

Neues und praktisch Relevantes aus der Geburts- hilfe und Pränatalmedizin

Weltkongresse **2023**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Dr. Dr.
Martin Müller***

u^b

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

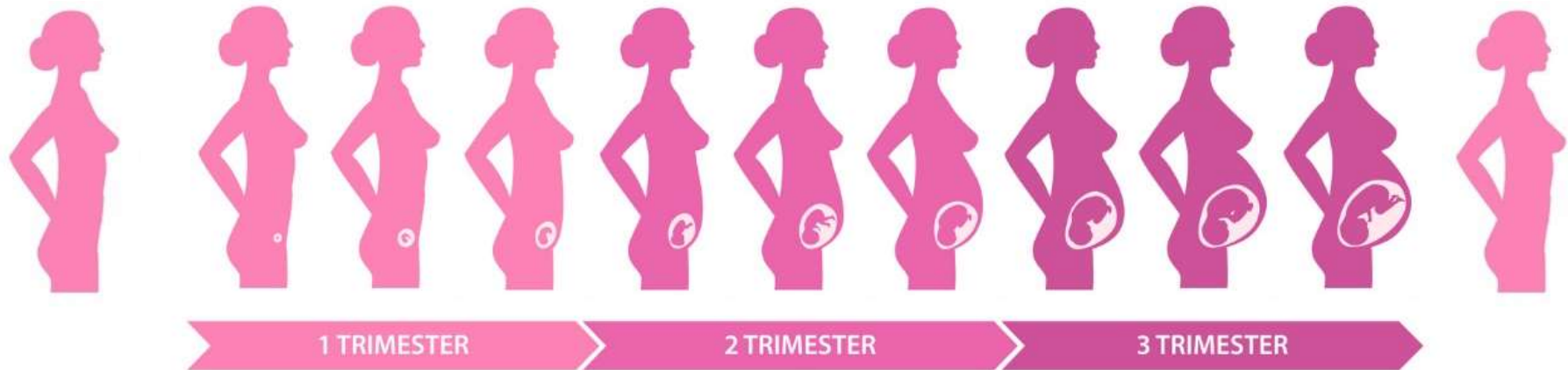


Chefarzt - Geburtshilfe Lindenhofgruppe AG

Agenda

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



COPL

Highlow study

TOBOGM

GBS6

MATISSE

Tranexam

ZOMBIE Trials

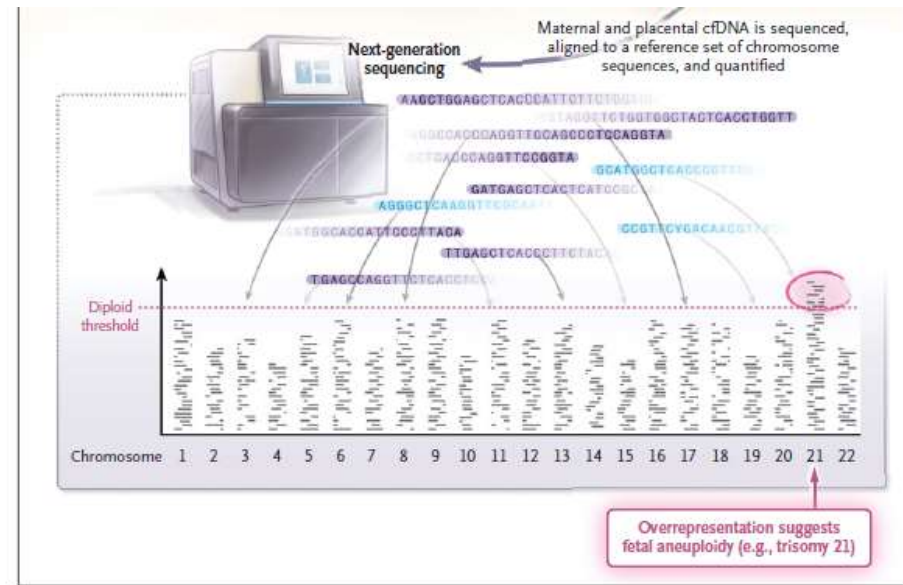
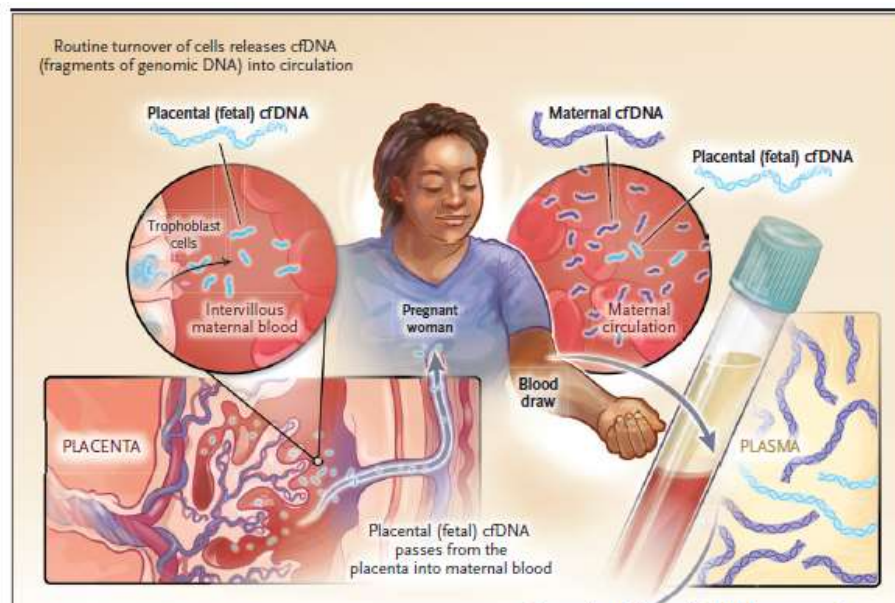
Agenda

