

# ***Neues und praktisch Relevantes aus der Geburtshilfe und Pränatalmedizin***

Weltkongresse **2019**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***PD Dr. Beatrice  
Mosimann***



**b  
UNIVERSITÄT  
BERN**



*Geburtshilfe und Feto-maternale Medizin, Universitäts-Frauenklinik*

# Agenda

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Neues zu genetischen Abklärungen**
  - die Aera des Whole exome sequencings (WES) bricht an
  - NIPT bei Frühaborten
- **Ist die Plazenta doch steril?**
  - Neue Erkenntnisse zum Mikrobiom in wenig besiedelten Nischen
- **CMV**
  - Neurologische Spätfolgen bei Infektion im ersten Trimenon: Screenen / Prävention VOR der Schwangerschaft
  - Transmissionsprophylaxe mit Hyperimmunoglobulin



**Karyotyp →  
Chromosomaler Microarray (CMA) →  
Whole exome sequencing (WES)**

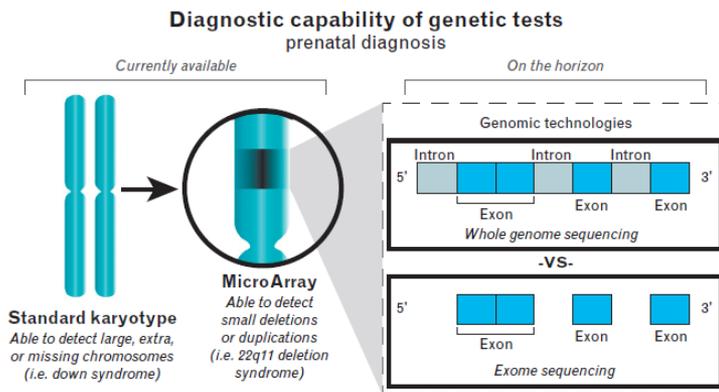
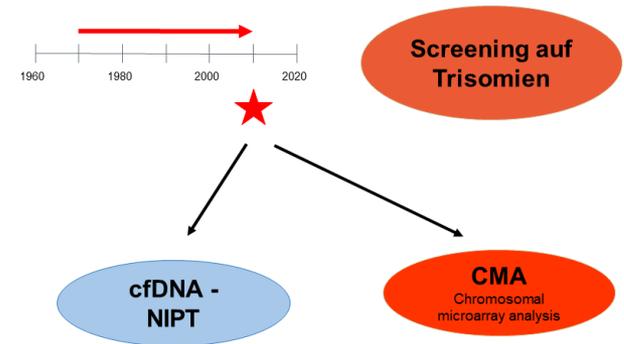
# Hintergrund

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Karyotyp = jahrelanger Goldstandard in pränataler genetischer Untersuchung
  - letztes Jahrzehnt: NIPT versus CMA
- Genetische Abklärung bei Auffälligkeiten im US empfohlen bei:
  - NT > 95%ile (BAG, SGGG)
  - Strukturelle Auffälligkeiten



- CMA mit mehr pathogenen Befunden als Karyotyp:
  - 5% mehr bei NT > 3.5mm
  - 6-7% mehr bei strukturellen Anomalien
  - 4-10% mehr bei Wachstumsrestriktionen
  - heute Goldstandard
- CMA: auch >1% pathogene Varianten ohne Korrelat im US

Hardisty EE, Vora NL. Current opinion in pediatrics 2014; 26:634-8.

Wapner RJ et al. NEJM 2012; 367:2175-84.

- 2019 Lancet:
  - 2 Studien zum whole exome sequencing (WES) bei fetalen Anomalien

## Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study



*Jenny Lord\*, Dominic J McMullan\*, Ruth Y Eberhardt\*, Gabriele Rinck, Susan J Hamilton, Elizabeth Quinlan-Jones, Elena Prigmore, Rebecca Keelagher, Sunayna K Best, Georgina K Carey, Rhiannon Mellis, Sarah Robart, Ian R Berry, Kate E Chandler, Deirdre Cilliers, Lara Cresswell, Sandra L Edwards, Carol Gardiner, Alex Henderson, Simon T Holden, Tessa Homfray, Tracy Lester, Rebecca A Lewis, Ruth Newbury-Ecob, Katrina Prescott, Oliver W Quarrell, Simon C Ramsden, Eileen Roberts, Dagmar Tapon, Madeleine J Tooley, Pradeep C Vasudevan, Astrid P Weber, Diana G Wellesley, Paul Westwood, Helen White, Michael Parker, Denise Williams, Lucy Jenkins, Richard H Scott, Mark D Kilby†, Lyn S Chitty†, Matthew E Hurlest, Eamonn R Mahert†, for the Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium‡*



## Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study

*Slavé Petrovski\*, Vimla Aggarwal\*, Jessica L Giordano, Melissa Stosic, Karen Wou, Louise Bier, Erica Spiegel, Kelly Brennan, Nicholas Stong, Vaidehi Jobanputra, Zhong Ren, Xiaolin Zhu, Caroline Mebane, Odelia Nahum, Quanli Wang, Sitharthan Kamalakaran, Colin Malone, Kwame Anyane-Yeboah, Russell Miller, Brynn Levy, David B Goldstein†, Ronald J Wapner†*



- Einschlusskriterien:
  - Fetale strukturelle Anomalie oder auffällige NT
  - genetische Untersuchung prä- oder z.T. postnatal
  - vorhandene Blutproben der Eltern (sog Trios: Fetus, Mutter, Vater)
- Ausschlusskriterien:
  - Pathologisches Resultat im Karyotyp oder CMA
- Nach Durchführung des technischen Teils des WES:
  - Vergleich mit bestehenden Datenbanken von Trio-Analysen
  - Multidisziplinäres Expertenkomitee zur Evaluation der Befunde
- Primäres Outcome der Studien:
  - Identifikation von pathogenen Varianten

Lord J et al. Lancet 2019; 393:747-57.

Petrovski S et al. Lancet 2019; 393:758-67.

# Ergebnisse

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Lord (PAGE Studie)	Petrovski
Zeitraum	Okt 2014 – Juni 2017	Apr 2015 – Apr 2017
Anzahl	610 Kinder, 1202 Eltern - 2x Gemini - 14x nur ein Elternteil	234 Trios
Pathogene Resultate	52 (8.5%) - 32 de novo Mutationen - 14 autosomal rezessiv - 5 autosomal dominant - 1 uniparietale Disomie	24 (10.3%) - 15 de Novo Mutationen - 6 autosomal rezessiv - 3 autosomal dominant
Potentiell pathogene Resultate	24 (3.9%)	46 (20.6%)

Lord J et al. Lancet 2019; 393:747-57.

Petrovski S et al. Lancet 2019; 393:758-67.

# Ergebnisse

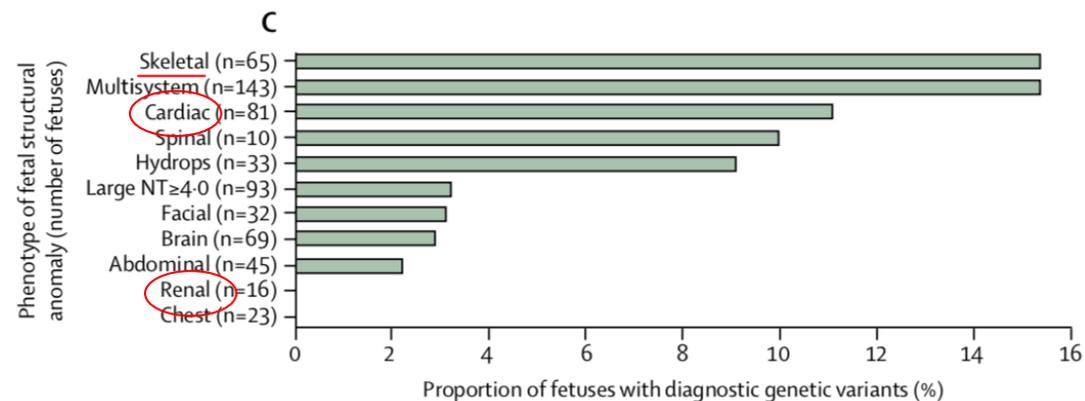
Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Number of fetuses*	Diagnostic genetic variants (% trios)	Bioinformatic signatures (% trios)	Number of bioinformatic signatures that are also a diagnostic variant†
Heart	77 (49)	4 (5%)	17 (22%)	4 (24%)
Nuchal	51 (32)	6 (12%)	10 (20%)	4 (40%)
Central nervous system	49 (29)	11 (22%)	16 (33%)	9 (56%)
Skeletal	34 (12)	8 (24%)	8 (24%)	6 (75%)
Intrauterine growth restriction	29 (5)	3 (10%)	5 (17%)	3 (60%)
Renal	25 (13)	4 (16%)	6 (24%)	1 (17%)
Lymphatic or effusion	21 (5)	5 (24%)	3 (14%)	2 (67%)
Other isolated anomalies‡	15 (15)	0	0	..

