



Kontroverse ASS

Widersprüchliche Leitlinien bei Kinderwunsch und Schwangerschaft

Johannes Steinhard

Zentrum für Pränatale Medizin Münster

PRAXIS DR STEINHARD UND KOLLEGINNEN

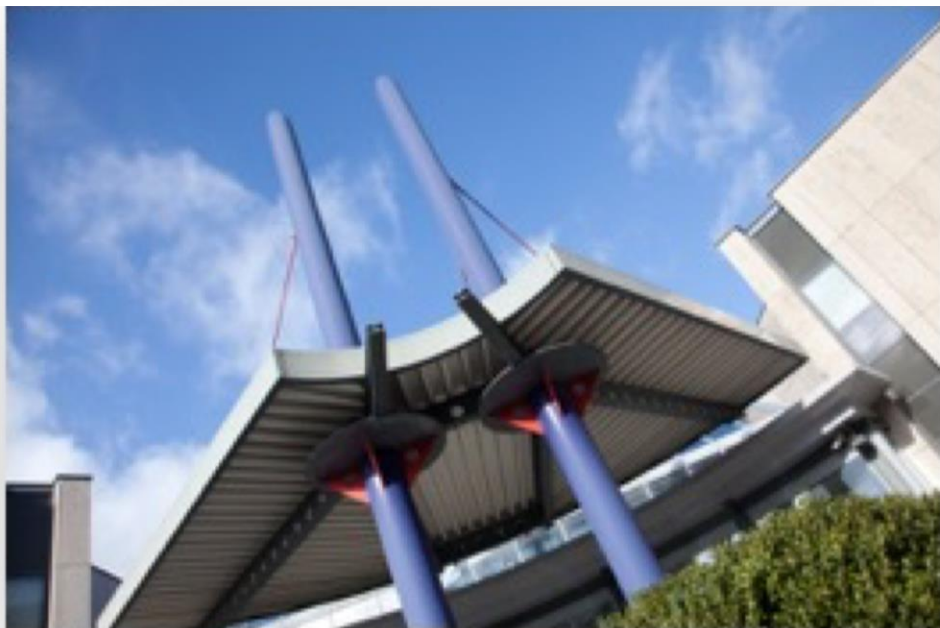
Zentrum für Pränatale Medizin und Humangenetik

In Kooperation mit

MVZ Humangenetik des Universitätsklinikums Münster

am FranziskusCarré

Department für Fetale Kardiologie
Zentrum für Angeborene Herzfehler
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum



Zentrum für Pränatale Medizin und Humangenetik
Münster

in Kooperation mit

MVZ Humangenetik des UKM am FranziskusCarré



UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM
MEDIZINISCHE FAKULTÄT OWL UNIVERSITÄT BIELEFELD



PRÄNATALE MEDIZIN
praeinatalemedizin.de



Compliance Erklärung ab 2010

Johannes Steinhard

Toshiba Medical Systems / Canon Medical Systems

bezahlte Vorträge, Sattelittensymposien, hands-on-US inkl. Reisekosten
Unterstützung Multicenter FCIRG Studie „FMB“
Leihstellung TDIQ-Hard-und Software
Evaluation FMI-Software
Tutorial Video Produktion

Siemens Healthcare Germany und Siemens Healthcare USA

bezahlte Vorträge, ISUOG Satelittensymposium,
bezahlte Evaluation geplanter US-Bedienfelder,
3D- workshops und hands-on-US, New York City, USA, inkl. Reisekosten
VVI-Speckle Tracking Software für VVI Studie Leihstellung

GE Healthcare Germany

bezahlte Vorträge, hands-on-US, inkl. Reisekosten
Tutorial Video Produktion

Philips Healthcare Germany

bezahlter Referent DEGUM US-Kurse,
hands-on-US, inkl. Reisekosten

Samsung Health Medical Equipment

Unterstützung OPUS FetalEchoSim-Studie (FESIM I)
bezahlte Vorträge
Reisekosten national/international
Tutorial Video Produktionen

TomTec

Evaluierung Speckle Tracking Imaging,
TomTec Arena, Leihstellung

Mefina Medical / 3DSystems

Unterstützung Symbionix Simulator-Studien (FESIM II-III), Leihstellung
Leihstellung für Tutorial-Videoproduktionen

Sonio.ai

Leihstellung Sonio Beta-Version Software

Ich versichere, dass kein produktbezogener Einfluss auf die Lehrinhalte genommen wurde und Neutralität und Transparenz des Vortrages der Empfehlung der Bundesärztekammer für Inhalte von Fortbildungsveranstaltungen entspricht



- **AWMF Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolien 2015**
- **AWMF Leitlinie Adipositas und Schwangerschaft 2019**
- **AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie bei einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung 2019**
- **AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie bei wiederholten Spontanaborten 2021**
- **AWMF Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt 2022**
- **AWMF Leitlinie Erstrimester Diagnostik und Therapie 2024**



1

Präeklampsie und IUGR
Prophylaxe
in definierten Risikogruppen

2

Kombiniert mit NMH bei
Anti-Phospholipid-Antikörper-
Syndrom

- nicht bei Assistierter Reproduktion (ART)
- nicht bei wiederholten Spätaborten
- nicht bei PAI Mutation/LP(a) ...
- kein Screening auf Thrombophilien ohne Risikoanamnese bei Aborten
- ART kein Cortison, kein Heparin (ohne haemostaseologische Indikation) ...



Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit !





Gamechanger 2024 !?

Hinweise für Blutungsrisiken peripartal

Neue Einteilung der Präeklampsie-Formen

LL Erstrimester Diagnostik & Therapie



APAKS

Klinische Kriterien

≥1 venöse oder arterielle Thrombosen

1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten > 10 SSW

≥ 3 Aborte < 10. SSW

≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie

Laborkriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)

Anti-Cardiolipin - Ak (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer

Anti-β2-Glykoprotein-1 – Ak (IgM, IgG) hohe Titer

Lupus Antikoagulans



Inkomplettes APAKS

Inkomplettes Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

- Bei Patientinnen mit inkomplettem APAS, die keine vollständigen diagnostischen Kriterien für das Antiphospholipid-Syndrom erfüllen, aber dennoch Antiphospholipid-Antikörper aufweisen, wird oft eine Behandlung mit niedrig dosiertem ASS und möglicherweise Heparin in Betracht gezogen.
- Dies hängt von der **spezifischen klinischen Situation und der Anwesenheit anderer Risikofaktoren ab**. Bei vollständigem APAS ist die Kombination aus niedrig dosiertem ASS und Heparin eine gängige Praxis zur Prävention von Schwangerschaftskomplikationen wie wiederholten Fehlgeburten.



APAKS

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA und Anti-Phospholipid-Syndrom soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests soll neben Acetylsalicylsäure, welche bis zur SSW 34+0 fortgesetzt werden soll, die Heparin-Gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit WSA und einem non-criteria Anti-Phospholipid-Syndrom soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests sollte neben Acetylsalicylsäure (welches bis zur SSW 34+0 fortgesetzt werden sollte) die Heparin-Gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.



Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit Heparinen zum alleinigen Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch bei Vorliegen einer hereditären Thrombophilie.

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E44

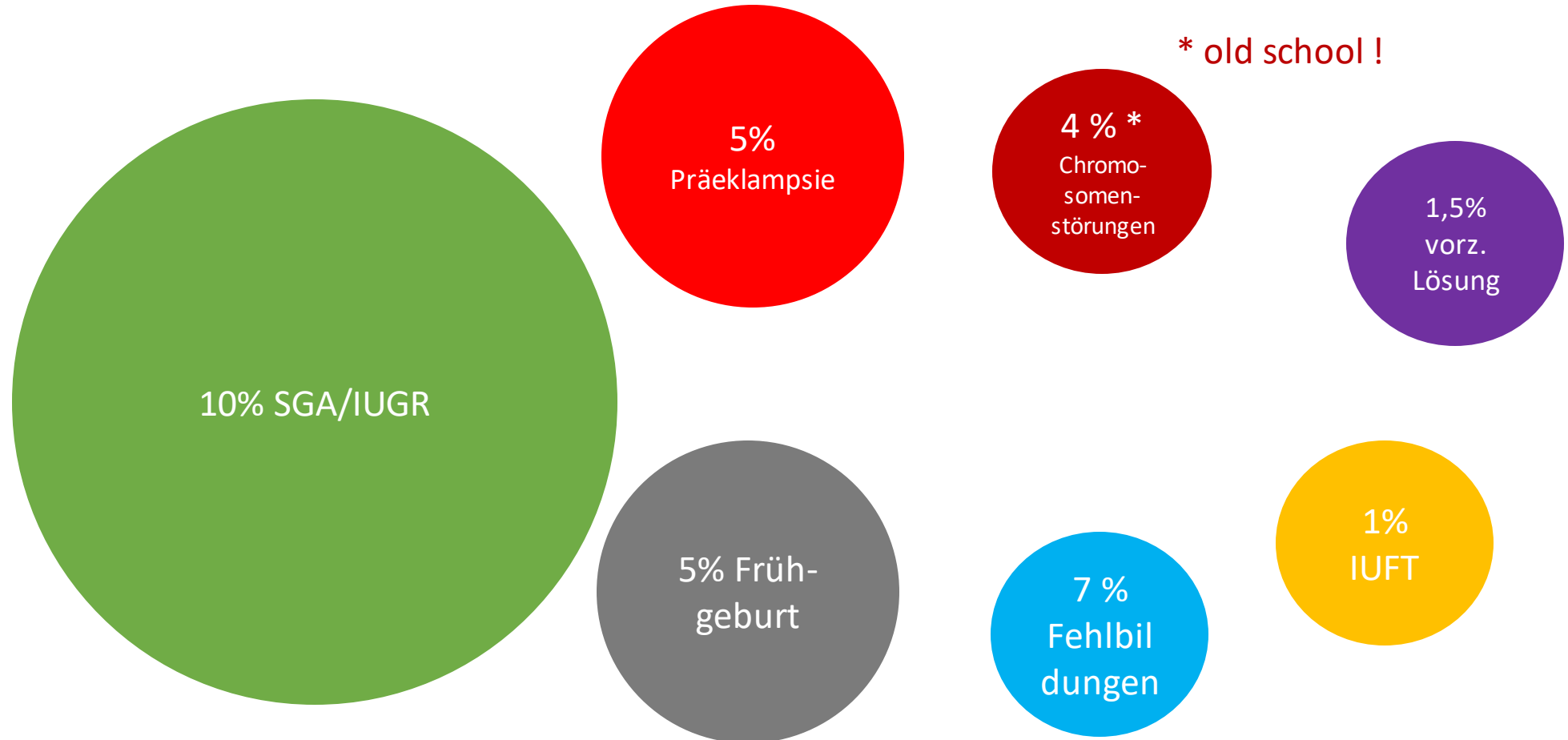
Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

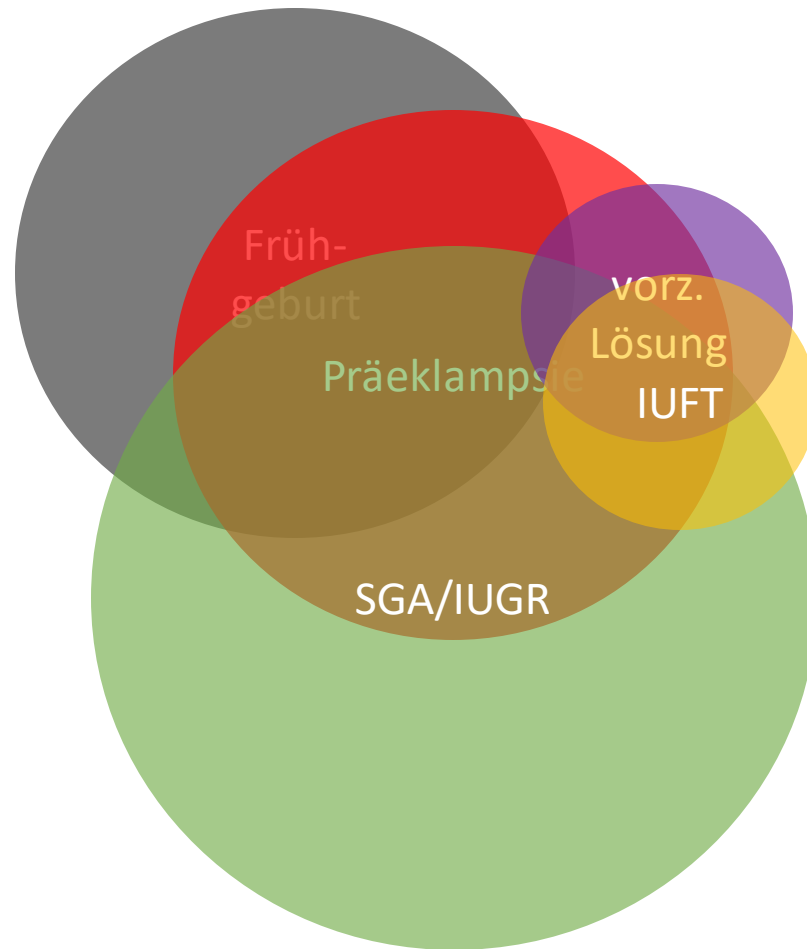
Bei Frauen mit WSA und einem erhöhten Thromboserisiko soll in der Schwangerschaft aus maternaler Indikation eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.



