

Neues und praktisch Relevantes aus der Geburts- hilfe und Pränatalmedizin

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

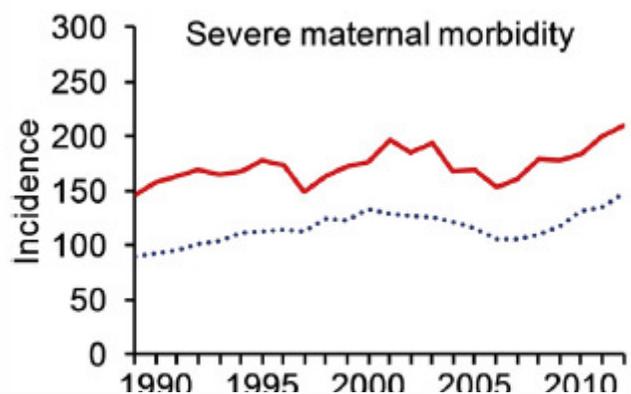
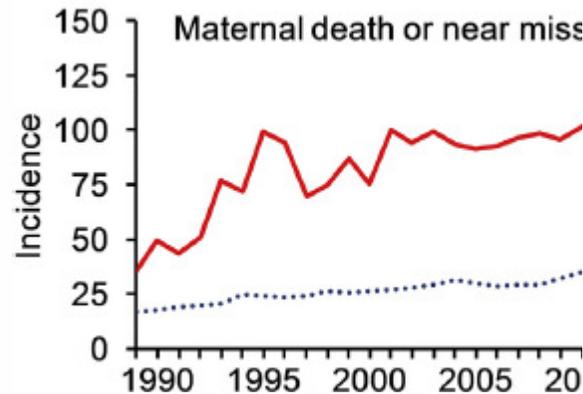
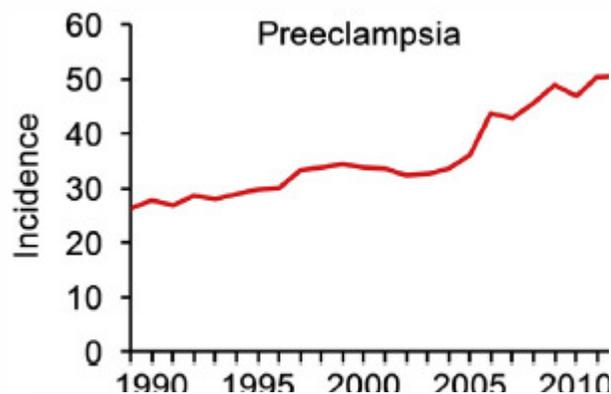
***Dr. Beatrice
Mosimann***

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



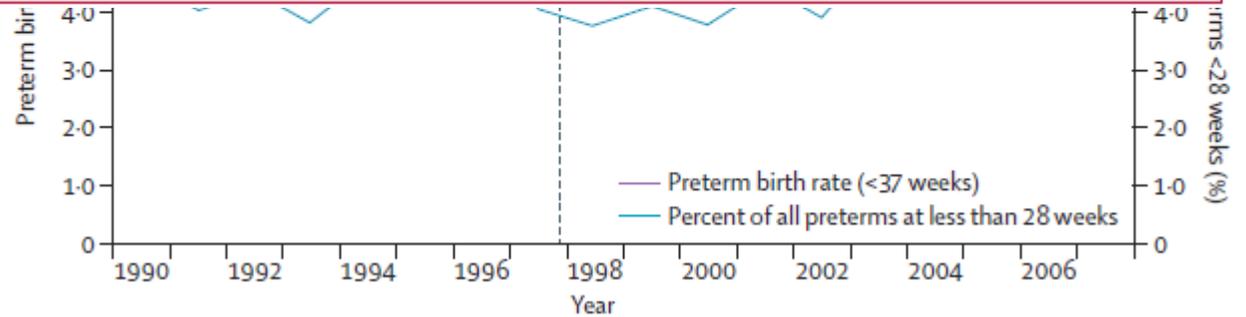
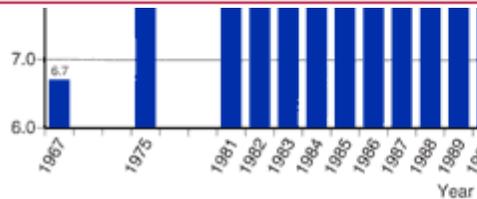
*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-
Frauenklinik*



| | 1990 | | | 2010 | | | 1990-2010 | |
|-------------------|----------------------|------------------------|---|----------------------|------------------------|---|------------------------------|---|
| | Number of livebirths | Preterm birth rate (%) | Number of preterm births (uncertainty range*) | Number of livebirths | Preterm birth rate (%) | Number of preterm births (uncertainty range*) | Increase in preterm rate (%) | Average annual % increase in preterm birth rate |
| Developed regions | 15 100 000 | 7.2% | 1 090 000 (1 035 000-1 179 000) | 14 300 000 | 8.6% | 1 233 000 (1 189 000-1 345 000) | 19.4% | 1.1% |
| Latin America | 10 900 000 | 7.7% | 845 000 (707 000-1 217 000) | 10 200 000 | 8.4% | 853 000 (696 000-1 164 000) | 9.1% | 0.5% |
| Caribbean | 769 000 | 8.9% | 68 000 (48 000-125 000) | 683 000 | 11.2% | 77 000 (53 000-142 000) | 25.8% | 1.5% |
| Total | 26 769 000 | 7.5% | 2 004 000 (1 839 000-2 468 000) | 25 183 000 | 8.6% | 2 163 000 (1 987 000-2 593 000) | 14.7% | 0.8% |

*Uncertainty ranges derived with a bootstrap approach (appendix p 64).

Table 5: Preterm birth rates and totals for 1990 and 2010 for Developed and Latin America and Caribbean Millennium Development Goal regions



Auger N et al Can J Cardio 2016; 987,e15-23.
Blencowe H et al. Lancet 2012; 379:2162-72.

