Neues und praktisch Relevantes aus der Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Weltkongresse 2020
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

- Schwangerschaftscholestase
  - Metaanalyse zu Gallensäuren und IUFT
  - PITCHES trial – Nutzen von UDCA
- Aspirin für alle gegen Frühgeburtlichkeit
- Entbindung oder Abwarten bei später Präeklampsie? – PHOENIX trial
- SMFM Las Vegas 2020:
  Werden adipöse Schwangere unterversorgt?
  - Magnesiumsulfat bei PE
  - Antibiotika bei GBS
- Fetale Stammzelltherapie

Schwangerschaftscholestase (ICP)

- 2 Studien in Lancet 2019
  - Meta-Analyse
  - PITCHES-Trial: UDCA versus placebo

Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses

Caroline Ovadia, Paul T Seed, Alexandros Sklavounos, Victoria Geenes, Chiara Di Ilio, Jenny Chambers, Katherine Kohari, Yannick Bacq, Nuray Bozkurt, Romana Brun-Furrer, Laura Bull, Maria C Estiú, Monika Grymowicz, Berrin Gunaydin, William M Hague, Christian Haslinger, Yayi Hu, Tetsuya Kawakita, Ayse G Kebapcilar, Levent Kebapcilar, Jūratė Kondrackienė, Maria P H Koster, Aneta Kowalska-Kańka, Limas Kupčinskas, Richard H Lee, Anna Locatelli, Rocio I R Macias, Hanns-Ulrich Marschall, Martijn A Oudijk, Yael Raz, Eli Rimon, Dan Shan, Yong Shao, Rachel Tribe, Valeria Tripodi, Cigdem Yayla Abide, Ilter Yenidede, Jim G Thornton, Lucy C Chappell, Catherine Williamson**

Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial

Lucy C Chappell, Jennifer L Bell, Anne Smith, Louise Linsell, Edmund Juszczak, Peter H Dixon, Jenny Chambers, Rachael Hunter, Jon Dorling, Catherine Williamson, Jim G Thornton*, for the PITCHES study group†*

Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.
Chappell LC et a.- Lancet 2019; 394:849-60.

Hintergrund

- **Inzidenz** 0.5-1% bei uns
- **Diagnose**: Pruritus, Leberwerte, Ausschluss anderer Ursachen
- **Risiken**: Frühgeburtlichkeit, Asphyxie, Mekoniumhaltiges FW, IUFT, Blutung
- **Pathogenese**:
  - GS (v.a. Cholinsäure) – Vasokonstriktion auf Chorionplatte
  - GS sind toxisch für Kardiomyozyten – Arrythmie und IUFT
- **Therapie**:
  - UDCA – erhöhen die hydrophilen GS im Vergleich zu den hepatotoxischen hydrophoben GS
  - Rifampicin – verstärkt die GS-Detoxifikation
  - Cholestyramin – GS-Chelatbildner
- **Entbindung**: 37-38 SSW

Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.
Glantz A et al. Hepatology 2004; 40:467-74.
Geenes V et al. Hepatology 2014; 59:1482-91.

Methodik Meta-Analyse

Fragestellung: Findet sich eine Assoziation zwischen der Höhe der Gallensäuren und dem Risiko von IUFT (und Frühgeburtlichkeit)

- Ziele:
  1. Quantifizierung der ICP-Komplikationen
     Metaanalyse von Studien mit Schwangeren mit ICP vs Kontrollen
  2. Assoziation mit IUFT
     Individual patient data Analyse

- Einschlusskriterien: GS mussten gemessen sein und Outcome angegeben
  Ausschlusskritieren: Risiko erhöht für Bias (Studien mit <30 Patientinnen)

- U.a. logistische Regression für GS-Werte >20, >40, >60, >80, >100umol/l zur Analyse des IUFT-Risikos

Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.

Ergebnisse

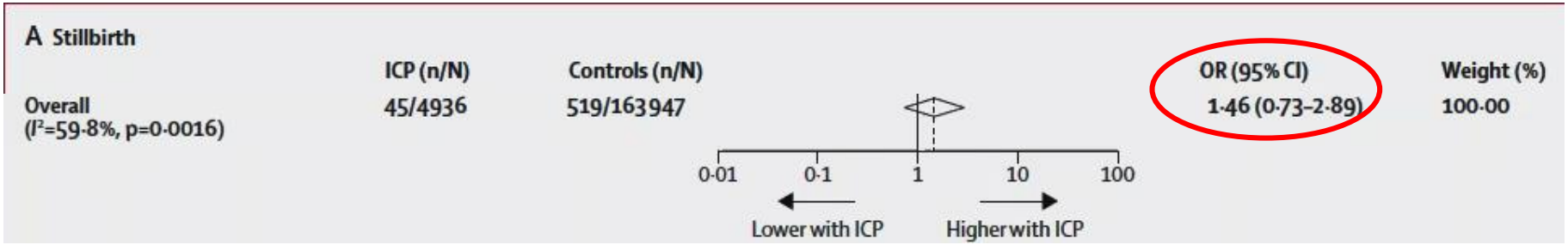
Resultate der Metaanalyse

•23 Studien mit 5’557 ICP vs 165’123 Kontrollpatientinnen

•Frauen mit ICP: BMI ↑, Asiatinnen ↑, GDM und PE ↑

•Risiken assoziiert mit ICP:

- Frühgeburtlichkeit: OR 3.47 (95%CI = 3.06-3.95)
- Mekonium-haltiges FW: OR 2.6 (95%CI = 1.62-4.16)
- Aufnahme auf Neonatologie: OR 2.12 (95%CI = 1.48-3.03)
- Geburtsgewicht: OR 0.6 (95%CI = -6.21-7.41)
- Intrauteriner Fruchttod:



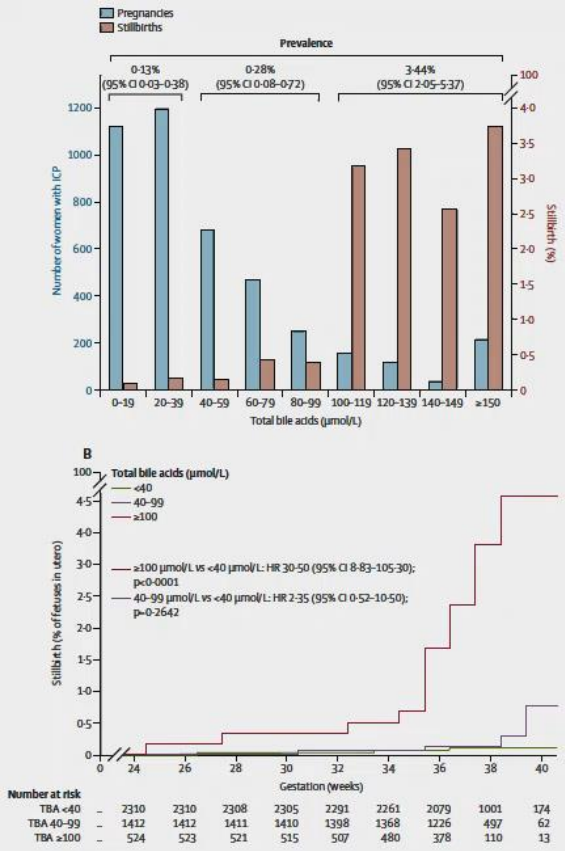
Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.

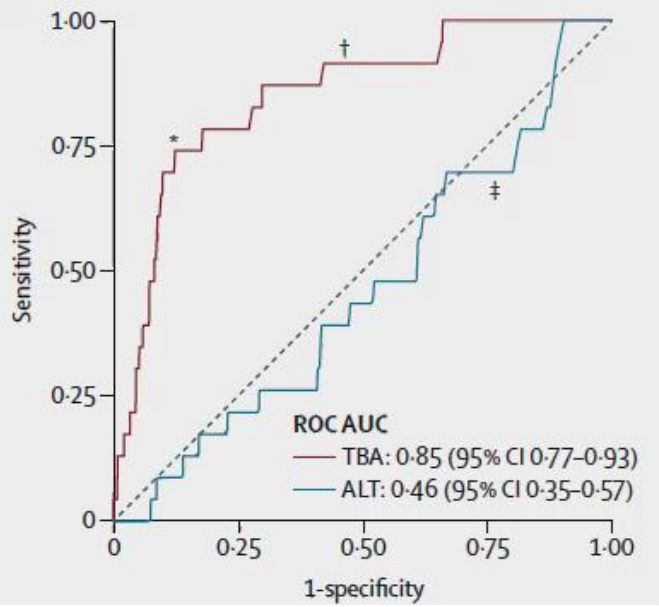
Laborwerte und IUFT

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Resultate der Individual patient data Analyse

- Gallensäuren korrelieren am besten mit IUFT
- Bei Mehrlingen keine Korrelation





- Im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung:
  - IUFT-Risiko nur erhöht bei GS>100umol/l
- Risiko steigt mit zunehmendem Gestationsalter
  → das gilt auch für FG (dort alle ICPs)

Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.

RCT UDCA vs Placebo

- Doppel-blinde, randomisiert, Placebo-kontrolliert Multizenterstudie in 33 Spitälern in UK und Wales
- Einschluss:
  - Pruritus und erhöhte Gallensäuren
  - GA: 20+0 bis 40+6 SSW
  - Einlings-SS oder Zwillinge
- Erhöhte Gallensäuren:
  - 17/33 Spitäler – 14umol/l
  - 16/33 Spitäler – 10-13umol/l
- Randomisierung:
  - nach GA (<34SSW, 34-37SSW und >37SSW)
  - Einlinge/Zwillinge
  - Höhe GS (<40umol/l oder >40umol/l)
- UDCA: 500mg Tbl oder Placebo
  - Start mit 2Tbl/d, erhöht alle 3-14 Tage bis maximal 2000mg/d nach Ermessen des Arztes
  - Therapie bis zur Entbindung

Chappell LC et a.- Lancet 2019; 394:849-60.

Ergebnisse

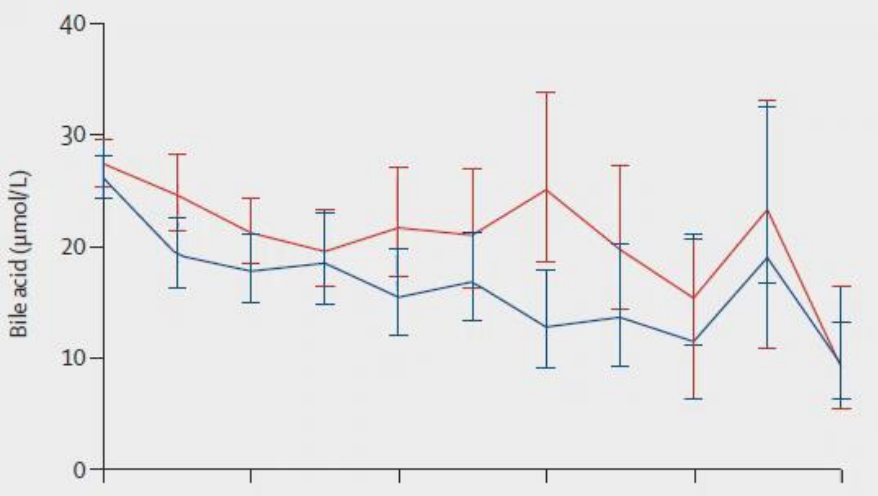
- Power Analyse: 550 Frauen werden randomisiert
- 2737 gescreent, 1418 erfüllten Kriterien, 605 (43%) eingeschlossen, davon 37 Gemini-SS