Schwangerschaftskomplikationen



Schwangerschaftskomplikationen



* old school !

4 % *
Chromosomenstörungen

7 %
Fehlbildungen



Leitlinie Ersttrimester Diagnostik und Therapie



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

AWMF S2e LL 085-002

Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13⁺⁶ Schwangerschaftswochen



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

Version 1.1

Gültig von 1.1.2024 bis 31.12.2028

von Kaisenberg C, Kozlowski P, Kagan KO, Hoopmann M, Heling KS, Chaoui R,
Klaritsch P, Pertl B, Burkhardt T, Tercanli S, Frenzel J, C. Mundlos



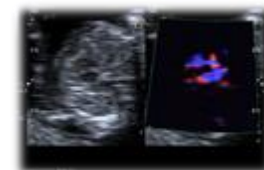
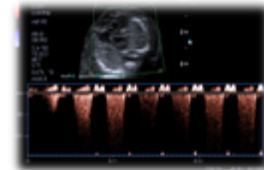
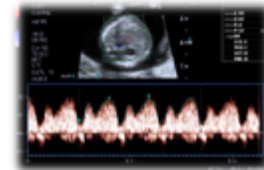
UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM
MEDIZINISCHE FAKULTÄT OWL UNIVERSITÄT BIELEFELD

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>

PRÄNATALE MEDIZIN
praeinatalemedizin.de



- 90-99 % Detektion Trisomie 21
- 97 % Detektion Trisomie 13/18
- ca. 80% der schweren Fehlbildungen
- ca. 80% der schweren angeborenen Herzfehler
- Differenzierung di-di / mo-di / mo-mo Mehrlinge
- Detektion Plazentationsstörungen
- **Präeklampsie und IUGR Risikoermittlung**



Leitlinie Ersttrimester Diagnostik und Therapie



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

| | |
|------------|---|
| 2.2 | Empfehlung |
| EK | <p>Wenn die Untersuchung nicht entsprechend des Standards dieser Leitlinie durchgeführt werden kann: <i>soll</i> die Patientin an eine Stelle überwiesen werden, wo die Untersuchung entsprechend dieser LL durchgeführt werden kann, die Patientin <i>soll</i> detailliert darüber informiert werden, was ein Ersttrimester Screening ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Beratung vor und nach der Untersuchung• Suche nach Fehlbildungen• Suche nach Präeklampsie und Wachstumsrestriktion,• Suche nach Chromosomenstörungen• Suche nach weiteren Schwangerschaftsproblemen (bei Indikation) <p>und darüber, was die potentiellen Ergebnisse und Konsequenzen eines ETS sind.</p> <p>Die Beratung <i>soll</i> sicherstellen, dass jeder Patientin ein Ersttrimester Screening entsprechend dem Standard in dieser Leitlinie angeboten wird. Ist eines der Risiken nach ETS oder NIPT erhöht, <i>soll</i> die Schwangere rasch einer Institution zugeführt werden, die eine Abklärung durchführen kann, um unnötige Ängste zu vermeiden.</p> |
| | starker Konsens (11/11) |



Leitlinie Ersttrimester Diagnostik und Therapie



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

| 4.3 | Empfehlung | 2016 |
|-----|--|---|
| EK | <p>Es <i>sollen</i> zwischen 11-13⁺⁶ SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen durchgeführt werden (obligatorisch):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schädel&Gehirn: Kalotte, Falx cerebri, Plexus chorioidei • Gesicht: Profil • Nacken: Nackentransparenz (NT)¹ • Wirbelsäule: • Herz&Thorax: Lage, Kontur, Vierkammerblick, Lungen • Abdomen: Magen, Bauchwand • Extremitäten: Arme und Beine • Urogenitaltrakt: Harnblase • Plazenta: Chorionizität, Amnionizität (Mehrlinge), Struktur | <p>Es <i>sollten</i> zwischen 11-13⁺⁶ SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen zusätzlich eingestellt werden (optional):</p> <p>Intracranielle Transparenz (IT), Hirnstamm Augen, Kiefer, Lippen Nasenbein (NB)¹ Kontur Ausflusstrakte (Farbe), Drei-Gefäß-Trachea-Blick, Trikuspidalklappenfluss (TR)¹ Zwerchfell, Ductus venosus Fluss (DV)¹, NS Arterien bds. der Harnblase Hände & Füße (Femur, Tibia, Fibula, Humerus, Radius, Ulna) Nieren Lage, Ansatz der Nabelschnur, Aa. uterinae¹</p> |

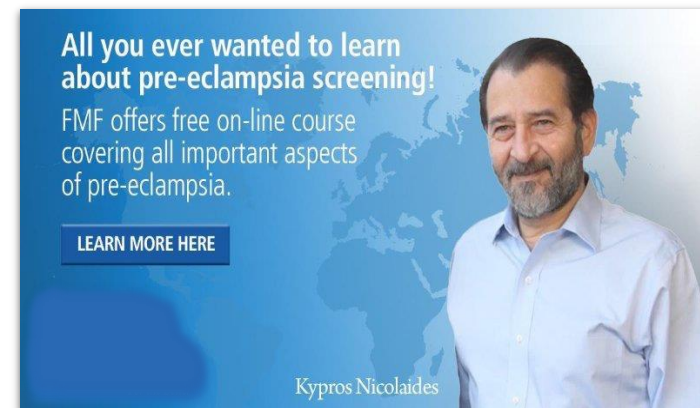
¹ Nach Aufklärung und Einwilligung (GenDG)/Zertifizierung durch die Fetal Medicine Foundation: NT, NB, TR, DV, Aa uterinae, Cx.
NB: Nasenbein, TR: Trikuspidalklappenfluss (Insuffizienz), DV: Ductus venosus Fluss (reverse A-Welle), IT: Intracranielle Transparenz



Prädiktion der Präeklampsie

Statement

Es gibt keine Rechtfertigung mehr für eine weitere Verzögerung bei der Umsetzung von Strategien zur Vorhersage und Prävention von PE in der klinischen Routine !



All you ever wanted to learn about pre-eclampsia screening!

FMF offers free on-line course covering all important aspects of pre-eclampsia.

[LEARN MORE HERE](#)

Kypros Nicolaides



| | |
|------------------------------|---|
| 7.2 | Handlungsempfehlung |
| Empfehlungsgrad: A | Es <i>soll</i> jeder Schwangeren ein Screening für Präeklampsie @11-13⁺⁶ SSW angeboten werden. Das Screening für Präeklampsie @ 11-13 ⁺⁶ SSW <i>soll</i> durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation durchgeführt werden. Der A. uterina Doppler <i>soll</i> nach Fetal Medicine Foundation UK Kriterien erfolgen. |
| 7.3 | Empfehlung |
| Empfehlungsgrad: A | Schwangere mit einem Präeklampsie Risiko von >1:100 durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation @11-13 ⁺⁶ SSW <i>sollen</i> ab sofort mit Aspirin 150mg jeden Abend bis 36⁺⁰ SSW therapiert werden. |



Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

gepooltes relatives Risiko und 95% Konfidenzintervall
Verglichen mit Kontrollen < 16 SSW



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

| Risikofaktor | Relatives Risiko (RR) | 95% CI |
|---------------------------------|-----------------------|-----------|
| Z.n. PE | 8,4 | 7,1 - 9,9 |
| Chronische Hypertonie | 5,1 | 4,0 - 6,5 |
| Prägestationsdiabetes | 3,7 | 3,1 - 4,3 |
| Mehrlingsschwangerschaft | 2,9 | 2,6 - 3,1 |
| aPL | 2,8 | 1,8 - 4,3 |
| Prägestations-BMI >30 | 2,8 | 2,6 - 3,1 |
| SLE | 2,5 | 1,0 - 6,3 |
| Z.n. Totgeburt (IUFT) | 2,4 | 1,7 - 3,4 |
| Prägestations-BMI >25 | 2,1 | 2,0 - 2,2 |
| Nulliparität | 2,1 | 1,9 - 2,4 |
| Z.n. vorzeitiger Plazentalösung | 2,0 | 1,4 - 2,7 |
| Konzeption durch ART | 1,8 | 1,6 - 2,1 |
| Chronische Nierenerkrankung | 1,8 | 1,5 - 2,1 |
| Maternales Alter > 40 | 1,5 | 1,2 - 2,0 |
| Z.n. FGR | 1,4 | 0,6 - 3,0 |
| Maternales Alter > 35 | 1,2 | 1,1 - 1,3 |

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>



UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM
MEDIZINISCHE FAKULTÄT OWL UNIVERSITÄT BIELEFELD

PRÄNATALE MEDIZIN
praeinatalemedizin.de





Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

| | | |
|------------------------------|--|------|
| 7.1 | Empfehlung Messregeln für die Aa. uterinae (FMF London) | 2013 |
| Empfehlungsgrad: B | <p>11-13⁺⁶ SSW Sagittalschnitt des Uterus, Darstellung des Cervikalkanals und Os internum sanfte Parallelbewegungen Farbdoppler, um beide Aa. uterinae seitlich von Cx und Uterus auf der Höhe des Os Internum zu identifizieren Gepulster Doppler, sample gate 2mm um gesamtes Gefäß zu erfassen Insonationswinkel <30° Messung des PI nach Darstellung von 3 ähnlichen konsekutiven Wellenformen Berechnung des PI Mittelwertes der linken & rechten A. uterina</p> | |

