



**UNIKLINIK
KÖLN**

Universität zu Köln, Medizinische
Fakultät und Uniklinik Köln
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin

DIVI
Sektion „Klinische Hämotherapie
und Hämostasemanagement“

Peripartale Blutungen: Die neue(n) Leitlinie(n)

23. Osnabrücker Gerinnungskreis

Osnabrück, 25. Mai 2023

Heiko Lier

Heiko.Lier@uk-koeln.de



Bild: <https://gracegrapevine.wordpress.com>

heiko.lier@uk-koeln.de

Vortragshonorare,
Reisekostenerstattungen o.ä.
erhielt ich von:

Bayer Vital
DRK-Blutspendedienst West
CSL Behring
Ferring
Mitsubishi Pharma
NovoNordisk
Werfen



Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie

Online veröffentlicht am 12. September 2022

<u>AWMF-Registernummer</u>
015/063
<u>Leitlinienklasse</u>
S2k
<u>Stand</u>
August 2022
<u>Version</u>
2.2

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; **40**:226–304

Online veröffentlicht am 09. März 2023

GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietzbl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski



- Anmeldende Fachgesellschaft(en):
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
PD Dr. Dietmar SCHLEMBACH, Vivantes Klinikum Neukölln
- Beteiligung weiterer AWMF-Gesellschaften (u.a.):
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
 - * Prof. Dr. Christian VON HEYMANN, Vivantes Klinikum Friedrichshain
 - * Prof. Dr. Thorsten ANNECKE, Kliniken Köln Köln-Merheim
 - * Dr. Heiko LIER, Universitätsklinikum Köln
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
 - * Prof. Dr. Wolfgang KORTE, Kantonsspital St. Gallen
 - * Dr. Oliver TIEBEL, Universitätsklinik Dresden

**„Gerinner & Betäuber“*

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und
Geburtshilfe (OEGGG)

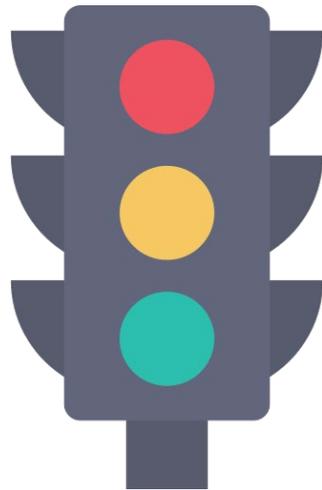
Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie,
Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)

*Dr. Georg PFANNER, Landeskrankenhaus Feldkirch
erstmalig beteiligt

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und
Geburtshilfe (SGGG)

Swiss Society of Anaesthesiology and Perioperative
Medicine (SSAPM)

*Prof. Dr. Thierry GIRARD, Uniklinik Basel
erstmalig beteiligt



Ampel-Schema

Interdisziplinärer PPH-Behandlungsalgorithmus: „PPH 2022“

nach: PPH-Leitlinie 2022 AWMF Register 015/063 der BVF, DGGG (AGG), DeGIR, DEGUM, DGAI, DGHWI, DGKL, DGPm, DGPmG, DHV, DIVI, EFCNI (Pat.), GTH, OEGARI, OEGGG, SGGG, SSAPM (alphabetische Listung)

	anhaltende Blutung	Blutverlust >1000 ml	Blutverlust >1500 ml (~¼ Blutvolumen)	Blutverlust >2000 ml
Klinische Symptome	<p>HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • Blutung: <ul style="list-style-type: none"> – >500 ml nach vaginaler Geburt – >1000 ml nach Sectio caesarea • CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!! 	<p>HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung 	<p>Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Anä.) Hämostaseologischer / radiologischer Konsildienst?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kreislaufun</u>stabile Patientin (Schock-Index [HF / RRsys] > 0,9) mit persistierender schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <-6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l) 	<p>Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsildienst? Embolisation verfügbar?</p> <ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schock
Geburtsmedizin	<ul style="list-style-type: none"> • Blutverlust messen • innere Blutung (z.B. Uterusruptur) ausschließen • 2 i.v.-Zugänge (mögl. großlumig) • Kreuzprobe / Notfalllabor (Blutbild, BGA, aPTT, Quick/INR und, sofern verfügbar, Fibrinogen, FXIII, VET), EK's bereitstellen • angepasste Volumengabe (Kristalloide) • Blase katheterisieren • rasche interdisziplinäre Klärung der Blutungsursache (4T's): <ul style="list-style-type: none"> – Tone: Uterustonus (Atonie?) – Tissue: Plazentainspektion (Plazentarest?) – Trauma: SpekulumEinstellung (Geburtskanal?) – Thrombin: Gerinnung (Laborwerte? / VET?) • Uteruskompression – Ultraschall 	<ul style="list-style-type: none"> • ALARMIERUNG OP Team • Ausschluss Uterusruptur <ul style="list-style-type: none"> – Nachtastung / Ultraschall • bei V. a. Plazentarest (nach US oder Inspektion) <ul style="list-style-type: none"> – manuelle Nachtastung – ggf. Kürettage (US-Kontrolle) • HAMILTON-Handgriff / Aortenkompression erwägen • ggf. Tamponadeverfahren • zusätzliches Personal hinzuziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • BLUTSTILLUNG <ul style="list-style-type: none"> – Laparotomie / Gefäßklemmen / Kompression – Kompressionsnähte / Ligaturen • TAMPONADEVERFAHREN <ul style="list-style-type: none"> – mit Hämostyptika (Celox®, <i>off-label!</i>) / Streifentamponade • BALLON-TAMPONADE des Uterus <ul style="list-style-type: none"> – Balloneinführung unter Ultraschallkontrolle (ausreichendes Auffüllen des Ballons, Sulproston weiter) – leichten Zug applizieren – Ballon-Deblockade / -Entfernung nach 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • HYSTEREKTOMIE interdisziplinär erwägen • PERSISTIERENDE oder ERNEUTE BLUTUNG (bei liegender Ballon-Tamponade oder nach Deblockade) <ul style="list-style-type: none"> – ggf. erneute Ballon-Tamponade („bridging“) – Packing – Ballonokklusion der Aorta – Embolisation (Radiologie) • NACH BLUTUNGSSTOPP <ul style="list-style-type: none"> – Stabilisierung – Intensivüberwachung – Ballon-Deblockade nach 24 h (ggf. nach Transfer in Zentrum)
Anästhesiologie / Gerinnung	<p>(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> – 3–5 IE als Kurzinfusion – ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> – 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> – 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral – <i>off-label!</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik <p>GERINNUNG (wenn entsprechende Werte erniedrigt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. FIBRINOGEN 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2,5 g/l (A5_{1g} >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60% • ggf. PPSB initial 25 IE/kgKG • zum Ersatz des Plasmavolumens FFP ≥30 ml/kgKG (EK: FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur <i>nach</i> Abnabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> • endotracheale Intubation • Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie <p>GERINNUNG</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. REKOMBINANTER FAKTOR VIIa erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35,0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungs-dosis bei persistierender Blutung nach 30 min

