

Neues in der Behandlung der postpartalen Hämorrhagie

Medikamentöse und chirurgische Optionen

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) ist eine der häufigsten Ursachen der mütterlichen Mortalität und leider immer noch fester Bestandteil des geburtshilflichen Alltags. Im Folgenden geht es darum, die jüngsten Erkenntnisse zur Behandlung einer PPH zu präsentieren; bewährte Schemata in der Therapie werden aber für die Praxis beibehalten.

JARMILA ZDANOWICZ, DANIEL SURBEK



Jarmila Zdanowicz

Die mütterliche Sterblichkeit weltweit hat viele Ursachen, jedoch ist die PPH immer noch die häufigste Ursache mit bis zu knapp 23% (Abbildung). Mittlerweile gibt es etablierte und standardisierte Therapieansätze, sodass eine gewisse Rückläufigkeit zu erkennen ist, trotzdem bedarf es immer noch einer konsequenten und effektiven Therapie.

Definiert wird eine PPH als ein Blutverlust ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt und ≥ 1000 ml nach einer Sectio caesarea.

Man muss jedoch davon ausgehen, dass der eigentliche Blutverlust bei einer Geburt unterschätzt wird. Die Behandlung einer PPH richtet sich nach den sogenannten «4 Ts»:

- Tone (Uterusatonie, die häufigste Ursache einer PPH)
- Trauma (Geburtsverletzungen vaginal, zervikal)
- Tissue (Plazentarest)
- Thrombin (Gerinnungsstörungen).

Mögliche Risikofaktoren für eine PPH sind Uterusruptur, vorzeitige Plazentalösung, Placenta praevia oder accreta. Nur zirka ein Drittel aller Frauen können bereits präpartal als Risikopatientinnen für eine PPH eingestuft werden. Potenziell können alle Frauen eine PPH entwickeln, sodass im Akutfall schnell und sekundär präventiv gehandelt werden muss.

Derzeit ist in der Schweiz der PPH-Konsensus bindend als Empfehlung zur Therapie einer PPH, der bereits 2012 implementiert wurde (1). Inzwischen gibt es jedoch neuere Erkenntnisse, die noch nicht den Weg in diese Leitlinie gefunden haben und hier erläutert werden.

Uterotonika und Prostaglandine

Prostaglandine und Uterotonika werden als Therapie der ersten Wahl zur Prävention einer PPH eingesetzt. Bei einer vaginalen Geburt wird Oxytocin (Syntocinon®) 5 bis 10 IE in der Regel intravenös in einer Kurzinfusion nach Kindsentwicklung appliziert (2). Alternativ kann Oxytocin auch intramuskulär gegeben werden oder eine kombinierte Applikation von Syntometrin® intramuskulär (Oxytocin und Methylergometrin) erfolgen. Ebenso ist die Applikation von Prostaglandinen möglich, gewöhnlich Misoprostol (Cytotec®) 800 µg vaginal oder rektal (1, 2).

Neuere Studien haben gezeigt, dass präventiv die Gabe von Carbetocin (Pabal®) intravenös erfolgen kann. Bei einer Sectio caesarea wird Carbetocin bereits heute nach Kindsentwicklung bei fehlenden Kontraindikation routinemässig gegeben. Kontraindikationen für Carbetocin sind Präeklampsie oder Eklampsie, schwere kardiale, nephrologische oder hepatische Vorerkrankungen oder Epilepsie.

Carbetocin ist ein synthetisches Oxytocin-Derivat, das seine Wirkung ebenfalls über eine selektive Bindung an Oxytocin-Rezeptoren am Uterus entfaltet und Kontraktionen provoziert. Im Unterschied zu Oxytocin, welches gekühlt transportiert und gelagert werden muss, ist Carbetocin jedoch hitzestabil, erlaubt eine weniger aufwendige Lagerung und hat potenziell weniger Nebenwirkungen. Eine Studie von 2018 hat gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von 100 µg Carbetocin nach einer vaginalen Geburt ebenso effektiv ist wie eine Kurzinfusion mit 10 IE Oxytocin zur Prävention eines Blutverlustes von mehr

Merkmale

- Bei einer (drohenden) PPH sollte umgehend die Gabe von Uterotonika und Tranexamsäure i.v. erfolgen.
- Je tiefer der Fibrinogenspiegel, umso schwerer die PPH. Eine Gabe von Fibrinogen i.v. zur Gerinnungsstabilisierung sollte deshalb bei der PPH rechtzeitig erfolgen.
- Carbetocin ist gemäss der neusten Cochrane-Metaanalyse wirksamer als Oxytocin bei der Prävention der PPH.
- Hysterektomie ist die Ultima Ratio bei einer PPH.
- Simulationstrainings für den PPH-Notfall mit Geburtshelfern, Hebammen und Anästhesisten sollten regelmässig stattfinden.