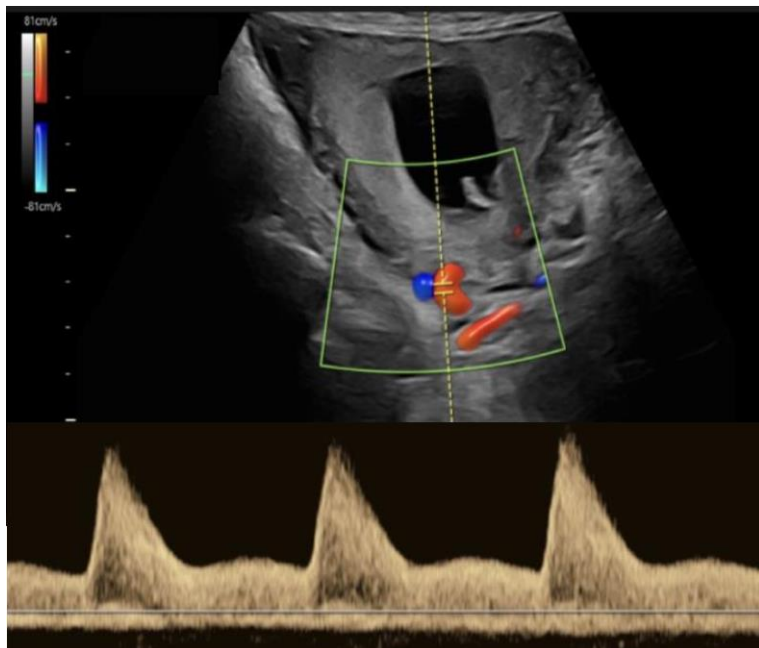




Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

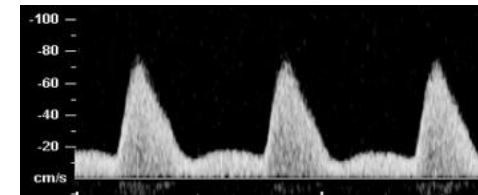
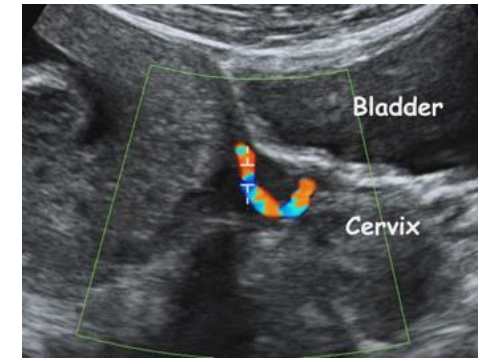
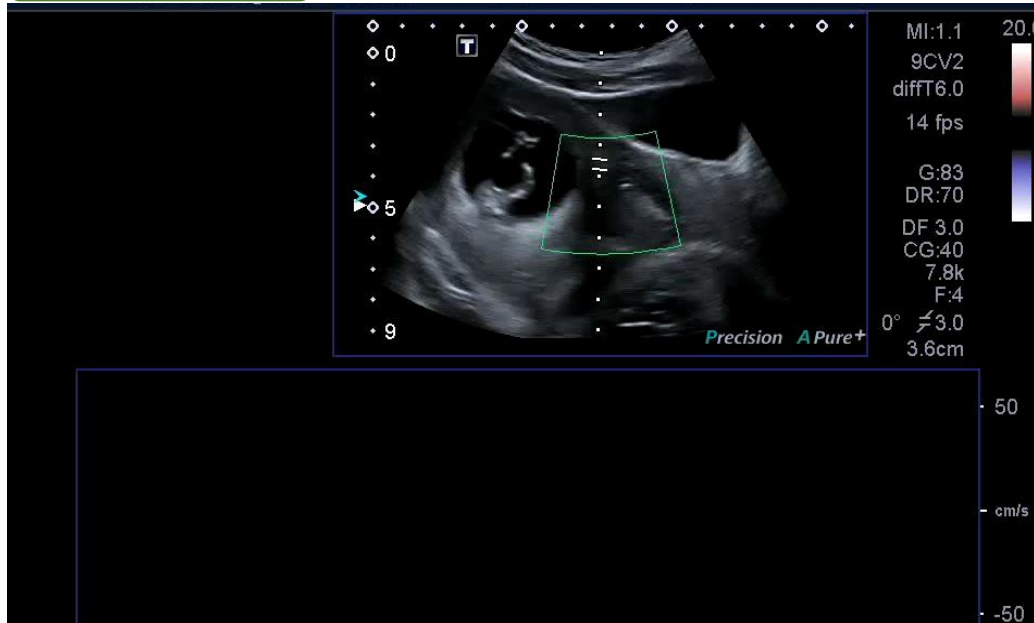


| | | |
|------------------------------|---|------|
| 7.1 | Empfehlung Messregeln für die Aa. uterinae (FMF London) | 2013 |
| Empfehlungsgrad: B | <p>11-13⁺⁶ SSW Sagittalschnitt des Uterus, Darstellung des Cervikalkanals und Os internum sanfte Parallelbewegungen Farbdoppler, um beide Aa. uterinae seitlich von Cx und Uterus auf der Höhe des Os Internum zu identifizieren Gepulster Doppler, sample gate 2mm um gesamtes Gefäß zu erfassen Insonationswinkel <30° Messung des PI nach Darstellung von 3 ähnlichen konsekutiven Wellenformen Berechnung des PI Mittelwertes der linken & rechten A. uterina</p> | |



Präeklampsie-Screening nach FMF London

13.SSW



• Preeclampsia Calculator NEW

- 11⁺⁰ to 14⁺¹ weeks
- 19⁺⁰ to 24⁺⁶ weeks
- 30⁺⁰ to 37⁺⁶ weeks

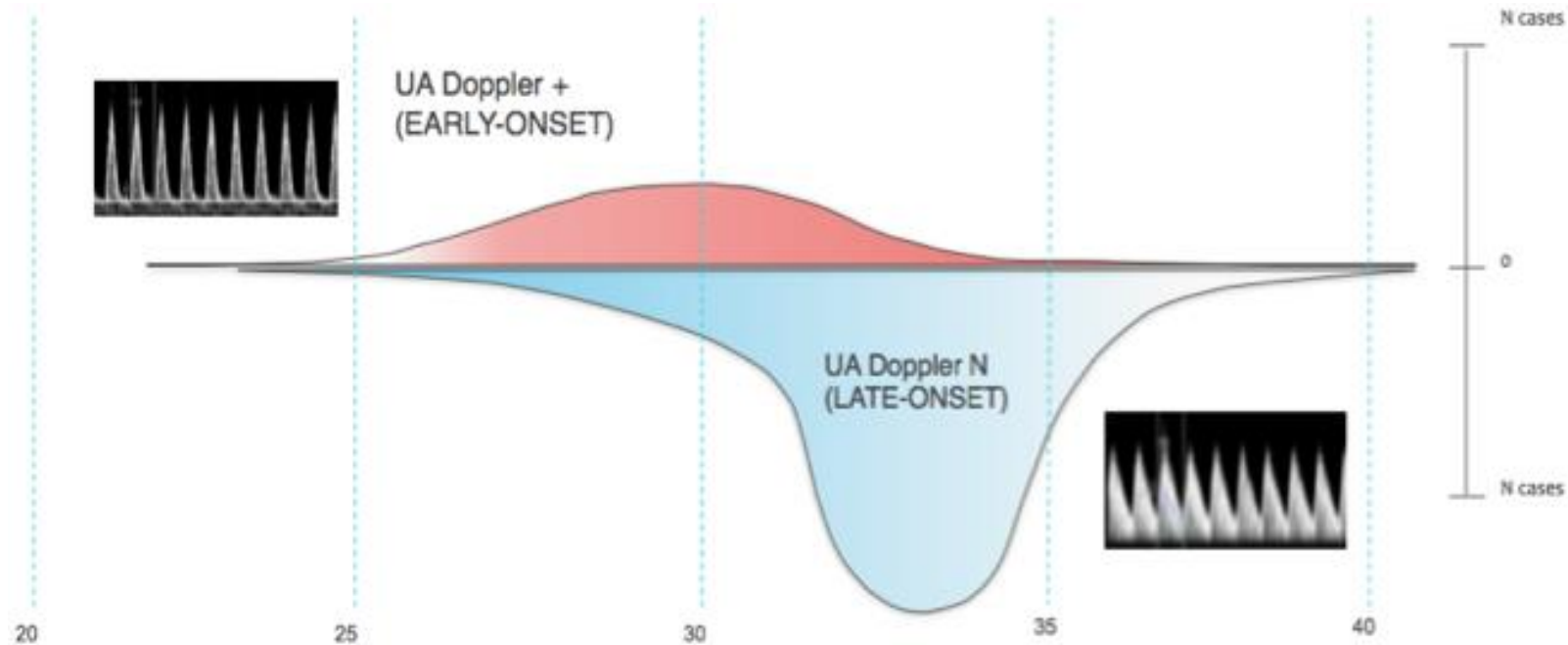


Präeklampsie-Screening / Management

| Week of pregnancy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----|----|----|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 0-10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | | | | | | | | | |
| 1 st trimester | | | | 2 nd /3 rd trimester | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 st trimester screening (11–13 weeks) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alle Schwangere: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none">▪ Anamnese▪ AUT PI▪ PIGF▪ PAPP-A wenn beim FTS erfaßt bei fehlendem PIGF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



Intrauterine Wachstumsrestriktion



- 5-7% der Neugeborenen
- Detektion < 50%
- 40% der späten IUFT
- neurologisches, kardivaskuläres und metabolisches Risiko



Pharmakologisches Wirkprofil von ASS

Mechanismus der Wirkung:

- ASS wirkt als Inhibitor der Cyclooxygenase-Enzyme (COX-1 und COX-2). Diese Enzyme sind für die Synthese von Prostaglandinen verantwortlich, die bei Entzündungsprozessen und bei der Regulation der Blutgefäßweite sowie der Blutplättchenaggregation eine Rolle spielen.

Einfluss auf Prostaglandine:

- ASS senkt spezifisch die Produktion von Thromboxan A₂, einem Prostaglandin, das die Blutplättchenaggregation und Vasokonstriktion fördert. Dies trägt dazu bei, die Blutgefäßweite zu erhöhen und die Bildung von Blutgerinnseln zu verringern.

Selektivität:

- Obwohl ASS die Aktivität beider COX-Enzyme hemmt, hat es eine länger anhaltende Wirkung auf COX-1 in Blutplättchen. Dies führt zu einer verminderten Blutplättchenaggregation über die gesamte Lebensdauer der Plättchen (etwa 7 bis 10 Tage).



Thromboxan

Vasokonstriktion:

- Thromboxan A2 ist ein potenter Vasokonstriktor, was bedeutet, dass es die Blutgefäße verengt. Diese Vasokonstriktion erhöht den Widerstand in den Blutgefäßen, was zu höherem Blutdruck führt. In der Schwangerschaft kann eine erhöhte Vasokonstriktion, insbesondere in den Blutgefäßen der Plazenta, die Blutzufuhr zur Plazenta einschränken. Eine eingeschränkte placentare Durchblutung kann zu einer unzureichenden Versorgung des Fötus mit Sauerstoff und Nährstoffen führen.

Blutplättchenaggregation:

- Thromboxan A2 fördert auch die Zusammenballung von Blutplättchen (Thrombozyten), was zu einer erhöhten Thrombosebildung führen kann. In der Plazenta kann dies die Bildung von Mikrothromben fördern, was weiter die Durchblutung der Plazenta behindern und zu placentarer Ischämie beitragen kann.

Entzündliche Reaktionen:

- Thromboxan A2 ist auch an der Verstärkung entzündlicher Prozesse beteiligt. Präeklampsie ist teilweise durch systemische Entzündungsreaktionen gekennzeichnet, und die durch Thromboxan induzierte Entzündung kann die Situation weiter verschärfen, indem sie die Endothelfunktion beeinträchtigt und die Symptome der Präeklampsie verstärkt.




