale Tasche in der Fossa ovarica oder auf das Ovar selbst aufgebracht. Ziel der Replantation ist es, die Ovarialfunktion wieder in Gang zu bringen. Sofern es wieder zu ovulatorischen Zyklen

kommt, die Eileiter durchgängig sind und das Spermogramm des Partners einen Normalbefund aufweist, kann eine Spontankonzeption angestrebt werden. Alternativ ist das nahe beim Ovar gelegene, hormonell aktive Gewebe auch für eine Follikelpunktion im Rahmen eines In-Vitro-Fertilisation-Behandlungszyklus gut zugänglich. Die Chance, mit dem retransplantierten Ovarialgewebe ein Kind zu bekommen, ist nach aktueller Datenlage über alle Altersgruppen bei ca. 30 %. Die Ergebnisse aus internationalen Studien haben gezeigt, dass weltweit bereits über 200 Kinder nach Retransplantation von Ovarialgewebe geboren wurden und knapp zwei Drittel der Schwangerschaften durch Spontankonzeption entstanden sind.

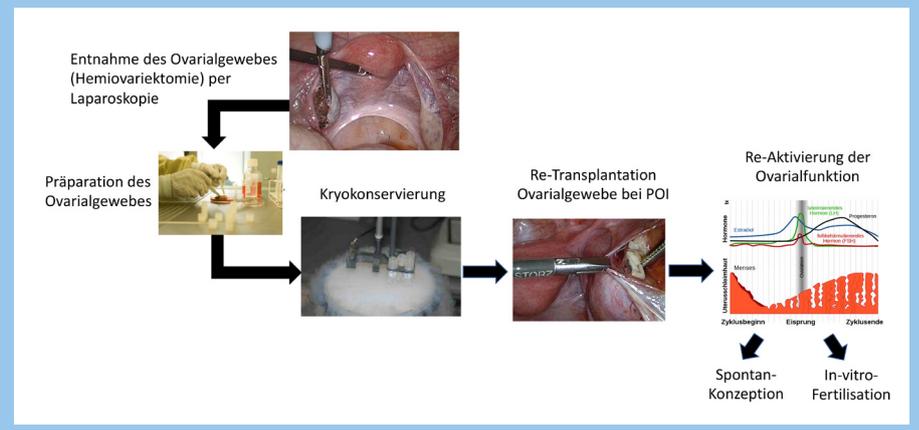
Operative Verlagerung (Transposition) der Ovarien

Falls eine Bestrahlung im Bereich der Ovarien mit/ohne Chemotherapie geplant ist, können per Bauchspiegelung die Ovarien nach kranial aus dem Bestrahlungsfeld verlagert und dort fixiert werden. Nach Abschluss der Therapie ist für einen spontanen Schwangerschaftseintritt eine operative Rückverlagerung erforderlich. Der Nutzen dieser Maßnahme muss individuell beurteilt werden und kommt insgesamt selten zum Einsatz.

Kombination verschiedener fertilitätsprotektiver Maßnahmen

Alle genannten Maßnahmen können auch kombiniert werden. Dies ist besonders dann von Vorteil, wenn die geplante Therapie ein hohes Risiko für einen kompletten Verlust der Eierstockfunktion aufweist. Der Zeitbedarf bei einer Kombination verschiedener Behandlungsmethoden (Kryokonservierung Ovarialgewebe, Stimulationsbehandlung und Kryokonservierung von Oozyten oder Embryonen) beträgt ca. 3 Wochen. Die hormonelle Downregulation mit GnRH Agonisten kann

Abb. 5: Kryokonservierung Ovarialgewebe und Retransplantation



kurzfristig und in fast jeder Situation erfolgen, der vollständige Effekt dieser Medikation auf die Ovarien ist nach ca. 7 Tagen zu erwarten und sollte daher möglichst frühzeitig erfolgen.

Fertilitätsprotektive Maßnahmen für Männer

Die Kryokonservierung von Spermien ist eine präventive Maßnahme, die männlichen Jugendlichen und Erwachsenen eine Vaterschaft auch nach potentiell gonadotoxischen Therapie und möglicher nachfolgender Infertilität ermöglichen. Hierfür werden aus Ejakulaten gewonnene Spermien aufbereitet und kryokonserviert und Betroffene sollten unbedingt über diese kurzfristig mögliche Maßnahme aufgeklärt werden. Vor der Pubertät kann bei Knaben operativ Hodengewebe entnommen und kryokonserviert werden, diese Technik ist aber noch experimentell.