als 500 ml (3). Derzeit wird die Effizienz von Oxytocin gegenüber Carbetocin in weiteren Studien verglichen, wobei klar ist, dass die Anwendung von Uterotonika und Prostaglandinen prinzipiell effektiver ist als keine Therapie (oder Placebo) zur Prävention einer PPH (4, 5).

Tranexamsäure und Fibrinogen

Bei der Therapie einer PPH wird die Gabe von Medikamenten mit prokoagulatorischer und antifibrinolytischer Wirkung empfohlen. Insbesondere Tranexamsäure muss frühzeitig unmittelbar bei Diagnose einer PPH respektive einer verstärkten postpartalen Blutung verabreicht werden.

Es hat sich gezeigt, dass Tranexamsäure i.v., wenn frühzeitig angewendet, den Schweregrad einer PPH und die mütterliche Morbidität und Mortalität verringern kann. Es wird empfohlen, 1 bis 2 g Tranexamsäure intravenös innerhalb der ersten 3 Stunden nach Einsetzen einer Blutung, die über das normale Mass nach einer Geburt hinausgeht, zu verabreichen. Dies kann zusätzlich zu Uterotonika erfolgen (6–9). Die Gabe von Tranexamsäure scheint nach jetziger Studienlage ungefährlich zu sein, unabhängig von der Blutungsursache. Die maximale Dosierung liegt bei bis 4 g/Tag, dabei sollte auf eine eingeschränkte Nierenfunktion geachtet werden.

Auch Fibrinogen (Hämocompletan®) sollte rechtzeitig bei einer PPH gegeben werden. Der Fibrinogenspiegel ist ein sehr sensibler Indikator für den PPH-Schweregrad, aber auch für ein Ungleichgewicht in der Hämostase. Bei Hyperfibrinogenämie unter 1 g/l kann sowohl «fresh frozen plasma» (FFP) wie auch Fibrinogen gegeben werden (9). Die Dosierung liegt bei 1 bis 2 g intravenös, bei schwerer Blutung kann sogar 4 bis 8 g Fibrinogen verabreicht werden.

Rekombinanter Faktor VIIa (rhFVIIa, NovoSeven®)

In den aktuellen D-A-CH-Leitlinien wird die Gabe von rhFVIIa (Novo Seven®) nur bei fortbestehender, therapierefraktärer Blutung empfohlen (9, 10). Die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht mit einer Startdosis von 60 bis 90 µg/kg, einer erneuten Dosis nach 1 bis 3 Stunden, je nach Wirkung. Die Administration von rhFVIIa gilt als «off label use», Kontraindikationen können eine nicht kompensierte disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) oder eine schwere Azidose sein.

Erythrozytenkonzentrate und Cell-Saver

In der Situation der akuten schweren PPH ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oft lebensrettend und muss abhängig vom geschätzten Blutverlust, von der Kreislaufsituation und vom Hämoglobinwert erfolgen. Im Steady State nach der PPH hingegen (d.h. wenn keine aktive Blutung mehr besteht) darf die Anwen-

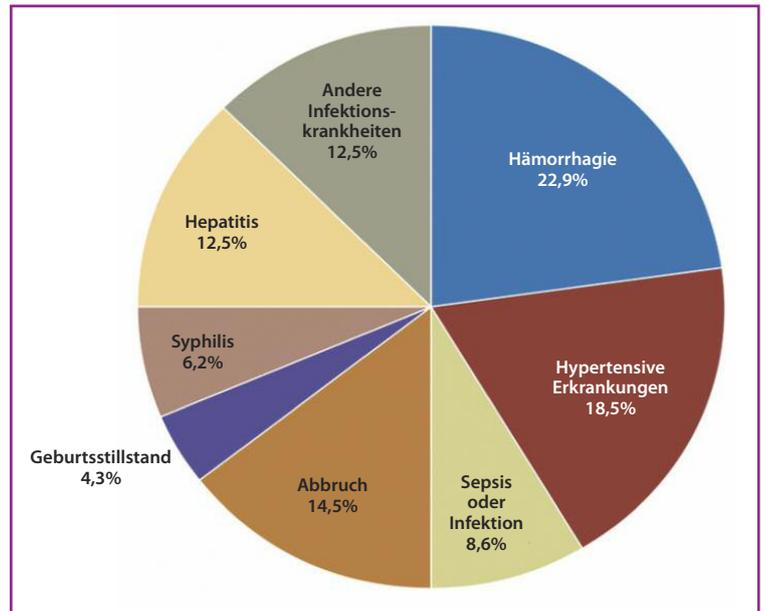


Abbildung: Ursachen der mütterlichen Sterblichkeit, adaptiert nach (17).

