

Die neue deutsche Leitlinie zur peripartalen Hämorrhagie

Wichtige Aspekte für die Gerinnungs- und Kreislauftherapie

Heiko Lier • Dietmar Schlembach • Wolfgang Korte • Christian von Heymann
für die deutsche Leitliniengruppe

Die peripartale Blutung ist weltweit eine der führenden Gründe mütterlicher Sterblichkeit und ihre Inzidenz steigt kontinuierlich. Im März diesen Jahres wurde die veraltete Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ nun aktualisiert und up-gegradet. Der folgende Artikel fasst die wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie zur Gerinnungs- und Kreislauftherapie zusammen und stellt die daraus resultierenden Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag dar.

Häufige, doch oft vermeidbare Todesursache

Die peripartale Hämorrhagie (PPH) bleibt weltweit eine der Hauptursachen der mütterlichen Sterblichkeit. In den Industrienationen steigt die Inzidenz kontinuierlich: Während zur Jahrhundertwende das Risiko für eine lebensbedrohliche Blutung unter der Geburt bei 1:1000 lag [1], liegt es derzeit zwischen 1,2% (2008 in England [2]) und 11,4% (2006–2010 in USA [3]).

Die Mehrzahl der maternalen Todesfälle aufgrund einer PPH ist vermeidbar, zumal trotz des Vorliegens aktueller Leitlinien und Handlungsempfehlungen in 60–80% aller Fälle „major substandard care“ nachgewiesen werden konnte [4].

Aktualisierung der Leitlinie In Deutschland gibt die AWMF-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ Handlungsempfehlungen für Diagnostik, medikamentöse und chirurgische Therapie der PPH. In einer Neuauflage der Leitlinie unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), dem Deutschen Hebammenverband und der DGAI wurden nun aktuelle Erkenntnisse und Weiterentwicklungen in der Diagnostik und Behandlung der PPH zusammengefasst.

Aufgrund der vorhandenen Datenlage lassen sich für nahezu alle Schritte in der Therapie der PPH zum jetzigen Zeitpunkt keine sicher evidenzbasierten Empfehlungen ableiten. Darum handelt es sich hier um eine konsensusbasierte, sog. S2k-Leitlinie.

Der Artikel soll die für Anästhesisten und Hämostaseologen wichtigsten Empfehlungen zur Gerinnungstherapie, die zugrunde liegende Datenlage und die daraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag darstellen. Alle getroffenen Aussagen konnten mit „starkem Konsens“ oder zumindest mit „Konsens“ beschlossen werden [5] (◊ Tab. 1). Im Text werden die Empfehlungen in kursiv und die Konsensstärke in eckigen Klammern geschrieben.

Definition, Risikofaktoren, Vorbereitung

Definition Folgende Definition der PPH wird (im deutschsprachigen Raum) empfohlen:

Peripartale Hämorrhagie:

- ▶ Blutverlust ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt und
- ▶ Blutverlust ≥ 1000 ml nach Sectio caesarea [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Peripartale Blutverluste nach vaginaler Geburt oder Kaiserschnitt werden häufig nicht gemessen oder drastisch unterschätzt [6]. Bezieht man die Blutung auf das zeitliche Auftreten, so lässt sich bei der PPH unterscheiden zwischen

- ▶ einer primären PPH, d.h. erhöhter Blutverlust innerhalb der ersten 24h nach der Geburt und in >80% durch eine uterine Atonie verursacht, sowie
- ▶ einer sekundären PPH, d.h. erhöhter Blutverlust zwischen 24h und 12 Wochen postpartum. Zwei Drittel aller lebensbedrohlichen Blutungen treten in den ersten 4h postpartum auf.

Ursachen Im angloamerikanischen Sprachgebrauch teilt man die Ursachen der PPH nach den „4T“ ein (Kombinationen sind die Regel). Für den klinischen Alltag ist jedoch erschwerend zu beachten, dass etwa 2 Drittel der Patientinnen, die eine PPH entwickeln, keine Risikofaktoren aufweisen (◊ Tab. 2).

Vorkehrungen bei Risikofaktoren Trotzdem sollen in der Klinik bei Vorliegen von Risikofaktoren im Rahmen eines interdisziplinär zu vereinbarenden Behandlungsalgorithmus folgende Maßnahmen durchgeführt werden [starker Konsens der Leitliniengruppe]:

- ▶ adäquater Venenzugang unter der Geburt bei jeder Patientin, großlumige Venenzugänge bei Blutungskomplikationen,
- ▶ Bereitstellen von Uterotonika (Oxytocin), Prostaglandinen (z.B. Sulproston), Misoprostol (Off-Label-Use)
- ▶ Logistik prüfen:
 - ▷ Verfügbarkeit eines „Notfall-Labors“ (Blutbild, Blutgasanalyse, aPTT, Quick bzw. INR, Antithrombin, Fibrinogen, evtl. Thrombelastografie/ROTEM)
 - ▷ Geburtshelfer und Anästhesist im Haus, erfahrener Geburtshelfer und erfahrener Anästhesist in (Ruf-)Bereitschaft
 - ▷ Blutbank verfügbar: Entgegennahme der Kreuzprobe, zeitnahe Beschaffung von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma und Thrombozyten
 - ▷ Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren (Tranexamsäure, Fibrinogen, Prothrombinkomplex-Präparat (PPSB), Faktor XIII, rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa, Off-Label-Use“) prüfen.
 - ▷ Verfügbarkeit von Wärmeerhaltungssystemen, Medikamente zum Hämostaseerhalt (Pufferlösung, Kalzium), Equipment zur Erweiterung des perioperativen Monitorings

Die o.a. Prüfung sowie eine regelmäßige Evaluation der Logistik des eigenen Krankenhauses ist auch ohne vorliegende Risikofaktoren sinnvoll und gewissermaßen die Grundvoraussetzung für eine adäquate Therapie.

Bei der Interpretation von Laborwerten ist darauf zu achten, dass eine Vielzahl von Parametern, nicht nur, aber besonders im Bereich der Gerinnung, schwangerschaftsspezifische Normwerte hat. Deren Kenntnis und aktuelle Bestimmung können unter der laufenden Blutung einen entscheidenden Einfluss auf deren Therapie haben.