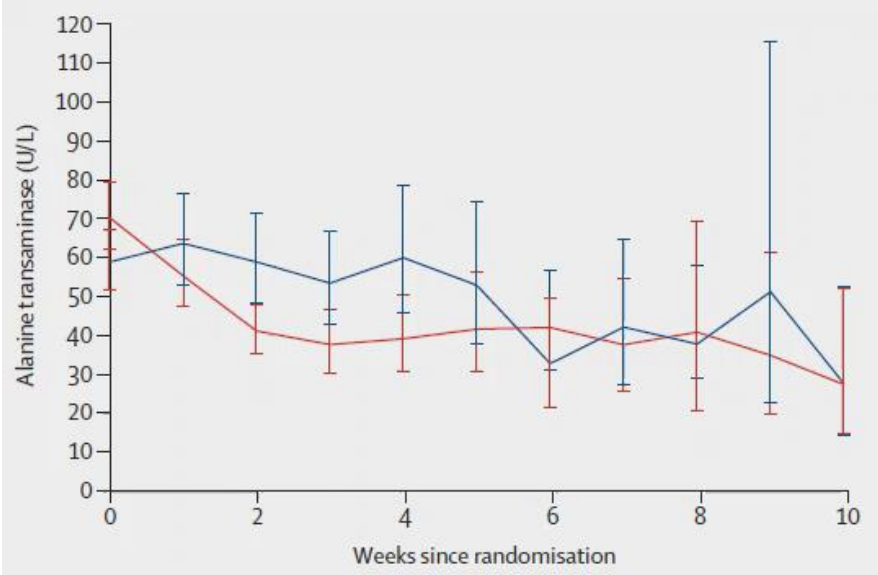
	Ursodeoxycholic acid (n=322)	Placebo (n=318)	Adjusted effect estimate (95% CI)	p value
Perinatal death, preterm delivery,* or neonatal unit admission	74 (23%)	85 (27%)	RR 0·85 (0·62 to 1·15)	0·28
In-utero fetal death	1 (<1%)	2 (1%)	RR 0·51 (0·04 to 6·25)	0·60
Preterm delivery*	54 (17%)	65 (20%)	RR 0·79 (0·57 to 1·10)	0·17

	Ursodeoxycholic acid (n=304)	Placebo (n=300)	Adjusted effect estimate (95% CI)	p value
Itch score*, N	241	227	--	--
Itch score†, mm	49·5 (12·9)	56·9 (13·3)	Mean difference −5·7 (−9·7 to −1·7)	0·0054
Maternal serum bile acid concentration*, N	256	247	--	--
Maternal serum bile acid concentration† (μmol/L), geometric mean (95% CI)	22·4 (21·4 to 23·5)	18·5 (17·7 to 19·4)	Geometric mean ratio 1·18 (1·02 to 1·36)	0·030
Maternal serum alanine transaminase*, N	242	240	--	--
Maternal serum alanine transaminase† (U/L), geometric mean (95% CI)	49·5 (43·8 to 55·8)	58·0 (51·0 to 65·9)	Geometric mean ratio 0·74 (0·66 to 0·83)	<0·0001

Chappell LC et a.- Lancet 2019; 394:849-60.

Laborwerte





UDCA Placebo

- Leberwerte ↓ mit der Zeit:
  - GS: Placebo>UDCA
  - ALAT: UDCA>Placebo

Chappell LC et a.- Lancet 2019; 394:849-60.

Fazit für die Praxis

- **Höhe der Gallensäuren korreliert mit IUFT-Risiko:**
  - >100umol/l: Entbindung mit 35-36 SSW
  - <40umol/l: Keine Einleitung notwendig vor 40 SSW

- **Ursodexocholsäure (DeUrsil®)**
  - verbessert den Juckreiz
  - wenig Einfluss auf die Leberwerte (↓ auch unter Placebo)
  - Keinen Einfluss auf das Outcome der Schwangerschaft
  - Keinen Einfluss auf das fetale Outcome bei GS>100umol/l

Ovadia C et al. Lancet 2019; 393:899-909.
Chappell LC et a.- Lancet 2019; 394:849-60.

Und mal wieder Aspirin..

Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Matthew K Hoffman, Shivaprasad S Goudar, Bhalachandra S Kodkany, Mrityunjay Metgud, Manjunath Somannavar, Jean Okitawutshu, Adrien Lokangaka, Antoinette Tshefu, Carl L Bose, Abigail Mwapule, Musaku Mwenechanya, Elwyn Chomba, Waldemar A Carlo, Javier Chicuy, Lester Figueroa, Ana Garces, Nancy F Krebs, Saleem Jessani, Farnaz Zehra, Sarah Saleem, Robert L Goldenberg, Kunal Kurhe, Prabir Das, Archana Patel, Patricia L Hibberd, Emmah Achieng, Paul Nyongesa, Fabian Esamai, Edward A Liechty, Norman Goco, Jennifer Hemingway-Foday, Janet Moore, Tracy L Nolen, Elizabeth M McClure, Marion Koso-Thomas, Menachem Miodovnik, R Silver, Richard J Derman, and the ASPIRIN Study Group*

Hoffman M et al. Lancet 2020; 395:285-93.