ZIELE DER THERAPIE:

Blutungsstopp | Hämodynamische Stabilisierung | Optimierung der Gerinnung

Hämoglobin 7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l), Thrombozyten ≥70-100 Gpt/l, MAD ≥55-65 mmHg, pH ≥7,2, Temperatur ≥34°C, Calcium ≥0,9 mmol/l, BE >-6 mEq/l, Laktat <4 mmol/l.

BGA Blutgasanalyse; MAT maschinelle Autotransfusion (z.B. „Cell Saver“®); VET viskoelastische Tests (z.B. ROTEM®, TEG®, ClotPro®, Quantra®)

Version: 11 Jul 2022



Interdisziplinärer PPH-Behandlungsalgorithmus: „PPH 2022“

nach: PPH-Leitlinie 2022 AWMF Register 015/063 der BVF, DGGG (AGG), DeGIR, DEGUM, DGAI, DGHWI, DGKL, DGPM, DGPOM, DHV, DIVI, EFCNI (Pat.), GTH, OEGARI, OEGGG, SGGG, SSAPM (alphabetische Listung)

	anhaltende Blutung	Blutverlust >1000 ml	Blutverlust >1500 ml (~¼ Blutvolumen)	Blutverlust >2000 ml
Klinische Symptome	HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie • Patientin kreislaufstabil • Blutung: – >500 ml nach vaginaler Geburt – >1000 ml nach Sectio caesarea CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!!	HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen • Patientin kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung	Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Anä.) Hämostaseologischer / radiologischer Konsildienst? • kreislaufstabile Patientin (Schock-Index [HF / RRsys] > 0,9) mit persistierend schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <-6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l)	Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsildienst? Embolisation verfügbar? • hämorrhagischer Schock
Geburtsmedizin	• Blutverlust messen • innere Blutung (z.B. Uterusruptur) ausschließen • 2 i.v.-Zugänge (mögl. großlumig) • Kreuzprobe / Notfalllabor (Blutbild, BGA, aPTT, Quick/INR und, sofern verfügbar, Fibrinogen, FXIII, VET), EK's bereitstellen • angepasste Volumengabe (Kristalloide) • Blase katheterisieren • rasche interdisziplinäre Klärung der Blutungsursache (z.B.): – Tone: Uterus tonus (Atonie?) – Tissue: Plazentainfektion (Plazentarest?) – Trauma: Spekuluminspektion (Geburtskanal?) – Thrombin: Gerinnung (Laborwerte? / VET?) • Uteruskompression – Ultraschall	• ALARMIERUNG OP Team • Ausschluss Uterusruptur – Nachtastung / Ultraschall • bei V. a. Plazentarest (nach US oder Inspektion) – manuelle Nachtastung – ggf. Cürettage (US-Kontrolle) • HAMILTON-Handgriff / Aortenkompression erwägen • ggf. Tamponadeverfahren • zusätzliches Personal hinzuziehen	• BLUTSTILLUNG – Laparotomie / Gefäßklemmen / Kompression – Kompressionsnähte / Ligaturen • TAMPONADEVERFAHREN – mit Hämostyptika (Celox®, off-label!) / Streifentamponade • BALLON-TAMPONADE des Uterus – Balloneinführung unter Ultraschallkontrolle (ausreichendes Auffüllen des Ballons, Sulproston weiter) – leichten Zug applizieren – Ballon-Deblockade / -Entfernung nach 24 h	• HYSTEREKTOMIE interdisziplinär erwägen • PERSISTIERENDE oder ERNEUTE BLUTUNG (bei liegender Ballon-Tamponade oder nach Deblockade) – ggf. erneute Ballon-Tamponade („bridging“) – Packing – Ballonokklusion der Aorta – Embolisation (Radiologie) • NACH BLUTUNGSSTOPP – Stabilisierung – Intensivüberwachung – Ballon-Deblockade nach 24 h (ggf. nach Transfer in Zentrum)
Anästhesiologie / Gerinnung	(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt) • OXYTOCIN – 3–5 IE als Kurzinfusion – ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE – 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) – 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral – off-label!	• Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O ₂ -Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen	• O ₂ -Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik GERINNUNG (wenn entsprechende Werte erniedrigt): • ggf. FIBRINOGEN 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5 _{FIB} >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60% • ggf. PPSB initial 25 IE/kgKG • zum Ersatz des Plasmavolumens FFP ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur nach Abnabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten	• endotracheale Intubation • Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie GERINNUNG • ggf. REKOMBINANTER FAKTOR VIIa erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35,0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min

ESAIC 2nd update Kietai S et al. EJA 2023
... managed by a multidisciplinary team (Rec. 12; 1C)

Team
Gemeinsam sind wir stark!!