Das Sammeln aller mit Blut „getränkten“ Unterlagen, Binden, Wäsche und nennenswerter Koagelmengen zur Abschätzung des Blutverlusts ist unbedingt zu empfehlen [Konsens der Leitliniengruppe].

Uterotonika



Ursache therapieren Die Kontraktion des Myometriums ist physiologisch die Hauptdeterminante sowohl für die Plazentalösung als auch für die Hämostase [7].

Klassifikation der Konsensusstärke von S2k-Leitlinien [5]	
starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75–95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50–75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von <50% der Teilnehmer

Tab. 1 Klassifikation der Konsensusstärke von S2k-Leitlinien. Daten aus [5].

Die 4T's: Ursachen der peripartalen Hämorrhagie	
Tonus (uterine Atonie)	uterine Überdehnung (Multiparität, Hydramnion, fetale Makrosomie) Tokolytika schnelle oder verzögerte Geburt (lange Oxytozinsubstitution) Chorioamnionitis Uterus myomatosus
Tissue (Plazenta)	Plazentaretention Plazenta-Implantationsstörung (Placenta adhaerens, accreta / increta / percreta) Plazentaresiduen
Trauma (Verletzungen)	vulvovaginale Verletzungen Episiotomie / Dammriss Uterusruptur Uterusinversion
Thrombin (Koagulopathie)	schwangerschaftsinduziert: Thrombozytopenie bei HELLP-Syndrom, DIC (z. B. bei Präeklampsie, IUFT, Abruptio placentae, Fruchtwasserembolie) andere: Von Willebrand-Jürgens-Syndrom, plasmatische Gerinnungsstörungen, Thrombopathien, Faktorenmangel (Verlust, Verbrauch, Verdünnung)

Tab. 2 Die 4T's: Ursachen der peripartalen Hämorrhagie. DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie; HELPP = Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet count; IUFT = intrauteriner Fruchttod.

Die Therapie einer PPH beinhaltet neben allgemeinen Maßnahmen (u. a. zur Kreislaufstabilisierung) die ursachenadaptierte medikamentöse (Uterotonika) und/oder chirurgische Therapie, die rasch, koordiniert und oft zeitgleich durchgeführt werden müssen [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Oxytocin Oxytocin wird allgemein als Mittel der 1. Wahl zur Prophylaxe und Therapie der atoniebedingten PPH angesehen. Der Wirkungseintritt bei i.v. Gabe liegt (bei einer Halbwertszeit von 4–10 min) innerhalb von 1 min, bei i.m. Applikation (max. 10 IE) bei 3–5 min. Die minimal effektive Dosis (ED90) liegt bei 0,35 IE [8] bzw. 0,29 IE/min [9].

Bei etwa der Hälfte der Patientinnen kommt es nach Bolusgabe zu einem temporären Blutdruck-

abfall um rund 25 mmHg, der oft von einer Tachykardie begleitet ist [10, 11]. Die dosisabhängige hämodynamische Wirkung von Oxytocin infolge einer NO-vermittelten Vasodilatation ist bei Bolusgabe deutlich ausgeprägter als bei Kurzinfusion (z. B. 5 IE über 5 min). Im Koronarstromgebiet kann es dagegen zu Vasokonstriktion und/oder reduziertem Blutfluss kommen [12].

► Daher besteht ein hohes Risiko bei mütterlicher Hypotension und kardiovaskulärer Vorerkrankung;

Myokardischämie und Todesfälle sind beschrieben [13]. Ein kontinuierliches Kreislaufmonitoring ist obligat.

Bei langanhaltender Oxytocingabe zur Weheninduktion oder -unterstützung kommt es zu einer Rezeptorsättigung mit deutlich reduzierter Wirkung. Dies wird als eine der Hauptursachen für die steigende Atonierate in den industrialisierten Ländern diskutiert [12].

Insgesamt dürfen zur Prophylaxe/Therapie der PPH max. 6 IE Oxytocin unverdünnt langsam i. v. appliziert werden [starker Konsens der Leitliniengruppe]:

- 3–5 IE (1 Amp.) in 10 ml NaCl 0,9% als Bolus (*langsam i. v.!*)
- gefolgt von 10–40 IE in 500–1000 ml Lösung als Dauertropfinfusion (Dosis abhängig von uteriner Wirkung);

Cave: unterschiedlicher Inhalt einer Ampulle Oxytocin in deutschsprachigen Ländern)

Carbetocin Carbetocin ist ein synthetisches Oxytocin-Analogon, das derzeit ausschließlich für die prophylaktische Anwendung bei der Sectio in Leitungsanästhesie nach Entwicklung des Kindes zugelassen ist. Durch seine lange Halbwertszeit von 40 min sorgt es im Gegensatz zum kurzwirksamen Oxytocin für eine wesentlich nachhaltigere Uteruskontraktion [14]. Der Einsatz zur Therapie einer PPH ist zurzeit nicht ausreichend durch Studien belegt. In Einzelfällen wird die Gabe von Carbetocin zur Therapie der PPH berichtet [15].

Methylergometrin Methylergometrin ist ein Ergotamin-Alkaloid. Es bewirkt eine starke und anhaltende Dauerkontraktion des Uterus (im Gegensatz zu Oxytocin, das wehenartige, intermittierende Kontraktionen induziert) [11]. Weiterhin stimulieren die Mutterkornalkaloide α -adrenerge und Serotonin-Rezeptoren (5-HT_{2A}) und inhibieren die NO-Freisetzung [16]. In Deutschland ist Methergin u. a. als langsame i. v. Gabe bis zu 0,1 mg (0,5 Ampullen) bei verstärkter postpartaler Blutung zugelassen.

In der Literatur mehren sich Berichte über schwere mütterliche Komplikationen, z. B. Koronarspasmen, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte mit Todesfällen, zerebrale Angiopathie.