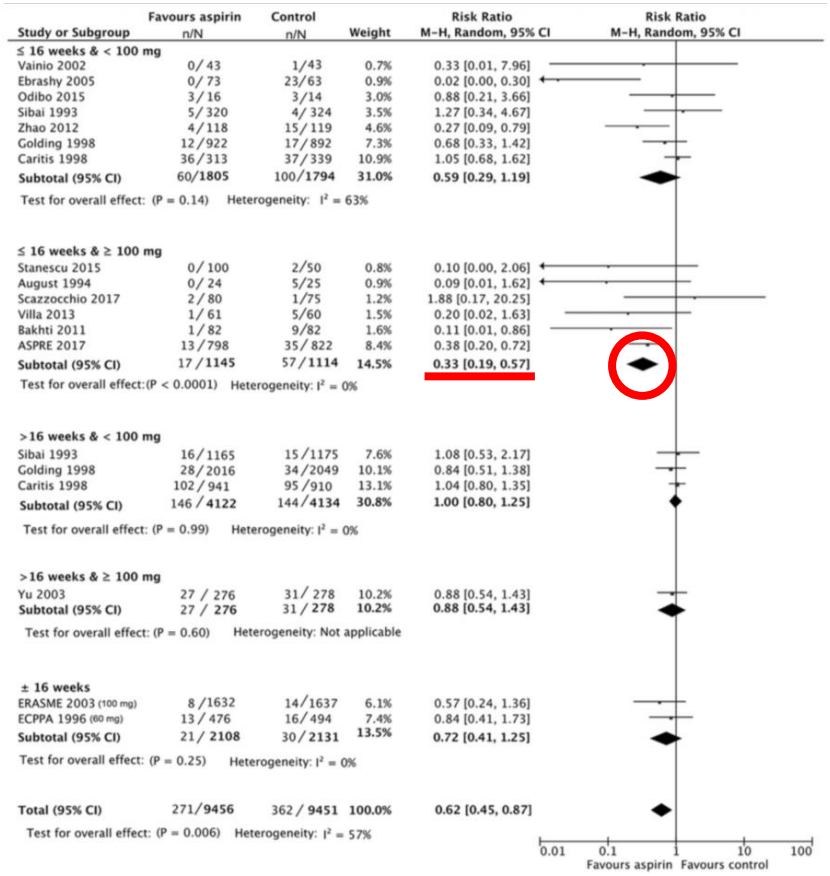
Hintergrund

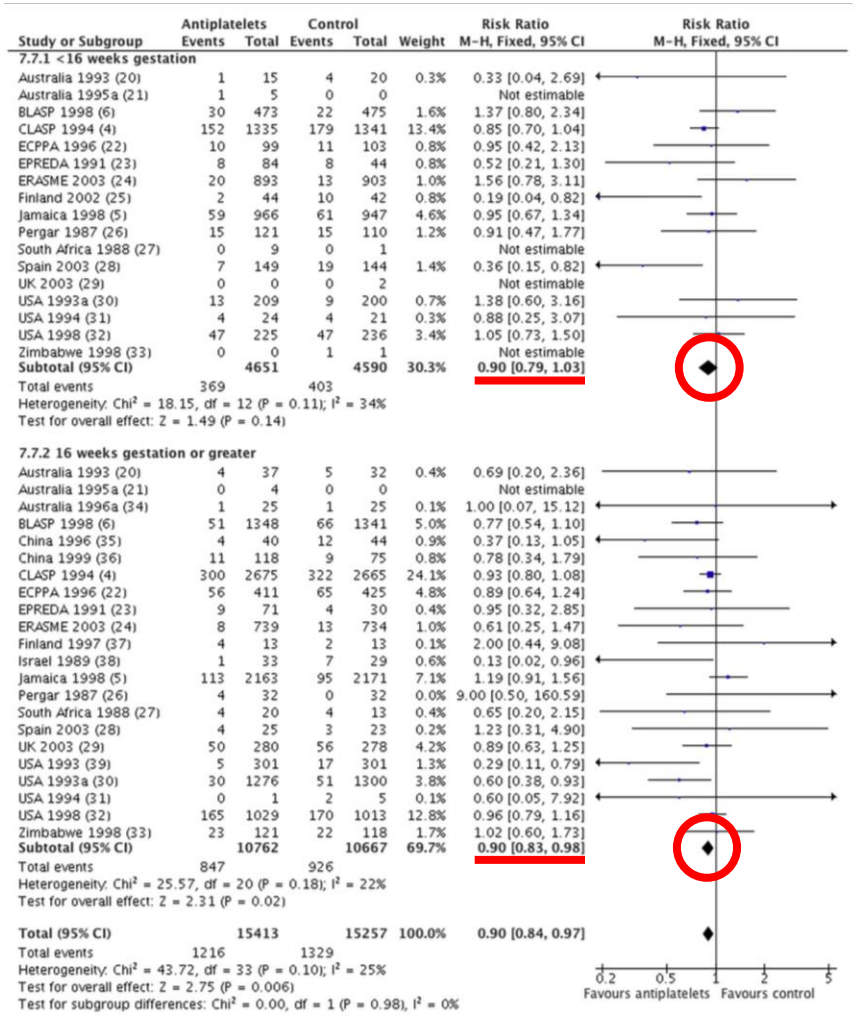
Schwangerschaftskomplikation	RR (95%CI)	Reduktion
Präeklampsie*	0.47 (0.34-0.65	53%
Schwer verlaufende Präeklampsie*	0.09 (0.02-0.37	91%
Schwangerschaftshypertonie*	0.62 (0.45-0.84)	38%
Frühgeburtlichkeit*	0.22 (0.10-0.49)	78%
IUWR*	0.44 (0.30-0.65)	56%

- Niedrig dosiertes Aspirin (LDA) reduziert das Risiko der meisten Schwangerschaftskomplikationen wenn es **VOR** 16 SSW gestartet wird
- Effekt von Aspirin-Resistenz wird umgangen mit einer Dosierung von 150mg
- Es folgten diverse Metaanalysen:
  - untersucht wurde vor allem der Effekt von LDA auf Präeklmapsie
- 2017: ASPRE-Trial bewies, dass 150mg LDA das Risiko einer frühen PE um 62% senkt bei Screen-positiven Frauen

Bujold E et al. Obstet + Gynecol 2010; 116:402-14.
Rolnik L. et al. NEJM 2017; 377:613-22.

Neuere Metaanalysen zu Aspirin





- **LDA ≥100mg vor 16 SSW reduziert PE-Risiko um 67%**
- **LDA unabhängig von Dosierung vor und nach 16 SSW reduziert PE-Risiko um 10%**

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

Methodik

- Ziel: Reduktion von Frühgeburtlichkeit durch LDA
- Multizenter-Studie in LMIC (low and middle income countries): Indien, Pakistan, Zambia, DR Kongo, Guatemala, Kenya
- März 2016- April 2019
- Einschlusskriterien:
  - Nullipara zw 18-40 Jahren, 6+0 bis 13+6SSW, Einlingsschwangerschaften
- Ausschluss: Aspirin-Unverträglichkeit, Mehrlinge, BD>140/90, Hb<70g/l
- Gestationsalter mittel US bestätigt, keine fetalen Fehlbildungen bei Einschluss
- Ransomisiert zu
  - 81mg Aspirin oder Placebo bis 36+7 oder Geburt (was immer zuerst)
- Primäres Outcome: Frühgeburt vor 37+0 SSW
- Sekundäre Outcomes: hypertensive SS-Erkrankungen, Blutungen, maternale Mortalität, perinatale Mortalität, IUGR, IUFT, Spätabort
- Compliance regelmässig gecheckt, erfüllt bei Einnahme von ≥90% der Medikation

Hoffman M et al. Lancet 2020; 395:285-93.