Agenda

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Progesteron in der Prävention von Frühgeburten**
- **Intergrowth21 – standardisierte Wachstumskurven**
- **Infektionen**
 - **Antivirale Therapie in Hepatitis B**
 - **News zum Zikavirus**
- **Plazentainsuffizienz und das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen für Mutter und Kind**
- **Coup d'oeil - the future is now**

Thema/Studie

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Progesteron bei kurzer Zervix: Die Opptimum-Studie und mehr

Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix

Eduardo B. Fonseca, M.D., Ebru Celik, M.D., Mauro Parra, M.D.,
Mandeep Singh, M.D., and Kypros H. Nicolaides, M.D.

for the Fetal Medicine Foundat

Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 18–31

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.9017



Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

S. S. HASSAN^{1,2}, R. ROMERO^{1,3,4}, D. VIDYADHARI⁵, S. FUSEY⁶, J. K. BAXTER⁷,
M. KHANDELWAL⁸, J. VIJAYARAGHAVAN⁹, Y. TRIVEDI¹⁰, P. SOMA-PILLAY¹¹,
P. SAMBAREY¹², A. DAYAL¹³, V. POTAPOV¹⁴, J. O'BRIEN^{15,16}, V. ASTAKHOV¹⁷, O. YUZKO¹⁸,
W. KINZLER¹⁹, B. DATTEL²⁰, H. SEHDEV²¹, L. MAZHEIKA²², D. MANCHULENKO²³,
M. T. GERVASI²⁴, L. SULLIVAN²⁵, A. CONDE-AGUDELO¹, J. A. PHILLIPS²⁶ and G. W. CREASY²⁷,
for the PREGNANT Trial

Datenlage vor OPPTIMUM

| | Fonseca | Hassan |
|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Gestationsalter (Wochen) | 20-25 | 19-24 |
| Studienpopulation | Multizenter, International | Multizenter, International |
| Zervixlänge | 15mm | 10-20mm |
| N | 24620 gescreent 226 eingeschlossen | 32091 gescreent 458 eingeschlossen |
| Randomisiert | 114 Progesteron vs 112 Placebo | 235 Progesteron 223 Placebo |
| Outcome | Geburt vor 34 SSW | Geburt vor 33 SSW |
| Frühgeburtsrate | 20/114 (17.5%) vs 36/112 (32.1%) | 21/235 (8.9%) 36/223 (16.1) |
| Progesteron | 200mg vaginal Tbl 24- 34 SSW | Progesteron vaginal Gel (Crinone 8%) bis 36+6 |
| RR | 0.54 | 0.55 |
| Reduktion Risiko | 44% | 45% |

OPPTIMUM trial

- Studie: Doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert: 200mg Progesteron vaginal vs Placebo zwischen (22-)24-34 SSW für Frauen mit Risiko einer Frühgeburt
- Ziel: Frühgeburtlichkeit sowie neonatale und fetale Auswirkungen von Progesteron zu untersuchen
- Einschlusskriterien:
 - St. n. Frühgeburt, Spätabort, frühem vorzeitigem Blasensprung oder Zervix-OP + pos Fibronectin-Test
 - St. n. Frühgeburt oder Zervixlänge ≤ 25 mm
- Aber: Kein generelles Screening der Zervixlänge in der gesamten Studienpopulation

Resultate OPPTIMUM

| | Placebo group | Progesterone group | Unadjusted odds ratio (95% CI) or difference in means (95% CI) | p value (unadjusted) | Adjusted odds ratio (95% CI)* or difference in means (95% CI) | p value (adjusted*) |
|--|---------------|--------------------|--|----------------------|---|---------------------|
| <u>Fetal death or delivery <34 weeks of gestation</u> | 108/597 (18%) | 96/600 (16%) | 0.86 (0.64 to 1.17) | 0.34 | 0.86 (0.61 to 1.22) | 0.67 |
| Neonatal morbidity or death | 60/587 (10%) | 39/589 (7%) | 0.62 (0.41 to 0.94) | 0.02 | 0.62 (0.38 to 1.03) | 0.072 |
| <u>Cognitive composite score at 2 years†‡</u> | 97.7 (17.5) | 97.3 (17.9) | -0.48 (-2.77 to 1.81)§ | 0.68 | -0.48 (-2.77 to 1.81)§ | 0.68 |
| Components of the obstetric outcome | | | | | | |
| Fetal death | 7/597 (1%) | 8/600 (1%) | 1.14 (0.41 to 3.17) | 0.8 | .. | .. |
| <u>Liveborn delivery before 34 weeks</u> | 101/590 (17%) | 88/592 (15%) | 0.85 (0.62 to 1.15) | 0.29 | .. | .. |

- Total randomisiert 618 Placebo, 610 Progesteron von 15'132 untersuchten Dossiers.
 - 251/696 mit Zervix \leq 25mm
 - 97/696 mit Zervix \leq 15mm
- Trend Richtung Nutzen aber keine signifikante Verbesserung von:
 - Ausgang der Schwangerschaft (Tod- oder Frühgeburt)
 - neonatalem Outcome (Tod, Hirnverletzung, BPD)
 - Hirnultraschall beim Neugeborenen besser nach Progesteron
 - Weniger neonatale Todesfälle nach Progesteron (aber Zahlen sehr klein)
 - Outcome im Kindesalter im Kognitivtest



Ultrasound Obstet Gynecol 2016

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15953

Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study

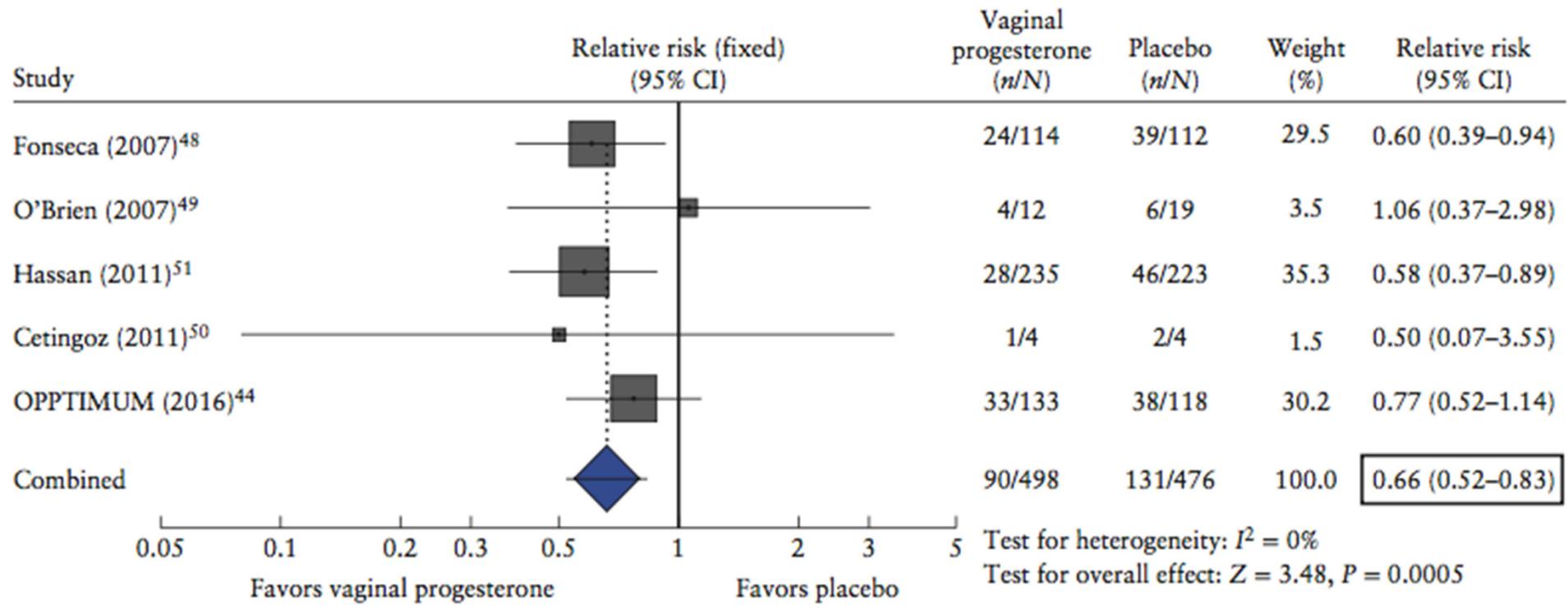
R. ROMERO*^{†‡§}, K. H. NICOLAIDES¶, A. CONDE-AGUDELO*, J. M. O'BRIEN**,
E. CETINGOZ^{††}, E. DA FONSECA^{‡‡}, G. W. CREASY^{§§} and S. S. HASSAN*¶¶

