



3 Punkte sammeln auf ...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Der *Anaesthesist* ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Anaesthesiologie und Reanimation mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

J. Knapp¹ · S. Hofer² · H. Lier³

¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

² Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

Anästhesiologisches Vorgehen bei peripartaler Blutung

Zusammenfassung

Die peripartale Blutung (peripartale Hämorrhagie, PPH) ist eine häufige geburtshilfliche Notfallsituation, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten steigt. Sie erfordert schnelles, koordiniertes, interdisziplinäres Handeln. Häufig wird diese lebensbedrohliche Situation zu spät erkannt und nicht intensiv genug therapiert („too little is done too late“). Umso wichtiger ist es, die „4 T“ (Tonus, Trauma, „Tissue“, Thrombin) als Risikofaktoren für eine PPH zu kennen, um frühzeitig die Diagnose zu stellen und dementsprechend reagieren zu können. Aufgrund der „besonderen“ Patientengruppe gibt es nur wenige evidenzbasierte Daten zur hämostatischen Therapie dieser Blutungssituation. Die aktuell vorliegenden Studien zur Therapie der PPH werden daher diskutiert.

Schlüsselwörter

Uterusatonie · Oxytocin · Blutung · Hämostatische Therapie · Thrombelastographie

Mit einem Anteil von 25 % ist die PPH die häufigste mütterliche Todesursache

Hauptursache der zunehmenden Häufigkeit in Industrienationen ist die steigende Rate an Atonien

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- können Sie die Gefahr einer peripartalen Blutung (peripartale Hämorrhagie, PPH) anhand bekannter Risikofaktoren frühzeitig einschätzen.
- können Sie rechtzeitig die richtigen therapeutischen Maßnahmen ergreifen.
- kennen Sie die Bedeutung eines guten „crew resource management“ und einer „standard operating procedure“ in solchen Notfallsituationen.
- können Sie mit den wichtigsten Uterotonika fachgerecht umgehen.
- kennen Sie die aktuelle Studienlage zur hämostatischen Therapie bei PPH.
- kennen Sie 2 Sonderformen der PPH: die Fruchtwasserembolie und die erworbene Hemmkörperhämophilie.

Einleitung

Peripartale Blutungen gehören zu den gefürchtetsten Notfallsituationen in der Geburtshilfe. Weltweit stirbt alle 4 min eine Frau an dieser Komplikation, und damit ist die PPH mit einem Anteil von 25 % die häufigste mütterliche Todesursache [1]. In Europa und den USA steht sie mit einem Anteil von 13 % hinter hypertensiven Erkrankungen (16 %) und Thromboembolien (15 %) an dritter Stelle [2]. Die Wahrscheinlichkeit, unter der Geburt eine akute **lebensbedrohliche Blutung** zu erleiden, lag zur Jahrhundertwende bei 1:1000 Geburten [3]; aktuell hat sie sich in Industrienationen um mehr als eine Zehnerpotenz auf 2,6–11,4 % erhöht [4, 5].

Hauptursache der zunehmenden Häufigkeit in Industrienationen ist die steigende Rate an Atonien [6]. Dies wiederum ist Folge einer großzügigen Anwendung von **Oxytocin** zu Geburtseinleitung und Wehenunterstützung, einer dadurch bedingten Rezeptorsättigung sowie einer steigenden Rate an Schnittentbindungen [7, 8]. Im Jahr 2000 wurde durch die Vereinten Nationen als eines der Millenniumsziele definiert, die **maternale Mortalität** bis zum Jahr 2015 um 75 % zu senken. Dieses Ziel konnte allerdings nicht erreicht werden.

Eine international einheitliche Definition der PPH existiert nicht, auch darin liegt einer der Gründe für erhebliche Differenzen der publizierten Inzidenzen. In Deutschland wird die PPH üblicherweise als Blutverlust in folgender Menge definiert:

- > 500 ml nach vaginaler Entbindung und
- > 1000 ml nach Sectio caesarea.

Hier wird allerdings weder die Dynamik des Blutverlusts berücksichtigt noch die Frage, ob dieser Blutverlust trotz erster blutungsstillender Maßnahmen stattgefunden hat, was in der Praxis für die Einschätzung des Schweregrads der Blutung viel relevanter ist.

Trotz der hohen Inzidenz einer PPH lassen sich mit der vorhandenen Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt für nahezu keinen Schritt der PPH-Therapie sichere evidenzbasierte Empfehlungen ableiten.

Anesthesiological approach to postpartum hemorrhage

Abstract

Peripartum hemorrhage (PPH) is a frequent obstetric emergency situation with increasing incidence in the last decades. It requires a fast, coordinated and interdisciplinary management. This life-threatening situation is often recognized too late and not adequately treated (too little is done too late); therefore, it is important to be aware of the most important risk factors for PPH known as the 4 Ts (i.e. tonus, trauma, tissue and thrombin). Due to the special patient population there is only little evidence-based data on hemostatic therapy in this situation; therefore, the currently available studies on the therapy of PPH is discussed.

Keywords

Uterine atony · Oxytocin · Hemorrhage · Hemostatic Techniques · Thrombelastography

Erkennen der Blutung

Zugrunde liegende Pathologie

Der wichtigste Schritt im Management peripartaler Massivblutungen ist die Erkenntnis, dass die PPH keine Diagnose ist, sondern das klinische Zeichen einer Pathologie (Atonie, Verletzung des Geburtskanals, Koagulopathie etc.), die diagnostiziert werden muss [9, 10]. Eine Störung des „Organs Gerinnung“ (**Koagulopathie**) kann ursächlich für die Blutung sein oder sich erst durch diese entwickeln. Eine solche gestörte Gerinnbarkeit ist häufig eine frühe Pathologie bei einer PPH, die vor einer (zusätzlichen) dilutionsbedingten Störung auftreten kann [11, 12]. Im Regelfall handelt es sich bei der geburtshilflichen Koagulopathie nicht um eine „disseminierte intravasale Gerinnung“ („disseminated intravascular coagulation“, DIC, [13]). Die DIC ist eine sehr seltene Form, die v. a. bei Präeklampsie, Fruchtwasserembolie (Amnionflüssigkeitsembolie) oder dem „dead fetus syndrome“ auftritt.

Eine schnelle und aggressive Therapie der PPH ist von fundamentaler Bedeutung. Notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass das Ausmaß der Blutung frühzeitig erkannt wird. Durch die besondere Physiologie in der Schwangerschaft beträgt die Durchblutung des Uterus zum Zeitpunkt der Geburt 600–800 ml/min. Innerhalb von wenigen Minuten können so mehrere Liter Blutvolumen verloren gehen. Dies erklärt, warum diese Blutungen meist so fulminant verlaufen. Zusätzlich erschweren veränderte physiologische Bedingungen der Schwangeren die Diagnostik der Blutung. Da sich in der Schwangerschaft das **zirkulierende Blutvolumen** erhöht (etwa 9 % des Körpergewichts), tolerieren gesunde Schwangere einen Blutverlust von 1000–1500 ml ohne Zeichen der hämodynamischen Instabilität. Auf der anderen Seite können klinische Symptome des **Schocks** wie z. B. die mütterliche Tachykardie als Zeichen des Geburtsschmerzes oder der Nebenwirkung der Oxytocingabe fehlinterpretiert werden und das behandelnde Team von der Blutungsproblematik ablenken.

Blutungsanamnese

Ganz entscheidend ist daher, Risikofaktoren für eine PPH zu erkennen, um frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Dazu muss bereits im präpartalen Zeitraum die Blutungsanamnese anhand von **standardisierten Fragebogen** erhoben werden.