ZIELE DER THERAPIE:

Blutungsstopp | Hämodynamische Stabilisierung | Optimierung der Gerinnung
Hämoglobin 7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l), Thrombozyten ≥70-100 Gpt/l, MAD ≥55-65 mmHg, pH ≥7,2, Temperatur ≥34°C, Calcium ≥0,9 mmol/l, BE >-6 mEq/l, Laktat <4 mmol/l.

BGA Blutgasanalyse; MAT maschinelle Autotransfusion (z.B. „Cell Saver“®); VET viskoelastische Tests (z.B. ROTEM®, TEG®, ClotPro®, Quantra®)

Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



... Allgemeines.

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022



Incidence of postpartum haemorrhage defined by quantitative blood loss measurement: a national cohort.

Bell SF et al. BMC Pregnancy Childbirth 2020

increase of about 160% compared
to before the initiative.

31,341 women giving birth in Wales in 2017 in 12 hospitals in both midwifery- and obstetrician-led settings; after the introduction of standardised, quantitative blood loss measurement; combined blood loss from all gravimetric and volumetric sources → <https://www.youtube.com/watch?v=3aKse0HbAac>

• incidence of postpartum haemorrhage of

- >500 mL: 33% (32 to 34)
- >1000 mL: 8.6% (8.3 to 8.9)
- >1500 mL: 3.3% (3.1 to 3.5)
- >2000 mL: 1.3% (1.2 to 1.4)

- ≥1000 mL: ~95/1000 maternities
- ≥1500 mL: ~36/1000 maternities
- ≥2000 mL: ~15/1000 maternities
- ≥2500 mL: ~6/1000 maternities

Bell SF et al. BMC Pregnancy Childbirth 2021

• incidence of PPH >1000 mL for

- unassisted vaginal deliveries: 4.9% (4.6–5.2)
- instrumental vaginal deliveries: 18.4% (17.1–19.8)
- elective caesarean section: 8.5% (7.7–9.4)
- non-elective caesarean sections: 19.8% (18.6–21.0)!

- The incidence (95% CI) of bleeds of > 1000 mL was similar across the 12 hospitals despite widely varied size, staffing levels and case mix, median (25th to 75th centile) 8.6% (7.8–9.6).



Klinische Symptome	anhaltende Blutung	Blutverlust >1000 ml	Blutverlust >1500 ml (~¼ Blutvolumen)	Blutverlust >2000 ml
	<p>HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • Blutung: <ul style="list-style-type: none"> – >500 ml nach vaginaler Geburt – >1000 ml nach Sectio caesarea <p>CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!!</p>	<p>HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung 	<p>Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Anä.) Hämostaseologischer / radiologischer Konsildienst?</p> <ul style="list-style-type: none"> • kreislaufin stabile Patientin (Schock-Index [HF / RR_{sys}] > 0,9) mit persistierend schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <-6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l) 	<p>Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsildienst? Embolisation verfügbar?</p> <ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schock

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens | Konsensusstärke +++

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

- Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt
- Blutverlust von ≥ 1000 ml nach Sectio caesarea

Unabhängig vom sichtbaren Blutverlust muss **bei klinischen Zeichen eines hämorrhagischen Schocks** (Schock-Index (HF / RR_{sys}) > 0,9) von einer PPH ausgegangen werden.

Klinische Situation !!!



	<p>WHO (World Health Organisation) 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PPH</i>: Blutverlust ≥ 500 ml / 24 h nach der Geburt • <i>schwere PPH</i>: Blutverlust ≥ 1000 ml / 24 h nach der Geburt
	<p>ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • kumulativer Blutverlust ≥ 1000 ml / 24 h <u>oder</u> • Blutverlust in 24 h mit <u>klinischen Zeichen</u> der Hypovolämie
	<p>CMQCC (California Maternal Quality Care Colaborative) 2015 zusätzlich zur ACOG-Standarddefinition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium 0: jede Frau unter Geburt • Stadium 1: <ul style="list-style-type: none"> – Blutverlust > 500 ml nach <u>vaginaler Geburt</u> – Blutverlust > 1000 ml nach <u>Sectio caesarea oder</u> – Veränderung der Vitalzeichen $> 15\%$ – Herzfrequenz ≥ 110 /min – Blutdruck $\leq 85/45$ mmHg – O_2-Sättigung $< 95\%$ • Stadium 2: <ul style="list-style-type: none"> – weiter bestehende Blutung mit einem totalen Blutverlust < 1500 ml • Stadium 3: <ul style="list-style-type: none"> – Blutverlust > 1500 ml – Gabe von > 2 EK's – <u>instabile Vitalwerte</u> – V.a. DIG

	<p>CNGOF (French College of Gynaecologists and Obstetricians) 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PPH</i>: Blutverlust ≥ 500 ml nach der Geburt • <i>schwere PPH</i>: Blutverlust ≥ 1000 ml nach der Geburt
	<p>International expert panel 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktive Blutung > 1000 ml / 24 h nach der Geburt, die trotz initialer Maßnahmen (inkl. Uterotonika und uteriner Massage) persistiert
	<p>SOCG (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeder Blutverlust, der die <u>hämodynamische Stabilität</u> der Patientin gefährdet/beeinträchtigt
	<p>RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>minor PPH</i>: Blutverlust 500 - 1000 ml • <i>major PPH</i>: Blutverlust > 1000 ml • <i>moderate PPH</i> (1001 – 2000 ml) • <i>severe PPH</i> (> 2000 ml)
	<p>RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists) 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PPH</i>: Blutverlust ≥ 500 ml nach der Geburt • <i>schwere PPH</i>: Blutverlust ≥ 1000 ml nach der Geburt • <i>primäre PPH</i>: innerhalb von 24 h • <i>sekundäre PPH</i>: zw. 24 h und 6 Wochen postpartal



low- and middle-
income countries

Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage.