- Metaanalyse aus 5 Studien inklusive OPPTIMUM
 - Einlings-Schwangerschaften
 - Zervix ≤ 25 mm

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Total 974 Frauen mit Zervix $\leq 25\text{mm}$
 - Frühgeburtsrate vor 34 SSW: RR = 0.66

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Zervixlänge sollte beim 2. Screening zwischen 18-24 SSW routinemässig gescreent werden (vaginal messen)**
- **Bei einer Zervix $\leq 25\text{mm}$ vaginales Progesteron verschreiben**



Fetales Wachstum und Geburtsmasse: INTERGROWTH21-Studie

Hintergrund

Weltkongresse 2016

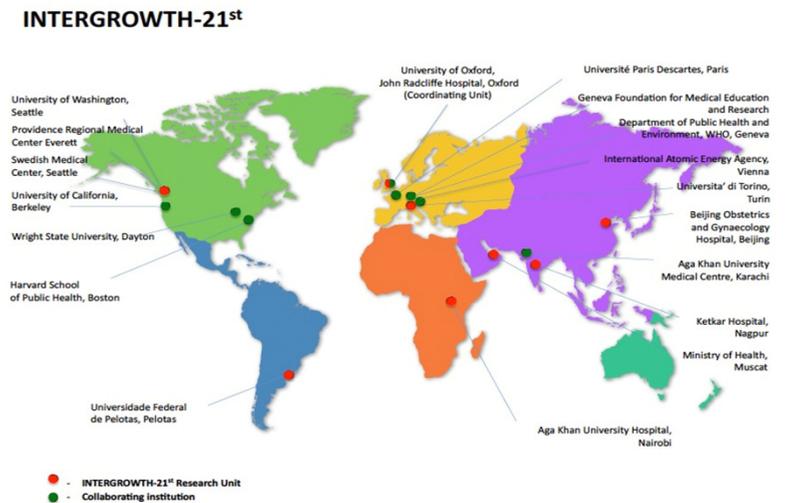
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Problem: >100 Geburtsgewichtskurven existieren
 - gilt für Scheitel-Steiss-Länge, prä- und postnatal Wachstumskurven
- WHO publizierte 2006 Wachstumskurven für Kinder bis 5-jährig
- Intergrowth21 hat zum Ziel die Lücke zu schliessen und internationale Wachstumskurven für Feten, Frühgeborene und Termingeborene zu generieren.

Methodik

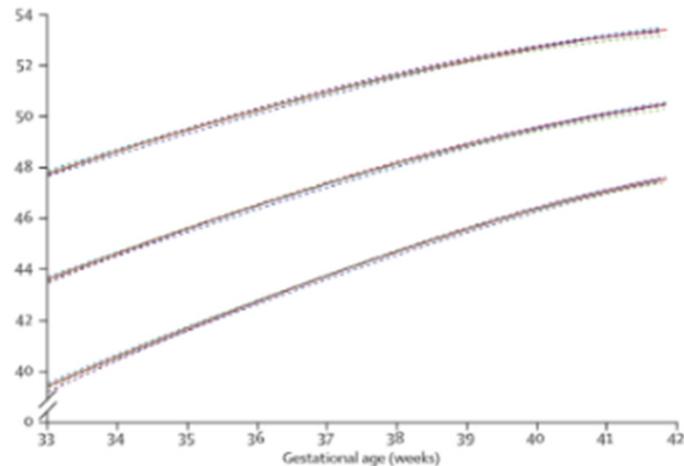
- 8 Länder, urbane Gegenden
 - 13'108 Frauen untersucht
 - 4607 (35%) eingeschlossen
- Schwangere mit niedrigem Risiko
 - fetales Wachstum ab der 14+0 bis 42+0 SSW
 - Messung alle 5 ± 1 Wochen
- ausgeschlossen:
 - <18 Jahre; >35 Jahre; <153cm ; BMI < 18.5 oder >30kg/m²;
 - Raucherinnen; medizinische Erkrankungen; St. n. Geburt von Kind <2.5 oder >4.5kg; St. n. 2 Fehlgeburten, IUFT oder neonatalem Tod, St. n. Kind mit Fehlbildungen



Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



z.B. Geburtslänge

- <4% Variabilität kann erklärt werden durch Unterschiede in den Populationen
- Erfasst besser, dass in Entwicklungsländern ca 25% SGA und bei uns mehr LGA Kinder sind, nicht überall 10%
- Französische Studie: IG21 ist kongruent zu franz. Kurven
- Neuseeländische Studie: zu viele IUFT bei SGA verpasst

Stirnemann J et al. UOG 2016; epub ahead of print
Anderson NH et al. AJOG 2016; 214:509.e1-7



- **Anteil SGA und LGA ist nicht in jeder Population gleich, sondern bedingt durch die Risiken in der untersuchten Gruppe**
- **Kleine Kinder sollten regelmässig kontrolliert werden**
 - konstitutionell kleiner gibt es
 - konstitutionell zu klein gibt's nicht
- **Risiko-SS eher definiert durch abflachendes Wachstum als absolute Perzentile (bei den Kleinen)**