Fragebogen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung:

1. Haben Sie bei sich selbst vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund, festgestellt?
2. Treten oder traten bei Ihnen vermehrt – ohne sich anzustoßen – „blaue Flecke“ oder kleine, punktförmige Blutungen auf? Wenn Sie diese Frage mit „Ja“ beantwortet haben, geben Sie bitte an, ob diese Symptome auch am Körperrumpf oder an anderen, für Sie ungewöhnlichen Stellen aufgetreten sind!
3. Haben Sie bei sich selbst Zahnfleischbluten ohne erkennbaren Grund festgestellt?
4. Treten Blutungen oder blaue Flecke mehr als ein- bis zweimal/Woche auf?
5. Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schnitt- oder Schürfwunden (z. B. Rasieren) länger nachblutet?
6. Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (z. B. Mandel-, Blinddarmoperation, Geburt) auf?
7. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während des Ziehens von Zähnen auf?
8. Wurden Ihnen bei einer Operation bereits einmal Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? Bitte geben Sie die Art der Operation(en) an.
9. Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen?
10. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!
11. Nehmen Sie weitere Medikamente ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!
12. Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Tamponwechsel) sind?

Die PPH ist das klinische Zeichen einer zu diagnostizierenden Pathologie

Innerhalb von wenigen Minuten können mehrere Liter Blutvolumen verloren gehen

Tab. 1 „4 T“. (Modifiziert nach Rath und Bohlmann [15])

„T“	Ursache	Häufigkeit (%)	Anteil (%) an PPH
Tonus	Uterusatonie	2–8	50–70
Trauma	Verletzung der Geburtswege Uterusruptur	10–20 Nach Sectio: 0,5–1	10–15
„Tissue“	Plazentarettention – Lösungsstörung – Implanationsstörung	Nach vaginaler Entbindung: 0,1–3	Bis zu 39
Thrombin	Koagulopathie durch Blutverlust aus anderen „T“ Koagulopathie (z. B. Fruchtwasserembolie, HELLP, Sepsis, vorzeitige Plazentalösung) Kongenital (z. B. Von-Willebrand-Syndrom)		

HELLP „haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“, PPH peripartale Hämorrhagie

Tab. 2 Risikofaktoren für eine peripartale Blutung (PPH). (Nach den RCOG-Guidelines No. 52, 2009 und Abdul-Kadir et al. [12, 18])

Risikofaktor	4 T	„Odds ratio“	95 %-Konfidenzintervall
Antepartal bekannte Risikofaktoren			
Vorzeitige Plazentalösung	Thrombin	13	7–13
Placenta praevia	Tonus	12	7–23
Multiple Schwangerschaften	Tonus	5	3–7
Präeklampsie/ Gestationshypertonie	Thrombin	4	n.a.
Antenatale Blutung	Thrombin	4	n.a.
Vorausgegangene PPH	Tonus	3	n.a.
Asiatische Abstammung	Tonus	2	1–2
Adipositas (BMI >35 kg/m ²)	Tonus	2	1–2
Anämie (Hb-Konzentration < 9 g/l)	–	2	2–3
Von-Willebrand-Syndrom	–	3	n.a.
Alter			
> 40 Jahre (keine Multiparität)	Tonus	1	1–2
≥ 30 Jahre		1,5 [12]	n.a.
Peripartale Risikofaktoren			
Notfallmäßige Sectio caesarea	Trauma	4	3–4
Elektive Sectio caesarea	Trauma	2	2–3
Medikamentöse Geburtseinleitung	Tonus	2	2–3
Plazentarettention	Tissue	5	3–8
Verlängerte Nachgeburtsphase	Tonus/Tissue	8	n.a.
Mediolaterale Episiotomie	Trauma	5	n.a.
Notwendigkeit der Damмнаht	Trauma	2	n.a.
Operative vaginale Entbindung	Trauma	2	n.a.
Prolongierte Geburt (> 12 h)	Tonus	2	n.a.
Kindsgewicht > 4000 g	Tonus/Trauma	2	1–3
Fieber	Thrombin	2	n.a.

BMI Body-Mass-Index, Hb Hämoglobin, n.a. nicht angegeben

Patienten mit möglichen hämostaseologischen Problemen können mit hoher Spezifität und Sensitivität detektiert werden

Die Blutungsanamnese wird als positiv bewertet, wenn eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet wird (bei Frage 11 nur bei Medikamenten, die die Gerinnung inhibieren). In einer Untersuchung von Koscielny et al. konnten anhand eines solchen Fragebogens perioperative Patienten mit möglichen hämostaseologischen Problemen mit hoher Spezifität und Sensitivität detektiert und einer differenzierten Therapie zugeführt werden [14].

Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine schwere PPH können unter den „4 T“ zusammengefasst werden (Tonus, Trauma, „Tissue“ und Thrombin; **Tab. 1**).

Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren entwickeln 60% der *transfusionspflichtigen* Blutungen, zwei Drittel *aller* PPH treten aber ohne Risikofaktoren auf [9, 12, 16, 17]. Die wichtigsten Risikofaktoren mit dem entsprechenden Risikoverhältnis („odds ratio“) für eine PPH sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Ein weiterer wichtiger Prädiktor für die schwere PPH ist die **initiale Fibrinogenkonzentration**. Einer der wenigen Anhaltspunkte, die evidenzbasiert anhand der Daten von über 1700 Patientinnen aus 5 Studien als gesichert angenommen werden können, ist, dass zu Beginn einer schweren PPH eine Fibrinogenkonzentration < 3 g/l und besonders < 2 g/l mit einem Fortschreiten der Blutung assoziiert sind, während ein Wert > 4 g/l dies nicht ist [19, 20, 21, 22].

„Crew resource management“

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Ein grundsätzlicher Therapieaspekt obliegt der raschen, koordinierten und interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Anästhesisten, Hebammen, Pflegekräften und Mitarbeitern der Blutbank, die gemeinsam das enge **therapeutische Zeitfenster** effektiv und konsequent nutzen müssen.

Zielgerichtete Intervention

Oberstes Ziel ist die frühzeitige zielgerichtete Intervention. Eine besonders wichtige Rolle kommt der **Hebamme** zu, die durch den engen Kontakt zur schwangeren bzw. frisch entbundenen Frau die Blutungssymptomatik schnell erkennen muss. Dabei sind die Kompensationsmechanismen der schwangeren Frau zu beachten, die über einen gewissen Zeitraum eine zirkulatorisch stabile Situation trotz Blutung vortäuschen können.

Beurteilung des Blutverlusts

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, dass bei rein **visueller Beurteilung** des Blutverlusts das Volumen regelhaft um 30–50 % unterschätzt wird [23]. Deshalb wird die Verwendung kalibrierter Blutauffangbeutel mit einem Evidenzlevel von Ib empfohlen [24]. Obwohl mehrere Studien durch die Verwendung solcher kostengünstigen Plastikbeutel eine deutlich bessere Abschätzung des Blutverlusts bei PPH nachweisen [25, 26], konnte in einer randomisierten kontrollierten Multizenterstudie in 13 europäischen Ländern die Prävalenz der schweren PPH nicht reduziert werden (1,7 vs. 2,1 %, [27]). Der Grund hierfür dürfte aber am ehesten darin liegen, dass das Erkennen sowie die daraus folgende zügige und korrekte Therapie einer PPH ein multimodales, komplexes Vorgehen erfordert, sodass die alleinige korrekte Messung des Blutverlusts auf die Inzidenz keinen Einfluss hatte.

Qualifizierungsmaßnahmen

In der Literatur wird empfohlen, durch wiederholte Qualifizierungsmaßnahmen am Simulator die in der Geburtshilfe tätigen Ärzte und Pflegekräfte in der korrekten Einschätzung des Blutverlusts und in den Standardmaßnahmen zur Therapie der PPH zu schulen [28]. Solche Simulationstrainings sind beispielsweise für Narkosezwischenfälle seit Jahren etabliert. Diese Trainingsmaßnahmen in Kombination mit der Einführung von „standard operating procedures“ (SOP) zur Therapie der PPH können die Inzidenz mütterlicher Todesfälle infolge PPH signifikant senken [29].