- **Erstes Trimester**
 - *cffDNA* und *Aborte* (COPL)
 - *LMWH* und *St.n VTE* (Highlow Trial)

cell free fetal DNA (cffDNA)

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Norton M. NEJM 387;14 2022



Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen
Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study

COPL

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hintergrund

Jede vierte SS ist ein „pregnancy loss“

↑ Aneuploidien vs. ↓ Euploidie → Erfolg bei nächster SS

cffDNA im Serum ist bei Fehlgeburten/Spätaborten nicht etabliert

Methodik

Prospective Cohort study

- Alle SS unter der 22 SSW mit Aborten/Spätaborten
- PUL und GTDs nicht rekrutiert
- cffDNA - spätestens nach 24 Stunden Geburt vs. Sequenzierung

Schlaikjaer Hartwig T. et al. Lancet 2023; 401: 762–771

Ergebnisse – COPL

1000 Schwangere rekrutiert
333 – Validierung (cffDNA vs. Seq)
667 – Performance

Test potential (n=333)		
	Value	95% CI
Sensitivity	85.1%	79.0 to 89.7%
Specificity	93.3%	87.7 to 96.4%
Positive Likelihood Ratio	16.0	7.2 to 27.6
Negative Likelihood Ratio	0.16	0.11 to 0.23
Accuracy	88.9%	84.7 to 92.2%
Cohen's coefficient	0.78	0.70 to 0.85
No-calls (n)	31 (9.3%)	

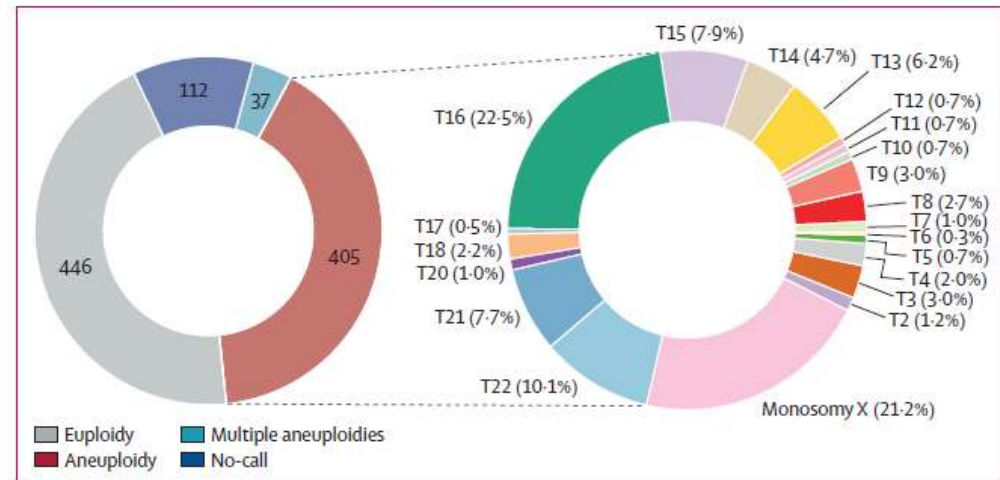
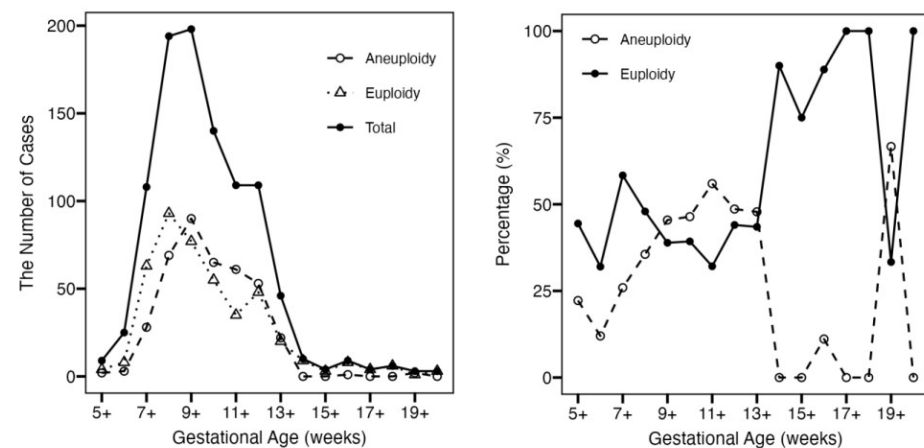


Figure 2: Distribution of 1000 cell-free fetal DNA-based tests results



Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study

Schlaikjaer Hartwig T. et al. Lancet 2023; 401: 762–771

**cffDNA Bestimmung ab 7+0 SSW hat
eine 85% Sensitivität und 93% Spezifität
bei der Detektion der Aneuploidie.**

Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial



Highlow study

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hintergrund

SS-bedingte VTE
↑ maternale M&M

Bei St.n VTE ist eine
Prophylaxe in der SS indiziert
– Dosierung ist unklar

Methodik

Multicountry, open-label, randomized,
controlled trial
(70 Spitäler in 9 Ländern)

1:1 randomisiert

- LMWH low-dose fix
- LMWH gewichtsadaptiert (intermediate-dose)

Bristervels I. *Lancet* 2022; 400: 1777–87

Ergebnisse – Highlow Study

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



1339 Schwangere im Screening

1110 randomisiert

555 (low-dose)