Petrovski S et al. Lancet 2019; 393:758-67.



Lord J et al. Lancet 2019; 393:747-57.



- **Whole exome sequencing (WES) ist heute bereits verfügbar, aber noch nicht Routine**
  - **≈10% mehr Diagnosen als CMA bei strukturellen Anomalien**
  - **≈10% mehr Diagnosen bei IUGR**
- **Studien zeigen auch Anwendung bei rezidivierenden Aborten**
- **Potentiell auch relevant für PID**
- **Kenntnisse zur Anwendung wachsen rasch**
  - **Diagnostik verbessert sich mit mehr beschriebenen Pathologien**
    - **VOUS (variants of unknown significance) reduzieren sich mit der Zeit**



## cfDNA in der Abklärung von Aborten



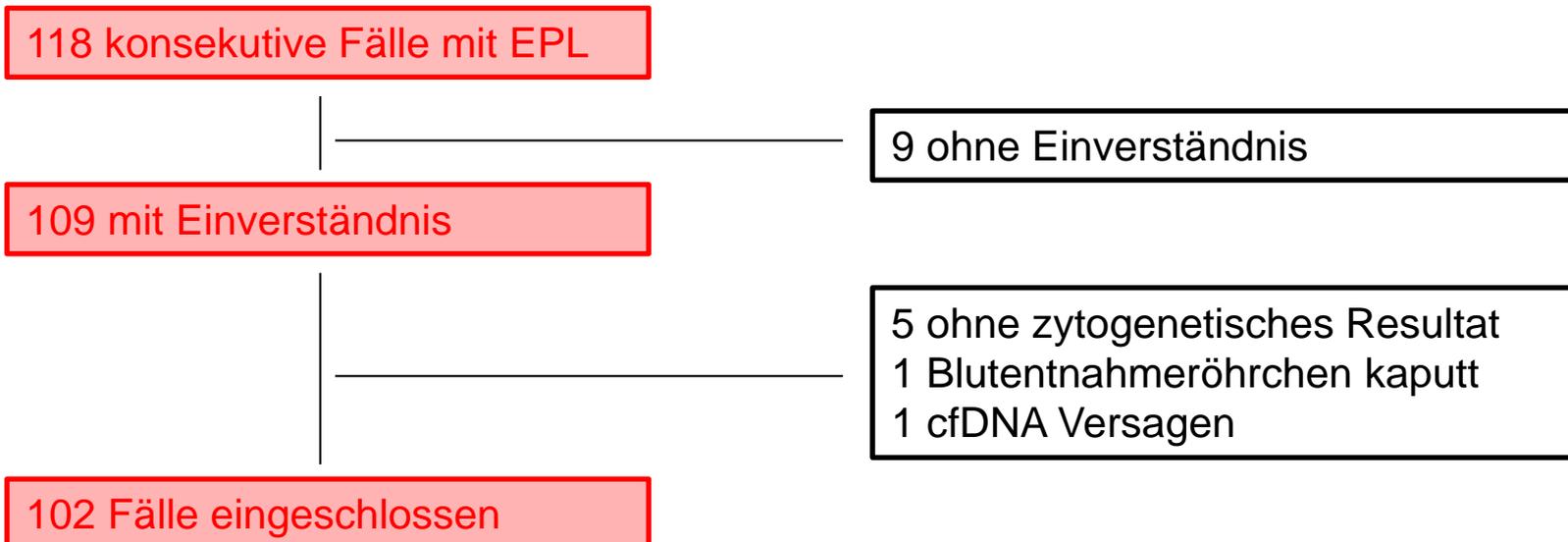
- Genetische Abklärung von Frühaborten
  - Karyotyp
  - FISH
  - Microarray
  - andere (Interphase chromosomal profiling (ICP), MLPA, QF-PCR)
- Klassischer Karyotyp:
  - Kulturversagen >20%
  - 13-20% von erfolgreichen Kulturen weisen nur maternale Zellen auf
- Array-CGH
  - 14% Testversagen
  - 23% aller 46XX Resultate erwiesen sich als maternale Kontamination

Van den Berg MMJ et al. Biochim + Biophys Acta 2012;1822:1951-9.