Ergebnisse

	Aspirin (n=5787)	Placebo (n=5771)
Maternal age, years	..	..
<20	2233 (38·6%)	2273 (39·4%)
Maternal height, cm	153·1 (6·9)	153·1 (7·0)
Maternal weight, kg	49·3 (8·9)	49·2 (8·7)
Maternal body-mass index, kg/m²	21·0 (3·8)	21·0 (3·6)

- 11’976 Frauen eingeschlossen
  - 5’990 Frauen mit LDA, 5’109 mit guter Compliance
  - 5’986 Frauen mit Placebo, 5’052 mit guter Compliance

- Hypertensive Erkrankungen generell nicht reduziert, <34 SSW reduziert
- Nicht vermehrte Komplikationen in der LDA-Gruppe
  - nicht mehr Blutungen
  - nicht mehr fetale Anomalien

	Aspirin	Placebo	RR (95% CI)	p value
Primary outcome				
Preterm delivery*	668/5780 (11·6%)	754/5764 (13·1%)	0·89 (0·81–0·98)	0·012
Secondary maternal outcomes				
Early preterm delivery (<34 weeks) and hypertensive disorders*	8/5780 (0·1%)	21/5764 (0·4%)	0·38 (0·17–0·85)	0·015
Secondary fetal outcomes				
Small for gestational age*	1506/5492 (27·4%)	1564/5467 (28·6%)	0·95 (0·90–1·01)	0·171
Perinatal mortality* (rate per 1000 births)	264/5779 (45·7)	309/5763 (53·6)	0·86 (0·73–1·00)	0·048
Early preterm delivery (<34 weeks)*	189/5780 (3·3%)	230/5764 (4·0%)	0·75 (0·61–0·93)	0·039

Hoffman M et al. Lancet 2020; 395:285-93.

Fazit für die Praxis

- **LDA reduziert das Risiko von Frühgeburtlichkeit bei Primiparas mit Einlingsschwangerschaften (unabhängig der Ursache)**

- **Zu bedenken:**
  - Dosierung von LDA: Metaanalysen zeigen Effekt von LDA zur Reduktion von PE in Dosierung ≥100mg → gleicher Effekt zu erwarten bei Frühgeburtlichkeit
  - Studienkollektiv: jung und leicht (durchschnittlich <50kg) → Resultate nicht direkt übertragbar auf unsere Patientinnen
  - sehr grosses Kollektiv ohne vermehrte Komplikationen

- **Besserer Ansatz als LDA für alle:**
  - Algorithmus zur individuellen Risikoanalyse
  - LDA für Patientinnen mit erhöhtem Risiko
  - Studie mit LDA ≥100mg

Präeklampsie – optimaler Entbindungszeitpunkt

Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial

*Lucy C Chappell, Peter Brocklehurst, Marcus E Green, Rachael Hunter, Pollyanna Hardy, Edmund Juszczak, Louise Linsell, Virginia Chiocchia, Melanie Greenland, Anna Placzek, John Townend, Neil Marlow, Jane Sandall, Andrew Shennan, on behalf of the PHOENIX Study Group**

- Bei Präeklampsie am Termin ist das Management der Wahl die Entbindung
- Bei Präeklampsie zwischen 34+0 und 37+0 weniger klar
  - maternale Risiken versus fetaler Benefit
  - von den meisten Gesellschaften wird das exspektative Vorgehen empfohlen

Chappell LC et al. Lancet 2019; 394:1181-90.

Hintergrund

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

23. Women with pre-eclampsia should be delivered if they have reached 37 weeks' (and zero days) gestation or if they develop any of the following:
   a. repeated episodes of severe hypertension despite maintenance treatment with three classes of antihypertensive agents;
   b. progressive thrombocytopenia;
   c. progressively abnormal renal or liver enzyme tests;
   d. pulmonary oedema;
   e. abnormal neurological features such as severe intractable headache, repeated visual scotomata, or convulsions;
   f. Non-reassuring fetal status.

ACOG
The American College of Obstetricians and Gynecologists

- Candidate for expectant management
  - Gestational hypertension or preeclampsia *without* severe features <37w0d

From 34 to 36 +6 weeks	Continue surveillance unless there are indications (see recommendation 1.5.7) for planned early birth. When considering the option of planned early birth, take into account the woman's and baby's condition, risk factors (such as maternal comorbidities, multi-fetal pregnancy) and availability of neonatal unit beds. Consider a course of antenatal corticosteroids in line with the NICE guideline on preterm labour and birth.

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Brown M et al. Hypertension 2018; 72:24-43.
ACOG Preeclampsia Guidelines: Antenatal Management and Timing of Delivery
https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-pre-eclampsia

Methodik

- Nationale Multizenterstudie in England und Wales
  - 46 Kliniken
- Einschlusskriterien:
  - Präeklampsie zwischen 34+0 und 36+6 SSW
  - Einlingsschwangerschaft oder Zwillinge
  - keine Kriterien einer schwer verlaufenden PE erfüllt
- Randomisiert 1:1 mit Algorithmus, der erlaubt die Schwere der Hypertonie, das Gestationsalter, Parität, Einlinge / Zwillinge, St. n. Sektio einzubeziehen
  - Beginn Einleitung innerhalb 48h nach Randomisierung
  - Exspektatives Management bis 37+0 SSW / schwer verlaufende PE / fetale Beeinträchtigung
- Entscheid zur LRI wurde den behandelnden Zentren überlassen
- Outcome:
  - maternal: schwere Hypertonie, Organbeteiligung, Plazentalösung, Tod
  - neonatal: perinataler Tod, NICU, neurologisches Outcome im Alter von 2 Jahren

Chappell LC et al. Lancet 2019; 394:1181-90.

Ergebnisse

- Einschluss von 901 Frauen
  - 448 Frauen / 471 Kindern geplante Entbindung, 73% innert 48h eingeleitet
  - 451 Frauen / 475 Kindern exspektatives Vorgehen, 54% vorzeitig entbunden (nur 2 ohne medizinische Indikation)

	Planned delivery	Expectant management	Effect measure	Adjusted effect measure*
Maternal co-primary outcome				
Intention-to-treat analysis	289/448 (65%)	338/451 (75%)	RR 0·86 (0·79–0·94); p=0·0006	RR 0·86 (0·79–0·94); p=0·0005
Perinatal co-primary outcome				
Intention-to-treat analysis	196/471 (42%)	159/475 (34%)	RR 1·25 (1·05–1·48); p=0·0107	RR 1·26 (1·08–1·47); p=0·0034

- Geplante Entbindung: Ø 5 Tage frühere Geburt, mehr vaginale Entbindung
  - Kinder: mehr Aufnahme Neonatologie (Hauptgrund Frühgeburtlichkeit)
  - Mütter: mehr schwere Verläufe bei exspektativem Vorgehen

Chappell LC et al. Lancet 2019; 394:1181-90.