555 (intermediate-dose)

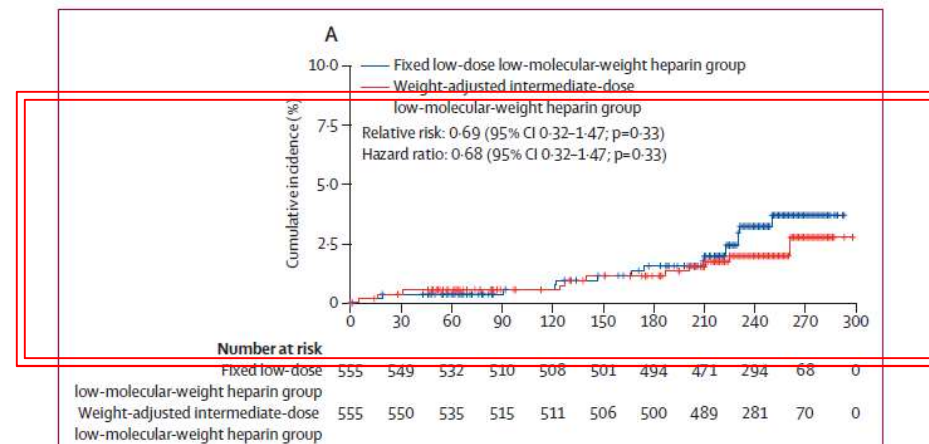
- Maternale Charakteristika vergleichbar

	Nadroparin dose, IU	Enoxaparin dose, IU	Dalteparin dose, IU	Tinzaparin dose, IU
Weight-adjusted intermediate dose group				
<50 kg bodyweight	3800	6000	7500	4500
50 to <70 kg bodyweight	5700	8000	10 000	7000
70 to <100 kg bodyweight	7600	10 000	12 500	10 000
≥100 kg bodyweight	9500	12 000	15 000	12 000
Fixed low-dose group				
<100 kg bodyweight	2850	4000	5000	3500
≥100 kg bodyweight	3800	6000	7500	4500

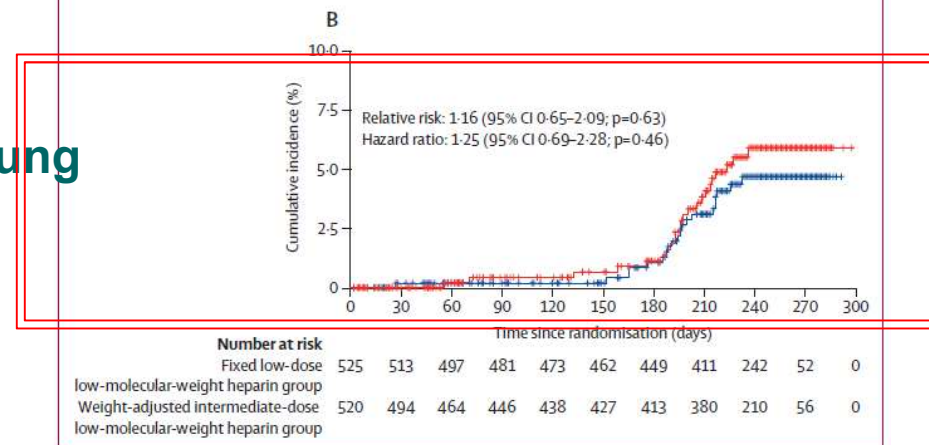
All doses are administered once daily. IU=International unit.

Table 1: Dosing schemes for each low-molecular-weight heparin type, by treatment group

VTE



Blutung



Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial



Bristervels I. *Lancet* 2022; 400: 1777–87

Bei St. n. VTE ist eine low-dose LMWH ausreichend.

Agenda

- Erstes Trimester
 - *cfDNA* und *Aborte* (COPL)
 - *LMWH* und *St.n VTE* (Highlow Trial)



 Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study

cffDNA Bestimmung ab 7+0 SSW hat eine 85% Sensitivität und 93 % Spezifität bei Detektion der Aneuploidie

Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial



Bei *st.n VTE* ist eine low-dose LMWH ausreichend

- Zweites Trimester
 - *GDM* Risiko und *OGTT* (TOBOGM Trial)
 - *RSVpreF* und *Infekt* (MATISSE Trial)
 - *GBS6* und *Infekt* (GBS6 Trial)

Hintergrund

GDM ist häufig und mit Morbidität
assoziiert

Screening (24-28 SSW) ist
Goldstandard

Vorteil vom Screening und Therapie
vor 20 SSW ist unklar

Methodik

Multicenter, randomized, controlled trial (17 Spitäler)

OGTT zwischen 4 0/7 und 19 6/7 bei Risiko

- GDM oder Makrosomie in der letzten SS
- BMI >30 oder PCO
- ≥ 40 Jahre oder Ethnizität (non-European ancestry)

