Neues und praktisch Relevantes aus der Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

PD Dr. Beatrice Mosimann

UNIVERSITÄT BERN

Geburtshilfe und Feto-maternale Medizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

- **Neues zum PE-Screening**
  - **SPREE trial**
  - **Aspirin-Metaanalysen**

- **Postpartale Blutung**
  - **TRAAP trial**
  - **CHAMPION trial**

- **Einleitung am Termin im Niedrigrisikokollektiv – die ARRIVE Studie**

WIE GEHT ES WEITER NACH ASPRE?

SPREE Studie

(screening programm for preeclampsia)

ASPIRIN Studien

Hintergrund SPREE

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Rolnik DL et al. NEJM 2017; 377:613-22

- Detektionsrate von Präeklampsie vor 37 SSW:
  - mit Hilfe von anamnestischen Risikofaktoren ca 50%
  - mittels kombiniertem Ersttrimester-Screening ca 75%
- Risikoreduktion in Risikoschwangerschaften gemäss Ersttrimester-Screening:
  - 150mg Aspirin 1xtgl reduziert die Inzidenz von Präeklampsie um 62%

- NICE /ACOG u.a. Gesellschaften empfehlen weiterhin Screening mit anamnestischen Risikofaktoren
- SPREE – direkter Vergleich beider Methoden in einer Multizenterstudie

Tan MY et al. UOG 2018; 51:743-50.

Methodik

- Multizenter-Studie
  - 7 Britischen Spitälern
  - April - Dezember 2016

- Einlingsschwangerschaften zwischen 11+0 und 13+6 SSW

- Kombiniertes Ersttrimester-Screening für PE wird durchgeführt:
  - Anamnese und maternale Eigenschaften erhoben
  - MAP und Uterina-Doppler gemessen nach Protokoll
  - PAPP-A und PlGF bestimmt

- Risiko berechnet, aber nicht offen gelegt (weder Arzt noch Patientin)

- Aspirin soll gemäss den üblichen Kriterien (NICE) verschrieben werden

Ergebnisse

- 16‘747 Frauen randomisiert
  - 473 (2.8%) entwickelten Präeklampsie
  - 142 (0.8%) entwickelten Präeklampsie vor 37 SSW

- Risikoschwangerschaften:
  - 1727 (10.3%) gemäss NICE-Kriterien
  - 10% (per Definition) gemäss FMF London

- Low dose aspirin (LDA):
  - 749 (4.4%) Frauen erhielten Aspirin: 400 (2.4%) wegen erhöhtem Risiko gemäss NICE, 349 (2%) aus andern Indikationen
  - 97.5% erhielten 75mg/d, 2.5% 150mg/d

Ergebnisse

Screeningmethode	PE vor 37 SSW	Alle PE
NICE	58/142 (40.8%)	144/473 (30.4%)
Anamnese + MAP + PAPP-A	76/142 (53.5%)	201/473 (42.5%)
Anamnese + MAP + PlGF	98/142 (69%)	
Anamnese + MAP + PlGF + PAPP-A	116/142 (81.7%)	

Method of screening	*Difference in detection rates between methods (% (95% CI))*	
	No adjustment for effect of aspirin	*Adjustment for effect of aspirin**
All-pre-eclampsia ($n = 473$)		
NICE guidelines	—	—
Maternal factors + MAP + PAPP-A	12.1 (7.9–16.2)	11.3 (7.1–15.5)
Preterm pre-eclampsia ($n = 142$)		
NICE guidelines	—	—
Maternal factors + MAP + PAPP-A	12.7 (4.7–20.7)	10.5 (2.3–18.8)
Maternal factors + MAP + PlGF	28.2 (19.4–37.0)	24.0 (14.3–33.7)
Maternal factors + MAP + PlGF + UtA-PI	41.6 (33.2–49.9)	35.1 (25.1–45.0)

Tan MY et al. UOG 2018; 51:743-50.

Fazit für die Praxis

- **Kombiniertes Ersttrimester-Screening für Präeklampsie hat eine höhere Detektionsrate für Präeklampsie vor 37 SSW als das Erfassen von anamnestischen Risikofaktoren**

- **Das korrekte Erfassen der Marker erfordert Zertifikation:**
  - PlGF-Bestimmung validiert auf einigen Geräten
  - MAP (arterieller Mitteldruck) muss mittels für die Schwangerschaft validierten semiautomatischen Messgeräten in standardisierter Weise gemessen werden
  - die Uterina-Doppler müssen ebenfalls standardisiert erfasst werden (eine Zertifizierung ist via FMF London möglich)

LDA (niedrig-dosierten Aspirin)

- Prävention von Präeklampsie

Roberge S et al. AJOG 2018; 218:287-93.e1.
Mehar S et al. AJOG 2017; 216:121-28.e2.