Literaturverzeichnis und Quellen

1. www.fertiprotekt.com
2. AWMF Leitlinie Fertilitätsrehabilitation bei onkologischen Erkrankungen 2017
3. Anderson RA et al. (2020). ESHRE guideline: female fertility preservation†. Human Reproduction Open. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
4. Von Wolff M & Nawroth F: Perspektive Fertilität (2020) ISBN-Nr.: 978-3-88312-129-1; 2. überarbeitete Auflage, Kiel 2020
5. Donnez J & Dolmans MM. (2017) Fertility Preservation in Women. New England Journal of Medicine. <https://doi.org/10.1056/nejmra1614676>
6. Shebl O et al. (2011). Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. Fertility and Sterility. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.012>
7. La Marca A et al. (2011). Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. Fertility and Sterility. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1069>
8. Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Trends in molecular medicine, Trends Mol Med 2021; 27 (8): 777-791. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.11.003>
9. DIR Jahrbuch 2020, Journal für Reproduktionsmedizin u. Endokrinologie, Sonderausg. 3/2021: 44-48.

Kinderwunschambulanz: Ansprechpartnerinnen

Research Prof. Priv.-Doz. DDr. Martina Kollmann, MSc
Priv.-Doz. Dr. Monika Wöfler, Irmgard Oreskovic, MSc,
Dr. Dijana Jagic Bastah,
Dr. Marion Neumayer (Bild v. li.)
Tel. 0316/385-12260
kinderwunsch@uniklinikum.kages.at,
Monika.Woelfler@medunigraz.at



Gynäkologie

Robotische Chirurgie an der Frauenklinik Graz

AOA Dr. Rene Laky, ao. Univ.-Prof. Dr. Armin Bader

Seit den 1980er-Jahren werden minimalinvasive Techniken verwendet, um OP-Trauma zu reduzieren und die Genesung zu verbessern.

1983 erfolgte die erste laparoskopische Appendektomie durch den Kieler Gynäkologen Kurt Semm. Seither sind viele weitere OP-Indikationen und neue Techniken im Be-

reich der laparoskopischen Chirurgie hinzugekommen. Dazu gehört die Roboter-Chirurgie. Das US-Militär unterstützte die Entwicklung, mit der Vorstellung, Patient*innen an entfernten Orten durch einen Spezialisten operieren zu können. Die erste Roboter-OP mit dem Prototyp der Fa. Intuitive Surgical war 1997 eine Cholezystektomie durch Jacques Himpens in Belgien.

Das Da Vinci-System

Das heute verwendete Da Vinci-System der Fa. Intuitive Surgical besteht aus einer OP-Einheit mit drei Komponenten: Steuerkonsole, patientinnenseitige Robotereinheit und Videoturm mit 3D-Kamera, Licht- und Energietechnik. Die Operierenden sitzen fernab der Patientin an der Konsole und bedienen die patientinnenseitige Robotereinheit.

Seit der ersten Roboter unterstützten OP 1997 wurden weltweit mehr als 8,5 Mio. Eingriffe mit dem System durchgeführt. Das Einsatzspektrum umfasst OPs der Urologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie und tendenziell stark steigend mit bis dato mehr als zwei Mio. Eingriffe weltweit gynäkologische OPs. Seit März 2022 werden robotischassistierte Eingriffe an der Grazer Frauenklinik angeboten. Bis dato wurden über 30 OPs (meist Hysterektomien) durchgeführt.

Vorteile der Roboterchirurgie

- Wie bei der laparoskopischen gynäk. Chirurgie zählen weniger Wundheilungsstörungen, schnellere Genesungszeiten, verkürzte Spitalsaufenthaltszeiten und bessere Kosmetik zu den Vorteilen.
- Die Kamera bietet ein gestochen scharfes, wackelfreies 3D-Bild. Die hohe Auflösung lässt eine starke Vergrößerung zu. Dank dieser Lupe erkennt man selbst feinste Strukturen im Millimeterbereich, sieht also besser und kann kleinste Gefäße gezielt versiegeln und feinste Nervenstränge schonen.
- Verbesserte Beweglichkeit der Instrumente: durch abwinkelbare Instrumente in sieben Freiheitsgraden, deutlich präziser als die menschliche Hand. Diese Instrumente lassen sich in alle Richtungen drehen, was bei schwer zugänglichen
- Regionen ein enormer Vorteil ist. Zudem wird der Tremor-Effekt, das natürliche Zittern der Hand, ausgeschaltet.
- Ergonomie für das Team: stundenlanges Operieren im gebeugten Stehen ermüdet. Die Arbeit mit dem OP-Roboter wird im Wesentlichen im Sitzen durchgeführt. Weniger Ermüdung bedeutet mehr Konzentration.
- Bei komplexen Eingriffen in der gynäkologischen Onkologie und Endometriosechirurgie ist Interdisziplinarität (Gynäkologie mit Urologie sowie Allgemein- und Viszeralchirurgie) unumgänglich. Diese wird durch das Da Vinci System enorm erleichtert.
- Ein strukturiertes Teaching System am Simulator ermöglicht eine steile Lernkurve der Chirurgin/des Chirurgen.