Im Management der postpartalen Blutung sollte Methylergometrin aufgrund der Alternativen und des Nebenwirkungsspektrums nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden [starker Konsens der Leitliniengruppe]. Die Anwendung sollte nicht als i. v. Bolusgabe, sondern als langsame Infusion erfolgen [Konsens der Leitliniengruppe].

Prostaglandine Prostaglandine stimulieren die Freisetzung von Oxytocinrezeptoren und steigern so die Oxytocinbedingte Kontraktion [17].

Bei Versagen bzw. Nichtansprechen von „first line“-Uterotonika soll ohne größere zeitliche Verzögerung auf Prostaglandine umgestellt werden. Eine gleichzeitige Gabe von Oxytocinrezeptoragonisten und Prostaglandinen soll nicht erfolgen [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Sulproston Sulproston ist ein synthetisches Prostaglandin-E2-Derivat, das als Nebenwirkungen Bronchokonstriktion, pulmonale Hypertonie, Herzinfarkte oder Asystolie bewirken kann [17, 18]. Bei einer postpartalen Uterusatonie und Uterushämorrhagie handelt es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild und eine vitale Indikation für die Gabe von Prostaglandinderivaten, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen bzw. Oxytocin unwirksam ist, bis eine geburtshilflich-gynäkologische Versorgung gewährleistet ist. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in dieser Situation zu relativieren (Güterabwägung). Bei Anwendung ist ein engmaschiges Kreislaufmonitoring erforderlich [Konsens der Leitliniengruppe].

Zu beachten sind dezidierte Dosierungsempfehlungen bezüglich

- Anfangsdosis (1,7 ml/min bzw. 100 ml/h, bei Bedarf bis max. 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h),
- Erhaltungsdosis (1,7 ml/min bzw. 100 ml/h),
- Maximaldosis (1000 µg/10 h bzw. 2 Ampullen) und
- Tagesmaximaldosis (1500 µg bzw. 3 Ampullen) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren als Kontraindikation. Für die Behandlung der Uterusatonie oder postpartalen Blutung ist in Deutschland Prostaglandin F2a (Dinoprost) nicht mehr zugelassen.

Misoprostol Misoprostol ist ein Prostaglandin-E1-Abkömmling. Misoprostol ist aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts und der Verfügbarkeit besserer und zugelassener Alternativen [19] nicht zur Therapie der anhaltenden PPH geeignet. Die Verwendung von Misoprostol bei moderat persistierender PPH nach Applikation von Oxytocin kann erwogen werden (Off-Label-Use!), die aktuelle Datenlage dazu ist jedoch noch nicht ausreichend, um eine endgültige Empfehlung abgeben zu können [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Bei einer postpartalen Uterusatonie und Uterushämorrhagie handelt es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild und eine vitale Indikation für die Gabe von Misoprostol, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, bis eine geburtshilflich-gynäkologische Versorgung gewährleistet ist. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in dieser Situation zu relativieren (Güterabwägung). Bei Anwendung ist ein intensives Kreislaufmonitoring unabdinglich [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Notfall-Hysterektomie

Kritisch Die in der Geburtshilfe vorherrschende Meinung, als Ultima Ratio den Uterus zu exstirpieren, ist in Anbetracht der Literatur kritisch zu diskutieren. Im hämorrhagischen Schock kombiniert mit einer schweren Gerinnungsstörung eine Operation durchzuführen, für die ein durchschnittlicher Blutverlust von $3,325 \pm 1,839$ ml und eine OP-Dauer von 157 ± 75 min angegeben wird [20], zwingt zur differenzierten Betrachtung.

Aus diesem Grund empfiehlt sich in der Situation der letalen Trias „anhaltende Blutung, hämorrhagischer Schock und Koagulopathie“ ein Vorgehen in 3 Phasen [21] [Konsens der Leitliniengruppe]:

1. chirurgische Blutstillung in einer akzeptablen Zeitspanne auch mit chirurgisch-geburtshilflicher „Basisexpertise“
2. parallele Korrektur von Hypovolämie, Temperatur, Säure-Basen-Haushalt und Koagulopathie durch anästhesiologisch-intensivmedizinische Maßnahmen; ggf. folgende OP-Pause zur Stabilisierung
3. definitive (chirurgische) Versorgung der jetzt stabilen Patientin durch einen Operateur mit entsprechender chirurgischer Expertise

Uteruskompressionsnähte und Gefäßligaturen sind entscheidende Verfahren in der chirurgischen Therapie, aber nicht Inhalt dieses Artikels. Konservative Maßnahmen, den Uterus zu erhalten, sind nur so lange sinnvoll, wie die Frau hämodynamisch stabil ist und nicht lebensbedrohlich blutet [22]. Eine notwendige Hysterektomie sollte daher nicht zu spät indiziert werden [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Hämostase und Gerinnungsmanagement

Schwangerschaftsspezifische Besonderheiten
Zweifellos ist die Physiologie während der Schwangerschaft verändert. Dies gilt besonders für die Hämostase. Dennoch empfehlen viele Autoren eine Adaptation der Erkenntnisse aus der Pathophysiologie und Therapie der Gerinnungsstörung bei Polytrauma auch für peripatale Blutungen [23–25]. Eine Aktivierung der Fibrinolyse scheint die Austreibung der Plazenta nach der Geburt zu unterstützen und spielt physiologisch wie pathophysiologisch eine wichtige Rolle [26, 27]. Zelluläre Hypoperfusion und Schock, die wichtigsten Trigger der traumainduzierten Koagulopathie (TIC), können auch die geburtshilfliche Hyperfibrinolyse induzieren. Das Gefäßbett der Plazenta weist eine endothelzellähnliche Struktur auf, exprimiert Tissue Factor und Thrombomodulin und setzt als einziges Gewebe den antifibrinolytisch wirkenden Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 2 (PAI-2) frei [28]. Weiterhin haben Schwangere eine erhöhte Rate an Glykokalyxabbau mit gesteigerten Spiegeln von Syndecan-1, was zu einer Autoheparinisierung führt [29].