Kompensationsmechanismen können über einen gewissen Zeitraum eine zirkulatorisch stabile Situation vortäuschen

Die Verwendung kalibrierter Blutauffangbeutel wird mit einem Ib-Evidenz-Level empfohlen

Standardmaßnahmen zur Therapie der PPH sollen am Simulator geschult werden

„Too little is done too late“ fasst die häufigsten Probleme einer PPH zusammen

Bei Uterusatonie müssen neben den geburtshilflichen Basismaßnahmen Uterotonika appliziert werden

Tab. 3 „Too little is done too late“. (Nach Lier und Rath [31])

Fehl- oder verspätete Diagnose	Keine einheitliche Definition
	Unterschätzung der Dynamik und des Volumens des Blutverlusts
	Mangel an einfachen Handlungsschemata (z. B. SOP)
	Mangel an adäquater Ausbildung und adäquatem Training
Fehler in der Therapie	Inadäquater Einsatz von Uterotonika
	Verspätete Gabe von Blutprodukten
	Verzögerte operative Intervention
	Inadäquate klinische Überwachung
	Fehlentscheidungen durch Mangel an klinischer Erfahrung
Logistische Probleme	Personalmangel
	Unzureichendes Equipment
	Schlechtes Teamwork
	Schlechte Kooperation und Koordination
	Schlechte Kommunikation

SOP „standard operating procedure“

„Too little is done too late“

Mit dem Schlagwort „too little is done too late“ können die häufigsten Probleme im Management einer PPH zusammengefasst werden (■ **Tab. 3**). Dies gilt sowohl für den Ruf nach personeller kompetenter Unterstützung, den Einsatz von Uterotonika, die Transfusion von Blutprodukten als auch für die Entscheidung zur operativen Intervention. Die Entscheidung zur **Hysterektomie** bei einer jungen Frau zu treffen, ist sicher schwierig. Andererseits sind uteruserhaltende operative Maßnahmen nur so lange sinnvoll, wie die Patientin hämodynamisch stabil ist und nicht lebensbedrohlich blutet [13, 30].

Uterusatonie

Wie bei jeder anderen Form der Blutung auch, muss es das erste Ziel sein, die Ursache der Blutung zu identifizieren und die Blutung zu stillen. Die häufigste Ursache für eine PPH stellt die Uterusatonie dar. In physiologischer Weise sind die Kontraktur der Uterusmuskulatur und das dadurch bedingte Zusammenziehen der Spiralarterien der Initiator für die Plazentausstoßung und Hämostase nach der Geburt. Eine Störung dieses Mechanismus ist die Ursache für eine sog. **atone Blutung**. Risikofaktoren sind:

- protrazierter Geburtsverlauf,
- tief sitzende Plazenta,
- Überdehnung des Uterus durch Mehrlingsschwangerschaft,
- Makrosomie oder Polyhydramnion,
- Multiparität,
- Uterusmyome,
- vaginaloperative oder operative Entbindungen und
- atone Blutungen bei früheren Geburten.

Differenzialdiagnostisch müssen umgehend eine Rissverletzung (z. B. Zervixriss, hochsitzender Vaginalriss) und eine Plazentalösungs- oder Plazentaimplantationsstörung durch eine **Spiegelein-stellung** ausgeschlossen werden bzw. operativ versorgt werden. Bei Uterusatonie müssen neben den geburtshilflichen Basismaßnahmen (Entleeren der Harnblase, „Anreiben“ und Expression des Uterus, bimanuelle Uteruskompression) Uterotonika appliziert werden.

Uterotonika

Oxytocin

Oxytocin (altgriechisch: οξύς: schnell, τόκος: Geburt, Syntocinon®) ist ein **Neuropeptid**, das seit vielen Jahren in der Geburtshilfe als Medikament verfügbar ist, seit 1983 auch in synthetischer Form. Es unterscheidet sich nur in 2 Aminosäuren vom antidiuretischen Hormon (ADH). Oxytocin gilt als „first line drug“ zur Uterustonisierung. Es wirkt zum einen direkt über seinen Rezeptor und scheint zum anderen auch die deziduale Prostaglandin(PG)-Synthese zu stimulieren. Als Nebenwirkungen können uterine Hyperkontraktilität und aufgrund der ADH-ähnlichen Wirkung eine Wasserintoxikation und Hyponatriämie auftreten. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind Hypotonie, Reflextachykardie und Koronarspasmen. Diese **hämodynamischen Nebenwirkungen** sind bei Bolusgabe besonders stark ausgeprägt und gerade für Risikopatientinnen als kritisch anzusehen [32, 33]. Empfohlen wird daher eine **langsame i.v.-Gabe** oder Kurzinfusion. Ein kontinuierliches Kreislauf-Monitoring ist obligat.

Oxytocin wird sowohl zur Geburtseinleitung und Wehenunterstützung als auch zur Prophylaxe und Therapie der Uterusatonie appliziert. In den deutschsprachigen Ländern enthält 1 Amp. 3 bzw. 5 IE. Nach Sectio caesarea und Abnabelung des Kindes werden in Deutschland meist 1–3 IE Oxytocin als Bolus oder Kurzinfusion i.v. verabreicht [34]. Im Fall der bereits erfolgten **Manifestierung** der atonen Blutung sollten entsprechend den demnächst publizierten S2k-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zu Diagnostik und Therapie der PPH 3–5 IE (1 Amp.) in 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung als Bolus langsam i. v. und bei Bedarf 10–40 IE/h als Dauerinfusion appliziert werden.

Prostaglandine

Die gleichzeitige Gabe von Oxytocinrezeptoragonisten und PG darf nicht erfolgen, da sich sonst die hämodynamischen Nebenwirkungen potenzieren. Falls die Gabe von Oxytocin klinisch keine Wirkung zeigt (innerhalb von 15–30 min; persistierende Blutung, weiterhin unzureichende Tonisierung des Uterus), muss die Oxytocininfusion beendet und unverzüglich müssen PG verabreicht werden.

Sulproston

Sulproston (Nalador®) ist ein **synthetisches PGE₂-Analogon**. Es bietet sich an, 1 Amp. mit 500 µg Sulproston in 500 ml Infusionslösung zu verdünnen und mit einer Anfangsdosis (für maximal 10 min) von 1,7 ml/min (= 100 ml/h) bis maximal 8,3 ml/min (= 500 ml/h) sowie einer Erhaltungsdosis von 1,7 ml/min (= 100 ml/h) zu applizieren. Mögliche Nebenwirkungen von Sulproston sind Koronarspasmen, Lungenödem, akuter pulmonaler Hypertonus und myokardiales Pumpversagen. Patientinnen, die im Rahmen der Infusionstherapie eine hohe Volumenbelastung erfahren, eine Massivtransfusion benötigen oder eine Präeklampsie als zur PPH prädisponierenden Faktor aufweisen, sind besonders gefährdet, unter Sulprostontherapie ein **Lungenödem** zu entwickeln. Daher ist bei Anwendung von Sulproston ein engmaschiges Kreislauf-Monitoring erforderlich. Sulproston ist ausschließlich für die i.v.-Gabe zugelassen. Intramyometriale Injektionen, intrauterine Tamponaden oder i.m.-Gaben sind obsolet. Eine **Maximaldosis** von 1500 µg/Tag darf nicht überschritten werden.