Ultrasound Obstet Gynecol 2024; 63: 81–87

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.27472.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Propensity score analysis of low-dose aspirin and bleeding complications in pregnancy

V. SOUTER¹, I. PAINTER¹, K. SITCOV¹ and A. KHALIL^{2,3} 

¹Foundation for Health Care Quality, Seattle, WA, USA; ²Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, University of London, London, UK; ³Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK



Original Research

ajog.org

OBSTETRICS**Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study**

Roxanne Hastie, PhD, MEpi; Stephen Tong, PhD; Anna-Karin Wikström, MBBS, PhD; Anna Sandström, MD, PhD; Susanne Hesselman, MD, PhD; Lina Bergman, MD, PhD

STUDIENDESIGN:

- registerbasierte Kohortenstudie mit 313 624 Frauen.
- Bewertung des Risikos von präpartalen, intrapartalen und postpartalen
- Ein Propensity Score und eine inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Behandlung wurden verwendet, um eine Odds Ratio zu generieren



ERGEBNISSE:

- Die Einnahme von Aspirin wurde bei 4088 (1,3 %) Frauen während der Schwangerschaft registriert
- Aspirin-Anwenderinnen versus Nicht-Anwenderinnen zeigten:

| | | |
|--|----------------------|-------------------|
| ▪ intrapartalen Blutungen | 2,9 % versus 1,5 % | aOdds Ratio, 1,63 |
| ▪ postpartalen Blutungen | 10,2 % versus 7,8 % | aOdds Ratio, 1,23 |
| ▪ postpartalen Hämatomen | 0,4 % versus 0,1 % | aOdds Ratio, 2,21 |
| ▪ neonatales intrakranielle Blutungsrisiko | 0,07 % versus 0,01 % | aOdds Ratio, 9,66 |
- Nach Stratifizierung nach Geburtsart zeigte sich eine **höhere Inzidenz von Blutungen bei Aspirin-Anwenderinnen, die vaginal entbunden hatten**, nicht aber bei denen, die per Kaiserschnitt entbunden hatten



Propensity Score

- Ein "Propensity Score" ist ein statistisches Werkzeug, das hauptsächlich in der Beobachtungsforschung verwendet wird, um die Auswirkungen einer Behandlung oder Intervention zu schätzen, wenn eine randomisierte Kontrollstudie nicht möglich ist.
- Der Propensity Score hilft, die Vergleichbarkeit zwischen Gruppen zu verbessern, die eine bestimmte Behandlung erhalten haben und solchen, die sie nicht erhalten haben, indem er Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen der Gruppen ausgleicht.
- Dies ist besonders wichtig in Studien, in denen die Zuordnung zu den Behandlungs- oder Kontrollgruppen nicht zufällig erfolgt ist, was zu Verzerrungen führen kann.



n= 71627
ASS: 6677 (9,3%)

Was sind die neuen Erkenntnisse dieser Arbeit?

- Eine ärztliche Empfehlung für niedrig dosiertes Aspirin (LDA) in der Schwangerschaft ist mit einem **erhöhten Risiko für postpartale Blutungen und Plazentaablösungen** in einer großen Geburtspopulation verbunden war
- Die Zahl der für eine LDA-Behandlung erforderlichen Schäden lag bei 1 zu 79 für postpartale Blutungen und 1 zu 287 für Plazentaablösungen



Aspirin ist mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen verbunden:

postpartale Blutung: aOR 1,44 1 von 79 behandelte Patientin

Plazentaablösung: aOR 1,21 1 von 287 behandelte Patientin



kein ASS versus ASS

Table 2 Singleton pregnancy characteristics of 71 627 participants, according to low-dose aspirin recommendation

| <i>Characteristic</i> | <i>No low-dose aspirin (n = 64 950)</i> | <i>Low-dose aspirin (n = 6677)</i> | <i>P</i> |
|---|---|--|----------|
| Preterm PE | 821 (1.3) | 384 (5.8) | < 0.001 |
| Term PE/GH | 5921 (9.1) | 1602 (24.0) | 0.001 |
| Preterm birth* | 2936 (4.5) | 356 (5.3) | 0.003 |
| Placental abruption | 499 (0.8) | 84 (1.3) | < 0.001 |
| Postpartum hemorrhage | 4202 (6.5) | 643 (9.6) | < 0.001 |
| Induction of labor | 21 562 (33.2) | 3012 (45.1) | < 0.001 |
| Cesarean delivery | 18 357 (28.3) | 2815 (42.2) | < 0.001 |
| Scheduled Cesarean delivery | 10 026 (15.4) | 1744 (26.1) | < 0.001 |
| Spontaneous vaginal delivery | 43 579 (67.1) | 3649 (54.7) | < 0.001 |
| Forceps or vacuum application during delivery | 3206 (4.9) | 220 (3.3) | < 0.001 |
| Birth weight (g) | 3370 (3058–3686) | 3280 (2936–3620) | < 0.001 |
| Small-for-gestational age† | 5096 (7.8) | 606 (9.1) | 0.002 |
| Stillbirth/neonatal death | 234 (0.4) | 23 (0.3) | 0.915 |

Data are given as *n* (%) or median (interquartile range). *Before 37 weeks' gestation, not associated with pre-eclampsia (PE). †Less than 10th percentile. GH, gestational hypertension.



Propensity Score Analyse

Table 3 Propensity score analysis according to low-dose aspirin recommendation in 71 627 singleton pregnancies

| <i>Outcome</i> | <i>No low-dose aspirin (n = 64 950)</i> | <i>Low-dose aspirin (n = 6677)</i> | <i>OR (95% CI)</i> | <i>aOR (95% CI)</i> |
|-------------------------------------|---|--|--------------------|---------------------|
| Placental abruption | 499 (0.8) | 84 (1.3) | 1.65 (1.30–2.08) | 1.44 (1.04–2.00) |
| Postpartum hemorrhage | 4202 (6.5) | 643 (9.6) | 1.54 (1.41–1.68) | 1.21 (1.05–1.39) |
| Postpartum hemorrhage stratified by | | | | |
| Vaginal delivery | 2415/46 593 (5.2) | 279/3862 (7.2) | 1.42 (1.25–1.62) | 1.22 (0.97–1.55) |
| Cesarean delivery | 1787/18 357 (9.7) | 364/2815 (12.9) | 1.38 (1.22–1.55) | 1.19 (1.00–1.40) |

Data are given as *n* (%) or *n/N* (%), unless stated otherwise. aOR, adjusted odds ratio; OR, odds ratio.

Table 4 Study outcomes stratified by presence of pre-eclampsia (PE)/gestational hypertension (GH), according to low-dose aspirin recommendation in 71 627 singleton pregnancies

| <i>Outcome</i> | <i>No low-dose aspirin (n = 64 950)</i> | <i>Low-dose aspirin (n = 6677)</i> | <i>OR (95% CI)</i> | <i>aOR (95% CI)</i> |
|-----------------------|---|--|--------------------|---------------------|
| Placental abruption | | | | |
| No PE/GH | 427/58 208 (0.7) | 63/4691 (1.3) | 1.84 (1.41–2.40) | 1.51 (1.08–2.11) |
| PE/GH | 72/6742 (1.1) | 21/1986 (1.1) | 0.99 (0.61–1.61) | 1.12 (0.58–2.18) |
| Postpartum hemorrhage | | | | |
| No PE/GH | 3562/58 208 (6.1) | 427/4691 (9.1) | 1.54 (1.38–1.71) | 1.07 (0.93–1.24) |
| PE/GH | 640/6742 (9.5) | 216/1986 (10.9) | 1.16 (0.99–1.37) | 1.18 (0.89–1.55) |

Data are given as *n/N* (%), unless stated otherwise. aOR, adjusted odds ratio; OR, odds ratio.



Bewertung der Studie

Wichtigste Ergebnisse:

- Die Empfehlung von niedrig dosierter Aspirin (LDA) während der Schwangerschaft war mit einem erhöhten Risiko für Plazentaablösungen und postpartale Blutungen (PPH) assoziiert. Es wurde eine 44%ige Erhöhung des Risikos für Plazentaablösungen und eine 21%ige Erhöhung des Risikos für PPH festgestellt, basierend auf einer Propensity-Score-Analyse

Vergleich mit bestehender Literatur:

- Die Ergebnisse unterstützen frühere Befunde, die eine mögliche Assoziation zwischen LDA und Blutungskomplikationen nahelegen. Es gibt gemischte Ergebnisse in der Literatur über die Sicherheit von LDA in Bezug auf Blutungskomplikationen, wobei einige Studien ein erhöhtes Risiko und andere keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Stärken und Limitationen:

- Zu den Stärken der Studie gehören die große, zeitgenössische Kohorte und die detaillierten klinischen Daten, die eine Propensity-Score-Anpassung ermöglichten. Zu den Einschränkungen gehören die fehlenden Informationen über die Dosierung und den Zeitpunkt der Aspirineinnahme sowie die Möglichkeit unerfasster Störfaktoren



Wert der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie sind wichtig, da die Verwendung von Aspirin in der Schwangerschaft zunehmend liberaler gehandhabt wird und Vorschläge für eine allgemeine Aspirin-Empfehlung gemacht werden.

Unsere Ergebnisse in Verbindung mit denen früherer Autoren deuten darauf hin, dass **Vorsicht geboten ist, bevor eine LDA-Behandlung in einer unselektierten schwangeren Population durchgeführt wird.**

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die optimale Aspirin-Dosis und den **Zeitpunkt für das Absetzen von Aspirin in der Schwangerschaft** im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit Blutungskomplikationen zu ermitteln.



ASS bis zu welchem Gesttaionsalter ?

Research

JAMA | Original Investigation

Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia A Randomized Clinical Trial

Manel Mendoza, PhD; Erika Bonacina, MD; Pablo Garcia-Manau, MD; Monica López, MD; Sara Caamiña, MD; Àngels Vives, PhD; Eva Lopez-Quesada, PhD; Marta Ricart, MD; Anna Maroto, PhD; Laura de Mingo, MD; Elena Pintado, MD; Roser Ferrer-Costa, PhD; Lourdes Martin, MD; Alicia Rodríguez-Zurita, MD; Esperanza Garcia, MD; Mar Pallarols, MD; Laia Vidal-Sagnier, MD; Mireia Teixidor, MD; Carmen Orizales-Lago, MD; Adela Pérez-Gomez, MD; Vanesa Ocaña, MD; Linda Puerto, MD; Pilar Millán, MD; Mercè Alsius, MD; Sonia Diaz, MD; Nerea Maiz, PhD; Elena Carreras, PhD; Anna Suy, PhD



ASS bis zu welchem Gesttaionsalter ?

ZIEL

- Es sollte geprüft werden, ob das Absetzen von Aspirin bei schwangeren Frauen mit einer normalen sFlt-1/PIGF zwischen 24 und 28 Schwangerschaftswochen einer Fortsetzung der Aspirin-Behandlung zur Verhinderung einer vorzeitigen Präeklampsie unterlegen ist.

METHODE

- Multizentrische, offene, randomisierte, nicht unterlegene Phase-3-Studie, die in 9 Entbindungskliniken in Spanien durchgeführt wurde. Schwangere Personen (n = 968) mit hohem Präeklampsie-Risiko während des Ersttrimester-Screenings und einem sFlt-1/PIGF-Verhältnis von 38 oder weniger rekrutiert; es wurden 936 analysiert (Intervention: n = 473; Kontrolle:n = 463). Die Nachbeobachtung erfolgte bei allen Teilnehmern bis Entbindung.

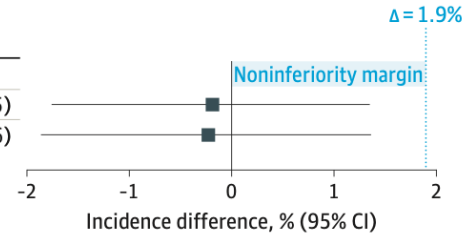
INTERVENTIONEN

- Die eingeschriebenen Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 1:1 dem Absetzen von Aspirin (Interventionsgruppe) oder der Fortführung von Aspirin bis zur 36 Schwangerschaftswoche (Kontrollgruppe) zugewiesen.