Hepatitis B

Antivirale Therapie im 3. Trimenon

SMFM Consult Series #38: AJOG 2016



- Weltweit sind 240-350 Mio Menschen mit Hepatitis B (HBV) infiziert
 - in Sub-Sahara Afrika, mittleren Osten, Indien und Asien leiden 5-10% aller Schwangeren an einer chronischen Infektion
- Angesteckte Neugeborene entwickeln zu 90% eine chronische Infektion
 - diese kann zu Zirrhose und/oder hepato-zellulärem Karzinom (HCC) führen



- Kinder von HBsAg positiven Schwangeren werden aktiv und passiv geimpft innert 12h pp
 - 5-15% werden trotzdem infiziert
 - Transmission ↑ wenn Mutter HBeAg pos (3.37 vs 0.04%)
 - Transmission ↑ bei hoher Virenlast (10^7 IU/ml / 10^8 cps/ml)
Kubo AI et al. Annals of Int Med 2014; 160:828-35)
- Diverse neue Studien zeigen, dass bei hoher Virenlast eine antivirale Therapie das Risiko der vertikalen Transmission reduziert werden kann

Studien

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



| Jahr | Autor | Journal | Anzahl Pat | Medikament |
|------|------------------|-------------------------|------------|---|
| 2011 | Han L et al | WJG | 1693 | Lamivudine 100mg/d |
| 2012 | Ding M et al | Virology Journal | 576 | Telbivudine 600mg/d |
| 2012 | Pan CQ et al | Clin Gastroent + Hepato | 88 | Telbivudine 600mg/d |
| 2014 | Wu Q et al | Clin Gastroent + Hepato | 450 | Telbivudine 600mg/d |
| 2014 | Zhang H et al | Hepatology | 700 | Telbivudine 600mg/d Lamivudine 100mg/d |
| 2014 | Tsai PJ et al | Dig Disease + Sciences | 22 | Tenofovir 300mg/d |
| 2014 | Yu MM et al | J Clin Virology | 487 | Telbivudine 600mg/d Lamivudine 100mg/d |
| 2014 | Greenup AJ et al | J Hepatology | 120 | Tenofovir 300mg/d Lamivudine 100mg/d |

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Alle Studien zeigen eine signifikante Reduktion der vertikalen Transmission von Hep B
- Trotzdem bleiben SMFM, WHO u.a. bei der Aussage: „weak recommendation“
- Resistenzentwicklung am geringsten bei Tenofovir
- In Thailand wird gerade zur Zeit eine randomisierte Phase III Studie abgeschlossen: Tenofovir vs Placebo ab 28 SSW - Mutter HBeAg positiv



- **Evidenz aus vielen Studien gegeben, dass antivirale Therapie bei Hep B das Transmissionsrisiko senkt**
- **Bei HBsAG positiven Frauen Virenlast und HBeAg bestimmen**
- **Prophylaxe mit Tenofovir diskutieren im 3. Trimenon bei HBeAg Positivität oder Virenlast $>10^6$ - 10^8 IU/ml**

Thema/Studie

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Flavivirus übertragen durch Aedes-Mücken
- überträgt auch Dengue und Gelbfieber

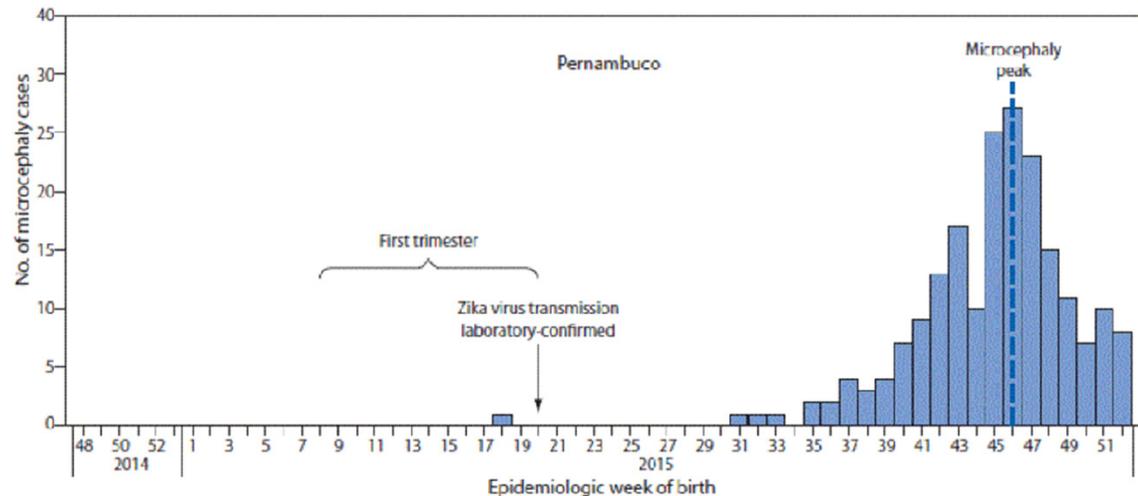


Zikavirus – Ein neues Problem in der Geburtshilfe

Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Ende 2015 sammelten sich die Daten, dass die Infektion mit dem Zikavirus vor allem in Brasilien zu vermehrten Geburten von mikrozephalen Kindern führte

Kleber-de-Oliveira W et al. MMWR 2016; 65:242-7.