AOA Dr. Rene Laky

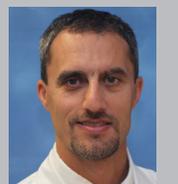
Tel. +43 316 385-80841
Rene.Walter.laky@
uniklinikum.kages.at



© LKH-Univ. Klinikum Graz

ao. Univ.-Prof. Dr.
Armin Bader

Tel. +43 316 385-81435
Armin.Bader@
medunigraz.at



© LKH-Univ. Klinikum Graz

Publikation: Zervikale Dysplasie in der Schwangerschaft

Dr. Taja Bracic

Zervikale intraepitheliale Neoplasie kommt in circa 1% aller Schwangerschaften vor. In einer retrospektiven Datenauswertung wurde der Verlauf der Erkrankung bei 219 Schwangeren, die zwischen Jänner 2010 und Juli 2020 an der Grazer Frauenklinik vorstellig wurden, analysiert.

Im Rahmen der Analyse wurden die Zytologie-, Histologie- und HPV-Daten präpartal und postpartal verglichen. Präpartal konnten bei 37 % der Frauen niedriggradige Veränderungen (LSIL) und bei 53 % hochgradige Veränderungen (HSIL) am Gebärmutter-

hals beobachtet werden. Postpartal kam es zu einer Regressionsrate von 39 %. Persistenzraten waren am höchsten in der Gruppe der Schwangeren mit HSIL. Progression zur invasiven Erkrankung konnte postpartal nur bei 2 Frauen beobachtet werden. In Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Kaiserschnitt und vaginale Geburt) konnte kein signifikanter Unterschied in Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten nachgewiesen werden. Konservatives Vorgehen in der Schwangerschaft bei Frauen mit Veränderungen am Gebärmutterhals erscheint sicher und eine Kontrolle postpartal mit histologischer Ab-

klärung ist empfohlen. Präinvasive Veränderungen am Gebärmutterhals stellen keine Indikation für einen Kaiserschnitt dar.

Publikation:

Does mode of delivery impact the course of cervical dysplasia in pregnancy? A review of 219 cases. T. Bracic, O. Reich, N. Taumberger, K. Tamussino, G. Trutnovsky. Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol 2022;274:13-8

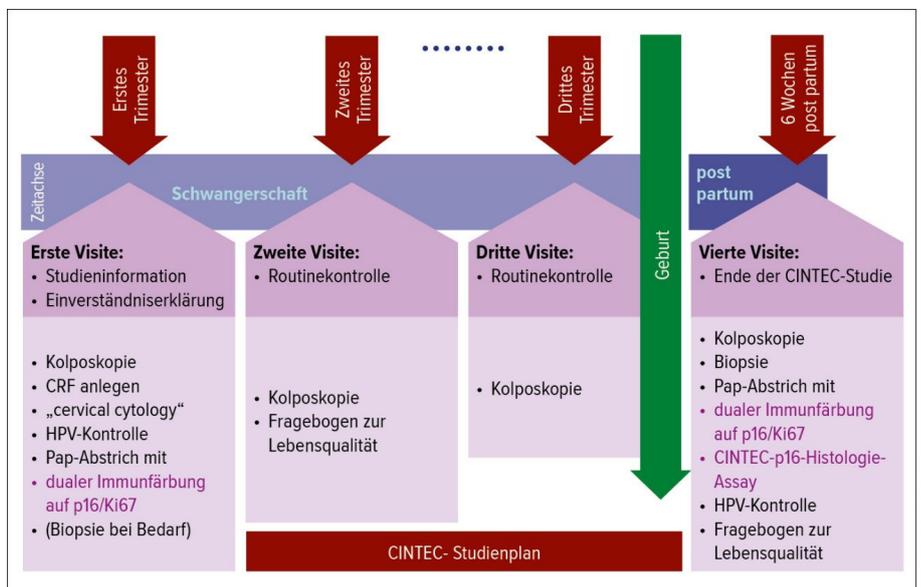


Studie: p16/Ki-67 Dual-Staining Cytology in Prenatal Care – AGO 49

Dr. Taja Bracic, Assoz.-Prof. PDDr. Gerda Trutnovsky, Dr. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, Univ.-Prof. Dr. Olaf Reich