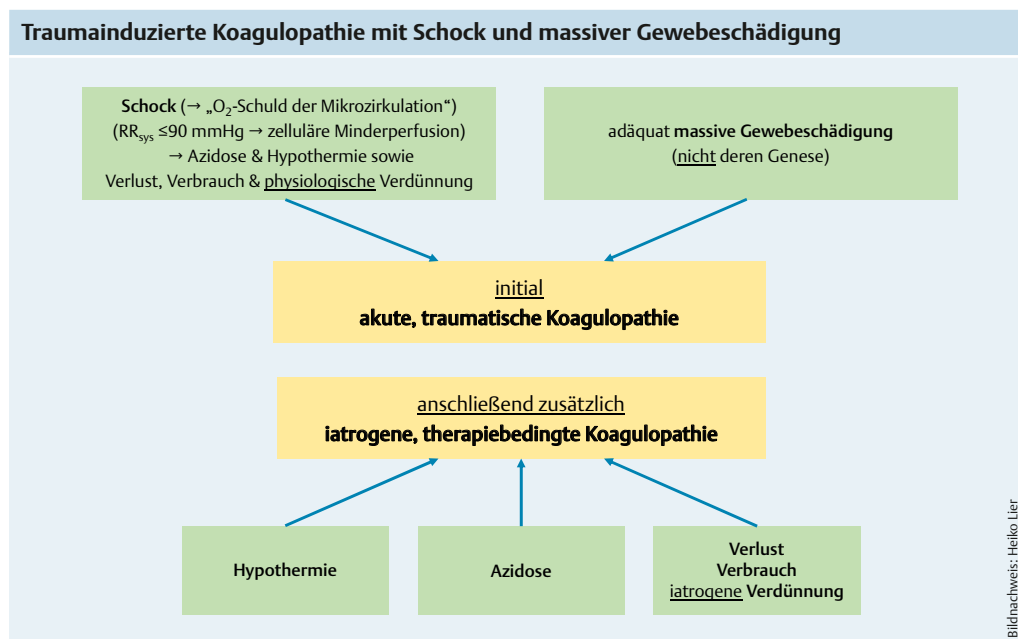


Abb. 1 Traumainduzierte Koagulopathie mit Schock und massiver Gewebeschädigung. Modifiziert nach [66].

Traumatische Blutung vs. Koagulopathie

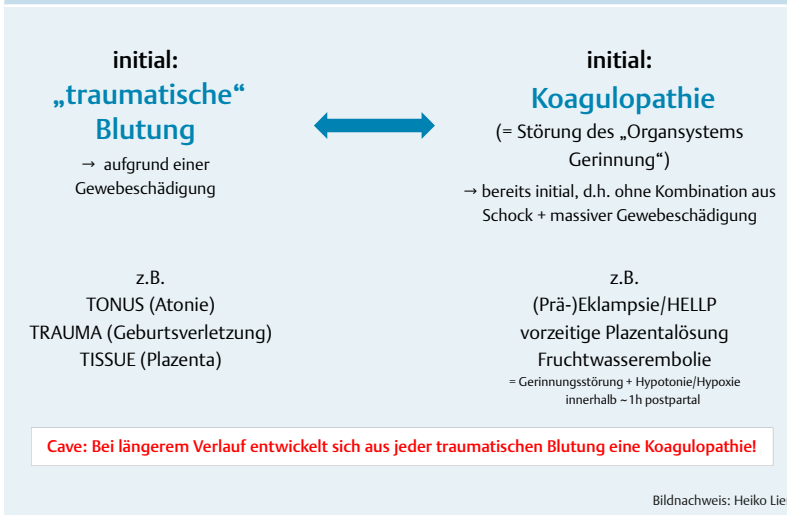


Abb. 2 Blutung aufgrund einer Gewebsverletzung vs. Koagulopathie. Modifiziert nach [31].

Koagulopathien Eine gestörte Gerinnbarkeit (= Koagulopathie) ist häufig eine frühe Pathologie bei PPH, die vor einer dilutionsbedingten Störung auftreten kann [30]. Unterschieden werden:

- ▶ die traumainduzierte Koagulopathie mit Schock und massiver Gewebschädigung (◊ Abb. 1),
- ▶ die initial „traumatische“ Blutung aufgrund einer Gewebschädigung und
- ▶ die initial koagulopathische Blutung (◊ Abb. 2).

Da die Resultate diagnostischer Maßnahmen zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Koagulopathien (z.B. kongenital vs. erworben) vor einer Behandlungsentscheidung aufgrund der resultierenden zeitlichen Verzögerung nicht abgewartet werden können, sollte im Regelfall (wenn anamnestisch keine kongenitale Koagulopathie bekannt ist) von einer peri- bzw. postpartalen Blutung mit erworbener Koagulopathie ausgegangen werden; es sei denn, dass eindeutig eine chirurgische Ursache der Blutung identifiziert werden kann [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Initial „traumatische“ Blutung „Mechanisch-traumatische“ Blutungen, die primär durch die Verletzungen von Gefäßen und Gewebe zustandekommen, sind umschrieben und das Volumen der Blutung steht mit dem Durchmesser des verletzten Gefäßes/Gewebes in direktem Zusammenhang. Im Gegensatz dazu ist die koagulopathische Blutung diffuser Natur und manifestiert sich als Blutung aus Wundflächen, Einstichstellen und Stichkanälen.

- ▶ Jede primär mechanische Blutung, die mit Volumenersatz und FFP (fresh frozen plasma) als Gerinnungstherapie behandelt wird, entwickelt sich aufgrund des damit verbundenen Verdünnungseffekts sowie durch Verlust und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bei genügend langer Dauer auch zu einer koagulopathischen Blutung [31].

Peripartale Thrombozytopenien erhöhen das Risiko für postpartale Hysterektomien wegen Blutungen [32].

Grundsätzlich sollte bei aktiven Blutungen, wenn möglich, eine iatrogene Aggravation der Blutungsneigung z.B. durch die Gabe künstlicher kolloidaler Volumenersatzlösungen, die einen stärkeren, dilutionsbedingten koagulopathischen Effekt haben, oder durch die Erzielung eines hochnormalen Blutdrucks vermieden werden [starker Konsens der Leitliniengruppe]. Die hämostaseologische Standardtherapie ist heutzutage die Komponententherapie, sei es durch den Einsatz labiler (zelluläre Komponenten, FFP) oder stabiler (lyophilisierte Faktorkonzentrate) Blutprodukte, die frühzeitig zum Einsatz kommen sollten, um eine zusätzlich zum Verlust auftretende Verdünnungskoagulopathie zu vermeiden [Konsens der Leitliniengruppe].