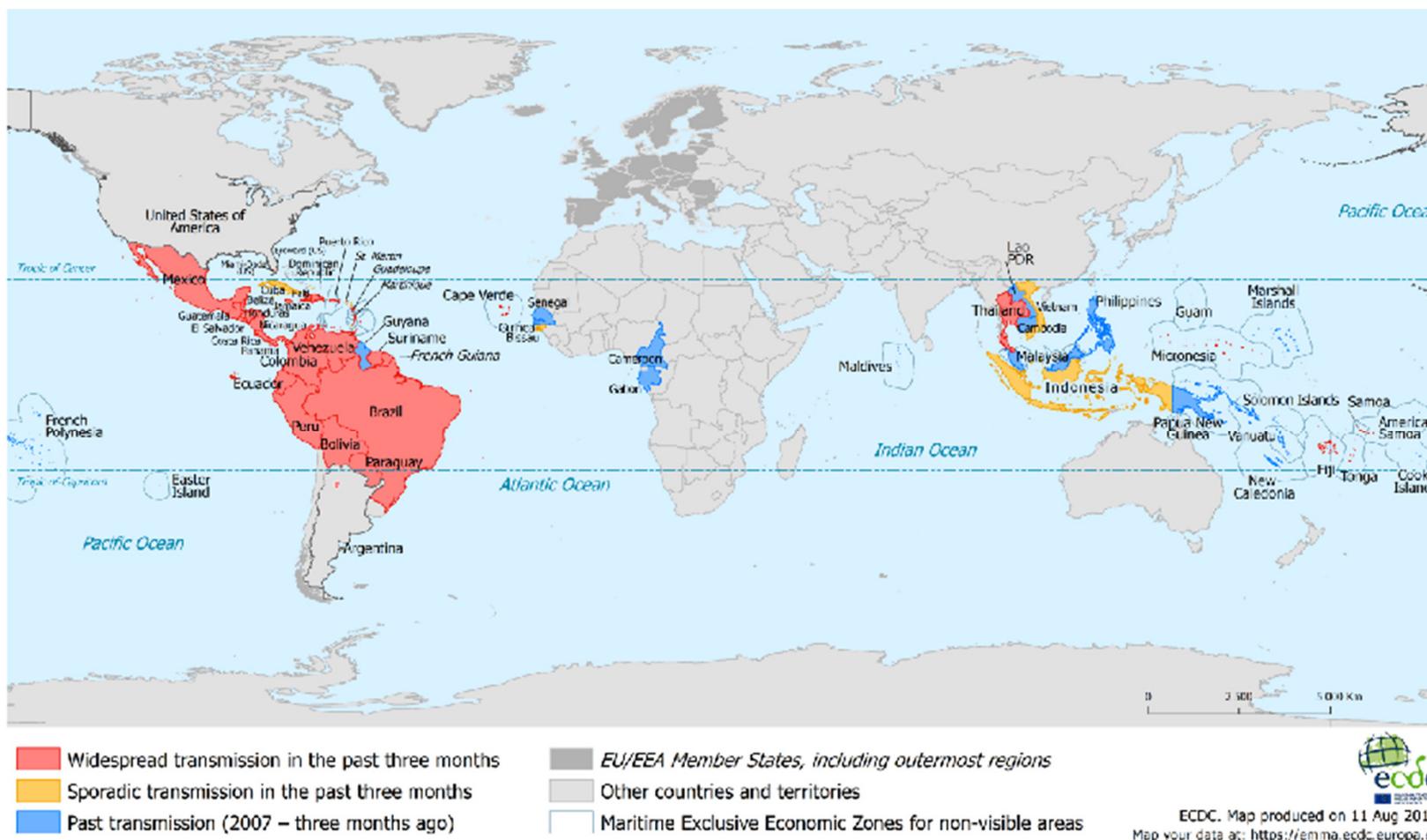
- Zika-Virus Infektion im 1. Trimenon ist assoziiert mit fetaler Mikrozephalie

Mlakar J et al. NEJM 2016; 374:951-8.

Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



August 2016 ECDC (European Center for Disease Prevention and Control)

Ergebnisse der letzten Studien

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Sexuelle Transmission möglich bis >1 Monat nach Auftreten der Symptome – Zika-RNA im Sperma nachweisbar bis 62 Tage nach Infektionsbeginn
Turmel JM et al. Lancet 2016; 387:2501.
- Testen von Zika:
 - alle exponierten Schwangeren zu empfehlen, 80% sind asymptomatisch
 - PCR-Testung auf RNA vorzugsweise in Blut, Speichel und Urin – nur kurz nachweisbar im Blut
 - serologische Test (IgM) führen zu vielen Kreuzreaktionen und Verwirrung und Verunsicherung

Vouga M et al. Lancet Infect Dis 2016; 16:773

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Prävention = Expositionsprophylaxe, auch Partner**
 - Impfung existiert noch nicht
 - Antivirale Therapie Wirkung noch unbekannt
- **Bei möglicher Exposition testen – nur jeder 5. entwickelt Symptome**
- **AC frühestens 6-8 Wochen nach Infektion und nicht vor 21 SSW – whs nur sinnvoll bei auffälligem Kind**
- **Wachstumsschall nach 28 SSW – Mikrozephalie = Diagnose des 3. Trimenons**



Plazentainsuffizienz und das kardiovaskuläre Risiko für Mutter und Kind



- PE, vor allem frühe PE erhöht das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben
- Diverse Studien zeigten bereits eine permanente linksventrikuläre Dysfunktion nach PE, welche zur Herzinsuffizienz führen
- Neue echokardiographische Methoden erlauben die genauere Messung der Herzfunktion

Orabona R et al. Insights into cardiac alterations after preeclampsia: an echocardiographic study. UOG 2016; epub ahead of print

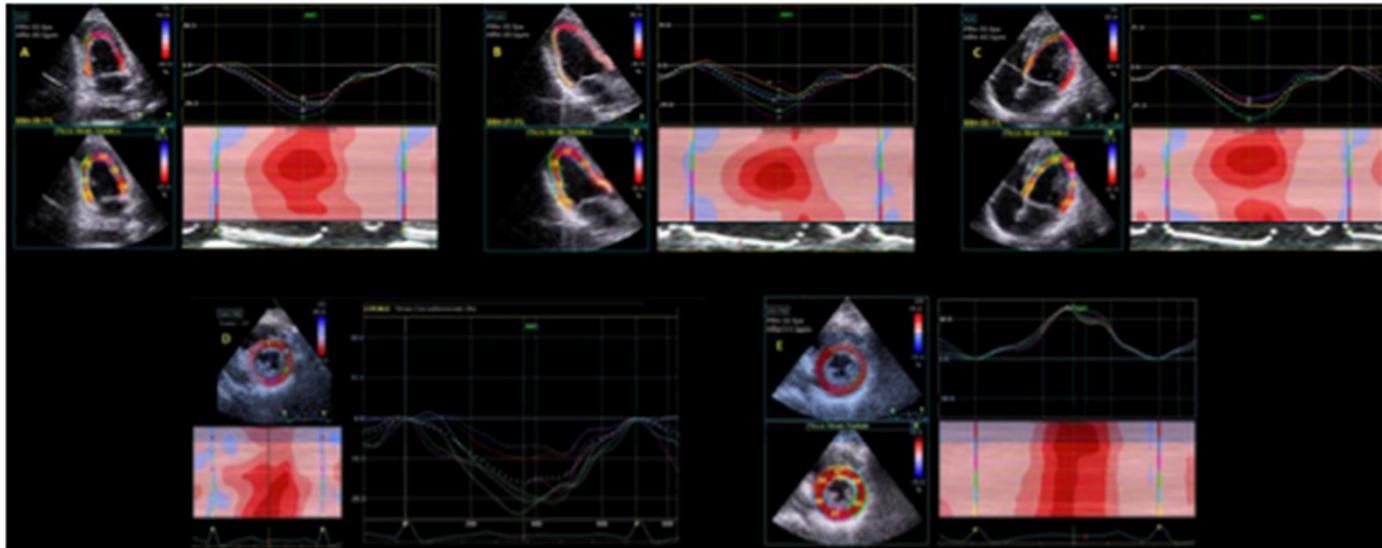


- 90 Frauen wurden zwischen 6 Monaten bis 4 Jahren nach Geburt echokardiographisch nachuntersucht:
 - 30 mit einer PE < 34 SSW
 - 30 mit einer PE > 34 SSW
 - 30 Kontroll-Patientinnen ohne PE
- Speckle tracking echocardiographie (STE) wurde gebraucht um die Kontraktilität der Vorhöfe und der Kammern zu messen
- Ventriculo-arterial coupling (VAC) beschreibt die Interaktion zwischen LV und dem vaskulären System.

Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die links- und rechtsventrikuläre Funktion ist subklinisch beeinträchtigt vor allem nach einer frühen PE
- VAC und STE zeigen, dass die Beeinträchtigung umso ausgeprägter ist, je früher die Präeklampsie auftrat



- **Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen ist nach PE erhöht**
- **Nachkontrolle zu empfehlen**
 - einige Gesellschaften haben schon klare Guidelines, in der Schweiz noch zu definieren
 - neue kardiologische Methoden werden helfen, eine Risiko-Stratifizierung pp zu erstellen
- **Lifestyle anpassen nach PE!**
 - Rauchen, Gewicht, Dyslipidämie, Hypertonie

Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1990 beschrieb David Barker (Epidemiologe) den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterer KHK:
 - Barker DJP et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease. BMJ 1989; 298:564-7



Foto Vortrag Crispi FMF World Congress 2016



- 2 neue Studien zum fetalen Herzen:
- Cruz-Lemini M et al. (UOG 2016; 48: 349-56):
„Gibt es einen Zusammenhang vom fetalen Echo zu kardialer Untersuchung im Alter von 6 Monaten?“
 - 80 Kinder <10%ile, entbunden nach 34 SSW vs
 - 80 normal gewachsene Kindern
- Crispi F et al. (UOG 2016, epub ahead of print):
„Was ist der Einfluss von IUGR und ART auf das cardiac remodelling?“
 - 174 normal gewachsene Kinder (72 mit ART empfangen) vs
 - 59 Kinder <10%ile (31 mit ART empfangen)

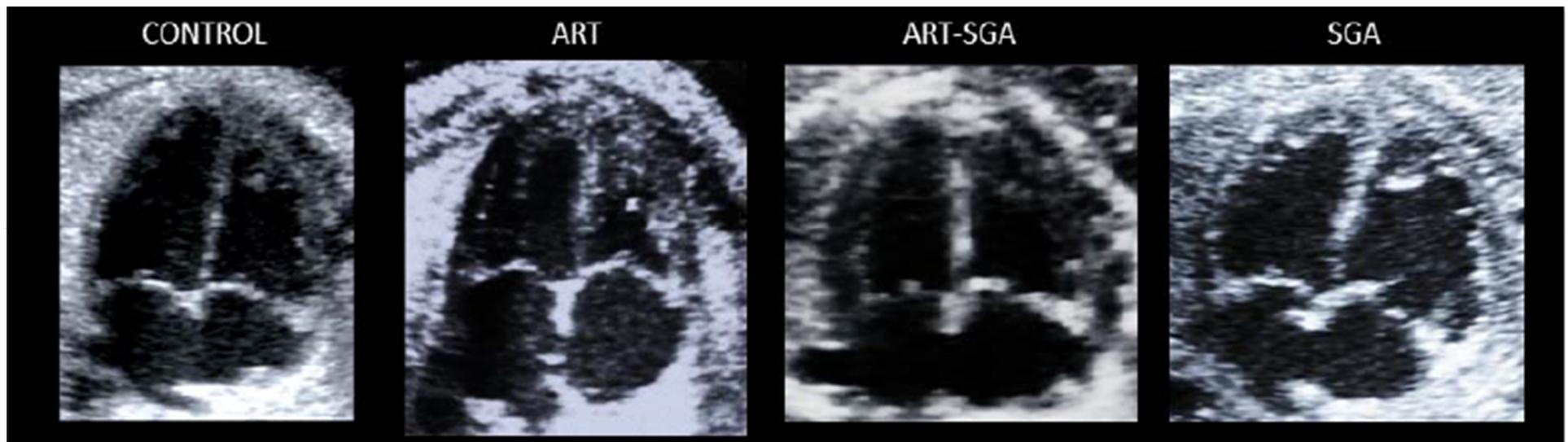
Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Cruz:
 - Herz globulärer bei IUWR sowohl prä- wie postnatal
 - systolische und diastolische Dysfunktion nachgewiesen
 - BD erhöht 6 Monate pn, ebenso die Intimadicke der Aorta
- Crispi:
 - ART und Wachstumsrestriktion beeinflussen das kardiale fetale Programming



Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



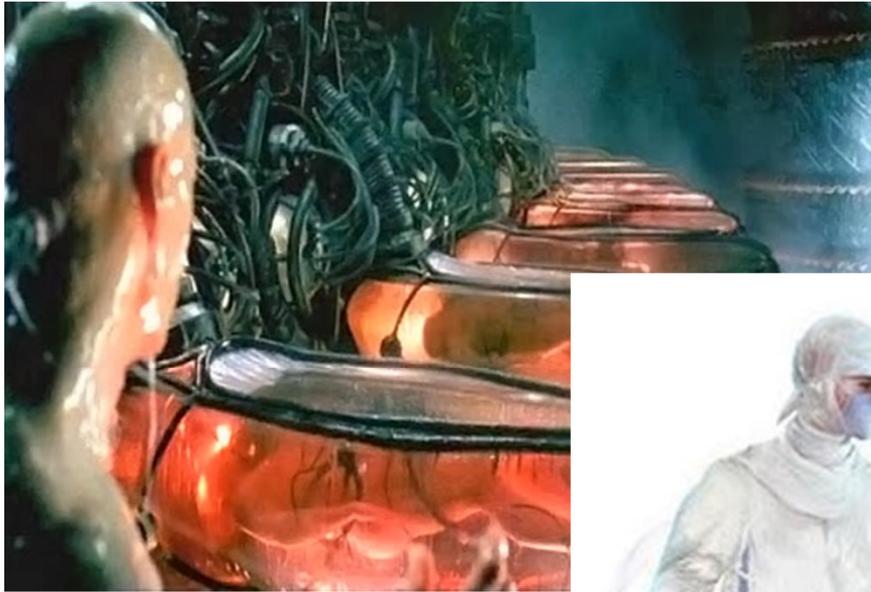
- **Kardiale Veränderungen existieren bereits pränatal bei Plazentainsuffizienz**
 - **Wir sind nicht gut genug, wenn wir das Kind am Termin lebend entbinden!**
- **Neue Erkenntnisse werden helfen, das perinatale Risiko wie auch das spätere kardiovaskuläre Risiko besser zu evaluieren**
- **Screening und Prävention von Plazentainsuffizienz sollte gefördert werden**
- **Lifestyle anpassen hilft whs auch beim Kind..**