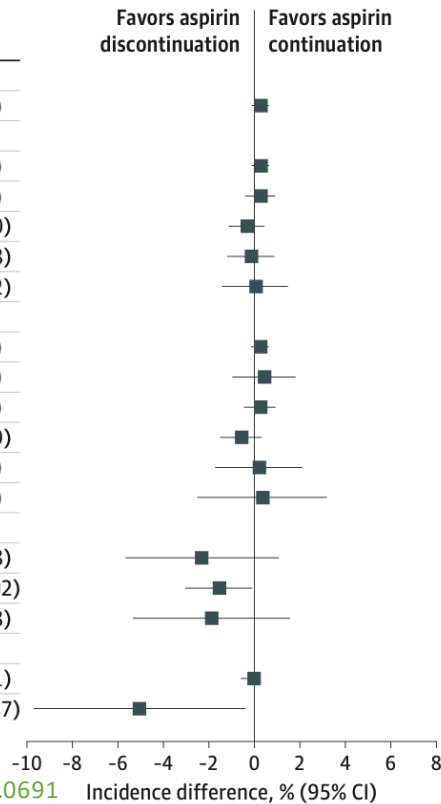
Primary Outcome

| | Group, No. (%) | | Relative risk (95% CI) | Incidence difference, % (95% CI) |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------------|
| | Aspirin discontinuation (n=473) | Control (n=463) | | |
| Preterm preeclampsia | 7 (1.48) | 8 (1.73) | 0.86 (0.31-2.34) | |
| Sensitivity analysis | | | | -0.21 (-1.76 to 1.35) |
| Intention to treat | | | | -0.25 (-1.86 to 1.36) |



Secondary Outcome

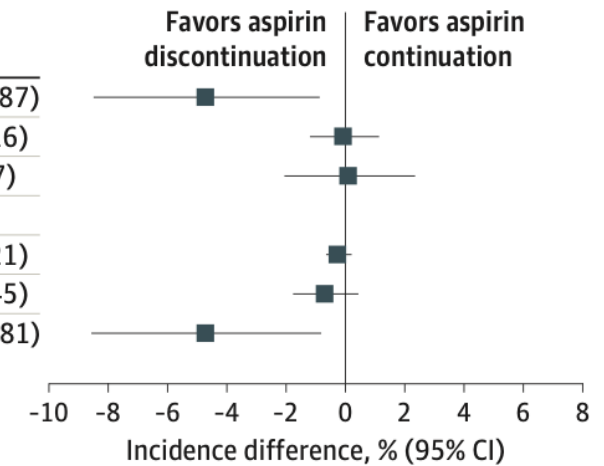
| | Group, No. (%) | | Relative risk (95% CI) | Incidence difference, % (95% CI) |
|---|---------------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------------|
| | Aspirin discontinuation (n=473) | Control (n=463) | | |
| Adverse outcomes at <34 wk of gestation | | | | |
| Preeclampsia | 1 (0.21) | 0 | NA | 0.21 (-0.20 to 0.63) |
| Gestational hypertension | 0 | 0 | NA | NA |
| Small-for-gestational-age ^a | 1 (0.21) | 0 | NA | 0.21 (-0.20 to 0.63) |
| Stillbirth | 2 (0.42) | 1 (0.22) | 1.96 (0.18-21.52) | 0.21 (-0.51 to 0.93) |
| Placental abruption | 1 (0.21) | 3 (0.65) | 0.33 (0.03-3.13) | -0.44 (-1.28 to 0.40) |
| Spontaneous delivery without preeclampsia | 3 (0.63) | 4 (0.86) | 0.73 (0.17-3.26) | -0.23 (-1.34 to 0.88) |
| Any | 7 (1.48) | 7 (1.51) | 0.98 (0.35-2.77) | -0.03 (-1.59 to 1.52) |
| Adverse outcomes at <37 wk of gestation | | | | |
| Gestational hypertension | 1 (0.21) | 0 | NA | 0.21 (-0.20 to 0.63) |
| Small-for-gestational-age ^a | 7 (1.48) | 5 (1.08) | 1.37 (0.44-4.29) | 0.40 (-1.04 to 1.84) |
| Stillbirth | 2 (0.42) | 1 (0.22) | 1.96 (0.18-21.52) | 0.20 (-0.51 to 0.93) |
| Placental abruption | 1 (0.21) | 4 (0.86) | 0.24 (0.03-2.18) | -0.65 (-1.59 to 0.29) |
| Spontaneous delivery without preeclampsia | 12 (2.54) | 11 (2.38) | 1.07 (0.48-2.40) | 0.16 (-1.82 to 2.14) |
| Any | 27 (5.71) | 25 (5.40) | 1.06 (0.62-1.79) | 0.31 (-2.63 to 3.24) |
| Adverse outcomes at ≥37 wk of gestation | | | | |
| Preeclampsia | 30 (6.34) | 40 (8.64) | 0.73 (0.47-1.16) | -2.30 (-5.67 to 1.08) |
| Gestational hypertension | 3 (0.63) | 10 (2.20) | 0.29 (0.08-1.06) | -1.53 (-3.03 to -0.02) |
| Small-for-gestational-age ^a | 33 (6.98) | 41 (8.86) | 0.79 (0.51-1.22) | -1.88 (-5.34 to 1.58) |
| Stillbirth | 0 | 0 | NA | NA |
| Placental abruption | 1 (0.21) | 1 (0.22) | 0.98 (0.06-15.60) | -0.01 (-0.60 to 0.21) |
| Any | 63 (13.32) | 85 (18.38) | 0.73 (0.54-0.98) | -5.04 (-9.71 to -0.37) |



Blutungsrisiken

Bleeding Complications

| | Group, No. (%) | | Relative risk (95% CI) | Incidence difference, % (95% CI) |
|--|---------------------------------------|--------------------|---------------------------|--|
| | Aspirin discontinuation (n=473) | Control (n=463) | | |
| Minor antepartum hemorrhage ^b | 36 (7.61) | 57 (12.31) | 0.62 (0.42-0.92) | -4.70 (-8.53 to -0.87) |
| Major antepartum hemorrhage ^c | 4 (0.85) | 4 (0.86) | 0.98 (0.25-3.89) | -0.01 (-1.20 to 1.16) |
| Postpartum hemorrhage ≥1000 mL | 15 (3.17) | 14 (3.02) | 1.05 (0.51-2.15) | 0.15 (-2.07 to 2.37) |
| Maternal intracerebral hemorrhage | 0 | 0 | NA | NA |
| Neonatal intraventricular hemorrhage grade ≥II | 0 | 1 (0.22) | NA | -0.22 (-0.64 to 0.21) |
| Placental abruption | 2 (0.42) | 5 (1.08) | 0.39 (0.08-2.01) | -0.66 (-1.77 to 0.45) |
| Any | 38 (8.03) | 59 (12.74) | 0.63 (0.43-0.93) | -4.71 (-8.61 to -0.81) |



ASS bis zu welchem Gestationsalter ?

ERGEBNISSE

- Unter den 936 Teilnehmerinnen betrug das Durchschnittsalter (SD) 32,4 (5,8) Jahre; 3,4 % waren schwarz und 93 % weiß.
- Die Inzidenz der Frühgeburten-Präeklampsie betrug
 - 1,48 % (7/473) in der Interventionsgruppe
 - 1,73 % (8/463) in der Kontrollgruppe

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND RELEVANZ

- Das Absetzen von Aspirin in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche war bei Schwangeren mit hohem Präeklampsierisiko und normalem sFlt-1/PIGF-Verhältnis der Fortsetzung der Aspirinbehandlung nicht unterlegen, um eine frühzeitige Präeklampsie zu verhindern.



- Die Adipositas stellt einen bedeutenden Risikofaktor für Präeklampsie dar, ein BMI ≥ 30 kg/m² bedingt eine Risikoerhöhung um den Faktor 3-5
- In einer retrospektiven Untersuchung an 1687 Schwangeren zeigten adipöse Schwangere ein 7%iges Risiko einer Präeklampsie, bei gleichzeitig bestehender Hypertonie ergab sich ein Risiko von 19%.
- Die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Wachstumsretardierung lag bei 20 bzw. 27%



Die Empfehlung zur Prophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) bei adipösen Schwangeren basiert auf der Reduktion des Risikos für Präeklampsie, insbesondere bei einem BMI über 35 kg/m².

Die ASS-Prophylaxe sollte frühzeitig, idealerweise ab der **11. Schwangerschaftswoche (SSW)**, beginnen, um effektiv die Inzidenz von Präeklampsie zu senken.

In klinischen Studien wurde beobachtet, dass die Ansprechbarkeit auf die ASS-Gabe bei Adipositas reduziert sein kann, und trotz ASS-Prophylaxe kann die Präeklampsie-Inzidenz bei adipösen Patientinnen erhöht sein, was eine Herausforderung in der effektiven Prävention darstellt. **Daher wird eine individuelle Risikoeinschätzung empfohlen, um die Entscheidung für eine ASS-Prophylaxe bei adipösen Schwangeren zu unterstützen.**



Die a-priori Risikoerfassung zwischen 11 +0 und 13+6 SSW basierend auf maternalen Charakteristika (Alter, Anamnese / Risikofaktoren, Body-Mass-Index, ethnische Zugehörigkeit) erlauben in Verbindung mit biophysikalischen Faktoren (nach MoM adjustiertem Pulsatilitätsindex der Aae. uterinae, des mittleren arteriellen Blutdrucks) sowie biochemischen Risikomarkern (z. B. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF)) **eine individuelle Risikokalkulation, insbesondere der early-onset Präeklampsie**



Evidenzbasierte Empfehlung 3.E10

Evidenzgrad 1+

Empfehlungsgrad B

Konsensusstärke ++

Bei einem individuell kalkulierten Präeklampsierisiko $> 1:100$ sollte eine Gabe von Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag zur Reduktion der Präeklampsierate vor 37 SSW erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E11

Evidenzgrad 4

Empfehlungsgrad B

Konsensusstärke ++

Bei einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ sollte eine Gabe von Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag ab 11+0 SSW erfolgen.



Adipositas

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E9

Evidenzgrad 2+

Empfehlungsgrad B

Konsensusstärke ++

Eine individuelle Risikokalkulation für Präeklampsie sollte übergewichtigen Schwangeren mit einem BMI ab 25 kg/m² 11+0. und 13+6. SSW angeboten werden.

- Die frühzeitige orale Einnahme niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) stellt eine effektive Prävention der Präeklampsie vor der 37 SSW , nicht jedoch in Terminnähe dar.
- In der ASPRE-Studie konnte durch die Gabe von 150mg ASS/Tag eine Reduktion der Präeklampsiewahrscheinlichkeit vor der 34 SSW von 80 % und vor der 37 SSW um 63% erreicht werden.
- Es wurde ebenfalls eine Reduktion der SGA-Rate um 40% < 37 SSW sowie 90% < 32 SSW erzielt



Was sagt das Dt. Ärzteblatt

aerzteblatt.de

Bedeutung von Acetylsalicylsäure in der Prävention von Präeklampsie, fetaler Wachstumsrestriktion und Frühgeburt

Johannes Stubert, Burkhard Hinz, Richard Berger



Was sagt das Dt. Ärzteblatt

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed unter besonderer Berücksichtigung systematischer Reviews, Metaanalysen und randomisierter kontrollierter Studien.

Ergebnisse: In aktuellen Metaanalysen wurden neben einer Risikoreduktion für eine Präeklampsie (relatives Risiko [RR] = 0,85, „number needed to treat“ [NNT] = 50) auch Vorteile hinsichtlich einer Frühgeburt (RR = 0,80, = NNT = 37), der Manifestation einer fetalen Wachstumsrestriktion (RR = 0,82, NNT = 77) und der Perinatalsterblichkeit (RR = 0,79, NNT = 167) bei ASS-Einnahme gezeigt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich die Lebendgeburtsrate nach vorausgegangenem Spontanabort erhöht und das spontane Frühgeburtsrisiko reduziert (RR = 0,89, NNT = 67). Voraussetzungen eines Therapieerfolges sind eine ausreichende ASS-Dosierung, ein frühzeitiger Einnahmebeginn sowie **die Identifikation eines Risikokollektivs**. Nebenwirkungen der Therapie sind selten und betreffen vornehmlich Blutungen im Zusammenhang mit der Schwangerschaft (RR = 0,87, „number needed to harm“ [NNH] = 200).