	Planned delivery (n=448)	Expectant management (n=451)	Adjusted relative risk* (95% CI)
Maternal morbidity composite outcome	68 (15%)	90 (20%)	0·76 (0·59–0·98)
Systolic blood pressure ≥160 mm Hg	267 (60%)	313 (69%)	0·85 (0·77–0·94)
Progression to severe pre-eclampsia	287 (64%)	334 (74%)	0·86 (0·79–0·94)
Placental abruption	4 (1%)	4 (1%)	1·00 (0·37–2·67)
Antihypertensive medication before delivery	381 (85%)	405 (90%)	0·95 (0·91–0·99)

	Planned delivery (n=471)	Expectant management (n=475)	Adjusted effect measure* (95% CI)
Mode of delivery			
Spontaneous vaginal	169 (36%)	139 (29%)	1·21 (1·04 to 1·41)
Assisted vaginal	40 (9%)	47 (10%)	0·87 (0·61 to 1·26)
Caesarean section	260 (55%)	289 (61%)	0·92 (0·84 to 1·01)
Infants admitted to neonatal unit	196 (42%)	159 (34%)	1·26 (1·08 to 1·47)

- Unverändert:
  - maternal: postpartale Komplikationen (Sepsis oder Thromboembolien)
  - fetal: Geburtsgewichtperzentile, SGA, IUGR, APGAR, pH, Atemunterstützung und Sauerstoffbedarf

Chappell LC et al. Lancet 2019; 394:1181-90.

Fazit für die Praxis

- **Exspektatives Management der Präeklampsie zwischen 34+0 und 37+0 SSW**
  ↑ schwereren maternalen Verläufen
  ↓ Hospitalisationen der Kinder auf der Neonatologie
  - verlängert die Schwangerschaften um durchschnittlich 5 Tage

→ beide Vorgehen sind vertretbar
→ ev mehr Langzeitkomplikationen maternal nach schwer verlaufender Präeklampsie?

→ grosszügige Entbindung bei Verschlechterung

SMFM 2020 - Adipositas

- Adipöse Frauen haben ein grösseres Verteilungsvolumen
- In der Schwangerschaft werden die meisten Medikamente unabhängig vom BMI dosiert
  → therapeutische Level werden später/nie erreicht

19 **A randomized trial of an alternate dosing protocol of magnesium sulfate in obese preeclamptic women**

Kathleen Brookfield[1], Mónica Rincón[1], Kierstyn Tuel[1], Abbie Vinson[1], Aaron B. Caughey[2], Brendan Carvalho[3]
[1]Oregon Health & Science University, Portland, OR, [2]Departmen
Obstetrics & Gynecology, Oregon Health & Science University, Po
[3]Stanford University, Stanford, CA

43 **Effect of obesity on maternal and neonatal penicillin levels in women with Group B Streptococcus**

Jennifer McCoy[1], Michal A. Elovitz[1], Hope Pappas[2], Nathanael C. Koepler[3], Mary D. Sammel[1], Lisa D. Levine[1]
[1]Maternal and Child Health Research Center, Department of Obstetrics & Gynecology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, [2]Maternal Child Health Research Center, Philadelphia, PA, [3]Maternal and Child Health Research Center, Department of Obstetrics & Gynecology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA

Brookfield K et al. AJOG 2020; 222; S19.
McCoy J et al. AJOG 2020; 222: S36-37.

MgSO4: Methodik/Resultate

- Poweranalyse berechnete 18 Frauen / Arm um mit 80% Power einen sign Unterschied zu demonstrieren
- 2016-2019: 37 ♀ mit BMI >35kg/m^2:
  - 18 ♀: 4g Bolus, gefolgt von 1g/hr
  - 19 ♀: 6g Bolus, gefolgt von 2g/h
- Magnesiumspiegel gemessen nach 1h, 4h, und bei Geburt
- Resultate:

	4g -> 1g/hr (N = 18)	6g -> 2g/hr (N = 19)	p-value
Mean serum level 4 hrs (mg/dL)	3.53	4.41	<0.001
Mean serum level delivery (mg/dL)	3.73	5.44	<0.001
Therapeutic at 4 hrs (%)	0	37	0.011
Therapeutic at delivery (%)	8	73	0.003

Therapeutic = serum magnesium level of 4.8-8.4 mg/dL.

Brookfield K et al. AJOG 2020; 222; S19.

Adipositas und neonatale Sepsis

- Retrospektive Registerstudie aus Schweden von 1997-2016:
  - ≈2 Mio Geburten, 2'913 Fälle von early-onset sepsis (EOS)

Maternal Body Mass Index,[a] kg/m^2	No. of Infants[b]	Early-onset Neonatal Sepsis		Unadjusted HR (95% CI)[c]	Adjusted HR (95% CI)[d]
		No.	Risk/1000 Live Births		
<18.5	44 505	58	1.30	1.08 (.83–1.40)	1.07 (.83–1.40)
18.5–24.9	1 095 338	1327	1.21	1.00	1.00
25.0–29.9	445 478	636	1.43	1.18 (1.07–1.30)	1.19 (1.08–1.32)
30.0–34.9	148 002	305	2.06	1.70 (1.50–1.93)	1.70 (1.49–1.94)
35.0–39.9	45 151	110	2.44	2.01 (1.65–2.45)	2.11 (1.73–2.58)
≥40.0	15 806	45	2.85	2.35 (1.75–3.17)	2.50 (1.86–3.38)
Missing	177 066	432	2.44		
P, trend[e]				<.0001	<.0001
Per 1 kg/m^2				1.05 (1.04–1.05)	1.05 (1.04–1.06)
Per 10 kg/m^2[f]				1.54 (1.43–1.65)	1.56 (1.45–1.69)

- Risiko erhöht bei abnormalem BMI, grundsätzlich je höher der BMI umso grösser das Risiko einer EOS
- Knapp die Hälfte erklärbar durch mehr geplante und Notfall-Sektios, Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit
- Rolle der Dosierung von Antibiotika?