E-MOTIVE

Gallos I et al. . N Engl J Med 2023

international, parallel cluster-randomized trial; vaginal delivery; calibrated drape + WHO first-response treatment bundle (uterine massage, oxytocic drugs, TXA, intravenous fluids, and a process for examination and escalation) vs. standard care; 78 hospitals (Kenya, Nigeria, South Africa, Tanzania), with a total of 210,132 patients;

- **Primary outcome** (composite of severe PPH, laparotomy for bleeding, or maternal death from bleeding):
treatment **1.6% vs. standard care 4.3 %**; risk ratio 0.40 (0.32 to 0.50); difference -2.5 (-3.0 to -2.0)
relative “60% lower risk of the primary outcome”
- **secondary outcome:**
 - detection of PPH: 93.1% vs. 51.1%; risk ratio 1.58 (1.41 to 1.76); difference 33.3 (26.9 to 39.8)
 - PPH: **8.5% vs. 16.7%**; risk ratio 0.51 (0.44 to 0.60); difference -8.2 (-9.7 to -6.6)
 - severe PPH: **1.6% vs. 4.3%**; risk ratio 0.39 (0.31 to 0.49); difference -2.6 (-3.1 to -2.0)



... Risikofaktoren?



AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

<p>TONUS (fokale oder diffuse uterine Atonie - verantwortlich für mind. 80% der PPH)</p>	<p>uterine Überdehnung (Multiparität, Hydramnion, fetale Makrosomie) Tokolytika schnelle oder verzögerte Geburt (lange) Oxytocinsubstitution Chorioamnionitis Uterus myomatosus</p> <p><i>≥ 12 h (adj. OR 2.44; 95%CI 1.69-3.53; p=0.001) Nyfløt LT et al. PLoS ONE 2017</i></p> <p><i>previous D&C (dilation & curettage) or D&E (dilation & evacuation) : OR for PPH 1.88 (1.17-3.0; p=0.09) Butwick AJ et al. Anesth Analg 2017</i></p>
<p>TISSUE (Plazenta)</p>	<p>Plazentaretention Placenta Accreta Spektrum (Placenta adhaerens, accrete / increta / percreta) Plazentaresiduen</p>
<p>TRAUMA</p>	<p>vulvovaginale Verletzungen Episiotomie / Dammriss Uterusruptur Uterusinversion</p>
<p>THROMBIN (Koagulopathie)</p>	<p>schwangerschaftsinduziert: Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) (z. B. bei Präeklampsie, HELLP-Syndrom, intrauteriner Fruchttod (IUFT), Abruption placenta, Fruchtwasserembolie)</p> <p><i>higher risk for PPH for women with congenital heart disease (especially FONTAN circulation)</i></p> <p>andere: <i>Caudwell M et al. Int J Cardiol 2016</i></p> <p><i>... women taking therapeutic anticoagulants ... Mavrides E et al. Green-top Guideline No.52. BJOG 2017</i></p> <p>Im Rahmen der PPH auftretend: Faktorenmangel (Verlust, Verbrauch, Verdünnung)</p> <p>Präexistent: VON WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom, plasmatische Gerinnungsstörungen, Thrombopathien, Koagulopathien</p>