The future is now:

Coup d'oeil

The Matrix Trilogy



Brave New World



Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

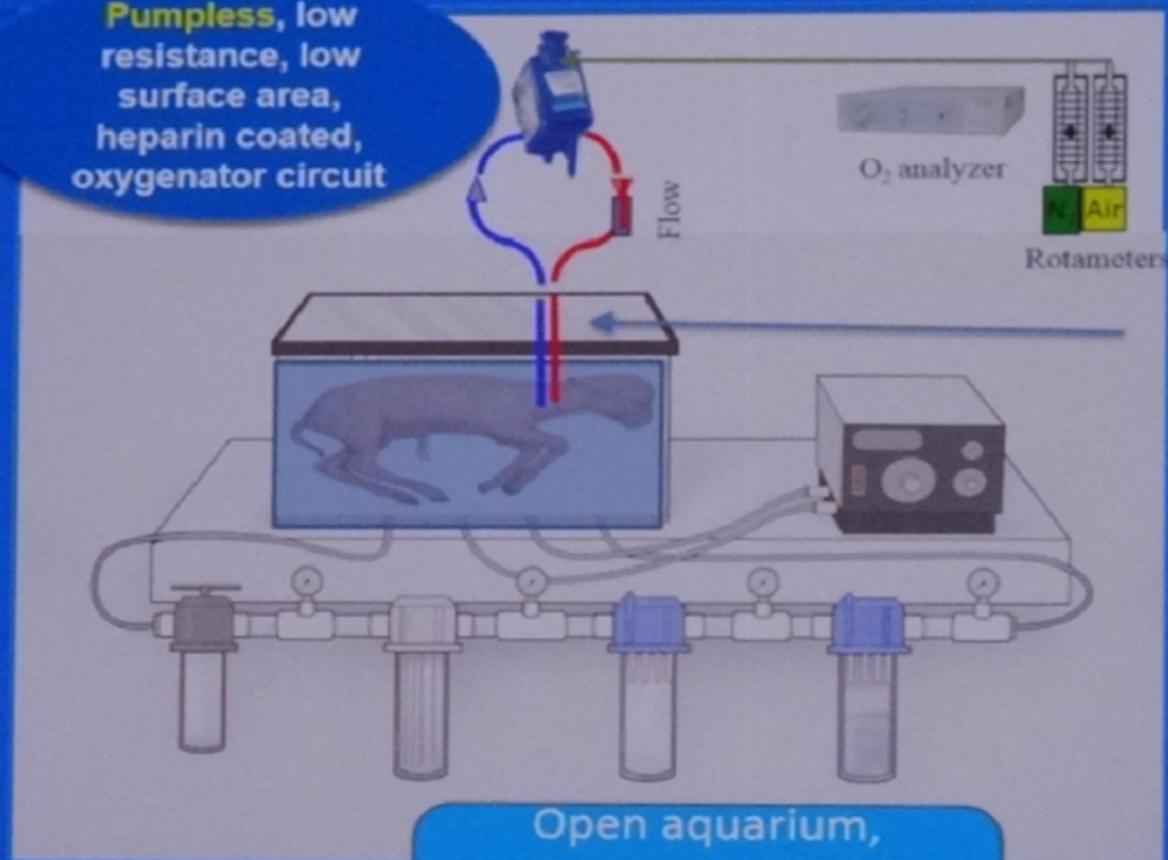


- Bronchopulmonale Dysplasie bei extremer Frühgeburtlichkeit – die Lunge entwickelt sich nicht weiter, wenn sie der Luft ausgesetzt ist
- Ein „intrauterin-identisches“ Milieu sollte geschaffen werden bei extremer Frühgeburtlichkeit um eine Weiterentwicklung der Lungen zu ermöglichen
- EXTEND - Extrauterine transitional environment for neonatal development