„Disseminated intravascular coagulation“ Der Begriff „disseminated intravascular coagulation“ (DIC) bezieht sich auf eine spezifische Krankheit mit der Bildung intravaskulärer Thromben. Die meisten PPH-Fälle, die ebenfalls mit einem massiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren einhergehen, sind jedoch nicht mit einer solchen systemischen DIC, wie sie als schwere Nebenwirkung der Sepsis bekannt ist, vergleichbar [27] (mögliche Ausnahmen: Prä-Eklampsie, Fruchtwasserembolie, „dead fetus syndrome“).

Vor der Gabe von Fibrinogen (Faktorenkonzentrat oder FFP) sollte allerdings in jedem Fall eine möglicherweise parallel bestehende erhöhte fibrinolytische Aktivität durch die Gabe von Tranexamsäure (TxA) behandelt werden [Konsens der Leitliniengruppe].

Tranexamsäure scheint zudem einen gerinnselstabilisierenden Effekt z.B. durch die Inaktivierung von im Gerinnsel gebundenen Plasmin aufzuweisen [33].

Tranexamsäure Die therapeutische Applikation von TxA bewirkt eine signifikante Reduktion des Blutverlusts, des Hb-Abfalls um >4 g/dl, der transfundierten Anzahl von Erythrozytenkonzentraten (EK) und eine kürzere Blutungsdauer bei fehlendem Anstieg thromboembolischer Komplikationen [34]. Die WOMAN-Studie untersucht derzeit an 15 000 Patientinnen die Wirksamkeit von 1 g TxA (+ ggf. 1 g nach 30 min) bei schwerer PPH und soll noch 2016 erste Ergebnisse publizieren [35]. Die prophylaktische Gabe von TxA zur Verhinderung einer PPH hat sich in Metaanalysen an >3200 Patientinnen als effektiv erwiesen [36].

Fibrinogenkonzentration bestimmen Die Analyse von 5 Studien mit >1700 Patientinnen zeigt eindeutig, dass in der frühen Phase der PPH ein Fibrinogenspiegel <3 g/l und insbesondere <2 g/l mit einem erhöhten Risiko des Fortschreitens in eine schwere PPH verbunden ist. Bei Spiegel >4 g/l ist dies hingegen nicht der Fall [37].

Daher soll bei anamnestisch bekannten peri-/postpartalen Blutungen und bei peripartal blutenden Patientinnen die Fibrinogenkonzentration (unabhängig von der Therapie) bestimmt werden, da Konzentrationen <2 g/l diejenigen Patientinnen identifizieren können, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere PPH haben [Konsens der Leitliniengruppe].

Anmerkung Nach Einreichung der Leitlinie wurde die Fib-PPH-Studie publiziert [38]. Hier zeigte sich, dass bei Patientinnen mit Normofibrinogenämie die vorsorgliche, fixe Gabe von 2 g Fibrinogen, größtenteils ohne vorherige TxA-Gabe, nicht zu einer Verbesserung führt. Ebenso zeigte sich keine erhöhte Anzahl an thromboembolischen Nebenwirkungen. Kritisch anzumerken ist, dass alle mit Fibrinogen behandelten Patientinnen im Median einen Fibrinogenspiegel >4 g/dl aufwiesen. So kann aus dieser Studie nur die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ein physiologischer Fibrinogenspiegel bei Beginn der Blutung keine Indikation für die Gabe von niedrigdosiertem Fibrinogenkonzentrat ist.

Desmopressin Zur Verwendung von Desmopressin (DDAVP) in der Geburtshilfe gibt es keine zuverlässige Datenbasis, die eine evidenzbasierte Empfehlung erlauben würde, obgleich wiederholt Beobachtungen mit positivem Outcome berichtet wurden [39]. Gemäß der Guideline zum Management der perioperativen Blutung der European Society of Anaesthesiology (ESA) kann die Anwendung von DDAVP bei einer Thrombozytenfunktionsstörung infolge eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms (durch Medikamente, Azidose, Hypothermie) sinnvoll sein [40] [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Rekombinanter aktivierter Faktor VII Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) ist zur Behandlung der PPH nicht zugelassen, wurde jedoch in vereinzelt Fallserien mit unterschiedlichem Erfolg zur Behandlung der therapierefraktären PPH eingesetzt [41, 42]. Trotz der kontroversen Datenlage und obwohl prospektiv randomisierte Studien fehlen, kann ein 1- bis 2-maliger Behandlungsversuch mit rFVIIa als Ultima Ratio mit 90 µg/kgKG bei strenger Indikation unternommen werden, wenn

- ▶ die Patientinnen mit anderen Blutprodukten adäquat vorbehandelt worden sind,
- ▶ bei ihnen andere Methoden zur Blutstillung ungenügend wirksam waren und

- ▶ die Patientinnen ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, bevor eine Hysterektomie durchgeführt wird [30].

Rekombinanter FVIIa sollte aufgrund des thromboembolischen Risikos (8,6% arterielle Thromboembolien bei [43]) nur als Ultima Ratio gegeben werden. Vor Gabe von rFVIIa sollten die plasmatischen Faktorkonzentrationen und die Thrombozytenzahl optimiert werden [40] [Konsens der Leitliniengruppe].

Anmerkung Nach Einreichung der Leitlinie wurde eine französische prospektiv-randomisierte Studie publiziert. In dieser waren nach Gabe von rFVIIa bei Patientinnen mit >1500 ml Blutverlust in 24 h trotz Sulproston in einem Drittel der Fälle „second line therapies“ notwendig (Kompressionsnähte, Ligation Aa. uterinae/iliacae, Embolisation, Notfall-Hysterektomie, Bakri-Ballon) [44]. Nur die Anzahl der Embolisationen war signifikant niedriger. Auch hier gab es einige kritische Punkte, v. a. dass in der Standardgruppe gut 19% der Patientinnen entgegen der Planung doch rFVIIa bekamen („compassionate rFVIIa treatment“).