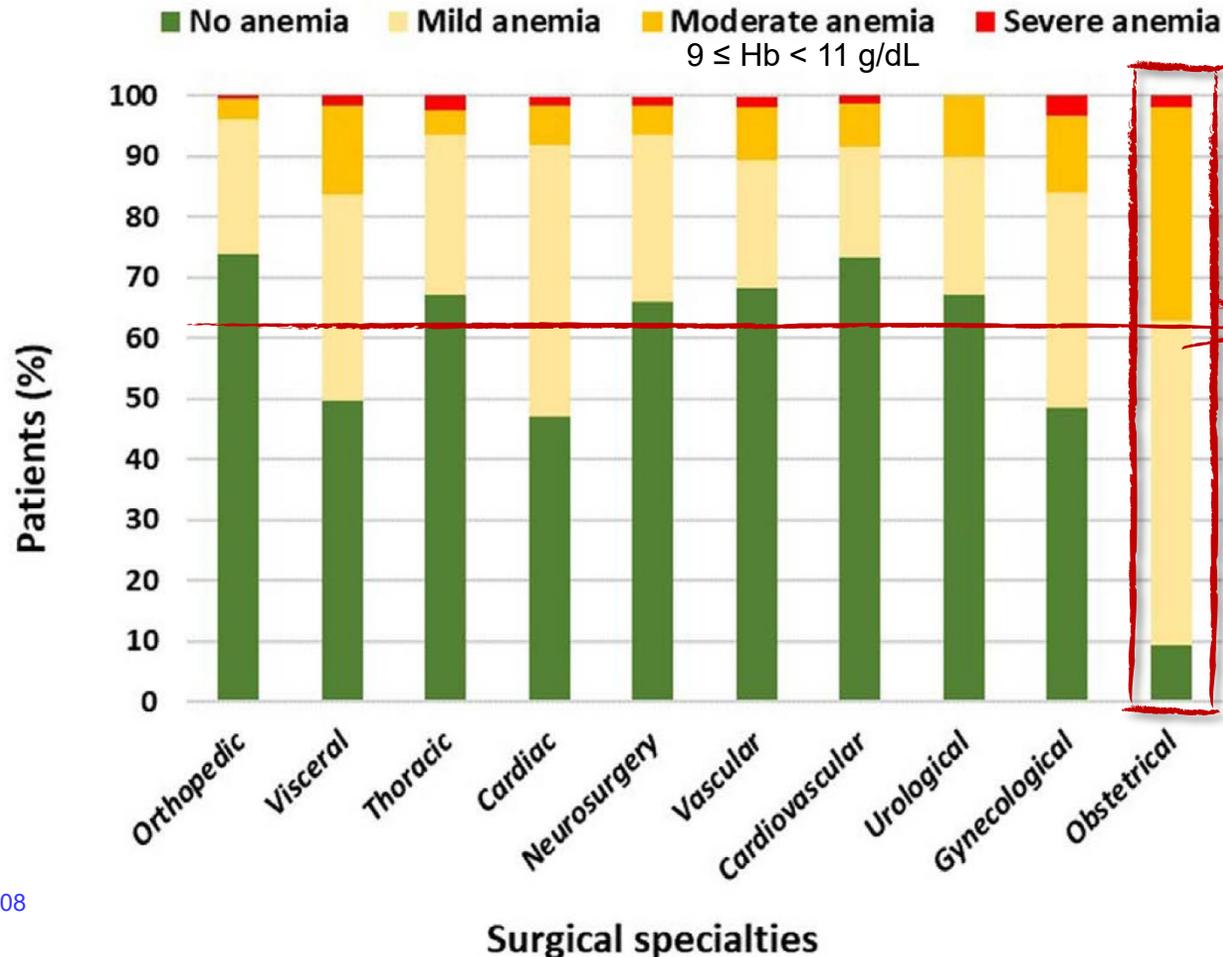
Cave: etwa 2/3 aller PPH-Patientinnen haben KEINE Risikofaktoren Abdul-Kadir R et al. Transfusion 2014; Anthony KM et al. Sem Perinatol 2013

Aber: 1/3 der Patientinnen mit bekanntem Risiko entwickeln 60% der transfusionspflichtigen Blutungen Kramer MS et al. Am J Obstet Gynecol 2013; Della Torre M et al. Am J Perinatol 2011

Evaluation of Anemia and Iron Deficiency in French Surgical Departments: The National Multicenter Observational **PERIOPE** Study.

Lasocki S et al. Anesth Analg 2023

national multicenter cross-sectional study in 13 public hospitals and 3 private ones (all with an interest for PBM); at preoperative anesthesia visit, hemoglobin (Hb) level was assessed



Geburtshilfe:
>35% mit Hb <11 g/dl



„Nur“ Eintragen eines
(niedrigen / fallenden) Hb
im Mutterpass reicht
nicht !!!!

Anämie am Termin:

WHO: ≥ 11 g/dl www.who.int

NICE: $\geq 10,5$ g/dl [Harding K et al. NICE 2021](https://www.nice.org.uk/guidance/ng208)

ACOG: $\geq 10,5$ g/dl [ACOG. Obstet Gynecol 2008](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2008/04/01)



Postpartum Hemorrhage in Patients with **Type 1 von Willebrand Disease:** A Systematic Review.

Pierce-Williams RAM et al. Semin Thromb Hemost 2022

search of electronic databases (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov) from their inception until August 24, 2020, with diagnosis of VWD made prior to pregnancy: **7 articles, including 144 pregnancies (121 patients),**

- **primary PPH** (cumulative blood loss $\geq 1,000$ mL, or blood loss accompanied by signs and symptoms of hypovolemia within 24 hours postpartum or requiring blood products): **4/144 (2.8%)**

entspricht (den vor-"OBS CYMRU" Daten) „gesunden“ Schwangeren: **≥ 1500 mL:**
Liverpool: 2.7%
McNamara H et al. Anaesthesia 2019

OBS CYMRU: 3.3%
Bell SF et al. BMC Pregnancy Childbirth 2021

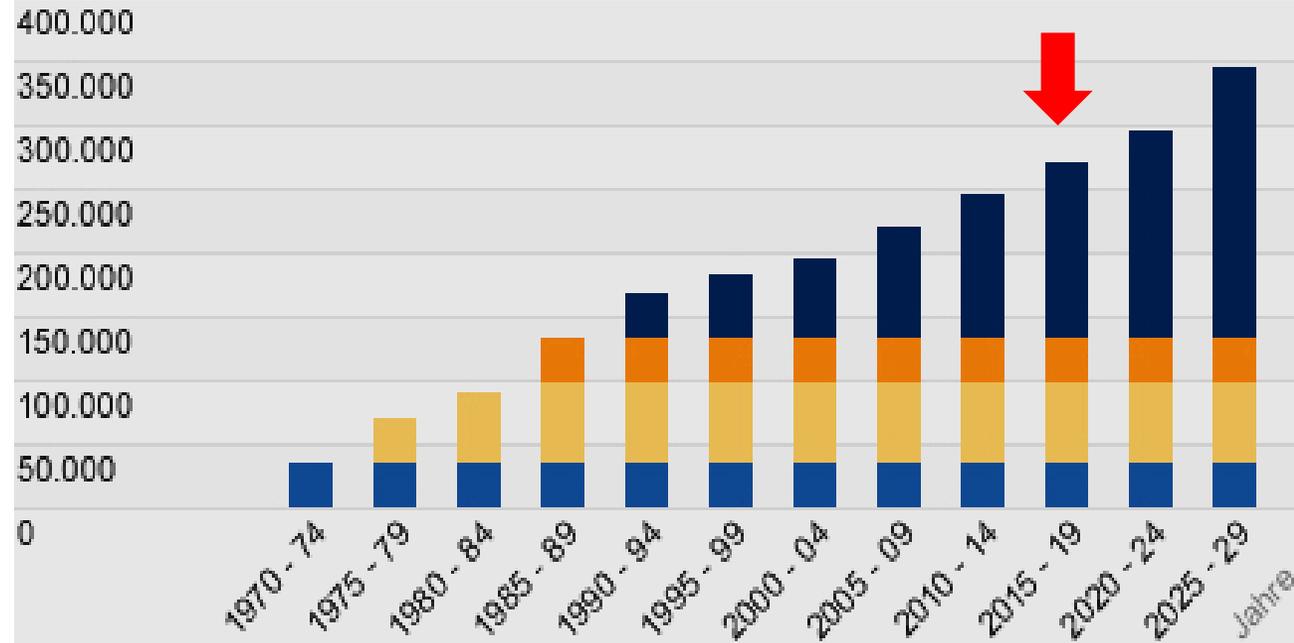
- **secondary PPH** (significant bleeding 24 hours to 12 weeks postpartum): **7/48 (14.6%),**