Evolution of EXTEND

Prototype I - 2013

Pumpless, low resistance, low surface area, heparin coated, oxygenator circuit

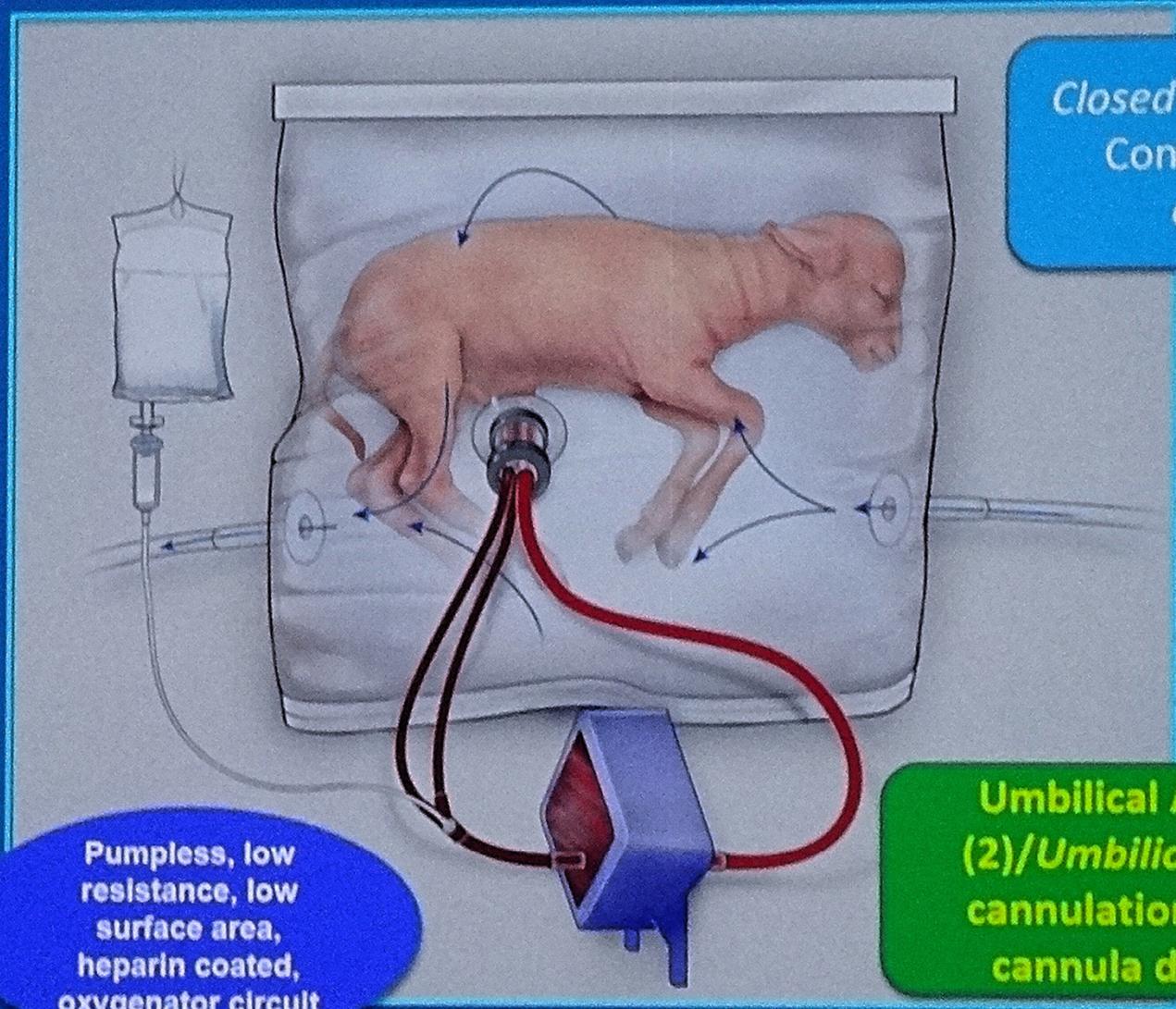


Open aquarium, Continuous fluid circulation, Micropore filters

Carotid artery/Jugular vein cannulation (standard ECMO cannulas)

- 23 – 108 hours (5 animals 120-140 days GA)
- Remarkable hemodynamic Stability
- Limited by sepsis/cannula dislodgement

Circuit components donated by ECMO @ CHOP, Other components – Ebay, Home Depot, the Aquarium Store



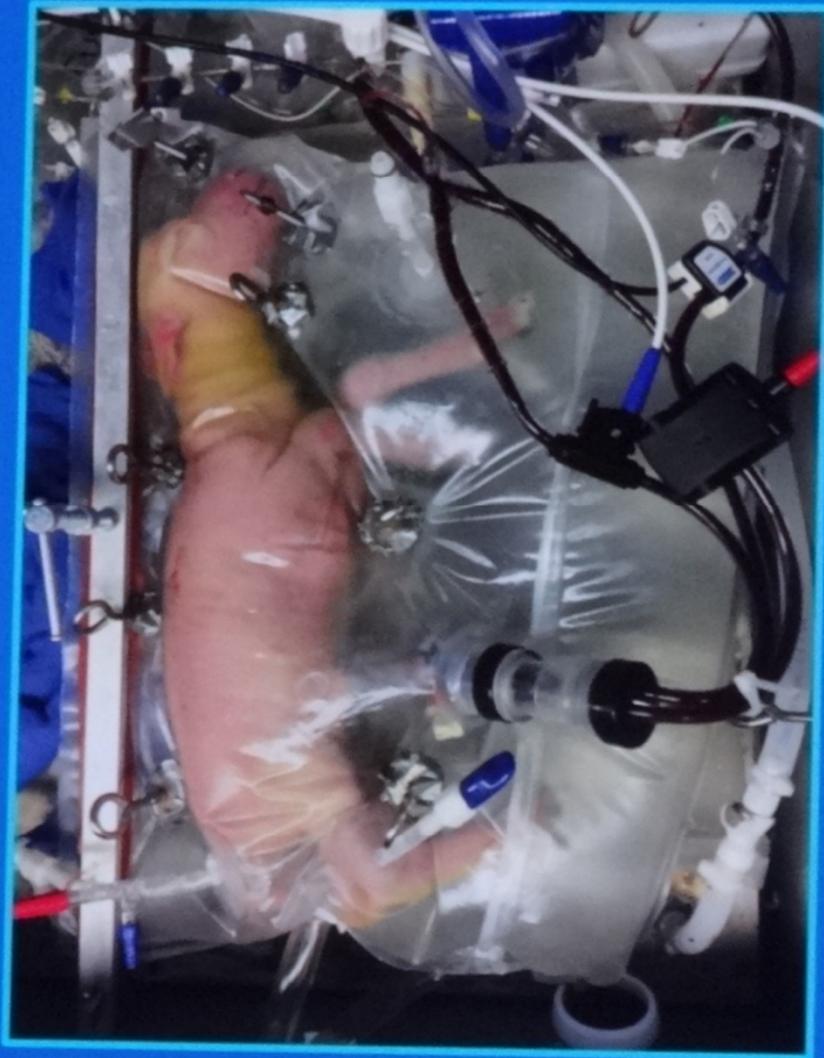
*Closed Biobag system,
Continuous fluid
exchange*

**Pumpless, low
resistance, low
surface area,
heparin coated,
oxygenator circuit**

**Umbilical Artery
(2)/Umbilical vein
cannulation/New
cannula design**

Sheep fetal TPN, systemic antibiotics,
PGE2, Propofol sedation, low or
no heparin

Somatic Growth and Maturation on EXTEND



107 Days



132 Days

EXTEND Device Design Concept





- **Einreichung beim FDA einer early feasibility study**
– geplant für 2018 ca
- **Initial:**
 - **extrem frühgeborene Kinder von 23-24 SSW**
- **Weitere Visionen:**
 - **Diaphragmahernie – EXIT to EXTEND mit Möglichkeit der pharmakologischen Therapie der pulmonalen Hypertonie, ev neuer Methoden des Lungenwachstums möglich?**
 - **Frühgeborene Kinder die OP brauchen**
 - **Plazentainsuffizienz überkommen**
 - **ev sogar für Gentherapie..**

Take home message

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Progesteron hilft bei kurzer Zervix
 - Zervixmessung routinemäßig beim 2. Screening empfohlen
- Fetales Wachstum ist bedingt durch Gesundheitszustand der Mutter und sozioökonomische Faktoren, nicht primär durch Ethnizität
- Infektionen:
 - Antivirale Therapie im 3. Trimenon bei Hepatitis B mit hoher Virenlast
 - Zikavirus: noch keine Prävention oder Therapie – meiden von Risikogegenden
- Plazentainsuffizienz:
 - kardiales Risiko für Mutter und Kind – ein Grund mehr zur Prävention!