Misoprostol

Als **synthetisches PGE₁-Analogon** steht Misoprostol (Cytotec®) zur Verfügung. Es hat den Vorteil, dass es im Gegensatz zu Sulproston sublingual, oral und rektal appliziert und bei Raumtemperatur gelagert werden kann. Jedoch ist es in Deutschland für die Indikation der Uterusatonie nicht zugelassen. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2007 zeigt keinerlei Evidenz für Misoprostol zur Therapie der Uterusatonie [35]. Präventiv angewandtes Misoprostol geht im Vergleich zur präventiven Gabe von Oxytocin mit einer höheren Rate an schweren PPH und der Notwendigkeit therapeutischer Uterotonikagaben einher. Nebenwirkungen wie Zittern und Fieber waren signifikant häufiger. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 verglich bei fast 1000 Patientinnen mit PPH randomisiert die Gaben von Misoprostol und Oxytocin [36]. Hier fanden sich bei Behandlung

Oxytocin gilt als „first line drug“ zur Uterustonisierung

Nach Sectio caesarea werden in Deutschland meist 1–3 IE Oxytocin als Bolus oder Kurzinfusion i.v. verabreicht

Bei gleichzeitiger Gabe von Oxytocinrezeptoragonisten und Prostaglandinen potenzieren sich die hämodynamischen Nebenwirkungen

Präventiv angewandtes Misoprostol geht im Vergleich zur präventiven Oxytocingabe mit einer höheren Rate an schweren PPH einher

mit Misoprostol im Vergleich zur Oxytocintherapie ein höherer Blutverlust und eine schlechtere Kontrolle der Blutungssituation. Somit stellt Misoprostol wegen der einfachen Applikationsmöglichkeit und der Stabilität unter Raumtemperatur nur für den Einsatz in Entwicklungsländern oder bei Hausgeburten eine Alternative dar.

Methylergotamin

Methylergotamin (Methergin®) wird u. a. aufgrund des **kardiovaskulären Nebenwirkungsprofils** (Koronarspasmen, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt) nicht mehr empfohlen. Es wurde in Deutschland 2011 vom Markt genommen.

„Standard operating procedure“

In Notfallsituationen ist – ähnlich wie in der Luftfahrt – das Befolgen von Checklisten oder SOP notwendig [37]. Eine solche **krankenhausinterne SOP** kann sich an publizierten Vorbildern orientieren, muss aber an die räumlichen, personellen und logistischen Gegebenheiten der jeweiligen Klinik angepasst werden. Die SOP muss die folgenden Aspekte umfassen:

- Anforderung personeller Unterstützung (Pflegepersonal, geburtshilflicher und anästhesiologischer Oberarzt),
- Information der Blutbank und Anforderung von Blutprodukten,
- Legen von mindestens 2 großlumigen peripheren Venenzugängen (bzw. ein großlumiger zentraler Venenzugang),
- Bereitstellung vasoaktiver Substanzen,
- Kreislaufstabilisierung und
- hämostatische Therapie.

Wie bei jeder schweren Blutungssymptomatik muss grundsätzlich die „letale Trias“ aus Hypothermie (Zieltemperatur: $\geq 34,0$ °C), Acidose (Ziel-pH-Wert: $\geq 7,2$) und Koagulopathie therapiert werden. Das heißt, dass zur Volumentherapie zwingend **Infusionswärmer** zur Verfügung stehen müssen. Zudem muss eine **Normokalzämie** (Ziel: ionisierte Kalziumkonzentration $\geq 0,9$ mmol/l) angestrebt werden. Zum Ziel-Hämoglobin(Hb)-Wert bei einer schweren PPH gibt es bisher keine Daten. Gesunde Schwangere weisen unter Normovolämie auch mit einer Hb-Konzentration von 7 g/dl eine ausreichende Oxygenierungskapazität auf. Bei starker Blutung von kardiovaskulär gesunden Schwangeren soll nach Abnabelung des Kindes bis zur chirurgischen Blutstillung – analog zum Traumapatienten – durch restriktive Volumentherapie eine **„permissive Hypotension“** (mittlerer arterieller Druck ~ 65 mmHg bzw. systolischer Blutdruck ~ 90 mmHg) angestrebt werden [38].

Die Anwendung der maschinellen Autotransfusion („Cell-Saver“) bei elektiver Sectio caesarea (z. B. bei Placenta increta/percreta) kann die postoperative Fremdblutgabe und die Krankenhausaufenthaltsdauer reduzieren. Dazu gibt es offizielle Empfehlungen u. a. der American Society of Anesthesiologists (ASA, [39]) und der European Society of Anaesthesiology (ESA, [40]). Die theoretische Überlegung einer Fruchtwasserembolie, die durch den Cell-Saver bedingt ist, kann in der Literatur nicht untermauert werden.

Hämostatische Therapie

Aufgrund der besonderen peripartalen Gerinnungsphysiologie kann, wie Fallberichte zeigen, die Thrombelastographie (z. B. TEG®) oder die Rotationsthromboelastometrie (z. B. ROTEM®) ein wichtiges therapeutisches Werkzeug sein, um die Gerinnungstherapie zielgerichtet zu optimieren. Mithilfe dieser **bettseitigen „Point-of-care“-Diagnostik** kann eine qualitative und quantitative Gerinnungsdiagnostik erfolgen [41, 42, 43]. Anhand eines Thrombelastogramms bzw. der Rotationsthromboelastometrie können innerhalb von Minuten differenzierte Aussagen über Details des aktuellen hämostaseologischen Zustands getroffen werden. Hierzu zählen plasmatische Gerinnung, Gerinnselstabilität, Fibrinogenanteil im Gerinnsel und Vorliegen einer Hyperfibrinolyse. Eine zunehmende Anzahl an Publikationen zum Einsatz der Thrombelastographie oder Rotationsthromboelastometrie bei PPH hat bei schwacher Evidenz zu einer offiziellen Empfehlung der

Die „letale Trias“ aus Hypothermie, Acidose und Koagulopathie muss therapiert werden

Die Anwendung eines „Cell-Saver“ kann bei elektiver Sectio caesarea die postoperative Fremdblutgabe reduzieren

Das Thrombelastogramm oder die Rotationsthromboelastometrie ermöglicht innerhalb von Minuten differenzierte Aussagen über den aktuellen hämostaseologischen Zustand

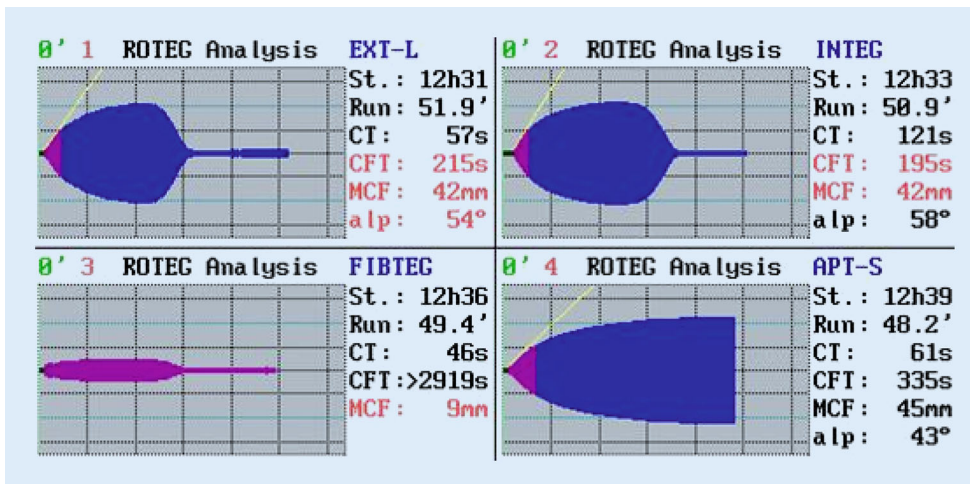


Abb. 1 ▲ Thromboelastographisches Bild einer Hyperfibrinolyse. Rechts unten Graph nach Normalisierung der Gerinnselfestigkeit unter Zugabe von Aprotinin

Nutzung dieser Verfahren durch die ASA [39] und die ESA [40] geführt. Große randomisierte kontrollierte Studien bei PPH fehlen allerdings bisher.