„gesunde“ Schwangere nur ~1%



Schätzung der Klinischen Relevanz der angeborenen Herzfehler für die nächsten Jahrzehnte

Patienten



- Lebendgeborene mit AHF 0.8 % aller Lebendgeburten
- Kinder mit AHF 90 % der Lebendgeborenen mit AHF
- 18-Jährige mit AHF 80 % der Kinder mit AHF
- Erwachsene mit AHF

Quelle: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler



Why is post-partum haemorrhage more common in women with congenital heart disease?

Cauldwell M et al. Int J Cardiol 2016

single center “Joint Obstetric Cardiac Service at Chelsea and Westminster and Royal Brompton Hospitals”; retrospective analysis; Jan 1995 – Dec 2014; 366 nulliparous women with CHD

- rate of **planned CS: 48%** (mainly obstetric reasons; CHD: aortic root ≥ 4.5 cm, heart failure prior to delivery, pulmonary hypertension)
- **average rate of PPH: 21%** (1% for women without CHD)
- **time of delivery:** pulmonary hypertension \rightarrow 34.2 weeks, FONTAN circulation \rightarrow 35.7 weeks, mechanical valve \rightarrow 36.4 weeks, systemic ventricular dysfunction \rightarrow 37.6 weeks
- use of **LMWH: significantly higher blood loss** (therapeutic p = 0.039; treatment p = 0.001)
- multiple regression: **FONTAN circulation*** \rightarrow **significantly higher blood loss** (uterine AV-malformations + raised venous pressure)
 - higher risks of **PPH** (3% vs 13%; RR, 4.28; 95%CI, 3.35–5.45)
 - higher risk of **severe maternal morbidity:** both cardiac (0% vs 5%; RR, 9.85; 95%CI, 4.75–16.85) and noncardiac (1% vs 7%; RR, 5.60; 95%CI, 4.02–7.80)

Sobhani NC et al. Am J Obstet Gynecol MFM 2023

*“univentricular circulation” = Umleitung des venösen Blutes aus dem Körperkreislauf ohne funktionell wirksame rechte Herzkammer direkt in den Lungenkreislauf \rightarrow Körperkreislauf und Lungenkreislauf hintereinander.



Kapitel 3.3 Plazentalösungsstörungen: **Placenta praevia / Placenta Accreta Spektrum (PAS)**

„Die **Häufigkeit** der Plazentationsstörungen **nimmt zu** ...

... Das PAS weist ein **extrem hohes Risiko** für eine **schwere PPH** auf ... **potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild** ...

... logistischen ... personelle ... und methodische Maßnahmen ...

... **50-66% der Fälle pränatal unbekannt** bleibt ... Auch **in spezialisierten Zentren** wird **ca. 1/3 der Fälle pränatal nicht detektiert**“

Kapitel 9 Interventionell-radiologische Maßnahmen: Transarterielle Therapietechniken

Konsensbasierte Empfehlung 9.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei planbaren Eingriffen (z.B. Placenta Accreta Spektrum) kann die Anlage der Gefäßzugänge und das Einlegen von Okklusionsballons bereits präoperativ erfolgen.

“ ... **complications** related to the placement of an endovascular catheter occurred in **5.3% (95% CI, 2.6–8.9; I², 65.3%)** of pregnancies undergoing IR.”

D'Antonio F et al. Ultrasound Obstst Gynecol 2019

“Balloon catheter use was associated with a **7.5% rate of complications**; 4.5% were minor and 3.0% major.”

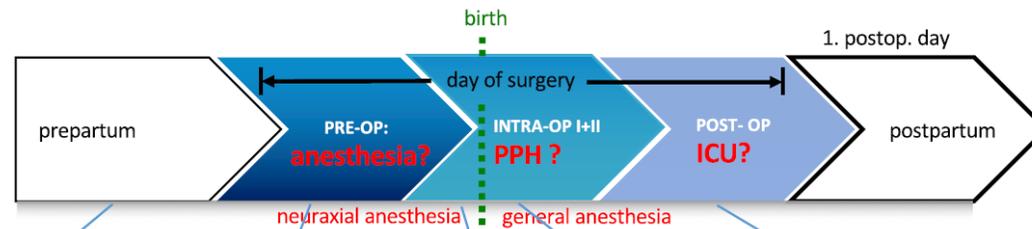
Makary M et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2019



Placenta Accreta Spectrum Part I: anesthesia considerations based on an extended review of the literature.

Placenta Accreta Spectrum Part II: hemostatic considerations based on an extended review of the literature.