Schwangere Frauen im 1. und 2. Trimenon mit auffälliger Pap Zytologie können an der laufenden prospektiven Studie teilnehmen. Zusätzlich zu Kolposkopie, Zytologie und HPV Test wird eine zytologische Untersuchung mit CINtec® PLUS (duale Färbung mit p16 und Ki67) angeboten. Mit diesem Test können hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien mit einer Sensitivität von 82–96 % und einer Spezifität von 77–82 % nachgewiesen werden. Im Rahmen der Studie wird der prädiktive Wert der CINtec®-PLUS-Färbung in Bezug auf die postpartalen histologischen Ergebnisse evaluiert. Darüber hinaus wird auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Fragebögen untersucht.

Studienplan zu CINTEC-AGO 49



Lasertherapie in der Urogynäkologie und Gynäkologie

Assoz.-Prof. PD Dr. Daniela Gold, PhD, Assoz.-Prof. PD Dr. Gerda Trutnovsky

Seit einigen Jahren hat die Lasertherapie in mehreren Behandlungsfeldern der Gynäkologie Einzug gefunden, wie dem genitourinären Syndrom der Menopause (GMS), der Stressinkontinenz, bei Deszensus, bei Vulvodynie, und Lichen sclerosus.

Für die genitale Therapie werden der mikroablativ CO₂-Laser und der Erbium:YAG-Laser im nicht ablativen Modus verwendet. Beide Laser sollen ein Remodelling des subepithelialen Bindegewebes und Neoangiogenese bewirken. Es gibt Hinweise, dass durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren die Kollagensynthese und Elastinproduktion angeregt wird.

Bisherige klinischen Studien zeigen, dass es durch die Lasertherapie zu

einer Verbesserung von Symptomen wie Juckreiz, Schmerzen, vulvovaginaler Atrophie und Stressinkontinenz kommen kann. Internationale große Fachgesellschaften (wie IUGA, ICS) empfehlen, dass diese neue Technologie im Rahmen von klinischen Studien überprüft und angewendet wird.

Aktuelle Klinische Studien

Derzeit wird an unserer Klinik die Wirkung eines Erbium:YAG-Laser für die Indikationen Dermatose, Belastungsharninkontinenz und Vulvodynie im Rahmen von akademischen Studienprojekten untersucht. Patientinnen können im Rahmen randomisierter placebokontrollierter Studien mit dem Laser behandelt werden:

LISER Studie (Lasertherapie bei Lichen)

Für Frauen mit histologisch bestätigtem Lichen sclerosus oder Lichen planus, die bereits eine lokale kortisonhaltige Basistherapie erhalten. Lichenoiden Dermatosen führen zu Hyperkeratose, Atrophie der Epidermis, Degeneration von Basalzellen und Leukozyteninfiltraten, wobei die krankhafte Verteilung der Kollagenfasern eine wichtige Rolle spielt. Es wird untersucht, ob Patientinnen von einer Lasertherapie, die zu einem Remodelling des Gewebes führt, profitieren.

LYDIA Studie (Lasertherapie bei Vulvodynie)

Die Therapie der Vulvodynie erfolgt interdisziplinär, multimodal und beinhaltet medikamentöse Therapien, psychologische Betreuung und Be-

ckenbodentherapie. Es wird untersucht, ob sich eine zusätzliche lokale Lasertherapie positiv auf die Beschwerden auswirkt. Die Studie wird vom FWF/Land Steiermark gefördert.

IUL Studie (intraurethrale Lasertherapie bei Belastungsharninkontinenz)

Die intraurethrale Lasertherapie erfolgt mit einer speziell angefertigten Kanüle. Über die gesamte Länge der Urethra werden kontinuierliche Pulswellen abgegeben, welche die urethrale Hypermobilität und den Defekt des intrinsischen Sphinkters durch die Laser-induzierte Gefäßneubildung und Rekonstruktion der Lamina propria mindern soll.