Tranexamsäure

Die Hyperfibrinolyse ist seit Langem als eines der Schlüsselemente der PPH erkannt [13, 44]. Hier sind die pathophysiologischen Hintergründe von traumainduzierter Koagulopathie und PPH sehr ähnlich (zelluläre Hypoperfusion, Schock, Freisetzung von „tissue factor“, Thrombomodulin, „plasminogen activator inhibitor“, Zerstörung der endothelialen Glykokalyx mit Freisetzung von Syndecan-1; [45, 46]). Die Durchbrechung einer evtl. vorliegenden Hyperfibrinolyse muss frühestmöglich in der Blutungstherapie geschehen. Die laborchemische Diagnose der Hyperfibrinolyse durch Nachweis von D-Dimeren oder Thrombin-Antithrombin-Komplexen ist daher in der Akutsituation nicht sinnvoll. Mithilfe eines Thrombelastogramms kann eine systemische Hyperfibrinolyse hingegen zeitnah und eindeutig detektiert werden. Dabei ist eine starke Abnahme der **Gerinnselfestigkeit** im zeitlichen Verlauf ein typisches Zeichen der Hyperfibrinolyse (▣ **Abb. 1**). Durch Zugabe des Antifibrinolytikums Aprotinin in die pathologische Zitratblutprobe (**APTEM-Methode**) kann in vitro die klinische Therapieoption in der Rotationsthrombelastometrie bzw. Thrombelastographie evaluiert werden (z. B. Gabe von Tranexamsäure, [47]).

Eine Studie an 154 Patientinnen mit schwerer PPH wies durch die Gabe von Tranexamsäure (4 g in der ersten Stunde und 1 g/h für die folgenden 6 h) einen deutlich geringeren Blutverlust und Transfusionsbedarf als in der Kontrollgruppe nach [48]. Die Inzidenz an Thromboembolien war hierdurch nicht erhöht. Eine aktuelle Cochrane-Analyse betrachtete Studien mit insgesamt mehr als 3200 Patientinnen und erachtete die **prophylaktische Tranexamsäuregabe** zur Vermeidung einer PPH zwar als sinnvoll [49], aber es müssen insbesondere bei Schwangeren auch mögliche thromboembolische Nebenwirkungen bedacht werden [50]. Gegenwärtig wird eine große, internationale, randomisierte kontrollierte Multizenterstudie (World Maternal Antifibrinolytic Trial, WOMAN Trial) durchgeführt, die den Effekt der Tranexamsäuregabe bei PPH u. a. auf die Mortalität und die Hysterektomieeraterate untersucht [51]. Entsprechend der aktuellen Datenlage kann somit nach einem Blutverlust von ~ 1000 ml, spätestens jedoch 1500 ml, die Gabe von 1 g Tranexamsäure empfohlen werden. Bei persistierender Blutung sollte die Dosierung von 1 g nach 30–60 min ggf. wiederholt werden.

Fibrinogen

Die normale Fibrinogenkonzentration bei Schwangeren zum Entbindungszeitpunkt beträgt 4,5–5,8 g/l, im nichtschwangeren Zustand (laborabhängig) 1,5–3,5 g/l. Die frühzeitige Anwendung von Gerinnungsfaktoren bei geburtshilflichen Blutungen aufgrund eines „Defibrinati-

Die Hyperfibrinolyse muss frühestmöglich in der Blutungstherapie durchbrochen werden

Nach einem Blutverlust von ~ 1000 ml wird die Gabe von 1 g Tranexamsäure empfohlen

Die minimale Fibrinogenkonzentration von 2 g/l ist ein wichtiger Zielparameter

Die präemptive Gabe von Fibrinogen bei Patientinnen mit PPH unter Normofibrinogenämie ist ohne Effekt

Für ein EK-FFP-Verhältnis > 1:3 ist beim blutenden Traumatpatienten eine signifikante Reduktion der Mortalität belegt

Die Konzentration an Gerinnungsfaktoren in FFP ist für peripartale Verhältnisse zu niedrig

onssyndroms“ wurde bereits 1959 gefordert [52]. Auch wenn die Evidenz aus randomisierten Studien noch fehlt, gibt es klare Hinweise, dass bei einer PPH ein höherer Zielspiegel, als in den älteren Therapieempfehlungen gefordert, sinnvoll sein könnte. In den bereits erwähnten Untersuchungen von Charbit et al. [19], Collins et al. [20], Cortet et al. [21] sowie Gayat et al. [22] war ein Fibrinogenspiegel < 2 g/l zu Beginn einer PPH mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit einem schweren Verlauf der Blutung sowie der Notwendigkeit von Bluttransfusionen und operativen Eingriffen assoziiert. Somit kann „evidenzbasiert“ gefordert werden, dass der Fibrinogenspiegel zumindest bei beginnender PPH gemessen werden muss und eine minimale Fibrinogenkonzentration von 2 g/l ein wichtiger Zielparameter ist. Problematisch dabei ist, dass die Fibrinogenbestimmung in den meisten Kliniken mindestens 45 min dauert und eine zeitnahe Messung nur mithilfe von TEG[®] oder ROTEM[®] möglich ist. Mögliche Zielwerte sind bei schwerer PPH eine Amplitudengröße von 12 mm im FibTEM[®]-Ansatz und 47 mm im ExTEM[®]-Ansatz 5 min nach Beginn der Gerinnselbildung [47].

Eine aktuelle Studie (Fibrinogen Concentrate as Initial Treatment for Postpartum Haemorrhage, FIB-PPH Trial) hat den Nutzen der präemptiven Gabe von Fibrinogen bei 249 Patientinnen mit beginnender PPH untersucht [53]. Patientinnen, die nach einem Kaiserschnitt oder nach manueller Exploration des Uterus nach Entwicklung der Plazenta ≥ 1000 ml Blut oder bei manueller Entwicklung der Plazenta ≥ 500 ml Blut verloren hatten, wurde randomisiert und placebokontrolliert 2 g Fibrinogen appliziert. Im Ergebnis konnte dadurch jedoch weder der Bedarf an Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen noch der Blutverlust oder die Inzidenz einer schweren PPH (definiert als ein Hb-Abfall > 4 g/dl, Transfusion von ≥ 4 EK, Notwendigkeit von Embolisationen oder operativen Eingriffen oder Tod der Mutter) beeinflusst werden. Allerdings hatten in dieser Studie nur 1 % der Patientinnen in der Fibrinogen- bzw. 4 % in der Placebogruppe einen Fibrinogenspiegel < 2 g/l vor der Randomisierung, während dies in der oben genannten Untersuchung von Charbit et al. bei 10 % der Patientinnen der Fall war [19]. Weiterhin bekam nur rund ein Drittel der Patientinnen Tranexamsäure, und 15 % der Patientinnen wurden ausgeschlossen, weil sie so stark bluteten, dass sie keine Einwilligung geben konnten. Man kann also zusammenfassend nur schlussfolgern, dass die präemptive Gabe von Fibrinogen bei Patientinnen mit PPH unter Normofibrinogenämie weder einen positiven noch einen negativen Effekt hat.

Als Zielspiegel für Fibrinogen sollte bei PPH entsprechend der neuen S2k-Leitlinien der AWMF, die in Kürze publiziert werden, ein Wert von ≥ 2 g/l angestrebt werden [54].

Erythrozytenkonzentrate und Frischplasmen

Diesbezüglich muss man sich weitgehend auf die Ergebnisse von Studien an Traumatpatienten berufen. Mehrere pro- und retrospektive Studien zeigen, dass ein Transfusionsverhältnis von EK zu Frischplasmen („fresh frozen plasma“, FFP) > 1:2 [55, 56] bzw. $\geq 1:1,5$ [57] beim blutenden Traumatpatienten mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert ist. Eine Metaanalyse aus 10 Studien an Traumatpatienten, die eine Massivtransfusion benötigten, ergab für ein EK-FFP-Verhältnis > 1:3 eine signifikante Reduktion der Mortalität („odds ratio“ 0,38, 95 %-Konfidenzintervall: 0,24–0,60, $p = 0,01$, [58]). Zur PPH existiert aktuell nur eine retrospektive Datenanalyse [59]. Evaluiert wurden 142 Patientinnen mit PPH, die mit Sulproston behandelt wurden und Bluttransfusionen erhalten mussten. Im Ergebnis war ein höheres EK-FFP-Verhältnis mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für weitergehende Interventionen wie Embolisationen und operative Eingriffe assoziiert. Ob durch die Transfusion von EK und FFP in einem festen Verhältnis die Interventionsrate und die Sterblichkeit bei PPH tatsächlich reduziert werden können, müssen zukünftig randomisierte kontrollierte Studien zeigen. Es erscheint sinnvoll, FFP nicht nur AB0-kompatibel, sondern AB0-identisch zu transfundieren [60, 61].