Villamor E et al. Clin Infect Diseases 2020; epub ahead of print

GBS: Methodik / Resultate

- Frauen mit BMI >35kg/m2 vs Frauen mit BMI <30kg/m2
  - Vaginale GBS-Kolonisation bei Eintritt und nach 2 Dosen Penicillin
  - Maternale Serum-Penicillinkonzentration nach 2 Dosen Penicillin
  - NS-Konzentration von Penicillin
  - Neonatale GBS-Kolonisation ermittelt durch Ohr-Abstrich

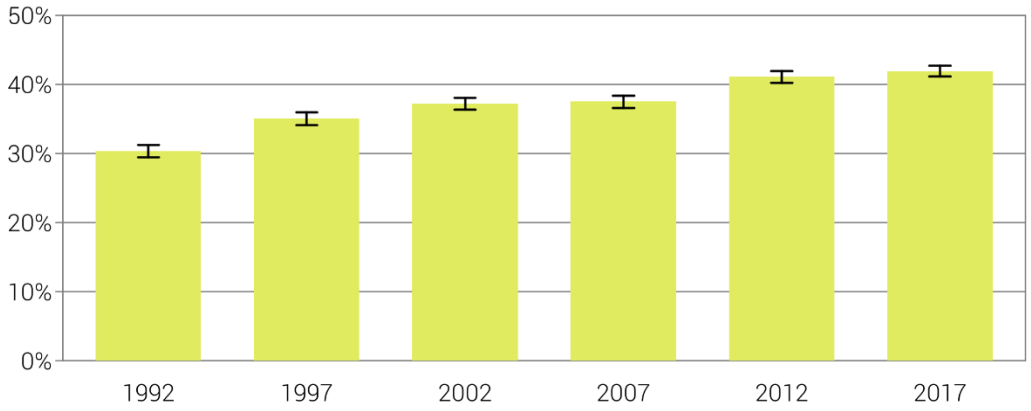
	Non-Obese (n=25)	Obese (n=26)	p-value
Primary Outcomes			
Maternal serum PCN level (mcg/mL)[b]	4.0 [3.0-5.6]	4.2 [3.1-6.7]	0.528
Time from last PCN dose to blood draw (min)[b]	246.9 [238.1-253.9]	240.3 [229.4-265.3]	0.378
Cord blood PCN level (mcg/mL)[b]	6.7 [5.3-14.1]	2.7 [1.0-5.1]	<0.001
Time from start of PCN to delivery (min)[b]	767.9 [622.6-1046.4]	954.6 [679.4-1173.1]	0.287
Time from last PCN dose to delivery (min)[b]	103.8 [72.1-194.4]	172.6 [98.3-242.5]	0.134

- Kein Unterschied in EOGBS

McCoy J et al. AJOG 2020; 222: S36-37.

Fazit für die Praxis

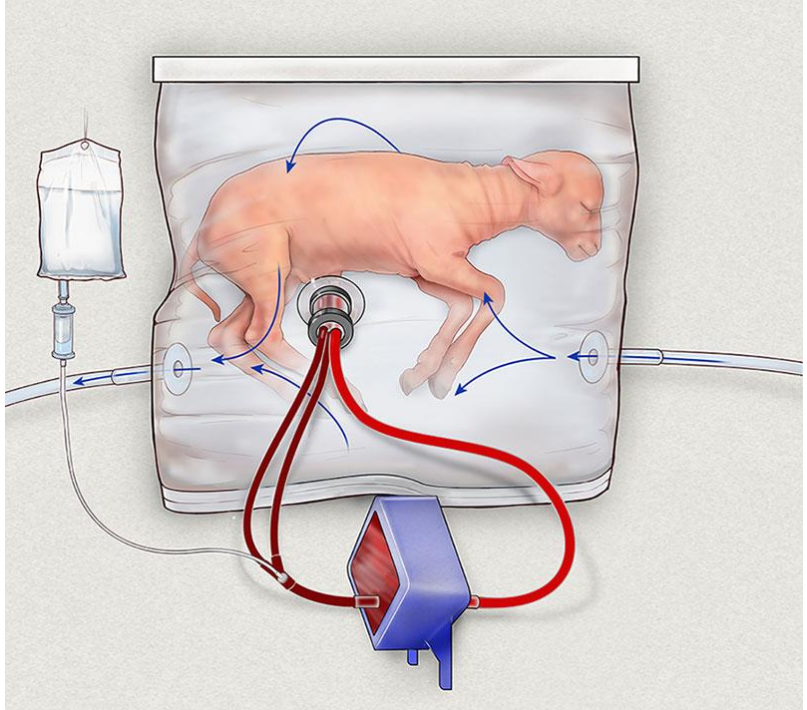
Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren mit Übergewicht (BMI von 25 oder mehr)



https://www.bfs.admin.ch

- **BMI ↑ auch bei uns**
  - individuelle Medizin bedeutet auch angepasste Dosierung von Medikamenten
- **Z.B. schwer verlaufende Präeklampsie und Magnesium:**
  - höhere Dosierung bei BMI > 35kg/m2 sollte erwogen werden
  - Antibiotikadosierungen für verschiedene geburtshilfliche Indikationen sollten angepasst werden