Lathi RB et al. Fertil Steril 2014; 101:178-82.

Mathur N et al. Fertil Steril 2014; 101:1349-52.

- Single center Studie in Barcelona
- Blutentnahme für cfDNA vor Curettage bei missed abortion
- cfDNA getestet mit Verifi®Plus (Illumina)
- Transzervikale CVS zu OP-Beginn



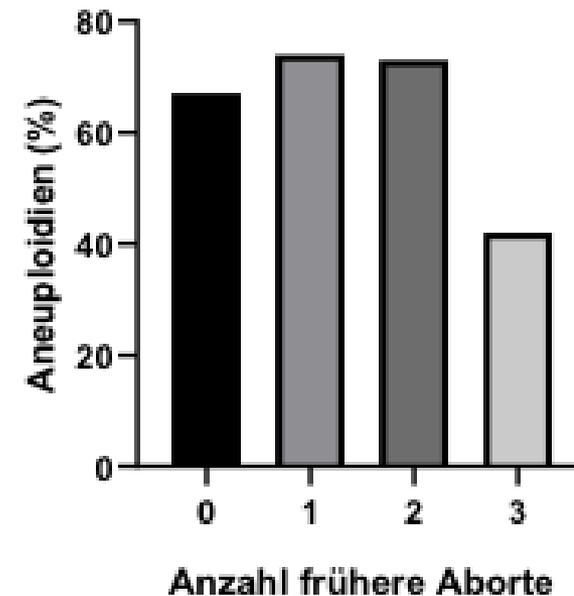
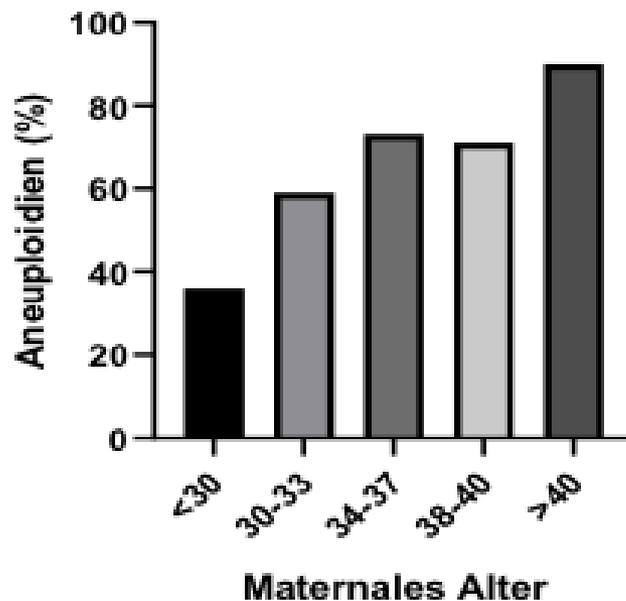
# Ergebnisse

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 102 Patientinnen eingeschlossen
  - 34 normale Karyotypen
  - 68 Aneuploidien (54 einfache Aneuploidien (ein Chromosom betroffen), 14 komplexe Anomalien)





- Detektion mittels cfDNA:
  - einfache Aneuploidien 83% (45/54)
  - komplexe Aneuploidien 14% (2/14)
- Detektionsrate bei Trisomie 16 und Turner-Syndrom tiefer
- Total:
  - Sensitivität 69% (47/68)
  - Spezifität 88% (30/34)
  - Richtiges Resultat 75% (77/102)



- **Detektionsrate der klassischen Aneuploidien relativ hoch im NIPT, zumindest bei missed abortion**
  - simple anwendbar
  - es besteht kaum ein Problem von Kulturversagen
  - Detektionsrate sicherlich abhängig vom Gestationsalter (nicht diskutiert in dieser Studie)
  - gemäss dieser Studie kosteneffektiv bei rez. Aborten
  