Unsere bisherigen klinischen Erfahrungen mit der Lasertherapie zeigen, dass die Behandlungen von den Patientinnen gut vertragen werden. Die Rekrutierungsphase ist bei allen Studien offen und wir freuen uns über Zuweisungen. Die ersten Daten werden für 2023 erwartet.

Assoz.-Prof. PD Dr.
Daniela Gold, PhD

Tel. +43 316 385-81437
Daniela.Gold@
uniklinikum.kages.at



© privat

Assoz.-Prof. PD Dr.
Gerda Trutnovsky

Tel. +43 316 385-81081
Gerda.Trutnovsky@
uniklinikum.kages.at



© Opernfoto Graz



Lancet-Publikation aus Graz: Imiquimod versus Chirurgie bei Vulvärer Intraepithelialen Neoplasie

Assoz.-Prof. PD Dr. Gerda Trutnovsky

Die im „The Lancet“ veröffentlichte Studie bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie mit Imiquimod bei VIN. Die Studie wurde an der Grazer Frauenklinik geplant und als multizentrische AGO Studie durchgeführt.

Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. Über 80 % aller höhergradigen VIN werden durch persistierende Infektionen mit Hochrisiko Humanen Papillomaviren (HPV) – vor allem HPV 16 – verursacht, und werden als vulväre high-grade squamous intraepithelial lesions (vHSIL) klassifiziert.

Die bisherige Standardtherapie der vHSIL ist chirurgisch – Excision und Laserdestruktion sind gleich effektiv. Aufgrund von HPV Persistenz kommt es jedoch in bis zu 50 % zu Rezidiven und oft werden wiederholte chirurgische Eingriffe notwendig. Auch können vulvovaginale Veränderungen zu psychosexuellen Beschwerden führen. Es wurden daher in den letzten Jahren vermehrt konservative Therapiealternativen untersucht.

Eine der meist verwendeten medikamentösen off-label Therapien ist der lokale Immunmodulator Imiquimod. Durch eine lokale Entzündungsreaktion kommt es zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen gegen HPV infizierte Hautzellen, zur HPV Clearance und zur Rückbildung von HSIL. Als typische Nebenwirkung zeigen sich lokale Entzündungsreaktionen mit Rötung und Schmerzen, aber auch systemische Reaktionen mit grippeartigen Symptomen.

Studiendesign und Methoden

Die multizentrische randomisierte Phase 3 non-inferiority AGO Studie wurde an der Frauenklinik der Med Uni Graz und fünf weiteren österreichischen Zentren durchgeführt.¹ Frauen mit histologisch bestätigtem uni- oder multifokaler vHSIL wurden eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Ausschlusskriterien waren unter anderem der klinische Verdacht auf Invasion, Zustand nach Vulvakarzinom, Schwangerschaft oder Immunsuppression. Patientinnen erhielten nach Randomisierung entweder eine medikamentöse Therapie mit Imiquimod oder einen chirurgischen Eingriff. Die Therapie mit Imiquimod (Aldara 5%-Creme) wurde von den Patientinnen, nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung, selbstständig über einen Zeitraum von 4 Monaten, mit möglicher Verlängerung bis zu 6 Monaten, durchgeführt. Dabei wurde die Dosis langsam von einmal wöchentlich bis auf maximal dreimal pro Woche gesteigert. Patientinnen wurden instruiert, im Falle von lokalen Nebenwirkungen die Dosis zu reduzieren bzw. die Anwendungen zu pausieren.

Die chirurgischen Interventionen wurden entsprechend dem jeweiligen Klinikstandard durchgeführt und erfolgten je nach Klinik mit Excision und/oder Laserdestruktion.

Nach 6 Monaten erfolgte eine ausführliche Kontrolluntersuchung mit Fotodokumentation, Kontrollbiopsie, HPV-Test und Lebensqualität Fragebögen. Zusätzlich wurden anfangs monatliche klinische Kontrollen sowie Follow-up Untersuchungen nach 9 und 12 Monaten durchgeführt.