Ein Blick in die Zukunft

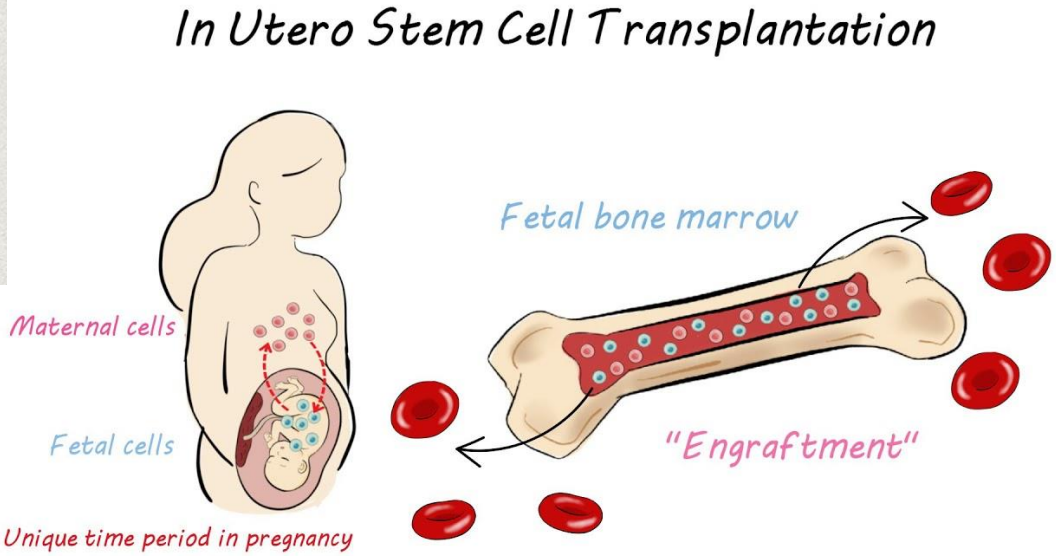


https://www.chop.edu/news/big-breakthrough-our-tiniest-patients

FMF Wordcongress 2016..

Noch nicht klinischer Alltag

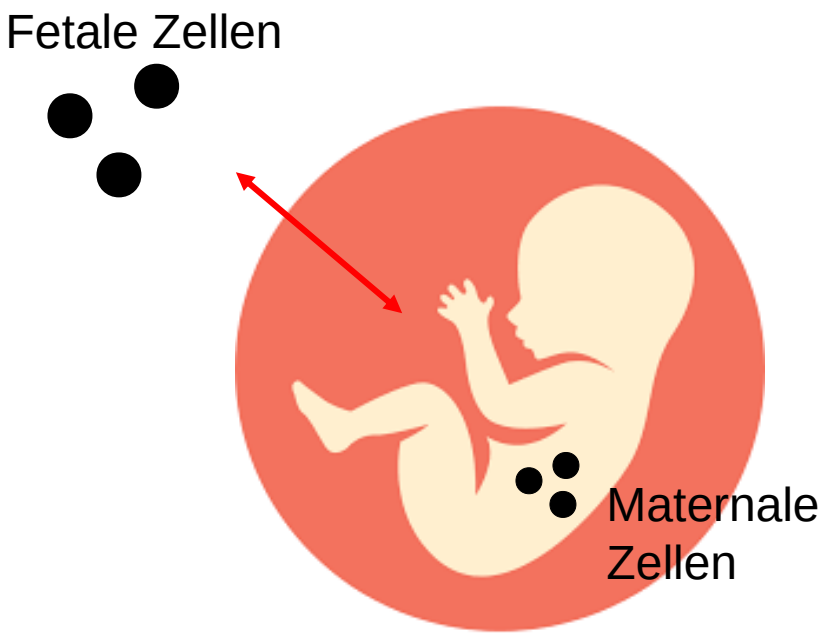
https://fetus.ucsf.edu/alpha-thalassemia



FMF Webinar 2020

https://fetalmedicine.org/courses-n-congress/fmf-webinars/webinar-videos

Hintergrund



Maternale Zellen

↓ stimulieren

Fetale T-Zellen

↓ entwickeln sich zu

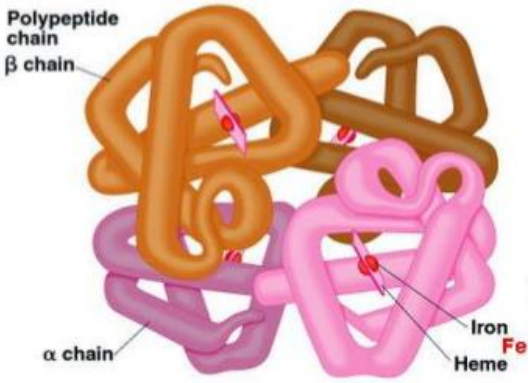
T_{reg} ⟹ **Toleranz**

- Maternale Stammzellen intravenös appliziert werden vom Feten toleriert
- Repetitive Injektionen von Stammzellen während der Schwangerschaft
  - erhält die Toleranz des Feten gegenüber der Mutter
  - erlaubt eine Boosterung postnatal

Mackenzie T et al. ClinicalTrials.gov
https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT02986698

Alpha-Thalassemia Major (ATM)

- ATM: Synthesestörung von α-Ketten
  - Normales HbA: 2 α-Ketten + 2 β-Ketten
  - 4 Allele für die α-Ketten auf Chromosom 16, 2 Allele für die β-Ketten auf Chromosom 11
  - Defiziente Produktion von α-Ketten
    → mehr γ-Ketten beim Feten
    → mehr β-Ketten beim Kind und Erwachsenen
  - Wenn alle 4 Gene defekt sind: HbH (fetal 4 γ-Ketten, postnatal 4 β-Ketten)
- HbH ist nicht funktionell → Hypoxie



- Fetal:
  - Hydrops wegen Hypoxie → IUFT
- Therapie:
  - regelmässige Transfusionen intrauterin und postnatal
  - keine Heilung, ggf Stammzelltransplantation postnatal

Methodik und Ziel

In utero hematopoietic stem cell transplantation for Alpha-thalassemia Major

•Studie geplant mit 10 Patienten

•Kind mit Hydrops bei ATM

•Maternale Knochenmarkpunktion zur Gewinnung von hämatopoietischen Stammzellen (HSC)
- simultane Transfusion von Blut und maternalen HSC
- transfundiert werden 10Mio-1Mia CD34+ HSC pro kg fetales Gewicht

•Ziel:
- Sicherheitsbeweis (sowohl für die Mutter wie für das Kind)
- Transplantationsnachweis: Maternale HSC können postnatal gemessen werden im kindlichen Blut während einem Jahr

Mackenzie T et al. ClinicalTrials.gov
https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT02986698

Fazit für die Zukunft

- **Pränatale Stammzelltherapien sind in Reichweite**

- **Mögliche Anwendungen:**
  - Thalassämien
  - Sichelzellanämie
  - Muskeldystrophien, …

- **Fetale Toleranz gegenüber der Mutter wird in der Zukunft ev erlauben:**
  - Enzym-Ersatz Therapie
  - Gentherapie