Entscheidend ist, zu berücksichtigen, dass durch die Transfusion von FFP insbesondere unter der speziellen Pathophysiologie der PPH keine adäquate Substitution von Gerinnungsfaktoren möglich ist, da – zumal keiner der Plasmaspender schwanger war – die Konzentration an Gerinnungsfaktoren in FFP für die peripartalen Verhältnisse zu niedrig ist [40, 62]. Für ein FFP-basiertes Gerinnungsmanagement, wie es in vielen deutschen Kliniken durchgeführt wird, bedeutet dies bei Übernahme der Erkenntnisse aus der Studie Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR, [63]), dass ein EK-FFP-Thrombozytenkonzentrat(TK)-Verhältnis von 4:4:1 empfohlen werden kann (Anmerkung: 4 bis 6 Einzelspender-TK der PROPPR-Studie entsprechen

einem Apherese- bzw. Pool-TK in Deutschland). In dieser Studie war allerdings aufgetautes FFP im Median innerhalb von 8 min nach Anruf in der Blutbank transfundierbar, und es wurden innerhalb der ersten 24 h im Median nur 6,3–6,6 l kristalloide Volumenersatzlösungen infundiert. Das waren wesentliche Voraussetzungen für die Wirksamkeit dieses fixen Transfusionsverhältnisses [64].

Grundsätzlich muss man im Rahmen der Applikation von Blutprodukten auf mögliche akute Transfusionsreaktionen vorbereitet sein. *Cave*: Der Therapeut ist zur **Tranfusionsvigilanz** verpflichtet. Neben AB0-Inkompatibilität durch Fehltransfusion (der mit Abstand häufigste Transfusionsfehler), septischen Verunreinigungen, hämolytischen Reaktionen oder „transfusion related acute lung injury“ (TRALI) kann ein „transfusion associated cardiac overload“ (TACO) oder eine „transfusion related immune modulation“ (TRIM) zu schwerwiegenden Komplikationen führen.

Thrombozyten

Thrombozyten werden als die zentrale Reaktionsfläche für Gerinnungsprozesse in der **Thrombin-generierung** angesehen. Neben dieser wichtigen physiologischen Funktion werden sie auch in die entstehenden Gerinnsel eingebaut und damit verbraucht. In der Literatur gibt es bislang keine klaren Angaben, welcher Grenzwert bei PPH zur Thrombozytensubstitution zu setzen ist. Die Bundesärztekammer empfiehlt in ihren Querschnittsleitlinien, die Thrombozytenkonzentration bei massiven und bedrohlichen sowie bei transfusionspflichtigen Blutungen bei $\geq 100.000/\mu\text{l}$ zu halten. Allerdings sind diese Zahlenwerte vielmehr das Ergebnis eines Konsensusprozesses als evidenzbasiert. Zudem ist es nicht sinnvoll, bei einer akuten PPH die Entscheidung zur Transfusion von TK von den Ergebnissen der Blutbilduntersuchung abhängig zu machen, da dies zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen führt.

Ähnlich wie für die Transfusion von EK und FFP muss man sich hier weitgehend auf die Datenlage zu anderen Patientengruppen berufen. Die Studienlage für Traumapatienten und Patienten mit einem rupturierten Aortenaneurysma legt nahe, dass eine frühzeitige, **proaktive Thrombozytentransfusion** unmittelbar mit Beginn der Blutungssymptomatik die Mortalität reduzieren kann [65, 66]. In der Bundesrepublik sind Thrombozyten entweder als Apherese- oder als Pool-Konzentrate (aus 4 bis 6 Einzelspendern) erhältlich. Beide enthalten etwa $2 \cdot 10^{11}$ Plättchen.

Die Gabe von Rhesus-positiven Thrombozyten an Rhesus-negative Patientinnen sollte vermieden werden. Andernfalls muss eine **Rhesusprophylaxe** (Anti-D-Prophylaxe) zum Ausschluss eines *M. haemolyticus neonatorum* bei einer Folgeschwangerschaft erfolgen.

Rekombinanter Faktor VIIa

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 wurden Studien mit insgesamt mehr als 270 PPH-Patientinnen, die mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) behandelt wurden, ausgewertet. Es zeigte sich eine deutliche Besserung der Blutungssituation bzw. ein Sistieren der Blutung in fast 85 % der Fälle [67]. Im vergangenen Jahr wurde eine randomisierte kontrollierte Multizenterstudie zum Nutzen von rFVIIa bei PPH publiziert [68]. Es wurden 42 Patientinnen, die nach vaginaler oder Schnittentbindung trotz der Gabe von Sulproston schwer bluteten (definiert als Blutverlust $> 1500 \text{ ml}/24 \text{ h}$), mit $60 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa behandelt (Interventionsgruppe). In der Kontrollgruppe befanden sich ebenfalls 42 Patientinnen. Nur die Zahl der arteriellen Embolisierungen konnte durch die Gabe von rFVIIa signifikant gesenkt werden; im Verbrauch von Blutprodukten fand sich kein Unterschied.

Weiterhin fehlt für alle operativen Bereiche der Nachweis der Wirksamkeit von rFVIIa im „Off-label“-Bereich durch eine valide, randomisiert kontrollierte Studie. Außerhalb der zugelassenen Indikationen sind arterielle thrombembolische Ereignisse häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), und laut aktueller Fachinformation (Stand: Dezember 2013) „sollte NovoSeven® außerhalb der zugelassenen Indikationen nicht angewendet werden“.

Somit kann – trotz der fehlenden Datengrundlage – als Ultima Ratio (bevor eine Hysterektomie durchgeführt wird) und bei strenger Indikationsstellung ein **ein- bis zweimaliger Behandlungsversuch** mit $90 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa unternommen werden, wenn die Patientinnen mit anderen Blutprodukten adäquat vorbehandelt worden sind, andere Methoden zur Blutstillung ungenügend wirksam waren und die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Vor der Verwendung von rFVIIa ist es wichtig, dass eine Hyperfibrinolyse therapiert oder ausgeschlossen wurde sowie

Thrombozyten werden in die entstehenden Gerinnsel eingebaut

Ein Sistieren der Blutung bei fast 85 % der PPH-Patientinnen wurde durch rFVIIa-Behandlung erreicht

Außerhalb der zugelassenen Indikationen für rFVII sind arterielle thrombembolische Ereignisse häufig

Die mütterliche Letalität bei Fruchtwasserembolie beträgt 22–60 %

Ursache ist der Übertritt von Fruchtwasser mit gerinnungswirksamen Substanzen in die mütterliche Strombahn

Während des Geburtsvorgangs kann die Hemmkörperhämophilie zu dramatischen Blutverlusten führen

Bei einem „high responder“ stellen aktivierter Prothrombinkomplex und rFVIIa eine Therapieoption dar

die Thrombozytenzahl $> 50.000/\mu\text{l}$ und der Fibrinogenspiegel $> 1 \text{ g/l}$ betragen. Da rFVIIa enzymatisch wirkt, müssen die Körpertemperatur und der pH-Wert möglichst im physiologischen Bereich sein, um eine adäquate Wirkung zu erzielen.

Spezielle Formen der peripartalen Blutung

Fruchtwasserembolie

Die Prävalenz der Fruchtwasserembolie (Amnionflüssigkeitsembolie, Amnioninfusionssyndrom) wird mit 1:8000–1:30.000 Schwangerschaften angegeben. Damit ist die Fruchtwasserembolie eine scheinbar seltene, aber äußerst lebensbedrohliche Komplikation mit einer mütterlichen Letalität von 22–60 %. Die **kindliche Letalität** beträgt bei antenatal auftretender Fruchtwasserembolie 20–40 %.