dung von Erythrozytenkonzentraten nur nach sorgfältigem Abwägen aller Vor- und Nachteile erfolgen. Es gibt keine klare Grenze, wann bei nicht mehr aktiver Blutung eine Transfusion erfolgen sollte. Nach aktuellen Leitlinien wird als Orientierung ein Hämoglobinwert von weniger als 60 g/l empfohlen (11, 12). Man sollte sich dabei bewusst sein, dass eine Transfusion selbst mit Risiken verbunden ist. Hierzu gehören beispielsweise die Übertragung von Infektionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine längere Hospitalisationszeit (13).

Bei einer PPH, die voraussehbar ist (z.B. bei bekannter Placenta increta), soll die Anwendung von Cell-Saver erfolgen. Hierbei wird intraoperativ Eigenblut gesammelt und (meist postoperativ nach Aufbereitung) transfundiert. Diese Methode hat sich zum Beispiel bei Zeugen Jehovas bewährt, falls sie die Eigenbluttransfusion akzeptieren, aber auch bei elektiver Sectio mit hohem PPH-Risiko (14).

Chirurgische Therapie

Bei Versagen der klinisch medikamentösen Therapie kommen die chirurgisch invasiven Massnahmen zum Einsatz, bei denen am Ende die Hysterektomie steht. Der Einsatz von Ballonkathetern hat sich vor allem bei einer Atonie des unteren Uterinsegmentes als effektiv erwiesen, aber auch bei allen anderen Ursachen der PPH (ausgenommen bei Uterusruptur). Hierzu gehören Bakri-Ballonkatheter, die mit Flüssigkeit (in der Regel 0,9% NaCl) von bis zu 500 ml gefüllt werden können, sodass ein intrauteriner Druck zur Blutstillung aufgebaut wird (15). In der Regel wird dieser Ballon nach 24 Stunden wieder entfernt. Solange der Ballon in situ liegt, sollten jedoch eine zusätzliche To-

Tabelle:

Patient-Blood-Management (PBM) in der Geburtshilfe

Patient-Blood-Management

Präpartal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Regelmässige Kontrollen von Hämoglobin und Eisen in der Schwangerschaft ■ Therapie der Anämie und des Eisenmangels ■ Identifikation von Risikofaktoren für eine postpartale Hämorrhagie ■ Geburt bei Risikopatientinnen
Peripartal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hämostasekontrolle ■ Gabe von Oxytocin/Carbetocin und Tranexamsäure ■ Chirurgische Therapie ■ Embolisation ■ Cell Saver ■ Transfusion von Blutprodukten
Postpartal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluation ■ Hämoglobinwert in der postakuten Phase ■ Eisengabe ■ Restriktive Gabe von Blutprodukten

nisierung des Uterus mit Syntocinon® und eine antibiotische Prophylaxe erfolgen.

Zu den weiteren gängigen chirurgischen Therapien gehören Uteruskompressionsnähte. Hier seien vor allem die B-Lynch- oder Hayman-Nähte sowie Nahttechniken nach Cho erwähnt. Weitere mögliche chirurgische Massnahmen sind Gefässligaturen vom Lig. ovarii proprium mit dem Ramus ovaricus der A. uterina, der Aa. uterinae und der A. iliaca interna beidseits. Die Embolisation der Uterinarterien ist eine effiziente Massnahme bei der PPH; allerdings ist sie von den logistischen Gegebenheiten und der Verfügbarkeit eines erfahrenen interventionellen Radiologen abhängig. Zudem muss die Patientin stabil genug sein für den Transfer in die Räume der interventionellen Radiologie, wo die Embolisation unter kontinuierlicher Bildgebung erfolgen muss.

Die Hysterektomie stellt bei der PPH in der Regel die Ultima Ratio dar. Bei der Plazentationsstörung (Placenta increta/percreta) ist es das Verfahren erster Wahl. Es ist jedoch technisch eine anspruchsvolle Operation und mit beträchtlichen Risiken verbunden und sollte deshalb – wenn überhaupt – nur von einem in der Chirurgie des kleinen Beckens erfahrenen Operateur durchgeführt werden.