Zusammengefasst lassen die heute verfügbaren Daten zum hämostaseologischen Management den Schluss zu, dass [starker Konsens der Leitliniengruppe]

- ▶ ein eskalierendes, d. h. aus schrittweise aufeinander folgenden Therapieoptionen bestehendes Behandlungskonzept an die jeweiligen Gegebenheiten eines jeden Krankenhaus angepasst werden soll [40, 45],
- ▶ die Gabe von Tranexamsäure früh, am besten unmittelbar nach Diagnosedstellung erfolgen sollte,
- ▶ eine Stabilisierung der „Rahmenbedingungen der Gerinnung“ erfolgen soll, d. h. Normalisierung von pH-Wert, Temperatur und Kalzium [31, 40],
- ▶ mind. bei fortbestehender Blutung die Diagnostik mittels viskoelastischer Verfahren oder konventioneller Gerinnungsdiagnostik angestrebt werden sollte,
- ▶ bei substitutionspflichtiger Blutung (und allenfalls parallel zu anderen mechanischen Therapieformen) der Ersatz von Gerinnungsfaktoren mittels Faktorkonzentraten und/ oder FFP frühzeitig erfolgen soll (insbesondere bei Vorliegen einer Verdünnungskoagulopathie den Einsatz von Fibrinogen in Betracht ziehen, im Übrigen auch von PPSB und F XIII) und
- ▶ bei Bedarf (d. h. wenn andere Maßnahmen nicht greifen) eine Optimierung der Thrombozytenzahl (Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen >100 000/µl) in Betracht zu ziehen ist [40].

Thromboseprophylaxe Die Schwangerschaft ist mit einem erhöhten prothrombotischen Risiko verbunden. Zusätzlich sind Massivtransfusion und PPH bekannte Risikofaktoren für Thromboembolien [27, 30, 46].

Eskalationsschema der hämostaseologischen, therapeutischen Optionen bei peripartaler Hämorrhagie

1.	Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe und Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34^\circ\text{C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ ionisierte Ca^{2+} -Konzentration $> 0,9 \text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)
2.	Hemmung einer potenziellen (Hyper-)Fibrinolyse (immer vor Gabe von Fibrinogen und / oder FFP!)	Tranexamsäure initial 1–2 g (15–30 mg/kg KG), b. B. Wiederholung
3.	Substitution von Sauerstoffträgern	EK-Gabe hämostaseologisches Ziel bei massiver Blutung: Hb $\sim 7\text{--}9 \text{ g/dl}$ (4,3–5,5 mmol/l)
4.	Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) je nach Vorhaltung im Krankenhaus Patientinnen, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock haben, können von einem hohen Verhältnis FFP:EK im Bereich von $\geq 1:2$ oder der kombinierten Gabe von FFP und Faktorenkonzentraten profitieren. <u>und</u> (bei V. a. Thrombozytopathie) verstärkte Thrombozytenadhäsion an das Endothel + Freisetzung von „Von-Willebrand-Faktor“ und FVIII aus Endothel / Lebersinusoiden (\rightarrow Agonist für Vasopressin-Rezeptor Typ 2)	FFP ≥ 20 (eher 30) ml/kg KG <u>oder/und</u> Fibrinogen (2–)4(–8) g (30–60 mg/kg KG) Ziel: $\geq 200 \text{ mg/dl}$ bzw. $\geq 2 \text{ g/l}$ ggf. PPSB initial 1000–2500 IE (25 IE/kg KG) ggf. 1–2 \times FXIII 1250 IE (15–20 IE/kg KG) DDAVP (Desmopressin) 0,3 $\mu\text{g/kg KG}$ über 30 min („1 Ampulle pro 10 kg KG über 30 min“)
5.	Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	Thrombozytenkonzentrate (Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen: $\geq 100\,000/\mu\text{l}$)
6.	ggf. „Thrombinburst“ mit Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung („Rahmenbedingungen“ der Hämostase beachten!!) bei aktiver Blutung	im Einzelfall und bei Erfolglosigkeit aller anderen Therapieoptionen ggf. rFVIIa initial 90 $\mu\text{g/kg KG}$ <u>während Blutung:</u> kein Antithrombin (ATIII) ggf. nach PPSB-Gabe und Blutungsende erwägen kein Heparin
Cave Innerhalb von 24 h nach Beendigung der zur Blutung führenden Pathologie ist eine Thromboseprophylaxe obligat!		

Tab. 3 Eskalierendes Schema der hämostaseologischen, therapeutischen Optionen bei peripartaler Hämorrhagie. Modifiziert nach [40, 45, 50] [starker Konsensus der Leitliniengruppe].

EK = Erythrozytenkonzentrat; FFP = Fresh Frozen Plasma; FXIII = Faktor XIII; PPSB = Prothrombinkomplex; rFVIIa = rekombinanter Faktor VIIa.

Nach Ende der zur Blutung führenden Pathologie ist innerhalb von 24 h eine Thromboseprophylaxe erforderlich [30] [starker Konsensus der Leitliniengruppe].

Aufgrund einer reduzierten Antithrombinaktivität (teilweise mit einer absoluten Aktivität $< 0,5 \text{ kIU/l}$; $< 50\%$) bei einer großen Anzahl von Frauen mit PPH ist nach Ende der Blutung mit einer erhöhten Gefährdung durch Thromboembolien zu rechnen. Insbesondere nach Gabe von Gerinnungsfaktoreneinzelkonzentraten oder Komplexpräparaten (z. B. PPSB) kann dann auf der Intensivstation die Aktivität von Antithrombin bestimmt und ggf. substituiert werden [47].

► Ein möglicher Zielwert liegt bei $\geq 80\%$ [48] bzw. $\geq 0,8 \text{ kIU/l}$ [49] [starker Konsensus der Leitliniengruppe].

○ Tab. 3 zeigt ein eskalierendes Schema der hämostaseologischen, therapeutischen Optionen bei PPH (modifiziert nach [40, 45, 50]) [starker Konsensus der Leitliniengruppe].