- **Mehr Studien nötig**
  - ev bei rezidivierenden Aborten individuell erwägenswert



## Neue Erkenntnisse zum Mikrobiom



- Human Microbiome Project (HMP): 2008-2013
  - 300 gesunde Individuen
  - Mikrobielle Besiedelung untersucht im Mund, Luftwege, Haut, Darm, Vagina
  - Typische Bakterien beschrieben, grosse Diversität auch bei Gesunden gefunden
- Seither grosses Interesse am pathogenen Aspekt des HM
  - Darmerkrankungen
  - Asthma
  - Hauterkrankungen etc
- Geburtshilfe:
  - vaginales und endometriales Mikrobiom
  - ist die Plazenta steril, ist das Amnion steril?
  - was unterscheidet eine Chorioamnionitis?
  - Einfluss des Mikrobioms auf Erfolg von IVF?

Human Microbiome Project Consortium. Nature 2012; 486:207-14

# Hintergrund

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



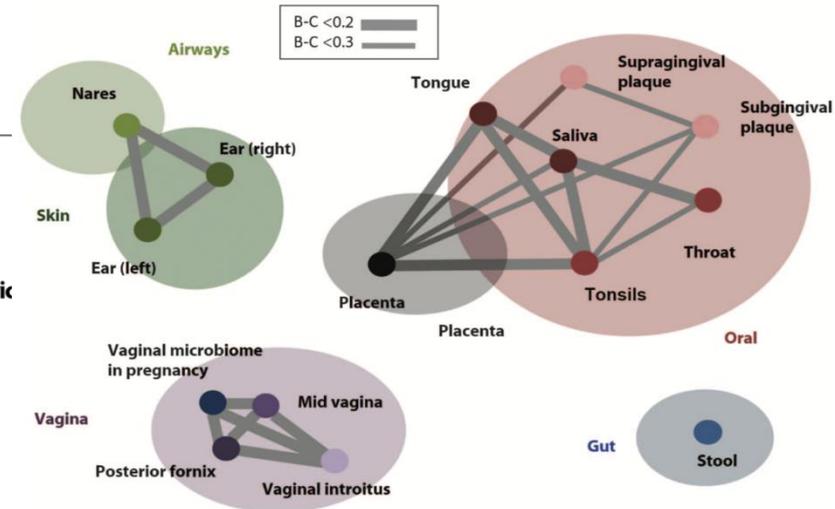
RESEARCH ARTICLE

MICROBIOME

## The Placenta Harbors a Unique Microbiome

Kjersti Aagaard,<sup>1,2,3\*</sup> Jun Ma,<sup>1,2</sup> Kathleen M. Antony,<sup>1</sup> Radhika Ganu,<sup>1</sup> Joseph Petrosino,<sup>4</sup> James Versalovic

Sci Transl Med 2014; 6:237ra65



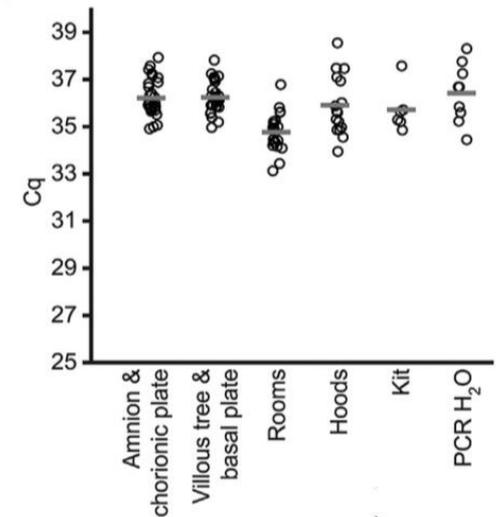
- 2014 Publikation über spezifisches plazentäres Mikrobiom
  - Nachgewiesen mittels 16S rRNA Gensequenzierung und metagenomische Sequenzierung, kein Kulturnachweis
  - Resultate bestätigt durch diverse weitere Studien, fast immer ohne Kultur
- Mittlerweile wird der Nachweis von Mikroben einzig durch Sequenzierung auch sonst in Frage gestellt
- Mikroben finden sich auch in jedem Untersuchungskit

Theis KR et al. AJOG 2019; 220:267.e1-39.