Studienergebnisse

Zwischen Juni 2013 und Jänner 2020 wurden 110 Patientinnen mit vulvärer HSIL (78 % unifokal, 22 % multifokal) eingeschlossen. Der primäre Studienendpunkt, klinische Remission nach 6 Monaten, konnte in 107 Patientinnen untersucht werden. Von 98 Patientinnen mit per-Protokoll Behandlung zeigten 80 % (37/46) nach Imiquimod Therapie eine komplette klinische Remission, und 79 % (41/52) nach einer chirurgischen Intervention. Invasive Läsionen wurden bei 5 Patientinnen im Rahmen der primären oder sekundären Operation entdeckt, jedoch bei keiner Patientin mit per-Protokoll Imiquimod Therapie. Nach 6 und 12 Monaten wurde kein Unterschied in HPV Clearance, Nebenwirkungen und Therapiezufriedenheit zwischen den zwei Studiengruppen beobachtet.

Schlussfolgerung

Aufgrund der Studienergebnisse kann Imiquimod als sichere, effektive und gut verträgliche Therapiealternative zur chirurgischen Therapie empfohlen werden. Wichtig sind gute Aufklärung und Compliance, um Nebenwirkungen zu vermeiden und die onkologische Sicherheit zu gewährleisten.

Publikation:

¹Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. G Trutnovsky, O Reich, E Joura, M Holter, A Ciresa-König, A Widschwendter, C Schauer, G Bogner, Z Jan, A Boandl, M Kalteis, S Regauer, K Tamussino. Lancet 2022; 399: 1790-8

Onkologische Ambulanz Frauenklinik Graz

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, Dr. Vassiliki Kolovetsiou, Dr. Birgit Wunsch, Dr. Angelika Lanz-Veit, Assoz.-Prof. Dr. Gerda Trutnovsky

In der onkologischen Ambulanz der Frauenklinik betreuen wir unsere Patientinnen in allen Stadien ihrer Erkrankung empathisch und kompetent. Neben den tumorspezifischen Therapien widmen wir uns der Symptomkontrolle und Erhaltung der Lebensqualität unserer Patientinnen.

Im Vordergrund unserer Aktivitäten stehen klinische Studien mit neuen antihormonellen Therapien beim Mammakarzinom und zielgerichtete Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren beim Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom.

Mammakarzinom

- **Giredestrant – lidERA Studie**
Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Giredestrant (oraler SERD) verglichen mit einer adjuvanten endokrinen Monotherapie nach Standard of Care beim hormonrezeptorpositiven Brustkrebs
- **Olaparib – ABCSG 45 Studie**
Carboplatin/Olaparib in der neoadjuvanten Behandlung von triple-negativem primären Brustkrebs mit positivem HRD Status
- **Atezolizumab – ABCSG 47/ IMpassion030 Studie**
Anwendung einer Anthracyclin/Taxanbasierten Chemotherapie +/- Atezolizumab beim tripl. neg. Mammakarzinom, welches primär operiert wurde
- **Palbociclib – PERFORM Studie**
Beobachtung von Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs, die in der Erstlinie mit einer endokrinbasierten Palbociclib-Kombinationstherapie behandelt wurden: Generierung von Real-World-Evidenz
- **Neratinib – Eleanor Studie**
Beobachtung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs unter Neratinib: eine multizentrische, internationale, prospektive, nicht-interventionelle Studie

Univ.-Prof. Dr.
Edgar Petru



Tel. +43 316 385-81082
Edgar.Petru@uniklinikum.
kages.at

Ovariakarzinom

Alpelisib – EPIK O Studie:

Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib in Kombination mit Olaparib im Vergleich zu einer zytotoxischen Einzelwirkstoff-Chemotherapie bei Teilnehmerinnen mit platinresistentem oder refraktärem, hochgradig serösem Ovariakarzinom ohne nachweisbare Keimbahn-Mutation in BRCA

Endometriumkarzinom

Pembrolizumab – Keynote B21 Studie:

Phase 3 Studie zu Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie zur Behandlung eines neu diagnostizierten Hochrisiko-Endometriumkarzinoms nach einer Operation in kurativer Absicht.