Enste R et al. J Perinat Med 2022 → on behalf of the International Society for Placenta Accreta Spectrum (IS-PAS)



“an individually tailored PAS treatment regime in a center of excellence using a multidisciplinary care team approach”

- prepartum:**
- risk factors for neuraxial/ general anesthesia
 - hemostatic state:
 - history of bleeding/thrombosis
 - lab work-up: standard coagulation parameters + fibrinogen + D-dimers + platelets
 - ➔ cross-matching, preoperative anemia?
 - immunoematology: antibodies?
 - PAS severity? surgical risk factors?
 - procedure in emergency?
 - surgical safety checklist

- anesthesia:**
- standard monitoring
 - 16G peripheral canule
 - ➔ EDA under CTTG surveillance
 - ABX?
 - TXA?
 - prewarming
 - AL, PPV, advanced hemodynamic monitoring, BGA
 - norepinephrine-start
 - cell salvage system
 - ➔ viscoelastic test
 - ➔ 4 RBC and 6 FFP in OR
 - rapid transfusor, microwave

- Team Time Out I:**
- operative procedure: placenta left in situ? local resection? HE? expected blood loss?
 - RBC & FFP prepared?
 - TXA given?
 - ABX given?
 - uterotonic ready?
 - cell salvage system ready?

- Team Time Out II:**
- PAS confirmed?
 - surgical procedure?
 - ➔ intubation?
 - uterotonics?
 - bleeding and haemodynamic state?
 - ↓
 - anesthesia:**
 - RSI, CVL/Shaldon?
 - viscoelastic test?
 - hemodynamic management
 - start transfusion?
 - hemostatic agents?

- postpartum:**
- further interventions? interventional radiology?
 - ICU? HDU? PACU? recovery room?
 - VTE Prophylaxis
 - pain therapy



Konsensbasierte Empfehlung 3.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Schwangere mit V.a. Plazentationsstörung sollen grundsätzlich frühzeitig in einer Geburtsklinik mit geeigneter Organisationsstruktur vorgestellt werden und bei Verdachtserhärtung dort von einem **multidisziplinären Team mit größtmöglicher Expertise** **„zum optimalen Zeitpunkt vom optimalen Team“** behandelt werden.

... das ist definitiv NICHT der
Bereitschaftsdienst!!!



S1-Leitlinie 001-038: Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie.

„Im Rahmen der Schwangerschaft, in der Regel bei Ausstellung des Mutterpasses und in der 26. Schwangerschaftswoche, werden eine **Blutgruppenbestimmung** und ein **Antikörper-Suchtest** bei der Schwangeren durchgeführt (G-BA). Diese Tests sind bei Aufnahme der Patientin zur Geburt nur dann zu wiederholen, wenn eine auffällige Blutungs- bzw. Gerinnungsanamnese und/oder ein oder mehrere PPH-Risikofaktoren vorliegen ...

Bei der PPH sollte frühzeitig mit Einsetzen einer verstärkten Blutungsneigung eine **Blutgruppenbestimmung**, ein **Antikörper-Suchtest** und eine **serologische Verträglichkeitsprobe („Kreuzprobe“)** durchgeführt werden. ...“ (Seite 66)

„Bei unauffälliger Blutungs- bzw. Gerinnungsanamnese und fehlenden Risikofaktoren für eine PPH ist keine routinemäßige Laborkontrolle der Gerinnung und des Blutbildes erforderlich.“ (Seite 68)

PDK-Anlage im Kreissaal bei unauffälliger Gerinnungs- und Schwangerschaftsanamnese OHNE Laborkontrolle möglich

DGAI, A&I 2009

„Bei bekannter Blutgruppe und neg. AK-Suchtest (siehe Mutterpass) sind nur **bei auffälliger Blutungs- bzw. Gerinnungsanamnese und/oder Risikofaktoren** für eine PPH weitere Untersuchungen notwendig.“ (Seite 68)

„Bei **auffälliger Gerinnungs- bzw. Blutungsanamnese** sollte zu einer elektiven Situation eine erweiterte Gerinnungsanalyse durchgeführt werden.“ (Seite 68)



Admission hemorrhage risk factor evaluation

California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC) OB Hemorrhage Task Force

Low Risk

- No previous uterine incision
- Singleton pregnancy
- ≤ 4 previous vaginal births
- No known bleeding disorder
- No history of PPH

Medium Risk

- | | |
|--|--|
| Prior cesarean birth(s) or uterine surgery | Hematocrit < 30% (Hgb < 10 g/dL) |
| Multiple gestation | Polyhydramnios |
| >4 previous vaginal births | Gestational age < 37 weeks or > 41 weeks |
| Chorioamnionitis | Preeclampsia |
| History of previous PPH | Prolonged labor/Induction (> 24 hrs) |
| Large uterine fibroids | |
| Platelets 50,000 - 100,000/μL | |

High Risk

- | | |
|---|--------------------------------------|
| Placenta previa, low lying placenta | History of > 1 postpartum hemorrhage |
| Suspected/known placenta accreta/percreta | HELLP Syndrome |
| Hematocrit <30% AND other risk factors | Platelets < 50,000/μL |
| Active bleeding (more than show) on admission | Hematocrit < 24% (Hgb < 8 g/dL) |
| Known coagulopathy | Fetal demise |
| | 2 or more medium risk factors |

„Specimen on Hold in Blood Bank“
Blutprobe abnehmen & in BB lagern

„type and screen“
ABO-Testung + Antikörpersuche

„type and crossmatch“
ABO-Testung + Antikörpersuche +
Bereitstellung von Konserven



... Prophylaxe der **Atonie**?



aktive Leitung der Nachgeburtsperiode («active management of third stage of labor - AMTSL«)