- Plazentaanalyse bei geplanter Sektios von:
  - Einlings-Schwangerschaften
  - $\geq 38$ SSW, kein Wehenbeginn
  - keine Antibiotika im letzten Monat vor der Geburt, jedoch Routine-Antibiotika zu Sektiobeginn
  - sterile Aufarbeitung
- Bakteriennachweis erfolgte durch diverse Methoden:
  - Kultur
  - 16S rRNA Gen qPCR
  - 16S rRNA Gen Sequenzierung
  - Metagenomische Sequenzierung

- 29 Patientinnen eingeschlossen:
- Bakterienkultur (aerob, anaerob und Set für genitale Mykoplasmen):
  - 28/29 (96.6%) neg
  - 1/29 (3.4%) pos, nicht bestätigt durch mittels Sequenzierung
- qPCR:
  - Menge an bakterieller 16S rRNA gleich in Plazenta und Kontrolle
- Gen-Sequenzierung:
  - keine konsistenten Unterschiede in Zusammensetzung oder Struktur der Bakterienprofile zwischen Plazenta und Kontrolle
- Metagenomische Sequenzierung
  - kein konsistenter Nachweis von Bakterien





- **Nachweis eines plazentaren Mikrobioms nicht abschließend bewiesen, Studienlage favorisiert erneut die „sterile womb hypothesis“**
- **CAVE: Vorsicht in der Interpretation von Studien, die auf einem Mikrobiom in Nischen mit niedriger mikrobieller Besiedelung basieren**
  - z.B. im Endometrium im Zusammenhang mit IVF oder Aborten
  - z.B. bei Studien betreffend Frühgeburtlichkeit



## Neues zur CMV



- CMV-Infektion in der Schwangerschaft:
  - häufigste kongenitale virale Infektion
  - häufigste nicht-genetische Ursache von neurologischen Erkrankungen beim Neugeborenen
- Keine Impfung
- Keine sichere Immunität, Re-Infektionen und Re-Aktivierung häufig
- Nutzen von Therapie bisher fraglich
  - Hyperimmunoglobulin HIG (Cytotect®)
  - IVIG
  - Valacyclovir
- Entsprechend kein Screening empfohlen, sondern Prävention durch Information aller Schwangeren



- Diverse neue Erkenntnisse:
  - zum kritischen Transmissionszeitpunkt
  - zur Therapie

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 383–389

Published online 8 February 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.19164



## Prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration

K. O. KAGAN<sup>1</sup>, M. ENDERS<sup>2</sup>, M. S. SCHAMPERA<sup>3</sup>, E. BAEUMEL<sup>3</sup>, M. HOOPMANN<sup>1</sup>, A. GEIPEL<sup>4</sup>, C. BERG<sup>5</sup>, R. GOELZ<sup>6</sup>, L. DE CATTE<sup>7</sup>, D. WALLWIENER<sup>1</sup>, S. BRUCKER<sup>1</sup>, S. P. ADLER<sup>8</sup>, G. JAHN<sup>3</sup> and K. HAMPRECHT<sup>3</sup>

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



OXFORD

## Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy

Valentine Faure-Bardon,<sup>1,2</sup> Jean-François Magny,<sup>1,3</sup> Marine Parodi,<sup>4</sup> Sophie Couderc,<sup>5</sup> Patricia Garcia,<sup>6</sup> Anne-Marie Maillotte,<sup>7</sup> Melinda Benard,<sup>8</sup> Didier Pinquier,<sup>9</sup> Dominique Astruc,<sup>10</sup> Hugues Patural,<sup>11</sup> Patrick Pladys,<sup>12</sup> Sophie Parat,<sup>13</sup> Bernard Guillois,<sup>14,15</sup> Armelle Garenne,<sup>16</sup> Laurence Bussi eres,<sup>1,17</sup> Tiffany Guillemot,<sup>1,18</sup> Julien Stirnemann,<sup>1,2</sup> Idir Ghout,<sup>19,20</sup> Yves Ville,<sup>1,2</sup> and Marianne Leruez-Ville<sup>1,18</sup>