Zervixkarzinom

Pembrolizumab – Keynote A18 Studie:

Phase 3 doppelblinde Studie zur Prüfung von Chemoradiotherapie mit oder ohne Pembrolizumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs mit hohem Risiko

Brustzentrum Frauenklinik Graz

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Florentia Peintinger

Unser Anliegen ist die Betreuung von Brustkrebspatientinnen auf höchstem Niveau, die Berücksichtigung ihrer Lebensqualität und eine individualisierte, moderne Behandlung. In Zusammenarbeit mit den beteiligten Fachdisziplinen (Genetik, Radiologie, plastische Chirurgie, Radiotherapie) werden Konzepte angeboten zur zeitnahen genetischen

Abklärung, operationsreduzierende Methoden wie die Kryotherapie, die gezielte, reduzierte Axillachirurgie nach neoadjuvanter Chemotherapie und eine möglichst hohe Brusterhaltungsrate mit Möglichkeiten der Rekonstruktion. Auch bei benignen Erkrankungen wird die interdisziplinäre Expertise eingesetzt.

Univ.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Florentia Peintinger

Terminvereinbarungen
Brustambulanz:

Montag bis Donnerstag,
Tel. (0316) 385-12502
oder Fax (0316) 385-14047.



© privat

Aktuelle Studien

- **AXSANA Studie – EUBREAST-03 Trial:** prospektive, multizentrische internationale Registerstudie zur Bewertung verschiedener leitlinienkonformer Operationsverfahren in der Axilla (Sentinel-Node Biopsie, Targeted Axillary Dissection, Axilladisektion) nach neoadjuvanter Chemotherapie
- **Axilläre Lymphknoten Studie – EUBREAST-01 Trial:** einarmige internationale, prospektivchirurgische Studie über den Verzicht auf die Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Patientinnen mit triple-negativem und HER2-positivem Mammakarzinom mit radiologischer und pathologischer Komplettremission in der Brust nach neoadjuvanter Systemtherapie.
- **Mammakarzinom Prophylaxe bei familiärer Belastung – ABCSG 50 Trial:** internationale Präventionsstudie bei BRCA 1 positiven Frauen zwischen 25 und 55 Jahren. Neben dem Früherkennungsprogramm für Brust- und Eierstockkrebs kann Denosumab 120 mg s.c. als weitere prophylaktische Maßnahme zur Risikominimierung angeboten werden.

Kontakt: Studienkordinatorin Nicole Schreiner, BSc., MSc., Tel.: (0316) 385-86275, Nicole.Schreiner@medunigraz.at

OASIS Studie: nichthormonelle Therapie bei klimakterischen Beschwerden

Viele Frauen leiden erheblich unter Hitzewallungen und anderen postmenopausalen Beschwerden. Elinzanetant, ein dualer Neurokinin-1,3-Rezeptor-Antagonist, ist ein neuer nicht-hormoneller Wirkstoff, der zur Behandlung vasomotorischer Symptome in den Wechseljahren untersucht wird. In der OASIS, Phase 3, Studie der Firma Bayer, erhalten die Studienteilnehmerinnen das Studienmedikament einmal täglich über 26 Wochen. Die gesamte Studiendauer

beträgt mit Screening und Nachbeobachtung circa 9 Monate. Die Patientinnen erhalten ein eDiary für täglich elektronische Tagebucheinträge und monatliche Kontrolluntersuchungen.

Bis einschließlich August können noch gesunde Frauen, die unter starken Hitzewallungen (≥ 50 Wallungen pro Woche) leiden und nicht hormonell dagegen vorgehen möchten, in die Studie eingeschlossen werden.

Eine finanzielle Vergütung des zeitlichen Aufwands für die Studiensuiten plus Fahrtkosten ist vorgesehen.

Kontakt:

Studienkordinatorin
Angelika Boandl, BSc., MSc.