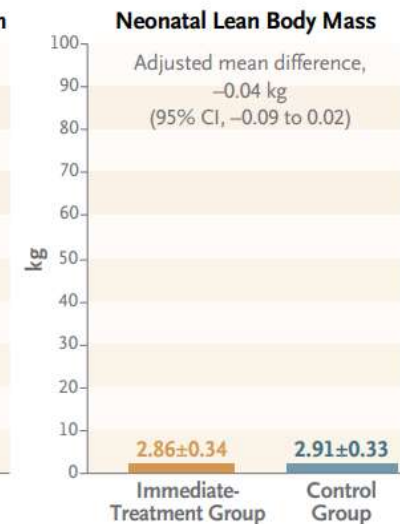
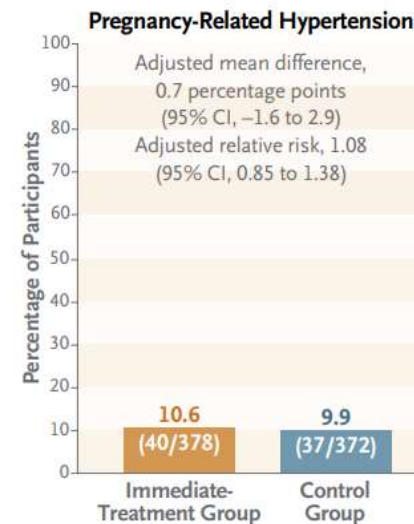
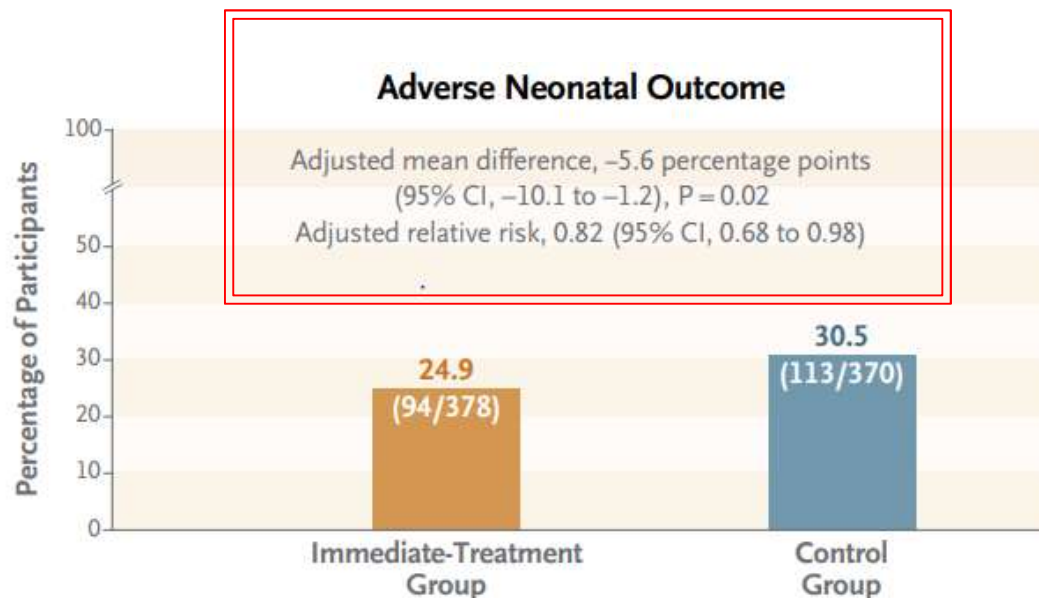
1:1 randomisiert

- Frühe Therapie
- OGTT (24-28 SSW)

Ergebnisse – TOBOGM

43.721 Schwangere im Screening
802 randomisiert
406 – 50.6% (Intervention)
396 – 49.4% (Kontrolle)

- Maternale Charakteristika vergleichbar
- Kontrolle – 60.7% erneut positiver OGTT
- Insulin 58.1% vs. 41.4% (Intervention/Kontrolle)
- Metformin 23.6% vs. 10.4% (Intervention/Kontrolle)





ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy

Simmons D. et al. NEJM 2023;388:2132-44

**OGTT und Therapie vor der 20. SSW bei
Risiko senkt die Inzidenz der „adverse
neonatal outcomes“ moderat.**



Hintergrund

RSV ist die häufigste Todesursache (unter 6 Lebensmonat)
50% der stationären Behandlungen bei Kindern unter 1 Jahr

Impfung in der SS schützt das Neugeborene

Methodik

Phase 3, double-blind, randomized, placebocontrolled trial

- 18 Länder und 4 RSV Seasons – follow up 1-2 Jahre

1:1 randomisiert

- 120 microg RSVpreF (RSV A und RSB B Ag) oder Placebo

Ergebnisse – MATISSE

Weltkongresse 2023

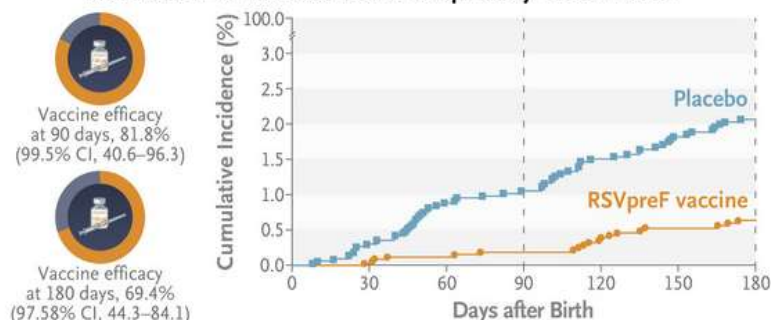
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



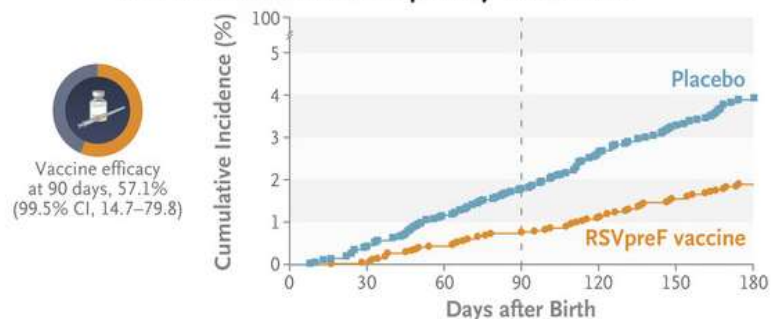
7358 Schwangere im Screening
3682 – (Intervention) – 3570 Kinder
3676 – (Kontrolle) – 3558 Kinder