Schlussfolgerung: Die positiven Effekte einer ASS-Einnahme während der Schwangerschaft gehen über die Verminderung des Präeklampsierisikos hinaus. Auch wenn eine Erweiterung der Einnahmeindikation in Zukunft möglich erscheint, ist sie unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz derzeit auf Risikoschwangerschaften zu begrenzen.

nicht LL WSA
konform



Einfluß ASS bei low risk, WSA und Präeklampsie

Einfluss von Acetylsalicylsäure auf relevante Schwangerschaftsendpunkte

| Endpunkt | Einschlusskriterien/ Referenz | Design | N | Häufigkeit Endpunkt ASS versus Placebo | Effekt (RR, Risk bzw. OR)/95%-KI/ p-Wert |
|--|---|---|--------|--|---|
| Lebendgeburtsrate | 1–2 Spontanaborte (1) | RCT, 81 mg versus Placebo, präkonzeptioneller Beginn | 1 078 | 58 % versus 53 % | RR 1,10; [0,98; 1,22]; p = 0,098 |
| | ≥ 3 Aborte (4) | RCT, 75 mg versus Placebo ab Schwangerschaftsnachweis | 400 | 83,0 % versus 85,5 % | RR 0,97; [0,89; 1,06]; p = 0,58 |
| | ≥ 2 Aborte (5) | RCT, 80 mg ASS versus Placebo, < 6 SSW, 72,5 % präkonzeptionell | 241 | 50,8 % versus 57,0 % | RR 0,89; [0,71; 1,13]; p = 0,63 |
| | assistierte Reproduktion (e83) | Metaanalyse RCT, ASS versus Placebo | 1 468 | keine Angabe | OR 2,04; [0,65; 2,40]; p = 0,15 |
| Abortrate | rezidivierende Aborte (6) | Metaanalyse RCT, ASS+NMH versus NMH | 1 849 | | RR 0,62; [0,30; 1,27]; p = 0,19 |
| Perinatalsterblichkeit | Risikopatientinnen, Präeklampsierisiko ≥ 1:100 (12) | RCT, 150 mg versus Placebo, Beginn zwischen 11–14 SSW | 1 776 | 1,0 % versus 1,7 % | RR 0,59; 99%-KI [0,19; 1,85]; kein p-Wert angegeben |
| | Risiko für Präeklampsie (19) | Metaanalyse RCT, ASS versus Placebo | 35 391 | 2,9 % versus 3,4 % | RR 0,85; [0,76; 0,95]; p = 0,01 |
| | High- und Low-Risk-Stu- dien (32) | Metaanalyse RCT, ASS versus Placebo mit Beginn ≤ 16 SSW | 2 968 | 9,9 ‰ versus 23,9 ‰ | RR 0,47; [0,25; 0,88]; p = 0,02 |
| | High- und Low-Risk-Stu- dien (26) | Metaanalyse RCT, ASS versus Placebo | 13 860 | 2,1 % versus 2,7 % | RR 0,79; [0,66; 0,96]; p = 0,02 |
| | Niedrigrisiko, Nulliparität (29) | RCT, 81 mg versus Placebo, Beginn zwischen 6 und 13 SSW | 11 754 | 45,7 ‰ versus 53,6 ‰ | RR 0,86; [0,74; 1,00]; p = 0,048 |
| vorzeitige Plazenta- lösung oder Blutungen in der Schwangerschaft | Risikopatientinnen (33) | Metaanalyse RCT zur Präeklampsieprävention, ASS ≥ 100 mg versus Placebo | 3 147 | 1,7 % versus 1,8 % | RR 0,99; [0,57; 1,73]; p = 0,98 |
| vaginale Blutungen | Niedrigrisiko, Nulliparität (29) | RCT, 81 mg versus Placebo, Beginn zwischen 6 und 13 SSW | 11 754 | 3,6 % versus 4,1 % | RR 0,87; [0,73; 1,04]; p = 0,125 |



Einfluß ASS auf Risiko Präeklampsie, IUGR und Frühgeburt

Einfluss von Acetylsalicylsäure auf das Risiko von Präeklampsie, fetaler Wachstumsrestriktion und Frühgeburt

| Endpunkt | Einschlusskriterien/Referenz | Design | N | Häufigkeit Endpunkt ASS vs. Placebo | Effekt (RR, Risk bzw. OR)/ 95%-KI/p-Wert |
|------------------------------|--|---|--------|-------------------------------------|--|
| Präeklampsie < 37 SSW | Risikopatientinnen, Präeklampsierisiko \geq 1:100 (12) | RCT, 150 mg vs. Placebo, Beginn zwischen 11–14 SSW | 1 776 | 1,6 % vs. 4,3 % | OR 0,38; [0,20; 0,74]; p = 0,004 |
| Präeklampsie < 34 SSW | Risikopatientinnen, Präeklampsierisiko \geq 1:100 (12) | RCT, 150 mg vs. Placebo, Beginn zwischen 11–14 SSW | 1 777 | 0,4 % vs. 1,8 % | OR 0,18; 99%-KI [0,03; 1,03]; k.A. |
| Präeklampsie | Risiko für Präeklampsie (19) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 36 716 | 9,3 % vs. 7,7 % | RR 0,82; [0,77; 0,88]; p = < 0,0001 |
| | chronische Hypertonie (23) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | | | OR 0,83; [0,55; 1,25]; kein p-Wert |
| | High- und Low-Risk-Studien (26) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 14 093 | 9,3 % vs. 11,3 % | RR 0,85; [0,75; 0,95]; p = 0,01 |
| | chronische Hypertonie (19) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 1 813 | 15,2 % vs. 20,4 % | RR 0,67; [0,47; 0,95]; p = 0,03 |
| | Mehrlingsschwangerschaft (20) | RCT, 60 mg vs. Placebo, Subgruppenanalyse | 225 | 6 % vs. 16 % | OR 0,32; [0,12; 0,82]; p = 0,014 |
| | Mehrlingsschwangerschaft (21) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 898 | 10,9 % vs. 16,4 % | RR 0,67; [0,48; 0,94]; p = 0,02 |
| SGA | Risikopatientinnen, Präeklampsierisiko \geq 1:100 (24) | RCT, 150 mg vs. Placebo, Beginn zwischen 11–14 SSW | 1 776 | 0,8 % vs. 2,9 % | RR 0,27; [0,11; 0,64]; p = 0,0035 |
| | Risiko für Präeklampsie (11) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 2 939 | k.A. | RR 0,56; [0,44; 0,70]; k.A. |
| | Risiko für Präeklampsie (19) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 35 761 | 4,1 % vs. 4,8 % | RR 0,84; [0,76; 0,92]; p = < 0,001 |
| | High- und Low-Risk-Studien (26) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 14 385 | 9,1 % vs. 10,4 % | RR 0,82; [0,68; 0,99]; p = 0,04 |
| Frühgeburt (alle) | Risiko für Präeklampsie (19) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 35 212 | 16,0 % vs. 17,6 % | RR 0,91; [0,87; 0,95]; p = < 0,0001 |
| | High- und Low-Risk-Studien (26) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 13 619 | 19,7 % vs. 22,4 % | RR 0,80; [0,67; 0,95]; p = 0,02 |
| | vorausgegangene spontane Frühgeburt (30) | RCT, 80 mg ASS vs. Placebo, Beginn zwischen 8 und 16 SSW | 406 | 21,2 % vs. 25,4 % | RR 0,83; [0,58; 1,20]; p = 0,32 |
| Frühgeburt < 34 SSW (alle) | Niedrigrisiko, Nulliparität (27) | Metaanalyse RCT, ASS vs. Placebo | 14 731 | 2,9 % vs. 4,0 % | RR 0,50; [0,26; 0,96]; p = 0,04 |
| spontane Frühgeburt < 34 SSW | Niedrigrisiko, Nulliparität (28) | RCT, 60 mg ASS, Beginn zwischen 13 und 25 SSW | 2 543 | k.A. | RR 0,46; [0,23; 0,89]; p = 0,01 |
| | Niedrigrisiko, Nulliparität (29) | RCT, 81mg vs. Placebo, Beginn zwischen 6 und 13 SSW | 11 754 | 3,3 % vs. 4,0 % | RR 0,75; [0,61; 0,93]; p = 0,039 |
| spontane Frühgeburt < 37 SSW | Niedrigrisiko, Nulliparität (29) | RCT, 81 mg vs. Placebo, Beginn zwischen 6 und 13 SSW | 11 754 | 11,6 % vs. 13,1 % | RR 0,89; [0,81; 0,98]; p = 0,012 |
| | vorausgegangene Spontangeburt (31) | registerbasierte Kohortenstudie, ASS „low dose“ vs. „nihil“ | 22 127 | 5,5 % vs. 12,9 % | RR 0,70; [0,57; 0,86]; kein p-Wert |



FTS Präeklampsie

Testcharakteristiken verschiedener Screeningmethoden im ersten Trimenon zur Abschätzung der Entwicklung einer Präeklampsie im Schwangerschaftsverlauf

| Screeningmethode | N | Präeklampsie-rate | Detektionsrate [95%-KI] | Falsch-Positiv-Rate [95%-KI] |
|----------------------------------|-------|-------------------|-------------------------|------------------------------|
| Anamnese (USPSTF* ¹) | 4 524 | 4,89 % | 14,0 % [10,1; 19,2] | 4,2 % [3,6; 4,8] |
| Anamnese (NICE* ²) | 4 524 | 4,89 % | 13,1 % [9,3; 18,2] | 4,0 % [3,5; 4,7] |

| Screeningmethode | N | Präeklampsie-rate | Detektionsrate [95%-KI] | Screen-Positiv-Rate |
|--|--------|-------------------|-------------------------|---------------------|
| Anamnese (NICE* ²) | 16 747 | 2,8 % | 30,4 % [26,3; 34,6] | 10,3 % |
| kombiniertes Screening (FMF) aus Anamnese, mittl. art. Blutdruck, PAPP-A | 16 747 | 2,8 % | 42,5 % [38,0; 46,9] | 10,0 % (fixiert) |

| Screeningmethode | N | Präeklampsie-rate < 37 SSW | Detektionsrate [95%-KI] | Screen-Positiv-Rate |
|--|--------|----------------------------|-------------------------|---------------------|
| Anamnese (NICE* ²) | 16 747 | 0,8 % | 40,8 % [32,8; 48,9] | 10,0 % (fixiert) |
| kombiniertes Screening (FMF) aus Anamnese, mittl. art. Blutdruck, PAPP-A | 16 747 | 0,8 % | 53,5 % [45,3; 61,7] | 10,0 % (fixiert) |
| kombiniertes Screening (FMF) aus Anamnese, mittl. art. Blutdruck, PLGF | 16 747 | 0,8 % | 69,0 % [61,4; 76,6] | 10,0 % (fixiert) |
| kombiniertes Screening (FMF) aus Anamnese, mittl. art. Blutdruck, mittl. PI der Aa. uterinae | 16 747 | 0,8 % | 73,9 % [65,9; 80,9] | 10,0 % (fixiert) |
| kombiniertes Screening (FMF) aus Anamnese, mittl. art. Blutdruck, mittl. PI der Aa. uterinae, PLGF | 16 747 | 0,8 % | 82,4 % [76,1; 88,7] | 10,0 % (fixiert) |



Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit idiopathischen WSA soll eine Therapie mit Acetylsalicylsäure mit oder ohne Heparin zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.



Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E45

Expertenkonsens

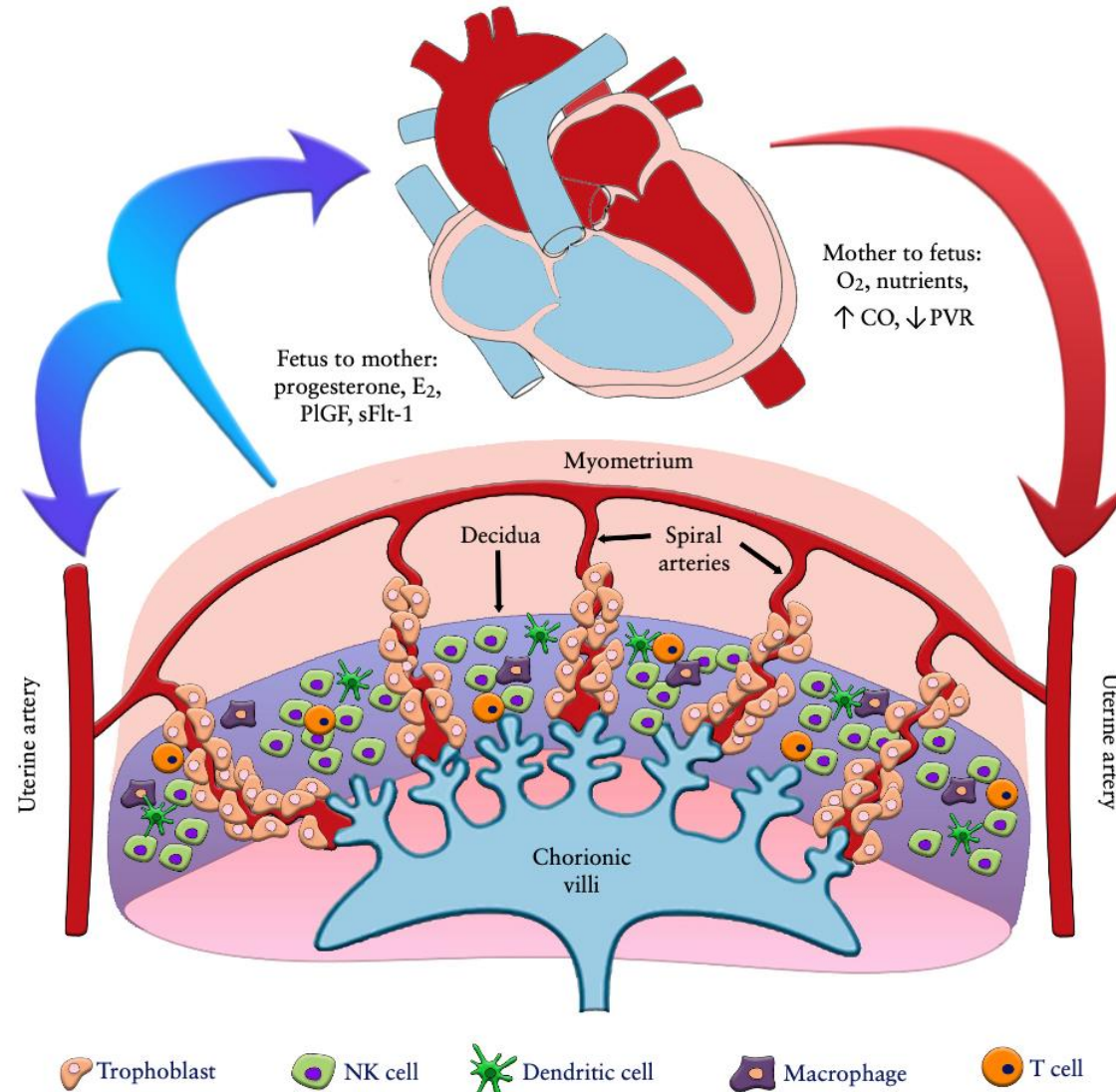
Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA soll eine Acetylsalicylsäure-Therapie zur Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

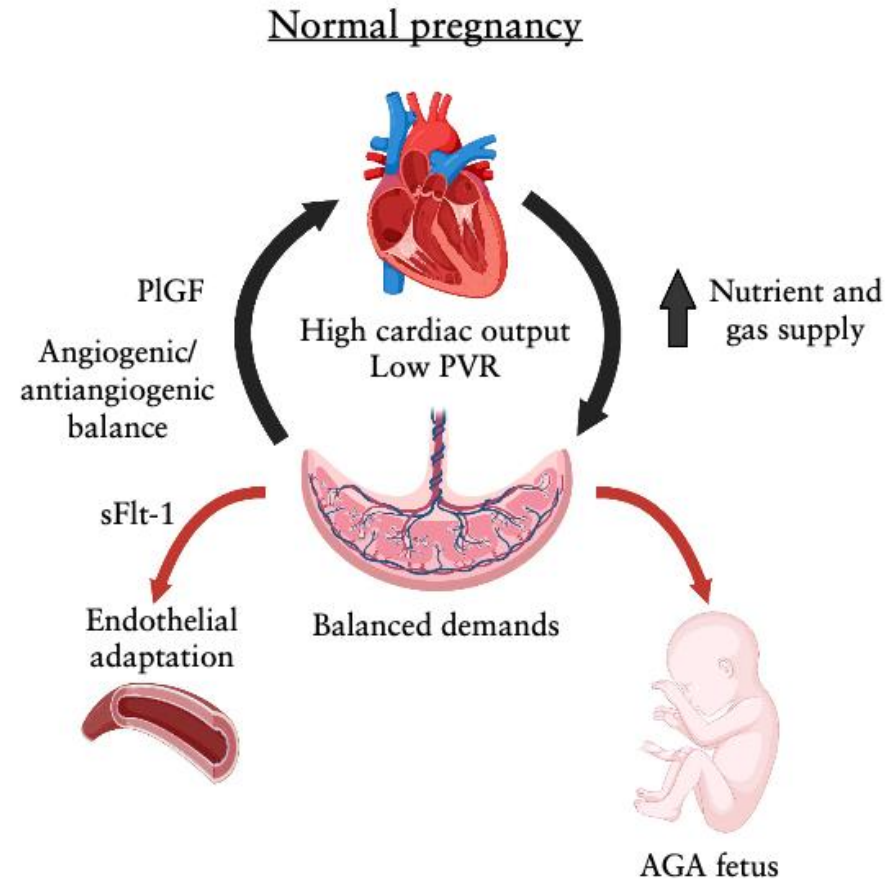


materno-kardiovaskuläre-plazentare-fetale-Einheit

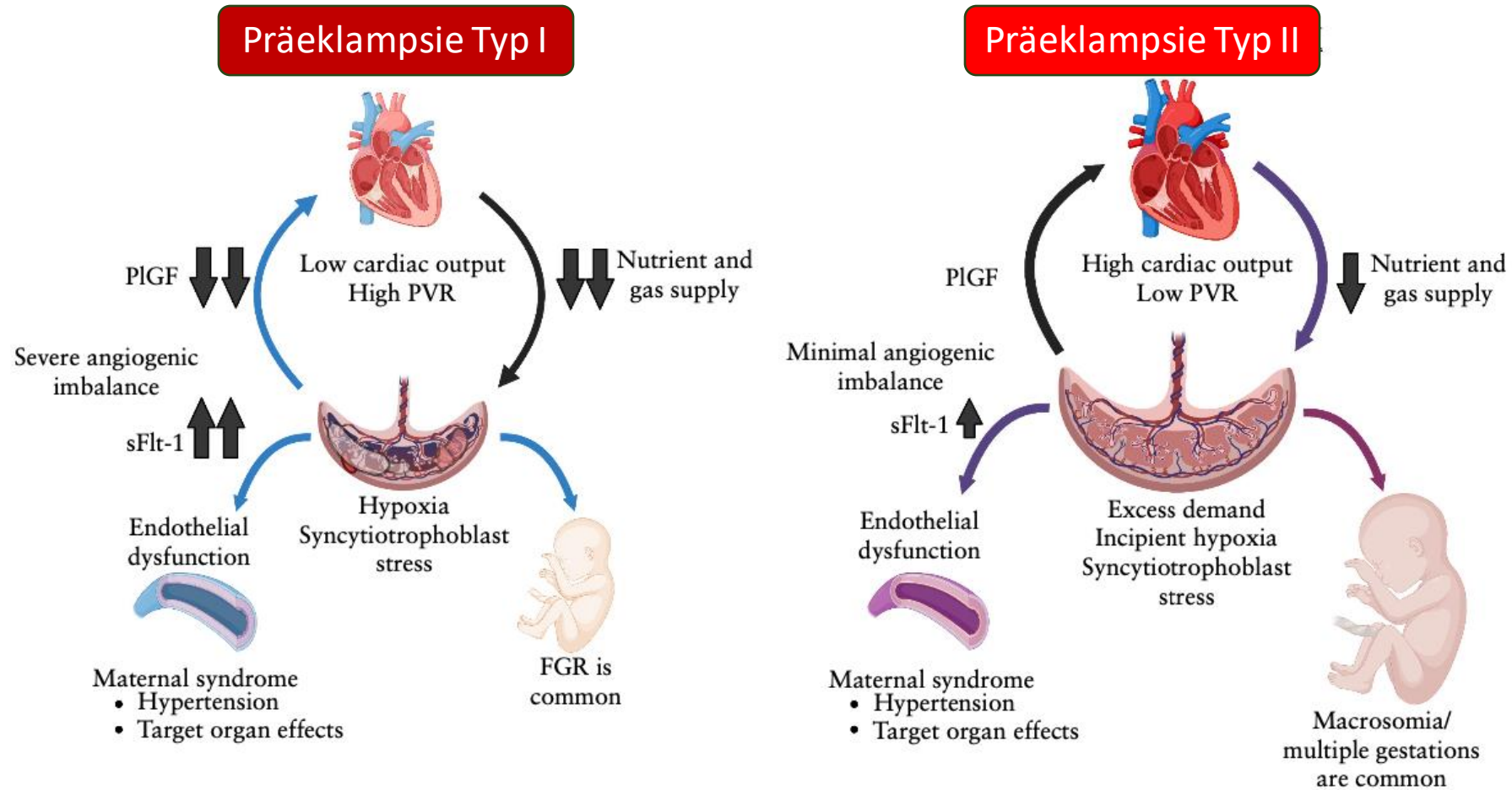
Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 293–301



Präeklampsie Typen



Präeklampsie Typen



Präeklampsie Typen Risikofaktoren und Prävention

Risikofaktoren

Präeklampsie Typ I

Nulliparity
Previous pre-eclampsia
Diabetes
IVF without

Präeklampsie Typ II

Nulliparity

Meine Empfehlung:

40. SSW 3500 g Geburtsgewicht Präeklampsie oder HELLP
> kein ASS ohne PE-Screening mit allen Markern !

Calcium administration
Progesterone support in IVF pregnancy?

Exercise (~140 min/week)

Glycemic control
Weight control and reduction
Prevention of multiple pregnancy

Kein Aspirin !



Das sagt ChatGPT 4.0

Konsistenz:

Die meisten Leitlinien sind sich einig über die Verwendung von niedrig dosiertem Aspirin bei Risikoschwangerschaften, insbesondere zur Verhütung einer Präeklampsie. Die Dosierung reicht je nach Leitlinie von 81 mg bis 150 mg.

Diskrepanzen: In einigen Leitlinien wird Aspirin speziell auf der Grundlage detaillierter Risikobewertungen empfohlen, während andere Leitlinien eher allgemein gehalten sind. Neuere Studien (z. B. Souter et al.) geben Anlass zu Bedenken hinsichtlich des Blutungsrisikos und legen nahe, dass eine selektivere Anwendung gerechtfertigt sein könnte.

Stärke der Evidenz: Generell überzeugend für die Prävention von Präeklampsie, aber unterschiedlich in Bezug auf Blutungsrisiken, wobei neuere Studien auf potenzielle Schäden hinweisen, **die in früheren Leitlinien möglicherweise nicht vollständig berücksichtigt wurden.**



Das sagt ChatGPT 4.0

Diese Bewertungen zeigen, dass

eine vorsichtige, maßgeschneiderte Anwendung der Aspirinprophylaxe in der Schwangerschaft erforderlich ist, wobei sowohl der Nutzen bei der Verringerung der Präeklampsie als auch die potenziellen Risiken von Blutungskomplikationen berücksichtigt werden müssen.

Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um diese Empfehlungen zu verfeinern, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Ausweitung der Indikationen für den Einsatz von Aspirin in allgemeinen schwangeren Bevölkerungsgruppen.



Indikation ASS nach Leitlinien ...