- Komplikationen

Roberge S et al. AJOG 2018; 218:483-9.

Hintergrund

- 1993 NEJM Risiko von Plazentalösung erhöht

	Aspirin Group	Placebo Group
Maternal complications		
No. of women	1485	1500
Abruptio placentae — no. (%)	11 (0.7)	2 (0.1)†
Postpartum hemorrhage — no. (%)	45 (3.0)	37 (2.5)
Blood transfusion required — no. (%)	7 (0.5)	10 (0.7)
Excessive blood loss — no. (%)‡	102 (6.9)	109 (7.3)
Estimated blood loss — ml		
Vaginal delivery	405±215 (n = 1156)	404±152 (n = 1160)
Cesarean delivery	856±316 (n = 241)	840±264 (n = 248)
Change in hematocrit from admission to discharge — %		
Vaginal delivery	4.4±4.0 (n = 1052)	4.3±4.0 (n = 1052)
Cesarean delivery	6.0±4.3 (n = 225)	5.7±3.8 (n = 232)
Neonatal complications§		
No. of infants	1480	1505
Cephalohematoma — no. (%)	68 (4.6)	55 (3.7)
Petechiae or purpura — no. (%)	31 (2.1)	29 (1.9)
Any bleeding disorder — no. (%)	104 (7.0)	98 (6.5)
Cerebral hemorrhage — no. (%)	10 (0.7)	11 (0.7)
Excessive bleeding during circumcision — no./no. circumcised (%)	4/761 (0.5)	5/749 (0.7)
Required transfusion — no. (%)	19 (1.3)	20 (1.3)

- 2010 / 2012 Metaanalysen Bujold / Roberge

PE	RR 0.47 (-53%)
PE (<34 Wochen)	RR 0.09 (-91%)
Schwangerschaftshypertonie	RR 0.62 (-38%)
Frühgeburt	RR 0.22 (-78%)
IUWR	RR 0.44 (-56%)
Late onset PE	RR 0.98 (NS)

Sibai BM et al. NEJM 1993; 329:1213-8.
Bujold E et al. BJOG 2010;116:402-14.
Roberg S et al. Fetal Diagn Ther 2012;31:141-6.

LDA-Review 1: Methodik

Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis

Stephanie Roberge, PhD; Emmanuel Bujold, MD, MSc; Kypros H. Nicolaides, MD

- Einschlusskriterien:
  - Studien mit Vergleich LDA vs Placebo oder keine Therapie
  - Information betreffend Prävalenz von Präeklampsie vorhanden
- Suche in Pubmed, Embase, Cinahl, Web of science und Cochrane
- Suche von 1985 bis Juni 2017

Roberge S et al. AJOG 2018; 218:287-93.e1.

LDA-Review 2: Methodik

Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis

Shireen Meher, MD; Lelia Duley, MD; Kylie Hunter, BA(Hons); Lisa Askie, PhD

- Re-Evaluation einer früheren Studie:
  Askie LM et al. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007; 369:1791-98.
- Einschlusskriterien:
  - Studien mit Vergleich LDA vs Placebo oder keine Therapie
  - Risiko für PE
- Untersuchte Outcomes: PE, IUFT/neonataler Tod, Frühgeburt, SGA
- Bis Dezember 2005

Mehar S et al. AJOG 2017; 216:121-28.e2.

Ergebnisse - Vergleich

	Roberge 2018	Mehar 2017
Studieneinschluss	1985-2017	Bis 2005
Anzahl Studien	16	23
Anzahl Patientinnen	18‘907	30‘670
Dosierung von Aspirin	berücksichtigt	Nicht berücksichtigt
RR PE LDA<16 SSW - total - <100mg - ≥100mg	 0.59 (0.29, 1.19) 0.33 (0.19, 0.57)	 0.90 (0.77, 1.04)
RR PE LDA>16 SSW - total - <100mg - ≥100mg	 1.00 (0.80, 1.25) 0.88 (0.54, 1.43)	 0.91 (0.82, 1.00)

- Roberge: LDA ≥100mg, vor 16 SSW reduziert das PE-Risiko um 67%
- Mehar: LDA in irgendeiner Dosierung, vor oder nach 16 SSW reduziert das PE-Risiko um 10%

LDA-Review 3: Methodik

Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage

Stephanie Roberge, PhD; Emmanuel Bujold, MD, MSc; Kypros H. Nicolaides, MD

- Inklusion:
  - Studien mit Ziel der PE-Prävention
  - Vergleich LDA vs Placebo oder keine Therapie
- Exklusion
  - LDA begonnen vor SS
  - LDA begonnen nach PE oder IUGR
- Suche von 1985 bis September 2017

Roberge S et al. AJOG 2018; 218:483-9.