- Demographische Charakteristika vergleichbar

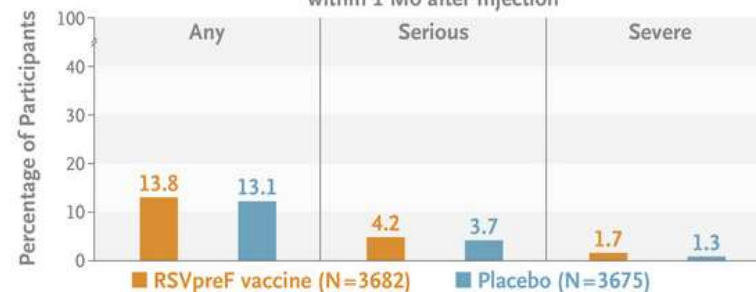
Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



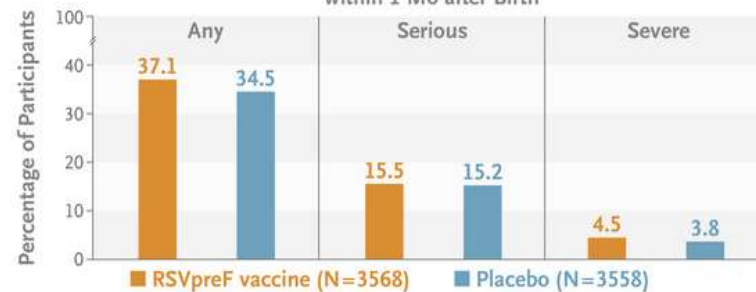
RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



≥1 Adverse Event in Maternal Participants within 1 Mo after Injection



≥1 Adverse Event in Infant Participants within 1 Mo after Birth



Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV
Illness in Infants

Kampmann B. et al. NEJM 2023;388:1451-64

Maternale RSVpreF-Impfung ist effektiv gegen schwere RSV-assoziierte Infektionen bei Neugeborenen. Safety Signals wurden nicht beobachtet.

Impfung bereits in Deutschland dieses Jahr erhältlich.



Hintergrund

GBS Sepsis ist eine häufige Ursache maternaler und neonataler M&M
SS-Screening und antibiotische Prophylaxe ist Goldstandard

EO-Sepsis kann um 80% reduziert werden – LO-Sepsis aber nicht

Methodik

Seroepidemiologic trial

- Case-control, longitudinal, observational cohort
 - Anti-CPS IgG (capsular polysacharides – 6 Typen bei 98% Erkrankungen)

Phase 2 vaccine trial

- prospective mother-infant pairs
 - 5 µg, 10 µg, or 20 µg (GBS6) +/- AlPO₄ or placebo.

Ergebnisse – GBS6

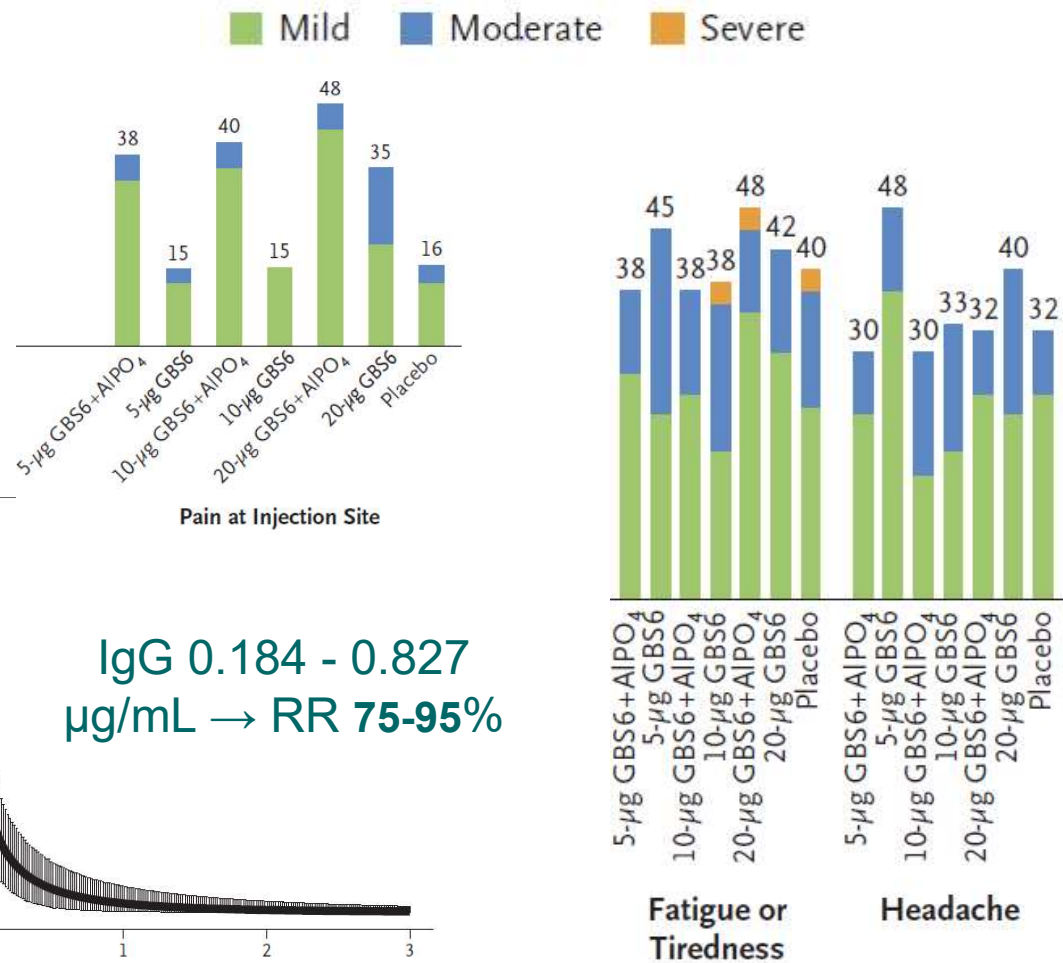
Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