Patient-Blood-Management

Als neuer wichtiger Eckpfeiler der Betreuung in der Geburtshilfe muss das Patient-Blood-Management (PBM) verstärkt beachtet werden. Hier geht es darum, den peripartalen Blutverlust zu minimieren und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu reduzieren,

mit dem Ziel der Verringerung der Morbidität und der Kosten (16). Zu den drei Säulen des PBM gehören:

- präpartale Identifikation und Therapie einer Anämie
- Verringerung von peripartalem Blutverlust sowie Optimierung der Hämostase
- restriktive Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

In der *Tabelle* sind diese Punkte weiter ausgeführt. Durch ein konsequentes und erfolgreich angewandtes PBM werden der peripartale Blutverlust minimiert, die Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten reduziert und die Morbidität und Mortalität minimiert.

Zusammenfassung für den Alltag

Jede schwangere Frau hat ein Risiko für PPH, denn zwei Drittel der Frauen, welche eine PPH erleben, haben keinerlei Risikofaktoren.

Liegt eine PPH vor, sollte die Blutungsursache anhand der «4 Ts» eruiert werden **T**one: (Atonie), **T**rauma (Verletzung Geburtswege, Uterusruptur), **T**issue (Restplazenta) und **T**hrombin (Gerinnungsstörung).

Uterotonika wie Oxytocin sowie Prostaglandine sollten unmittelbar postpartal verabreicht werden. Carbetocin ist gemäss der neusten Cochrane-Metaanalyse wirksamer als Oxytocin bei der Prophylaxe der PPH (4).

Die Gabe von Uterotonika und Tranexamsäure sollte frühzeitig und dann umgehend erfolgen, sobald eine PPH diagnostiziert respektive absehbar ist. Da der Fibrinogenspiegel mit dem Schweregrad der PPH invers korreliert ist, sollte die Gabe von Fibrinogen bei der PPH rechtzeitig erfolgen.

Bei Persistenz einer PPH trotz medikamentöser Therapie wird grosszügig die Indikation zur operativen Therapie mittels Ballontamponade, Kompressionsnähten oder Embolisation gestellt. Die Hysterektomie ist die Ultima Ratio, da sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Klinikintern sollte regelmässig ein PPH-Simulationstraining mit den betroffenen Berufsgruppen (Geburts helfern, Hebammen, Anästhesisten) stattfinden. ■

Dr. med. Jarmila Zdanowicz
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: jarmila.zdanowicz@insel.ch

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Klinik für Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Schlembach D, Helmer H, et al.: Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). 2016.
2. Mousa HA, Blum J, et al.: Treatment for primary postpartum haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews. 2014: Cd003249.
3. Widmer M, Piaggio G, et al.: Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *N Engl J Med.* 2018; 379: 743–752.
4. Gallos ID, Papadopoulou A, et al.: Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2018; 12: Cd011689.
5. van der Nelson H, O'Brien S, et al.: Intramuscular oxytocin versus oxytocin/ergometrine versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: study protocol for a randomised controlled trial (the IMox study). *Trials.* 2019; 20: 4.
6. Ker K, Edwards P, et al.: Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2012; 344: e3054.
7. Roberts I, Shakur H, et al.: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096–101, 101.e1–2.
8. Women Trial Collaborators: Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105–2116.
9. Ekelund K, Hanke G, et al.: Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage – a supplement to surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2015; 94: 680–692.
10. Surbek D, Irion O, Hess T, Drack G.: Aktuelle Therapieoptionen der postpartalen Hämorrhagie. *SGGG-Expertenbrief* No 26; 2012.
11. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG* 2017; 124: e106–e49.
12. Breyman C, Honegger C, et al.: Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Archives Gynecol & Obstetr* 2017; 296: 1229–1234.
13. Isbister JP: The three-pillar matrix of patient blood management – an overview. Best practice & research. *Clinical Anaesth.* 2013; 27: 69–84.
14. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology.* 2017; 130: e168–e86.
15. Henrich W, Surbek D, et al.: Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J Perin Med.* 2008; 36: 467–478.
16. Munoz M, Pena-Rosas JP, et al.: Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the postpartum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine* 2018; 28: 22–39.
17. Bhutta ZA, Black RE.: Global maternal, newborn, and child health – so near and yet so far. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2226–2235.