Ergebnisse

Risk of placental abruption or antepartum hemorrhage according to dose of aspirin and gestational age at onset of treatment

Dosage/onset	Trials	Participants	Random effect, relative risk (95% confidence interval)	*P* value	I^2, %	*P* value (difference between subgroups)
<100 Mg	11	9461	1.20 (0.79–1.81)	.39	9	.72
≤16 Wk	4	1673	1.11 (0.52–2.36)	.79	0	
>16 Wk	9	7788	1.32 (0.73–2.39)	.35	29	
≥100 Mg	10	3147	0.99 (0.57–1.73)	.98	0	.04[a]
≤16 Wk	6	2318	0.62 (0.31–1.26)	.19	0	
>16 Wk	4	829	2.08 (0.86–5.06)	.11	0	

- LDA <100mg nicht vemehrt Plazentalösungen, unabhängig von GA in welchem das LDA gestartet wurde
- LDA ≥100mg:
  - vor 16 SSW insignifikater Trend zu weniger Plazentalösungen
  - nach 16 SSW insignifikanter Trenz zu mehr Plazentalösungen
  - zwischen den beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied

Roberge S et al. AJOG 2018; 218:483-9.

Fazit für die Praxis

- **LDA reduziert das Risiko von Präeklampsie in Risikoschwangerschaften:**
  - die Dosierung muss mindestens 100mg betragen
  - LDA muss vor 16 SSW begonnen werden

- **LDA in der Dosierung von mindestens 100mg reduziert tendenziell das Risiko von vorzeitiger Plazentalösung, falls es vor 16 SSW gestartet wird während LDA nach 16 SSW dieses Risiko tendenziell erhöht.**

Prävention postpartaler Blutungen

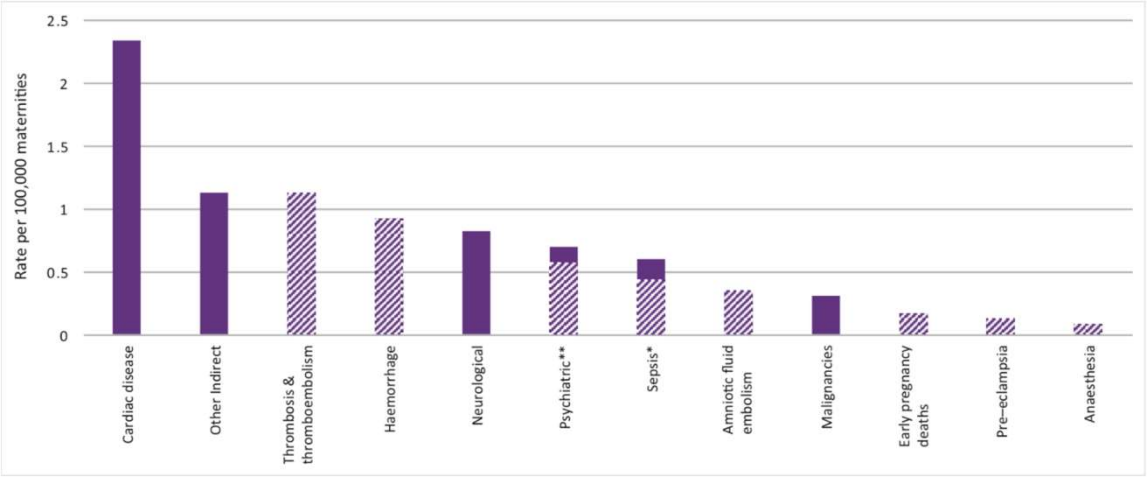
TRAAP und CHAMPION TRIALS

Sentilhes L et al. NEJM 2018; 379:731-42.
Widmer M et al. NEJM 2018; 379:743-52.

Hintergrund

- Postpartale Hämorrhagie (PPH) ist die Hauptursache maternaler Mortalität weltweit
- Bei uns 2.-häufigste direkte Todesursache nach Thromboembolien
- Prophylaktische Gabe von Oxytocin reduziert das Risiko einer PPH um 50%, im klinischen Setting aber auch ausserhalb.