- Patientinnen aus 3 Kohorten eingeschlossen in die Studie:
  - Cymeval II (2011-2012)
  - Cymepedia (2013-2017)
  - BiocCMV (2015-2017)
- Bei allen wurden CMV-IgG und –IgM im selben Labor bestimmt
  - alle mit Serokonversion oder niedriger CMV-IgG-Avidität im 1. Trimenon wurden als Primoinfektion im 1. Trimenon klassifiziert
- Kinder alle standardisiert nachuntersucht
  - nur eingeschlossen falls Kind mindestens 1 Jahr alt
  - Otits media standardisiert ausgeschlossen vor Diagnose SNHL

# Ergebnisse

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 255 Schwangere mit 260 Feten (5xGemini) eingeschlossen
  - 224/260 mit bekannter maternaler Primo-Infektion während der SS, bei 146 davon fetale Infektion mittels Amniozentese diagnostiziert
  - 36/260 erst postnatal diagnostiziert und Primo-Infektion aus Serologien nachbestimmt

Primoinfektion	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Total	152	72	36
- TOP	- 26 (alle schwer)	- 0	- 0
- LTFU	- 7	- 8	- 8
- analysiert	- 119	- 64	- 32
SGA <10%ile	18/126 ( <b>14.3%</b> )	14/72 ( <b>19.4%</b> )	13/36 ( <b>36.1%</b> )
Neurologische Erkrankung	15/119 (12.6%)	0	0
SNHL	30/108 (27.7%)	0	0
Gesamt-Komplikationen	35/108 ( <b>32.4%</b> )	0	0



- Folgen der CMV im ersten Trimenon (z.T. mehrerer):
  - 11 Kinder mit Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen
  - 1 Kind mit schwerer Retardation
  - 1 Kind mit Arm-Monoplegie
  - 1 Kind mit schwerem Autismus
  - 1 Kind mit spastischer Diplegie
  - 30 Kind mit sensoneurologischem Hörausfall

# HYPERIMMUNOGLOBULIN HIG (Cytotect®)

- Verschiedene Studien haben Hyperimmunoglobulin (HIG) monatlich verabreicht:
  - Halbwertszeit normalerweise 22.4 Tage
  - CAVE: in Schwangerschaft nur 11 Tage!
  - ➔ Verabreichung sollte alle 14 Tage erfolgen in der Schwangerschaft





- Einschluss von Schwangeren mit nachgewiesener Primoinfektion im ersten Trimenon
  - $\leq 14$  Wochen schwanger
- 200 IU HIG alle 14 Tage verabreicht bis
  - 20. SSW oder
  - CMV-IgG-Level  $>100$  IU/l 7 Tage nach letzter Verabreichung
- Amniocentese bei allen mindestens 6 Wochen nach Diagnose
  - PCR, Kurzzeit- und Langzeitkultur
- Population verglichen mit historischem Kollektiv ohne Therapie



- 40 Schwangere eingeschlossen mit Primoinfektion
  - 9.6 SSW (Range 5.1-14.3 SSW)
  - HIG im Schnitt mit 11.1 (IQR 8.5-12.4) SSW gestartet bis 16.6
  - 2-6x pro Patientin verabreicht
- Amniocentese mit 20.3 SSW durchgeführt (19.4-20.7SSW)  
Durchschnittlich 10.4 Wochen nach initialer Präsentation (9.0-11.8)
- 1/40 (2.5%) Amniocentesen positiv
- Historisches Kollektiv:
  - Deutsche Gruppe: 24/70 (34.3%) Amniocentesen positiv
  - Belgische Gruppe: 14/38 (36.8%) Amniocentesen positive
- 2.5% versus 35.2% :  $p < 0.0001$



- **CMV ist vor allem problematisch bei Infektion im ersten Trimenon**
  - oft bereits zu spät bei erster SS-Kontrolle
- **Information betreffend präventiven Massnahmen sollten erfolgen nach der Geburt des ersten Kindes oder vor IVF eines 2. Kindes**
- **Präventive Massnahmen:**
  - Hände waschen nach Kontakt mit Windeln und Nasen- oder anderem Sekret von Kleinkind
  - Kleinkind nicht auf den Mund küssen
  - Besteck, Zahnbürste, Schnuller von Kleinkind nicht in den Mund nehmen
  - Reinigung von Spielzeug, das in Kontakt war mit Speichel oder Urin