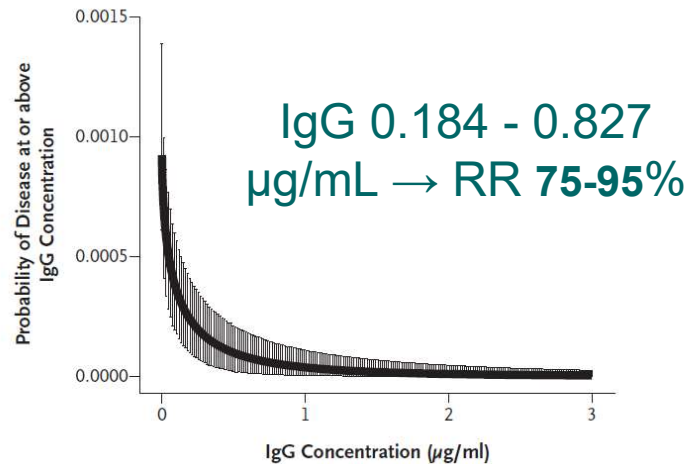
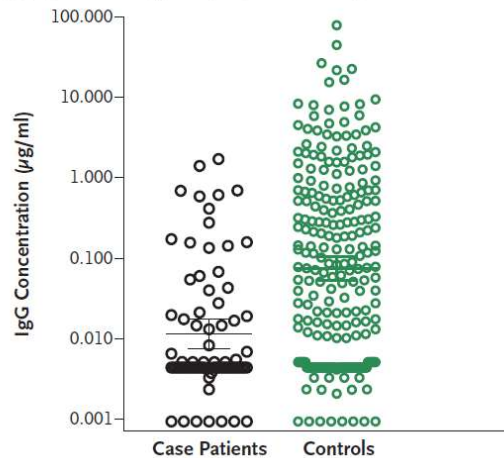


24,053 Schwangere im Screening
17,752 prospektive Überwachung

494 Schwangere im Screening
360 randomisiert



C Aggregate of Serotypes Ia, Ib, and II through V



Fatigue or Tiredness

Headache



ORIGINAL ARTICLE

Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus

Madhi S.A. et al. NEJM 2023;389:215-27

**Maternale GBS6-Impfung und anti-CPS Ak
reduzieren das Risiko für neonatale GBS
Erkrankung.**

Agenda

- Erstes Trimester
 - *cfDNA* und *Aborte* (COPL)
 - *LMWH* und *St.n VTE* (Highlow Trial)
- Zweites Trimester
 - GDM Risiko und OGTT (TOBOGM Trial)
 - RSVpreF und Infekt (MATISSE Trial)
 - GBS6 und Infekt (GBS6 Trial)



- **Drittes Trimester**
 - ***CS und Tranexamsäure***

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Gestational Diabetes Mellitus
Diagnosed Early in Pregnancy

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1912

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV
Illness in Infants

ORIGINAL ARTICLE

Potential for Maternally Administered
Vaccine for Infant Group B Streptococcus

OGTT und Therapie vor der 20 SSW bei Risiko senkt
die Inzidenz der „adverse neonatal outcomes“
moderat.

Maternale RSVpreF Impfung ist effektiv gegen
schwere RSV assoziierte Infektionen bei
Neugeborenen. Safety Signals wurden nicht
beobachtet.

Maternale GBS6 Impfung und die anti-CPS Ak
reduzieren das Risiko für neonatale GBS Erkrankung



Hintergrund

Mütterliche Todesfälle Weltweit – PPH

Prophylaktische Tranexamsäure ↓ Blutungen bei CS

Methodik

Multicenter, double-blind, randomized, controlled trial
(31 Spitäler in US)