Westhoff G et al. Cochrane Database Syst Review 2013; 10:CD001808
Pantoja T et a. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:CD011491



MBRRACE-Report 2017

Hintergrund - CHAMPION

Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth

- Probleme mit Oxytocin (Syntocinon®)
  - Hitze-sensibel
  - aktive Inhaltstoffe variieren
- Carbetocin (Pabal®)
  - Hitze-stabile Formel verfügbar
- Ziel der Studie:
  - non-Inferiority beweisen (zeigen, dass es nicht schlechter ist)

Widmer M et al. NEJM 2018; 379:743-52.

Methodik

- Rekrutierung: 23 Spitäler in 10 Ländern
- Patientinnen-Einschluss unter der Geburt, Zervix ≥ 6cm eröffnet
- Injektion i.m. von 100µg Carbetocin oder 10IU Oxytocin
  - beides kühl gelagert (wegen Blinding)
- Blutverlust gemessen mit Hilfe von BRASS-V Drape
  - Blutung gemessen für 1h, falls Blutung persistierend dann für 2h
- Primary Outcome:
  - BV ≥500ml innerhalb 2h pp
  - BV ≥1‘000ml innerhalb 2h pp

Widmer M et al. NEJM 2018; 379:743-52.

Ergebnisse

- 29‘645 Frauen eingeschlossen
  - in beiden Gruppen 0.3% Sektios nach Ransomisierung

	Carbetocin	Oxytocin	
BV ≥ 500 ml	14.5%	14.4%	1.01 (0.95, 1.06)
BV ≥ 1‘000 ml	1.51%	1.45%	1.04 (0.87, 1.25)

- Non-Inferiority signifikant für BV ≥500ml, nicht signifikant für BV ≥1‘000ml
- Kein Unterschied in den sekundären Outcomes:
  - weitere Uterotonika
  - Bluttransfusionen
  - manuelle Plazentalösung
  - zusätzliche Operationen
  - maternaler Tod oder schwere Komplikationen

Widmer M et al. NEJM 2018; 379:743-52.

Hintergrund - TRAAP

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery

- Tranexamsäure (Cyklokapron®) reduziert die PPH-Mortalität
- Meta-Analyse von Patienten mit Trauma und PPH
  - frühe Behandlung ist wichtig
  - alle 15‘ pp 10% weniger Effekt auf die Reduktion der Mortalität

- Ziel der Studie: PPH-Risikoredution unter routinemässiger Gabe von Tranexamsäure zusätzlich zu Oxytocin unmittelbar pp

Sentilhes L et al. NEJM 2018; 379:731-42.

Methodik

- Studien-Aufklärung in der Schwangerschaft
  Aufnahme in die Studie bei Zervixeröffnung ≥4cm
- Randomisation:
  - 1:1 Placebo / 1g Tranexamsäure
  - Verabreichung 2 Min pp (Syntocinon bei Schulterdurchtritt)
- „Graduated Bag“ zum Messung der Blutung
  - mindestens für 15 Min oder solange Blutung
- Primäres Outcome:
  - PPH (>500ml Blutverlust)
  - Blutverlust >1‘000ml
  - Fragebogen an behandelnden Arzt
- Sekundäre Outcomes
  - Nebenwirkungen

Sentilhes L et al. NEJM 2018; 379:731-42.

Ergebnisse

- 3891 Patientinnen (1945 Tranexamsäure, 1946 Placebo)

Outcome or Event	Tranexamic Acid Group (N=1945)	Placebo Group (N=1946)	Risk Ratio (95% CI)
Primary outcome — no./total no. (%)‡	156/1921 (8.1)	188/1918 (9.8)	0.83 (0.68 to 1.01)
Clinically significant postpartum hemorrhage, according to provider — no. (%)	151 (7.8)	203 (10.4)	0.74 (0.61 to 0.91)
Additional uterotonic agent for excessive bleeding — no. (%)	141 (7.2)	189 (9.7)	0.75 (0.61 to 0.92)

- Auch Blutung >1000ml nicht signifikant tiefer
- Gemessener BV nicht unterschiedlich
- Hingegen mehr Nausea und Erbrechen
- Nicht vermehrt Thromboembolien

Sentilhes L et al. NEJM 2018; 379:731-42.