Viskoelastischer Test Der Faktor Zeit spielt für die Diagnostik und Therapie der PPH eine entscheidende Rolle. Die Dauer bis zur Verfügbarkeit von Standardlaborparametern (Quick, aPTT) liegt bei durchschnittlich 45 min [51]. Mit den sog. „viskoelastischen Tests“ (VET) lässt sich eine Störung der Gerinnung deutlich schneller, im Sinne eines patientennahen Point-of-Care-Verfahrens feststellen [47], teilweise bereits nach 5 min [51,

Weitere anästhesiologische Aspekte der Therapie der postpartalen Hämorrhagie (PPH)
hämodynamische Stabilität und Normovolämie erhalten oder erreichen: Eine myokardiale Ischämie mit reduzierter Kontraktilität findet sich häufig bei Hb-Werten ≤ 6 g/dl (3,726 mmol/l) mit oder auch ohne hämodynamische Auffälligkeiten ($RR_{sys} < 90$ mmHg und / oder $RR_{dia} < 50$ mmHg und / oder $HF \geq 115$ /min) [53, 54].
zeitgerechter Ruf nach kompetenter Hilfe: bei nicht beherrschtem Blutverlust bei vaginaler Entbindung deutlich > 500 ml bzw. bei Sectio caesarea deutlich > 1000 ml empfohlen und ab einem Blutverlust von 1500 ml unabdingbar [27, 31].
bei Regionalanästhesieverfahren (Spinalanästhesie, Periduralanästhesie): bei einem Blutverlust ≥ 1500 – 2000 ml und anhaltenden Blutungszeichen: Sicherung der Atemwege bzw. des O_2 -Angebots, ggf. in Rücksprache mit dem Operateur frühzeitige Intubation [55]. Bei bedrohten Schutzreflexen hat die endotracheale Intubation zur Atemwegssicherung und Sicherstellung der Sauerstoffversorgung Priorität.
großlumige Zugänge ($2 \times \geq 16$ G), im Anschluss die arterielle Blutdruckmessung [55], ggf. auch vor der Intubation; großzügige Indikationsstellung für großlumigen zentralen (≥ 9 Fr [56]) Zugang [55, 57, 58].
Cell-Saver: (offizielle Empfehlungen von ASA, CMACE, ESA, NICE, OAA/AAGBI): Die Anwendung der maschinellen Autotransfusion bei einer elektiven Sectio caesarea (z. B. bei Plazenta increta / percreta) kann die postoperative Fremdblutgabe und den Krankenhausaufenthalt reduzieren [59]. Im Notfall der PPH sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (Einsatz ggf. erst nach Fruchtwasserabsaugung und Kindsentwicklung): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cell-Saver-Blut enthält keine Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten. Zur Vermeidung einer Koagulopathie bei hohen Transfusionsvolumina sollten Gerinnungsfaktoren substituiert werden. ▶ Es wurden Hypotonien bei der Re-Transfusion von Cell-Saver-Blut unter Verwendung eines Leukozytenfilters beobachtet [60] (Anmerkung: Leukozytenfiltern wird allerdings eine wichtige Funktion bei der Entfernung von möglichen Auslösern einer Amnionflüssigkeitsembolie, fetalen Zellen und Amnion-Gewebefaktor, aus dem Saugerblut zugeschrieben [61]. Aktuelle Übersichtsarbeiten empfehlen daher die Nutzung von Leukozytenfiltern [62]).
hämodynamische Zielwerte: Bei „gesunden“ Schwangeren & starker Blutung reicht nach Abnabelung eine „permissive Hypotension“ bis zur chirurgischen Blutstillung. Dies wird u. a. durch eine restriktive Volumengabe mit normaler Rekapillarierungszeit oder „tastbarem Radialispuls“ als Zielgröße erreicht [63]. Das Ziel ist ein mittlerer arterieller Druck > 65 mmHg, ggf. niedriger, bzw. ein systolischer Druck um 90 mmHg [64].
Ziel-Hb: Die Bluttransfusionen sollen bis zur chirurgischen Blutstillung einen Hb von 7 g/dl (4,347 mmol/l) erreichen, nach chirurgischer Blutstillung und Beendigung der Pathologie 7–9 g/dl (4,347–5,589 mmol/l) [65]. (Anmerkung: auf Station zusätzlich ausreichende Eisensubstitution)

Tab. 4 Weitere anästhesiologische Aspekte der Therapie der postpartalen Hämorrhagie [starker Konsens der Leitliniengruppe].
 ASA = American Society of Anesthesiologists; CMACE = Centre for Maternal and Child Enquiries; ESA = European Society of Anaesthesiology; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; OAA/AAGBI = Obstetric Anaesthetists' Association / Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.

52]. Während Quick und PTT lediglich die Dauer bis zum Beginn der Bildung eines Gerinnsels messen, ermöglichen VET eine Aussage über

- ▶ die Dauer der Thrombingeneration (d. h., wie lange dauert es, bis sich das Gerinnsel bildet),
- ▶ die Stabilität (d. h., wie lange dauert es, bis sich das Gerinnsel wieder auflöst) und
- ▶ dessen Stärke (d. h., wie kräftig ist das Gerinnsel).

Derzeit stehen für die Point-of-Care-Diagnostik von Gerinnungsstörungen mittels VET 2 Methoden zur Verfügung:

- ▶ die Rotationsthromboelastometrie (ROTEM, Tem International GmbH, München) und
- ▶ die Thrombelastografie (TEG, Haemonetics, Braintree, USA).

Während es für perioperative Massivblutungen z. B. in der Kardiochirurgie oder bei Lebertransplantation aus randomisiert-kontrollierten Studien hochgradige Empfehlungen für die Nutzung

der VET gibt, liegen für PPH derzeit zwar zunehmend Publikationen, aber keine Klasse-1-Empfehlungen vor.

Somit befürwortet die ESA mit schwacher Evidenz die Anwendung von VET bei geburtshilflichen Blutungen zur Identifizierung von Koagulopathie und Hyperfibrinolyse sowie Steuerung der hämostatischen Therapie [40].