1 gram Tranexamsäure oder Placebo bei geplanter CS

Ergebnisse – Tranexam

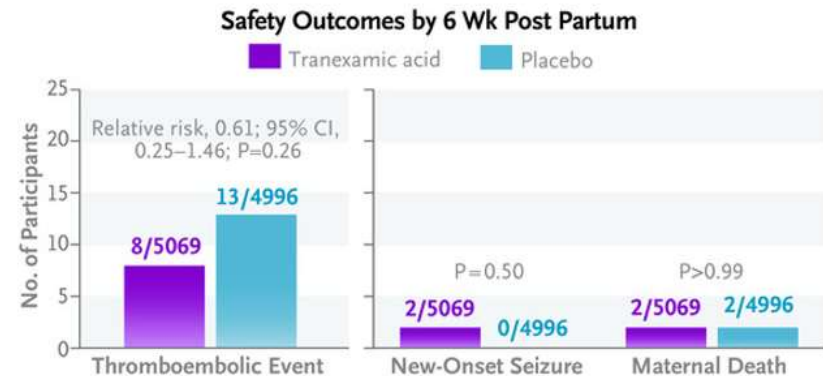
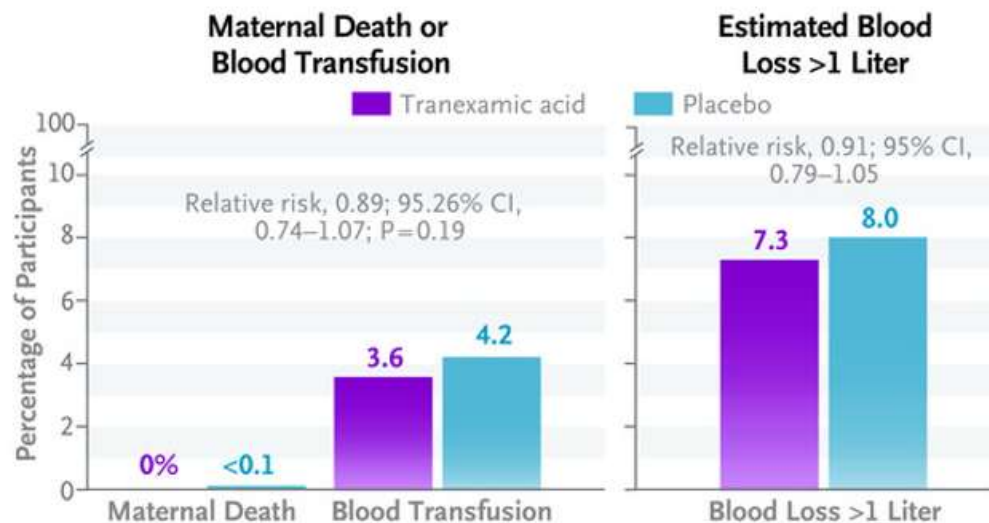
84,062 Schwangere im Screening

11,000 randomisiert

5529 (Tranexamsäure)

55471 (Placebo)

- Maternale Charakteristika vergleichbar





ORIGINAL ARTICLE

Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery

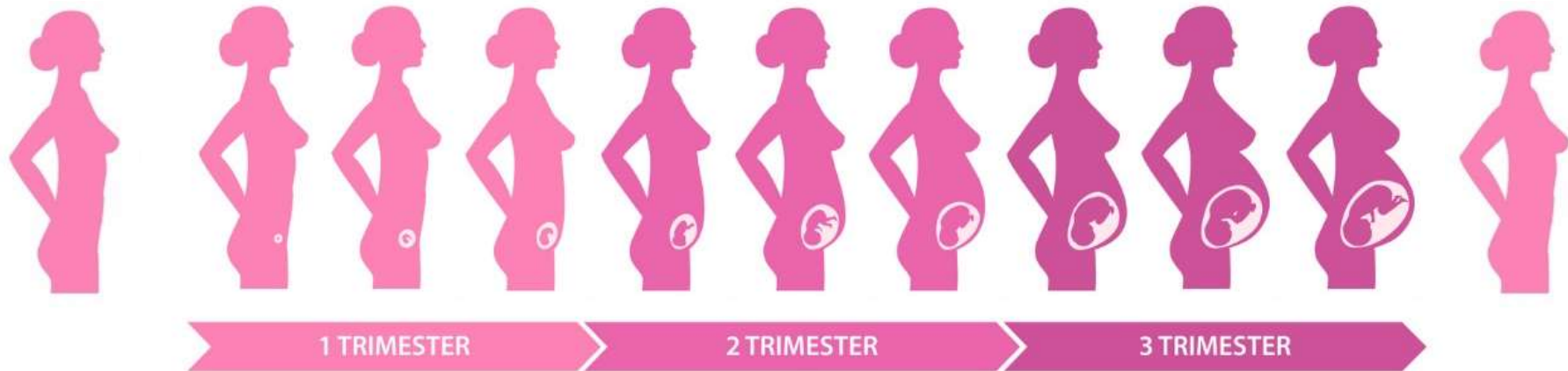
Pachaco L.D. et al. NEJM 2023;388:1365-75

Prophylaktische Tranexamsäure bei CS reduziert nicht die maternale M&M.

Agenda

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen
Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study

Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight
heparin in pregnant and post-partum women with a history
of venous thromboembolism (Highlow study): an open-
label, multicentre, randomised, controlled trial

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Gestational Diabetes Mellitus
Diagnosed Early in Pregnancy

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1827 APRIL 20, 2023 VOL. 384 NO. 16

Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV
Illness in Infants

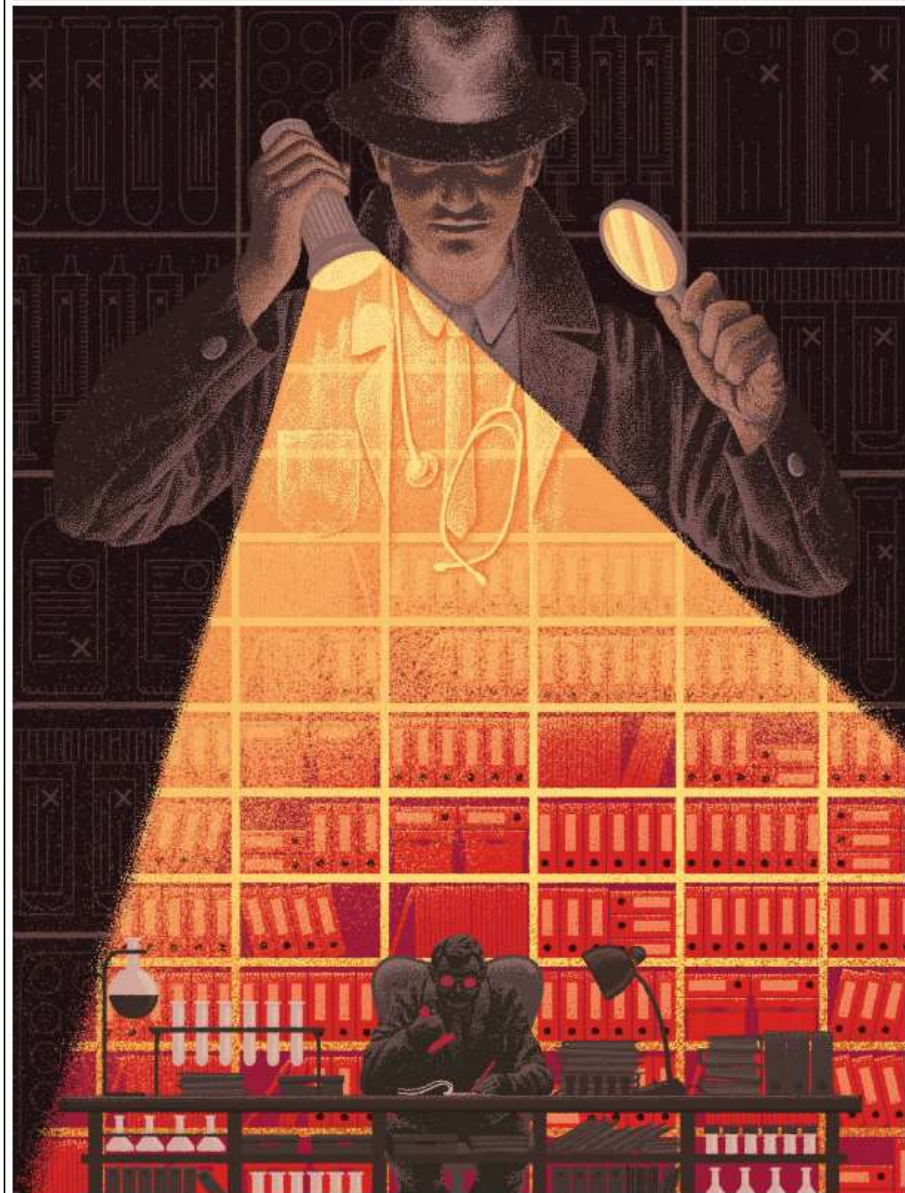
ORIGINAL ARTICLE

Potential for Maternally Administered
Vaccine for Infant Group B Streptococcus

ORIGINAL ARTICLE

Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical
Hemorrhage after Cesarean Delivery

ZOMBIE Trials



HOW MANY CLINICAL TRIALS CAN'T BE TRUSTED?

Investigations suggest that, in some fields, at least one-quarter of clinical trials might be problematic or fake, warn researchers. They urge stronger scrutiny. **By Richard Van Noorden**

Ergebnisse

Weltkongresse 2023

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



THE PREVALENCE OF 'ZOMBIE' TRIALS

More than one-quarter of a subset of manuscripts describing randomized clinical trials submitted to the journal *Anaesthesia* between 2017 and 2020 seemed to be faked or fatally flawed when their raw data could be examined, editor John Carlisle reported. He called these 'zombies'. But when their raw data could not be obtained, Carlisle could label only 1% as zombies.

■ OK ■ Flawed data ■ Zombie

Raw data examined



Raw data not available



**JOURNALS SHOULD
ASSUME THAT ALL
SUBMITTED PAPERS ARE
POTENTIALLY FLAWED."**

Van Norden R. Nature 2023 18 July

Ergebnisse (?)

DOI: 10.1111/1471-0528.14267
www.bjog.org

Systematic review

Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials

K Ker, H Shakur, I Roberts

Conclusions There is no reliable evidence that TXA prevents postpartum haemorrhage during childbirth. Many of the trials conducted to date are small, low quality and contain serious flaws.

Ker K. et al. BJOG 2016;123:1745-1752

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



WOMAN Trial Collaborators*

Interpretation Tranexamic acid reduces death due to bleeding in women with post-partum haemorrhage with no adverse effects. When used as a treatment for postpartum haemorrhage, tranexamic acid should be given as soon as possible after bleeding onset.

Lancet 2017;389: 2105-16

Ergebnisse (?)

Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis

Ioannis Bellos, MD; Vasilios Pergialiotis, MD, PhD

1 Studie 16% ↓ vs. 35 Studien mit 93% ↓
Zusammen 60% ↓

CONCLUSION: This meta-analysis suggested that prophylactic tranexamic acid administration is effective among women undergoing cesarean delivery in lowering postpartum blood loss and limiting hemoglobin drop. Further research is needed to test its efficacy in high-risk populations and verify its safety profile.

Bellos I & Pergialiotis V. AJOG 2021.09.025

ORIGINAL ARTICLE

Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery

CONCLUSIONS

Prophylactic use of tranexamic acid during cesarean delivery did not lead to a significantly lower risk of a composite outcome of maternal death or blood transfusion than placebo. (Funded by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; ClinicalTrials.gov number, NCT03364491.)

Pachaco L.D. et al. NEJM 2023;388:1365-75

Fazit für die Praxis



**JOURNALS SHOULD
ASSUME THAT ALL
SUBMITTED PAPERS ARE
POTENTIALLY FLAWED."**

Qualität der Trials von grosser Bedeutung

- Individual data
- Study design

Systemic reviews – Transparenz

or penalties against hiding datasets. Similarly, the academic reward system should take more seriously into account transparency, openness and research rigor in its appraisals for hiring and promoting faculty [19]. There are already too many zombies circulating among us.

Van Norden R. Nature 2023 18 July
Ioannidis J. P. A. Anaesthesia 2021, 76, 444-447