Fazit für die Praxis

- **Uterotonika nach Schulter-Entwicklung reduzieren das Risiko einer PPH**

- **Carbetocin (Pabal®) nicht schlechter als Oxytocin (Syntocinon®)**
  - es ist nicht hitzelabil

- **Zusätzliche routinemässige Verabreichung von Tranexamsäure**
  - keine Reduktion des PPH-Risikos
  - mehr Nebenwirkungen (v.a. Nausea und Erbrechen)
  - weitere Studien sind notwendig um zu differenzieren, ob gewisse Frauen doch davon profitieren

ARRIVE Studie

Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women

Grobman WA et al. NEJM 2018; 379:513-23.

Hintergrund

- Keine elektive Einleitungen vor 41 SSW
  - mangelnde Evidenz von Benefit
  - Sektiorate erhöht gemäss älteren Studien

SMFM Statement on elective induction. AJOG 2018; epub ahead of print

- Neuere Daten stellen dieses Management in Frage:
  - Sektiorate nicht erhöht
  - bisher eher kleinere Studien, nicht generalisierbar

Walker KF et al. NEJM 2016; 374:813-22.

- ARRIVE (**A** **r**andomized t**r**ial of **i**nduction **v**ersus **e**xpectant management)
  - designiert diese Fragestellung zu klären

Grobman WA et al. NEJM 2018; 379:513-23.

Methodik

- 41 Spitäler (USA)
- Rekrutierung zwischen 34+0 und 38+6 SSW, Nullipara mit Einlings-Schwangerschaft, Schädellage
- Keine RF für Sektio:
  - keine medizinischen Probleme
  - keine fetalen Komplikationen
- Zervix 24-72h vor Eintritt um Bishop Score zu erfassen
- Randomisierung 1:1
- Einleitung zwischen 39+0 bis 39+4 SSW, in der exspektativen Gruppe nicht vor 40+5 und spätestens mit 42+2
- Primäres Outcome:
  - perinataler Tod oder schwere neonatale Komplikationen

  Sekundäres Outcome:
  - Sektiorate, Gestationshypertonie, oder PE

Grobman WA et al. NEJM 2018; 379:513-23.

Ergebnisse

- 3059 Einleitungen vs 3037 exspektatives Management
  - Protokoll nicht respektiert in 4.6 resp 6% (v.a. Gestationsalter-Limiten)
- Primäres Outcome: 20% weniger neonatale Komplikationen
  - ausschliesslich wegen Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung
  - das Konfidenzinterval von 95% erreicht 1.0, p=0.047

Outcome	Induction Group (N=3059)	Expectant-Management Group (N=3037)	Relative Risk (95% CI)†
	no. (%)		
Primary composite outcome	132 (4.3)	164 (5.4)	0.80 (0.64–1.00)
Respiratory support	91 (3.0)	127 (4.2)	0.71 (0.55–0.93)

Grobman WA et al. NEJM 2018; 379:513-23.

Ergebnisse

- Maternale Charakteristika:

Characteristic	Induction Group (N=3062)	Expectant-Management Group (N=3044)
Age — yr		
Median	24	23
BMI at randomization‖		
Median	30.5	30.3

- Sekundäre Outcomes:
  - weniger Sektios in der Einleitungsgruppe
  - weniger hypertensive Entgleisungen

Outcome	Induction Group (N=3059)	Expectant-Management Group (N=3037)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Maternal				
Cesarean delivery — no. (%)	569 (18.6)	674 (22.2)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001‡
Operative vaginal delivery — no. (%)	222 (7.3)	258 (8.5)	0.85 (0.72–1.01)	0.07
Hypertensive disorder of pregnancy — no. (%)	277 (9.1)	427 (14.1)	0.64 (0.56–0.74)	<0.001‡

Grobman WA et al. NEJM 2018; 379:513-23.

Fazit für die Praxis

- **Die Resultate dieser Studie sind auf unsere Bevölkerung und unser geburtshilfliches Management nicht direkt übertragbar - z.B. ist bei Adipositas eine Einleitung nach 41 SSW mit höherer Sektiorate assoziiert**

Maged AM et al. Arch Gynecol Obstet 2018; 298:45-50.

- **Frühere Studien, welche höhere Sektiorate zeigten bei Frauen, die elektiv eingeleitet werden mit 39 SSW hatten den Fehler, dass die Einleitung nicht mit exspektativem Management verglichen wurde, diese Resultate sind ebenso wenig übertragbar wie diese neueren Resultat**

- **Weitere Studien sind notwendig um diese Fragestellung zu klären**