Weitere Aspekte Weitere anästhesiologische Aspekte der PPH-Therapie sind in [Tab. 4](#) zusammengestellt.

Nach einer PPH soll eine individuell dem Einzelfall angepasste adäquate Überwachung (mind. 24 h) durchgeführt werden [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Vor- und Nachsorge für das Team Die schwierige Situation der PPH stellt einen enormen Stressfaktor dar, der unbearbeitet / unbesprochen zu einem Trauma werden kann / wird.

Eine interdisziplinäre Nachbesprechung im Team ist empfehlenswert (Debriefing) [starker Konsens der Leitliniengruppe]. Eine Simulation von Blutungssituationen im interdisziplinären Team soll in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden und hat in Studien eine Verbesserung des Managements bewiesen [starker Konsens der Leitliniengruppe].

Fazit Die peripartale Blutung bleibt ein kritischer Bereich der anästhesiologischen Tätigkeit. Bereits vor dem Ereignis muss ein im interdisziplinären Konsens und für das jeweilige Krankenhaus erstellter Behandlungsplan allen Beteiligten bekannt sein. Ein gemeinsames Herangehen des gesamten Behandlungsteams an diese Problematik ist essenziell. ◀

Kernaussagen

- ▶ Jedes Krankenhaus soll eine interdisziplinäre Handlungsanweisung für Diagnostik und Therapie der peripartalen Hämorrhagie entwickeln, die an die jeweiligen Gegebenheiten angepasst ist.
- ▶ Im Falle der atonen Blutung ist eine evidenzbasierte Gabe von Uterotonika angezeigt.
- ▶ Tranexamsäure sollte frühzeitig verabreicht werden.
- ▶ Es wird eine zielgerichtete Gabe von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten, Faktorenkonzentraten, gerinnungsaktives Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten empfohlen.
- ▶ Innerhalb von 24h nach Beendigung der Blutung soll mit einer Thromboseprophylaxe begonnen werden.

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie online.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-105937>

Dr. med. Heiko Lier¹, PD Dr. med. Dietmar Schlembach², Prof. Dr. med. Wolfgang Korte³, Prof. Dr. med. Christian von Heymann, DEAA⁴, für die deutsche Leitliniengruppe⁵

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln

² Klinik für Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

³ Zentrum für Labormedizin, Hämostase- und Hämphiliezentrum, St. Gallen

⁴ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

⁵ weitere Mitglieder: Susanne Steppat, Prof. Dr. med. Maritta Kühnert, PD Dr. med. Holger Maul, Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich, Prof. Dr. med. Werner Rath, Prof. Dr. med. Jürgen Wacker, Prof. Dr. med. Franz Kainer, Prof. Dr. med. Daniel Surbek, Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Interessenskonflikt Heiko Lier hat Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Bayer Vital, Blutspendedienst West (DRK), CSL Behring, Ferring, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk und Tem International erhalten.

Dietmar Schlembach hat Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von CSL Behring, Cook Medical und Clinical Innovations erhalten.

Wolfgang Korte erhielt innerhalb der letzten 3 Jahre Beratungs- und Vortragshonorare sowie Forschungsstipendien von CSL Behring, Novo Nordisk, Haemonetics, Octapharma, HICC, Axon-Lab, Roche Diagnostics, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Astra-Zeneca, Daichii Sankyo und Vifor.

Christian von Heymann hat innerhalb der letzten 3 Jahre Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Baxter GmbH, CSL Behring, HICC GbR, NovoNordisk Pharma GmbH, Octapharma GmbH, Tem International GmbH und Pfizer sowie Forschungsstipendien von Bayer Vital, Boehringer Ingelheim und Bristol Myers Squibb erhalten.

Literaturverzeichnis

- 1 Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 1–18
- 2 Samangaya R, Pennington R, Vause S. Factors relating to a rising incidence of major postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010; 117: 370–371
- 3 Creanga AA, Berg CJ, Syverson C et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 5–12
- 4 Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 (Suppl. 1): 1–203
- 5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Klassifikation der Konsensusstärke. Im Internet: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/klassifizierung-von-leitlinien> (Stand: 23.10.2014)
- 6 Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006; 113: 919–924
- 7 Baskett TF. A flux of the reds: evolution of active management of the third stage of labour. *J RSocMed* 2000; 93: 489–493
- 8 Carvalho JC, Balki M, Kingdom J et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1005–1010
- 9 George RB, McKeen D, Chaplin AC et al. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 2010; 57: 578–582
- 10 Muir HA. Pharmacologic intervention for managing uterine atony and related maternal hemorrhage: what is the most effective drug dose? *Can J Anaesth* 2013; 60: 1047–1053
- 11 Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG* 2015; 122: 202–210
- 12 Balki M, Tsen L. Oxytocin protocols for cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin* 2014; 52: 48–66
- 13 Tamhane P, O'Sullivan G, Reynolds F. Oxytocin in parturients with cardiac disease. *Int J Obstet Anesth* 2006; 15: 332–333; author reply 333
- 14 Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; 117: 929–936
- 15 Zwolińska E, Zwoliński J. The use of Carbetocin in prevention and treatment of PPH. 13th World Congress in Fetal Medicine. Im Internet: <https://fetalmedicine.org/abstracts/2014/abstracts/149.pdf> (Stand: 15.07.2016)
- 16 Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 555–567
- 17 Gizzo S, Patrelli TS, Gangi SD et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod Sci* 2013; 20: 1011–1019
- 18 Lampati L, Colantonio LB, Calderini E. Cardiac arrest during sulprostone administration – a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 395–397
- 19 Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD003249
- 20 Forna F, Miles AM, Jamieson DJ. Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1440–1444
- 21 Schlembach D. Management der postpartalen Blutung. Interdisziplinäre D-A-CH-Konsensusgruppe PPH. Sonderdruck aus *Frauenarzt* 2013; 54
- 22 Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 637–644
- 23 Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 309–314
- 24 de Lange NM, Lance MD, de GR et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 426–435
- 25 James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol* 2012; 87 (Suppl. 1): S16–S22
- 26 Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 125–130