Verursacht wird dieses Krankheitsbild durch den Übertritt von Fruchtwasser mit gerinnungswirksamen Substanzen wie „tissue plasminogen activator“, thrombinreichen Trophoblasten und „tissue factor“ in die mütterliche Strombahn. Dadurch kommt es neben einer Koagulopathie mit DIC zu anaphylaktoiden Reaktionen mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die zu einer **pulmonalen Vasokonstriktion** führen. Zusammen mit der pulmonalen Gefäßobstruktion durch die eingeschwemmten korpuskulären Bestandteile kommt es so zu einer akuten Rechtsherzbelastung. Dies erklärt den typischen **biphasischen Krankheitsverlauf** der Fruchtwasserembolie. In einer ersten Phase entwickeln sich Dyspnoe und Tachypnoe mit Agitation und Angstzuständen, teils auch Schocksymptomatik mit Zyanose und Hypotension bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand. In der zweiten Phase treten dann die hämostaseologischen Probleme in den Vordergrund mit oft schweren Verlaufsformen der DIC und überschießender Fibrinolyse.

Erworbene Hemmkörperhämophilie

Die erworbene Hemmkörperhämophilie ist ein immunologisches Krankheitsbild, bei dem **kreuzreaktive IgG-Antikörper** gegen den mütterlichen Faktor VIII oder Faktor IX ausgebildet werden. Sie ist eine seltene (Prävalenz 1–4:1.000.000 Einwohner), aber lebensbedrohliche hämostaseologische Erkrankung, die je nach Inhibitorspiegel eine Letalität von bis zu 22 % hat. Die Erkrankung tritt oft im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auf. Auch die **Schwangerschaft** ist ein prädisponierender Faktor, wobei das Risiko in der ersten Schwangerschaft am größten ist. Klinisch fallen großflächige Weichteil-, Muskel-, retroperitoneale und urogenitale Blutungen auf. Während des Geburtsvorgangs kann die Hemmkörperhämophilie zu dramatischen Blutverlusten führen. Laborchemisch zeigt sich eine verlängerte „activated partial thromboplastin time“ (aPTT) bei normalem Quick-Wert.

In der Therapie haben sich Algorithmen bewährt, die sich an den aktuellen Antikörpertiter anpassen. Die Konzentration der Antikörper wird in sog. Bethesda-Einheiten (BU) pro Milliliter angegeben. Eine Bethesda-Einheit ist definiert als eine Inhibitoraktivität, die 50 % des vorhandenen Faktors inaktiviert. Bei Patientinnen, die im Rahmen schwerer Blutungen einen Inhibitortiter $< 5 \text{ BU/ml}$ („**low responder**“) aufweisen, können therapeutisch hochdosiertes Faktor-VIII-Konzentrat, aktivierter Prothrombinkomplex („factor eight inhibitor bypassing activity“, FEIBA®, 75–100 IE/kgKG, maximal 200 IE/kgKG) oder rFVIIa (90–120 $\mu\text{g/kgKG}$ mit Wiederholung nach 2 h) zum Einsatz kommen. Bei einem Titer $> 5 \text{ BU/ml}$ („**high responder**“) sind die Inhibitorspiegel zu hoch, um befriedigende Faktor-VIII-Spiegel zu erreichen, sodass nur aktivierter Prothrombinkomplex und rFVIIa eine Therapieoption darstellen. Therapieversagen erfordert die Plasmapherese mit folgender Faktor-VIII-Konzentrat-Substitution indiziert.

Fazit für die Praxis

- Die PPH ist eine häufige geburtshilfliche Notfallsituation, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten steigt. Sie erfordert schnelles, koordiniertes und interdisziplinäres Handeln.
- Häufig wird diese lebensbedrohliche Situation zu spät erkannt und nicht intensiv genug therapiert („too little is done too late“).

- Es ist wichtig, die „4 T“ als Risikofaktoren für eine PPH zu kennen, um frühzeitig die Diagnose stellen und die adäquate Therapie einleiten zu können.
- Das erste Ziel muss sein, die Ursache der Blutung zu identifizieren und die Blutung zu stillen. Die häufigste Ursache der PPH stellt die Uterusatonie dar. Bei Uterusatonie müssen neben den geburtshilflichen Basismaßnahmen Uterotonika appliziert werden.
- Aufgrund der besonderen peripartalen Gerinnungsphysiologie kann die Thrombelastographie oder die Rotationsthromboelastometrie ein wichtiges therapeutisches Werkzeug sein, um die Gerinnungstherapie zielgerichtet zu optimieren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Knapp

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse, 3010 Bern, Schweiz
juergen.knapp@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Lier: Vortragshonorare, Reisekostenerstattungen o.ä. von DRK-Blutspendedienst West, CSL Behring, Ferring, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk, Tem International. J. Knapp und S. Hofer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Abouzahr C (2003) Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 67:1–11
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF (2006) WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 367:1066–1074
- Bonnar J (2000) Massive obstetric haemorrhage. Baillière's best practice & research. *Clin Obstet Gynaecol* 14:1–18
- Lutomski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA (2012) Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 119:306–314
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM (2015) Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 125:5–12
- Ananth CV, Savitz DA (1994) Vaginal bleeding and adverse reproductive outcomes: a meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 8:62–78
- Balki M, Erik-Soussi M, Kingdom J, Carvalho JC (2013) Oxytocin pretreatment attenuates oxytocin-induced contractions in human myometrium in vitro. *Anesthesiology* 119:552–561
- Knight M, Callaghan WM, Berg C et al (2009) Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:55
- Antony KM, Dildy GA, 3rd (2013) . postpartum hemorrhage: the role of the maternal-fetal medicine specialist in enhancing quality and patient safety. *Semin Perinatol* 37:246–256
- Main EK, Goffman D, Scavone BM et al (2015) National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Anesth Analg* 121:142–148
- McLintock C, James AH (2011) Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost* 9:1441–1451
- Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS et al (2014) Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 54:1756–1768
- Ahonen J, Stefanovic V, Lassila R (2010) Management of postpartum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 54:1164–1178
- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H et al (2007) Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept. *Hamostaseologie* 27:177–184
- Rath WBM (2011) Postpartale Hämorrhagie. *Prävention und Therapie. Gynäkologe* 44:538–548
- Kramer MS, Berg C, Abenhaim H et al (2013) Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 209:449:e1–7
- Della Torre M, Kilpatrick SJ, Hibbard JU et al (2011) Assessing preventability for obstetric hemorrhage. *Am J Perinatol* 28:753–760
- <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt52postpartumhaemorrhage0411.pdf>. Zugegriffen: 9. Februar 2016
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E et al (2007) The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 5:266–273
- Collins PW, Lilley G, Bruynseels D et al (2014) Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 124:1727–1736
- Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C et al (2012) Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 108:984–989
- Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O et al (2011) Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 37:1816–1825
- Bose P, Regan F, Paterson-Brown S (2006) Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *Br J Obstet Gynaecol* 113:919–924
- Rath WH (2011) Postpartum hemorrhage – update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90:421–428
- Patel A, Goudar SS, Geller SE et al (2006) Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 93:220–224
- Kodkany BS, Derman RJ (2006) Evidence-based interventions to prevent postpartum hemorrhage: Translating research into practice. *Int J Gynaecol Obstet* 94(Suppl 2):S114–S115
- Zhang WH, Deneux-Tharoux C, Brocklehurst P et al (2010) Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomised trial in 13 European countries. *BMJ* 340:c293
- Upadhyay K, Scholefield H (2008) Riskmanagement and medicolegal issues related to postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22:1149–1169
- Skupski DW, Lowenwirt IP, Weinbaum FI, Brodsky D, Danek M, Eglinton GS (2006) Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 107:977–983
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH (2010) Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 115:637–644
- Lier HRW (2011) Aktuelle interdisziplinäre Handlungsempfehlungen bei schweren peri-(post-)partalen Blutungen (PPH). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71:577–588
- Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach

- D (2011) Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 118:1349–1356
33. Tamhane P, O'Sullivan G, Reynolds F (2006) Oxytocin in parturients with cardiac disease. *Int J Obstet Anesth* 15:332–333 (author reply 3)
 34. Marcus HE, Fabian A, Lier H et al (2010) Survey on the use of oxytocin for cesarean section. *Minerva Anestesiol* 76:890–895
 35. Tuncalp O, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM (2012) Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD000494.pub4
 36. Winikoff B, Dabash R, Durocher J et al (2010) Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 375:210–216
 37. Leffert L (2015) What's new in obstetric anesthesia: the 2014 Gerard W. Ostheimer lecture. *Anesth Analg* 120:1065–1073
 38. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 17:R76
 39. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management (2015) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 122:241–275
 40. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30:270–382
 41. Whitta RK, Cox DJ, Mallett SV (1995) Thrombelastography reveals two causes of haemorrhage in HELLP syndrome. *Br J Anaesth* 74:464–468
 42. Sharma SK, Vera RL, Stegall WC, Whitten CW (1997) Management of a postpartum coagulopathy using thrombelastography. *J Clin Anesth* 9:243–247
 43. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F et al (2009) Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *Br J Obstet Gynaecol* 116:1097–1102
 44. Djelmis J, Ivanisevic M, Kurjak A, Mayer D (2001) Hemostatic problems before, during and after delivery. *J Perinat Med* 29:241–246
 45. Thachil J, Toh CH (2009) Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 23:167–176
 46. Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N et al (2013) Increased serum concentrations of circulating glycoalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. *Reproductive Sci* 20:318–325
 47. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A (2015) Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 70:166–175
 48. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A et al (2011) High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 15:R117
 49. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C (2015) Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007872
 50. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS et al (2015) Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 114:576–587
 51. Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M et al (2010) The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 11:40
 52. Moloney WC, Phillips LL, Pritchard JA et al (1959) Management of the obstetrical patient with hemorrhage due to an acute or subacute defibrination syndrome. *Blood* 14:1354–1367
 53. Wikkelsjo AJ, Edwards HM, Afshari A et al (2015) Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 114:623–633
 54. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/annmeldung/1/II/015-063.html>. Zugegriffen: 3.3.2016
 55. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB et al (2011) The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang* 101:44–54
 56. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al (2010) Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 50:493–500
 57. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR et al (2008) An FFP:PRBC transfusion ratio \geq 1:1.5 is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 65:986–993
 58. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ et al (2010) The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 50:1370–1383
 59. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T et al (2013) An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg* 116:155–161
 60. Inaba K, Branco BC, Rhee P et al (2010) Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 145:899–906
 61. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K et al (2009) Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* 96:316–323
 62. Girard T, Mortl M, Schlembach D (2014) New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol* 27:267–274
 63. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al (2015) Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 313:471–482
 64. Hess JR, Holcomb JB (2015) Resuscitating PROPPRly. *Transfusion* 55:1362–1364
 65. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH (2007) Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 47:593–598
 66. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB (2014) How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 124:3052–3058
 67. Franchini M, Franchi M, Bergamini V et al (2010) The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 53:219–227
 68. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ et al (2015) Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost* 13:520–529

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Die PPH ...

- ist eine seltene Komplikation mit abnehmender Inzidenz in den Industrieländern.
- ist in Deutschland definiert als Blutverlust > 500 ml nach vaginaler und > 1000 ml nach Schnittentbindung.
- kann zum größten Teil nach klaren evidenzbasierten Empfehlungen therapiert werden.
- ist in Europa die häufigste maternale Todesursache.
- ist weltweit die dritthäufigste maternale Todesursache.

? Die PPH ...

- ist in der Regel mit einer DIC vergesellschaftet.
- ist nicht mit einer verlängerten Nachgeburtsperiode assoziiert.
- ist aufgrund ihrer Fulminanz leicht zu diagnostizieren.
- hat als häufigste Ursache eine Uterusatonie.
- tritt nach medikamentöser Geburtseinkleitung seltener auf.

? Welche Aussage ist richtig? *Kein Risikofaktor für eine PPH ist:*

- Alter > 40 Jahre
- Europäische Abstammung
- Dammschnitt
- Adipositas
- Verlängerte Nachgeburtsperiode

? Oxytocin ...

- hat kaum relevante Nebenwirkungen.
- ist das Medikament der 2. Wahl zur Uterustonisierung.

- soll für eine adäquate Wirkung als schneller Bolus injiziert werden.
- soll bei atonischer Blutung in einer Dosierung von 3–5 IE in 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung als Bolus langsam i. v. appliziert werden.
- hat als typische Nebenwirkung eine leichte Hypernatriämie.

? Sulproston ...

- ist das Medikament der 1. Wahl zur Uterustonisierung.
- ist ein PGE₁-Analogon.
- kann gleichzeitig mit Oxytocin verabreicht werden.
- muss unter engmaschigem Kreislauf-Monitoring appliziert werden.
- darf nur in einer Maximaldosis von 500 µg/Tag verabreicht werden.

? Welche Aussage ist richtig?

- Misoprostol ist eine Alternative bei Versagen anderer Uterotonika.
- Sulproston kann zur besseren Wirkung auch intramyometrial appliziert werden.
- Thrombelastographie/Rotationsthalmoelastometrie spielt bei PPH eine untergeordnete Rolle.
- Ein „Cell-Saver“ soll aufgrund der Gefahr einer Fruchtwasserembolie bei elektiver Sectio caesarea nicht angewandt werden.
- Zu den Basisvoraussetzungen einer optimierten Gerinnungstherapie gehören eine Normothermie, pH > 7,2 und Normokalzämie.

? Tranexamsäure ...

- darf erst appliziert werden, wenn laborchemisch oder durch Thrombelasto-

graphie/Rotationsthalmoelastometrie eine Hyperfibrinolyse diagnostiziert wurde.

- kann bereits jetzt als evidenzbasiertes Medikament zur Senkung der mütterlichen Mortalität bei PPH angesehen werden.
- hat keine relevanten Nebenwirkungen bei Schwangeren.
- kann alternativ zu Prothrombinkonzentrat verabreicht werden.
- soll in einer Dosierung von 1 g frühzeitig, am besten unmittelbar nach Diagnosestellung einer PPH, appliziert werden.

? Welche Aussage zu Fibrinogen ist richtig?

- Die normale Fibrinogenkonzentration von Schwangeren am Ende der Schwangerschaft beträgt 1,5–3,5 g/l.
- Die präemptive Gabe von Fibrinogen bei Patientinnen mit PPH ist indiziert.
- Bei PPH sollte ein Zielspiegel von 2 g/l angestrebt werden.
- Eine laborchemische Bestimmung der Fibrinogenkonzentration ist bettseitig möglich.
- Die Fibrinogentherapie kann nur unzureichend mithilfe der Thrombelastographie/Rotationsthalmoelastometrie gesteuert werden.

? Rekombinanter aktivierter Faktor VII ...

- ist zur Therapie der PPH zugelassen.
- hat im operativen Bereich seine Wirksamkeit in guten randomisierten Studien bewiesen.
- kann bei PPH im Einzelfall verabreicht werden.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- hat keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen.
- ist auch bei hypothermen Patienten wirksam.

? Welche Aussage ist falsch?

- Der Zielwert für die Thrombozytenkonzentration bei PPH beträgt $\geq 100.000/\mu\text{l}$.
- Rhesus-positive Thrombozyten können bei PPH bedenkenlos transfundiert werden.
- Eine Fruchtwasserembolie zeigt typischerweise einen biphasischen Verlauf.
- Bei PPH ist eine „permissive Hypotension“ auch nach Abnabelung bis zur chirurgischen Blutstillung kontraindiziert.
- Die „Fehltransfusion“ ist die häufigste Komplikation im Rahmen von Bluttransfusionen.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.