Tel.: (0316) 385-30135 oder
Angelika.Boandl@medunigraz.at

Auszeichnungen



Auszeichnung „best abstract“

Im Rahmen des Jahreskongresses der Internat. Urogynecological Association (IUGA) wurde Assoz.-Prof PD Dr. Daniela Gold, PhD für ihre Arbeit „Vaginal laser therapy for women with GSM after treatment for breast cancer: a randomized controlled trial“ mit dem Preis für den „best abstract“ ausgezeichnet. Brustkrebs-Patientinnen leiden oft am genitourinärem Syndrom der Menopause (GSM): eine Symptomkombination aus Brennen und/oder Jucken in der Scheide, vermehrtem Harndrang oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Begünstigt wird das vermehrte Auftreten von GSM durch den Hormonentzug, der im Verlauf der Therapie bei Brustkrebs entsteht. Bei gesunden Frauen wird GSM mit lokalem Östrogen behandelt, das Frauen mit Brustkrebs nicht primär empfohlen wird oder nicht immer gewollt ist. Alternative Behandlungsmethoden sind hormonfreie intravaginale Behandlungen wie z. B. Scheidenzäpfchen mit Hyaluronsäure oder eine intravaginale Laserbehandlung. „In unserer randomisierten Studie verglichen wir den objektiven und subjektiven Therapieerfolg bei Frauen nach einer Brustkrebserkrankung, die GSM-Beschwerden hatten. Nach einer dreimonatigen Behandlungsdauer mit intravaginalen Zäpfchen oder Lasertherapie konnten wir zeigen, dass es in beiden Therapiearmen zu einer signifikanten Verbesserung des ‚vaginal health index score‘ und der subjektiven Belastung durch GSM gekommen ist“, berichtet Gold. Eine deutliche Verbesserung zeigte sich auch im Bereich der Lebensqualität, Sexualität und Beckenbodendysfunktion. „Die Unterschiede zwischen den Behandlungsmöglichkeiten waren nicht signifikant, daher scheint ein individuelles Therapiemanagement sinnvoll zu sein“.



Lehrender des Jahres 2022 der Med Uni Graz

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru wurde heuer zum dritten Mal von den Studierenden der Med Uni Graz zum Lehrenden des Jahres gewählt. Als Koordinator des Moduls „Weibliche Lebensphasen“ engagiert er sich seit Jahren mit Vorlesungen, Skriptum und bed-side teaching. Eine gute klinische Ausbildung der Studierenden liegt ihm am Herzen. Die Frauenklinik ist stolz auf diese Auszeichnung.

Kontaktdaten

Vorstellung der Patient*innen ausschließlich mit Termin und Zuweisung unter:

Klin. Abteilung für Gynäkologie
Tel. 0316/385-83006 bzw. 12502

Klin. Abteilung für Geburtshilfe
Tel. 0316/385-13371 oder 12888

Gyn. Endokrinologie/IVF
Tel 0316/385-12260
kinderwunsch@uniklinikum.kages.at

Notfallversorgung: Mo. bis Fr.: 15:00-07:00 Uhr, Sa., So., Feiertag: 00.00 bis 24:00 Uhr, T. +43 316 385-84184

Für fachliche Fragen wenden Sie sich bitte an das jeweilige Sekretariat:

Klin. Abteilung für Gynäkologie
Tel. 0316/385-12201
Fax 0316/385-13061
gynaekologie@uniklinikum.kages.at

Klin. Abteilung für Geburtshilfe
Tel. 0316/385-17069
Fax 0316/385-14197
geburtshilfe@uniklinikum.kages.at

Gyn. Endokrinologie/IVF
Tel 0316/385-13810
Fax 0316/385-14189
endo-reprod.obgyn@medunigraz.at

Auf unserer Homepage finden Sie unter www.uniklinikumgraz.at/frauenklinik weitere Informationen.

Veranstaltungen und Termine



WIR MACHEN ELTERN

KINDERWUNSCH
ZENTRUM GRAZ

Infoveranstaltung zu den Themenbereichen:
Kinderwunsch, künstliche Befruchtung, hormonelle
Störungen und deren Abklärung und Therapie

Wann: 09.08.2022, 17:00-18:00 Uhr

Wo: Online

Keine Voranmeldung notwendig!



Details finden Sie auf unserer Homepage:
<https://www.uniklinikumgraz.at/frauenklinik/veranstaltungen>



ALLE FRAGEN RUND UM DIE GEBURT

... beantworten wir bei unserem Infoabend
mit anschließender Kreißsaalführung!

Wann: jeden zweiten Mittwoch um 17 Uhr

Wo: Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe des LKH-Univ. Klinikum Graz

Anmeldung bitte unter
elterninformationsabend@uniklinikum.kages.at



Details finden Sie auf unserer Homepage:
<https://www.uniklinikumgraz.at/frauenklinik/veranstaltungen>

Podcast: Sprechstunde am Uniklinikum

Erfahren Sie Wissenswertes über das LKH-Univ. Klinikum Graz, lernen Sie die Menschen am Klinikum kennen und werfen Sie einen Blick hinter die Kulissen.



Hebamme Petra Seibitz und Univ.-Prof. Dr. Herbert Fluhr nehmen uns mit in den Kreißsaal. Was eine PDA oder Lachgas bewirken, warum der Griff zur Saugglocke kein Grund zur Sorge und bei Zwillingen ein Kaiserschnitt kein Muss ist, erfahren Sie in dieser Podcastfolge.