1

Präeklampsie und IUGR
Prophylaxe
in definierten Risikogruppen

2

Kombiniert mit NMH bei
Anti-Phospholipid-Antikörper-
Syndrom

- nicht bei Assistierter Reproduktion
- nicht bei wiederholten Spätaborten
- nicht bei PAI Mutation/LP(a) ...
- kein Screening auf Thrombophilien ohne Risikoanamnese bei Aborten
- kein Cortison



Off Label Use ASS ! ... Progesteron! ...

RECHT

Vorsicht beim Off-Label-Use

Setzen Krankenhausärzte ein inländisch zugelassenes Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes ein (Off-Label-Use), gilt es im Arbeitsalltag einiges zu beachten.



Foto: nmann77/stock.adobe.com



Off Label Use

- Off-Label-Use bedeutet, dass Ärzte ein Arzneimittel abweichend von den Indikationen, der altersbezogenen Anwendung oder auch der vorgeschriebenen Menge einsetzen
- Gegenstand der Behandlung muss eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung sein
- andere Therapien, die zugelassen sind, dürfen nicht verfügbar sein
- aufgrund der Datenlage muss eine begründete Aussicht bestehen, dass mit dem Arzneimittel ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann, beispielsweise durch Ergebnisse einer Phase-III-Studie oder anderweitig erlangter Erkenntnisse von gleicher Qualität, die einen relevanten Nutzen oder eine relevante Wirksamkeit mit einem vertretbaren Risiko belegen



Off Label Use

Eine umfassende gründliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten zum möglichen Nutzen und möglichen Risiken des Off-Label-Use, deren Zustimmung zum Einsatz des Medikamentes und eine lückenlose Behandlungsdokumentation durch die Ärztin oder den Arzt sind in jedem Fall unerlässlich (GBA 2024)



Off Label Use „Cytotec“

LG Berlin – Az.: 6 O 425/12 – Gerichtsbescheid vom 02.07.2020

- Die Beklagten werden als Gesamtschuldner verurteilt, an den Kläger 300.000,00 Euro nebst Zinsen in Höhe von 5 Prozentpunkten über dem Basiszinssatz ab dem 19.01.2012 zu zahlen.
- Es wird festgestellt, dass die Beklagten als Gesamtschuldner verpflichtet sind, dem Kläger die bereits entstandenen sowie alle zukünftig entstehenden materiellen Schäden zu ersetzen, soweit sie nicht auf einen Sozialversicherungsträger oder sonstige Dritte übergegangen sind oder übergehen werden.
- Die Beklagten tragen die Kosten des Rechtsstreits als Gesamtschuldner.

Aufklärungsfehler

Da den Beklagten der Nachweis der ordnungsgemäßen Aufklärung der Mutter des Klägers über die Einleitung der Geburt nicht gelingt (**nur Eintrag: „Patientin ist über Cytotec aufgeklärt (off-label-use, NW)“**) war die Einwilligung der Mutter des Klägers in die Gabe von Cytotec und damit in die Einleitung der vaginalen Geburt unwirksam und diese infolgedessen rechtswidrig, § 630d Abs. 2 BGB.

Der behandelnde Arzt muss den Nachweis einer vollständigen und rechtzeitigen Aufklärung führen. Dieser Nachweis ist den Beklagten weder für das Gespräch mit der Mutter des Klägers am 28. Oktober 2006 noch am 11. November 2006 gelungen.



Off Label Use „Cytotec“

Der Patient muss „im Großen und Ganzen“ über die nicht ganz außerhalb der Wahrscheinlichkeit liegenden Risiken einer ordnungsgemäßen Behandlung, insbesondere Art, Bedeutung, Verlauf und Folgen des Eingriffs, wenn auch nicht in allen Einzelheiten, aufgeklärt werden (sog. Grundaufklärung; vgl. BGH NJW 2019, 1283, 1284)

Fehlt es bereits an einer solchen Grundaufklärung, muss der Arzt auch für den Eintritt fern liegender Risiken haften, die Patienteneinwilligung in den Eingriff ist hierbei unbeachtlich (vgl. BGH NJW 2019, 1283, 1284; BGH, Urteil vom 14. März 2006 – VI ZR 279/04 –, BGHZ 166, 336-346, Rn. 13; KG Berlin, Urteil vom 09. Dezember 2013 – 20 U 107/12 –, Rn. 57, juris)

Bei fehlender Grundaufklärung ist das Selbstbestimmungsrecht des Patienten im Kern genauso verletzt, als wenn der Arzt den Eingriff vorgenommen hätte, ohne den Patienten überhaupt um seine Zustimmung zu ersuchen. Nach diesen Grundsätzen haftet der Arzt mithin bei mangelhafter Grundaufklärung auch dann, wenn sich statt des aufklärungspflichtigen Risikos, ein nur äußerst seltenes, nicht aufklärungspflichtiges Risiko verwirklicht hat (vgl. BGH NJW 1996, 777, 779; BGH, Urteil vom 28. Mai 2019 – VI ZR 27/17 –, Rn. 15, juris).



Fetale 17 alpha-Hydroxyprogesteron Exposition

In Utero Exposure to 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate and Risk of Cancer in Offspring

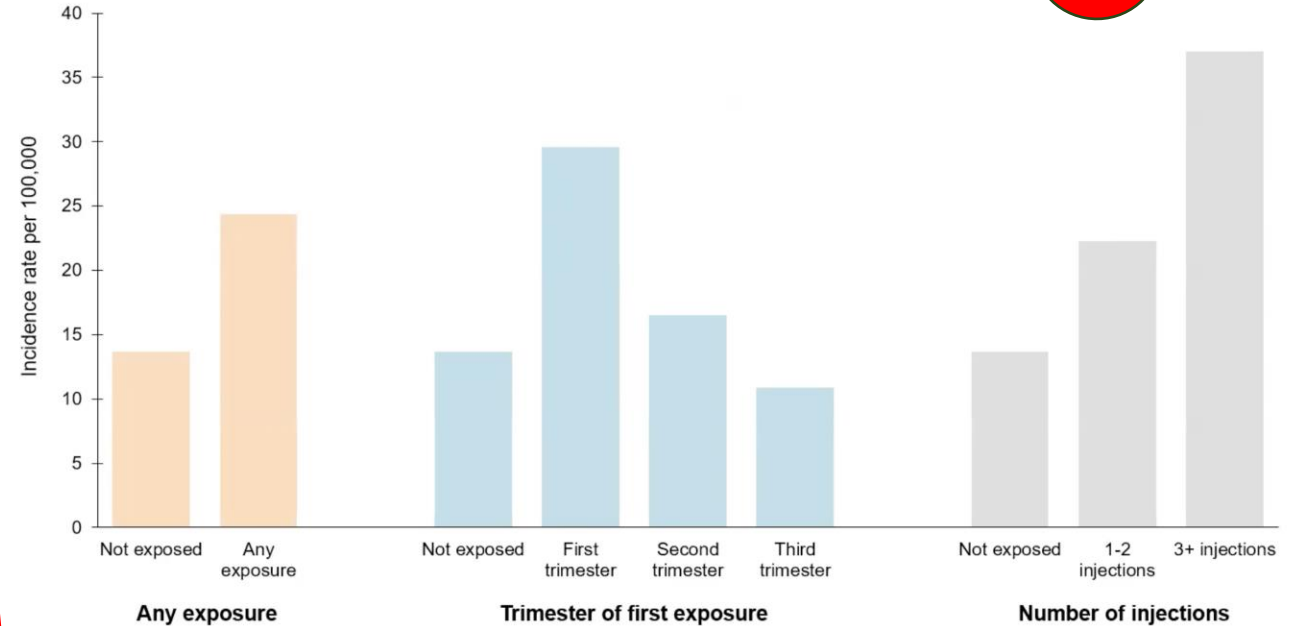
¹Caitlin C. Murphy, PhD, MPH; ²Piera M. Cirillo, MPH;
²Nickilou Y. Krigbaum, MPH; ²Barbara A. Cohn, PhD

School of Public Health, University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX; Child Health and Development Studies, Public Health Institute, Oakland, CA

AJOG 2021

Obwohl Progesteron während der Schwangerschaft weit verbreitet ist (5-12%), sind die langfristigen Auswirkungen der fetalen Exposition gegenüber exogenem Progesteron auf die Entwicklung des Kindes kaum untersucht worden!
Simons NE et al BJOG 2022

Incidence rates of any cancer by *in utero* exposure to 17-OHPC



Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit !



Veranstaltungen

akademie
für medizinische Fortbildung
Arztkammer Westfalen-Lippe
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

Webinar
Fortbildungsseminar – Blended-Learning-Webinar
für Fachärztinnen und -ärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe sowie Ärztinnen und Ärzte in
Weiterbildung im Fachgebiet

Update zur fachgebundenen genetischen Beratung in der Schwangerschaft

Blended-Learning-Webinar: 4 UE eLearning / 3 UE virtuelle Präsenz (Webinar)

Themen im eLearning (4 Unterrichtseinheiten):

- Der Blick der Juristen: Beratung, Aufklärung, Dokumentation im Rahmen des Gendiagnostik-Gesetzes
- NIPT reloadet aus Sicht des Genetikers: Welche NIPT-Verfahren gibt es? Wie ist die NIPT-Performance
- Invasive Diagnostik 2024: Bedeutung von Array-Analyse und NGS mit Fallbeispielen
- Contingent Screening, NIPT bis Whole Exome Sequencing – die Bedeutung des fetalen Ultraschall-Phänotyps für die Beratung

Inhalte des Webinars (3 Unterrichtseinheiten):

- Rekapitulation der Kernaussagen des eLearnings
- Besprechung der offenen Fragen der Teilnehmenden mit den Expertinnen und Experten aus der eLearning-Phase
- Best-practice-Beispiele für die Umsetzung der NIPT

Termin
Mittwoch, 15.05.2024
Uhrzeit
16:00 – 18:30 Uhr
eLearning-Phase
15.04. – 14.05.2024
Ein Einstieg in die laufende eLearning-Phase ist möglich.

Veranstaltungsort
Online-Lernplattform ILIAS der Akademie für medizinische Fortbildung der AKWL und der KWL
Bitte beachten Sie, dass zur Teilnahme am eLearning und am Webinar ein Breitband-Internetanschluss (DSL-Leitung) notwendig ist.

Webinar
eLearning (4 UE) | Webinar (3 UE)

Der Kurs entspricht den Qualitätsanforderungen der Bundesärztkammer

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken, Münster
Stv. Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. D. Tschöpe, Bad Drenthausen
Geschäftsstelle: Gartenstraße 210-214, 48147 Münster

DR. MED. JOHANNES STEINHARD UND KOLLEGINNEN
Pränatale Medizin
Ultraschall Diagnostik
Spezielle Geburtshilfe und Perinatalogie

Fon 0251 1338 7788
Fax 0251 1338 7798
praenatalemedizin.de
www.praenatalemedizin.de

ZENTRUM FÜR PRÄNATALE MEDIZIN UND HUMANGENETIK MÜNSTER
in Kooperation mit der
Humangenetischen Filiale
Am FranziskusCarre
MNZ des UKM

Online-Qualitätszirkel Pränatal- und Geburtsmedizin
Mittwoch 24. April 2024
18-21 Uhr

18:00 - 18:30 Uhr
Einführung ins Programm, Technische Einführung mit Chat-Funktion und interaktiver Teilnahme
Johannes Steinhard

18:30 - 19:15 Uhr
Einführung in die neuen S2e-Leitlinie Ersttrimester Diagnostik und Therapie: Zusammenfassung und Bedeutung für die Praxis
Viktoriya Popov

19:15 - 20:00 Uhr
Das Präeklampsie-Screening: Wie kann ich es in meiner Praxis implementieren
Annabell Lange

20:00 - 20:15 Uhr
Pause

20:15 - 21:00 Uhr
Die Bedeutung des fetalen Phänotyps im Zeitalter von NIPT und Whole Exome Sequencing
Johannes Steinhard