→ verringert das Risiko einer PPH um bis zu 66% und
soll deshalb bei jeder Geburt empfohlen werden (4.E1, ++)

~~Frühabnabelung~~ ⇒ gar nicht (4.E2, +++)

~~„cord traction“~~ ⇒ nur bei Sectio („controlled cord traction“)

d.h., bei der „aktiven Leitung“ bleiben im wesentlichen **Uterotonika**:

Konsensbasierte Empfehlung 4.E3 (vag. Geburt) / 4.E7 (Sectio)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur medikamentösen **Prophylaxe** der PPH können **Oxytocin** 3-5 IE i.v. oder **Carbetocin** 100 µg i.v. (beides als **Kurzinfusion**) oder - bei vaginaler Geburt - i.m. verwendet werden, wobei Carbetocin eine länger anhaltende Wirksamkeit bei gleicher Nebenwirkungsrate zeigt.

Wie aus dem Kontext und den anderen Empfehlungen eindeutig hervorgeht, ist auch bei der Prophylaxe 4.E3 hier „sollen“ gemeint.



Der Wirkungseintritt bei i.v. Gabe liegt (bei einer Halbwertszeit von 3-4 min [10 min bei Nicht-Schwangeren]) innerhalb von einer Minute, bei intramuskulärer Applikation (maximal 10 I.E.) bei 3-5 Minuten.

Minimale effektive Dosis von Oxytozin i.v. (ED90): 0,35 IE [Carvalho JC et al. Obstet Gynecol 2004](#) bzw. 0,29 IE/min [George RB et al. Can J Anaesth 2010](#)
aber signifikant höherer Bedarf bei Z.n. Weheninduktion /-unterstützung (44,2 IE/h vs. 16,2 IE/h) [Lavoie A et al. Anesth Analg 2015](#)

Cave:

* schlechtere Alternative: 5-10 I.E. i.m.

- Prophylaxe: 3-5 I.E. i.m. oder i.v. (Kurzinfusion); Therapie: 3-5 I.E. i.v.* (Kurzinfusion) [Dyer R et al. Curr Opin Anesthesiol 2011](#)
- Rezeptorsättigung (G-Protein gekoppelter Rezeptor → Internalisierung unter persistierender Stimulation [Grotegut CA et al. Am J Obstet Gynecol 2011](#), „desensitization & downregulation“ [Dyer R et al. Curr Opin Anesthesiol 2011](#)) bei lang-anhaltender Oxytozingabe zur Weheninduktion / -unterstützung (ebenso bei Carbetocin [Cole NM et al. Anesthesiology 2016](#)).
- Die dosisabhängige hämodynamische Wirkung von Oxytozin ist infolge der vasodilatatorischen Wirkung insbesondere bei Bolusgabe deutlich ausgeprägter als bei **Kurzinfusion** [Dyer R et al. Curr Opin Anesthesiol 2011](#) → Reflextachykardie, Erhöhung des Herzminutenvolumens, vorübergehender Abfall des arteriellen Blutdrucks. [Mörtl MG et al. BJOG 2011](#)
- Daher: Hohes Risiko bei mütterlicher Hypotension und kardiovaskulärer Erkrankung [Dyer R et al. Curr Opin Anesthesiol 2011](#); Myokardischämie und Todesfälle beschrieben.

Cave: QT-Verlängerung!!!!



- bindet **selektiv an Oxytocin-Rezeptoren** im glatten Uterusmuskel, stimuliert **rhythmische Kontraktionen** des Uterus, steigert die Frequenz bereits vorhandener Kontraktionen und erhöht den Tonus der Uterusmuskulatur
- **Indikation:** Vorbeugung von Uterusatonie **nach Kaiserschnitt unter epiduraler oder spinaler Anästhesie / vaginaler Geburt** (seit Oktober 2019 auch zugelassen bei vaginaler Entbindung)
- **Kontraindikation:** **nicht zur Wehenauslösung**, Nieren- oder Lebererkrankungen, Präeklampsie und Eklampsie, schwerwiegende **kardiovaskuläre Erkrankungen**, Epilepsie (Vorsicht bei Migräne und Asthma)
- ausschließlich **einmalige i.m. (nur bei vag. Geburt) oder i.v.-Gabe** von 100 µg (= 1 ml) **als Kurzinfusion** unmittelbar nach Geburt des Kindes und vorzugsweise vor Entfernung der Plazenta
- Wirkeintritt **nach 2 (i.v.) / 30 (i.m.) Minuten**, terminale **Eliminationshalbwertszeit ca. 40 Minuten** (i.v.: 33 min, i.m.: 55 min)
- **keine signifikanten NW-Unterschiede** zw. **Oxytozin** und **Carbetocin: Hämodynamik** (Herzfrequenz, diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck, cardiac output), **postpartalem Blutverlust, Hämoglobinabfall, Nebenwirkungen / unerwünschte Ereignisse**

keine gemeinsame Anwendung von Prostaglandinen und Carbetocin (sonst potenzierte Nebenwirkungen) **NATA 2019** Munoz M et al. Blood Transf 2019

Cave: ebenfalls QT-Verlängerung!!!!
Bekkenes ME et al. EJA 2022



Uterotonic agents for preventing post partum haemorrhage: a network meta-analysis.

Gallos ID et al. Cocharane Syst Rev 2018 → Cave: April und Dezember

196 trials (135,559 women); 53 countries (including high-, middle- and low-income countries; 95.4% hospital setting; 71.5% vaginal birth; oxytocin, misoprostol, ergometrine, carbetocin, injectable prostaglandins and combinations of these drugs,

ergometrine plus oxytocin
misoprostol plus oxytocin
carbetocin

} more effective for preventing PPH ≥ 500 mL than the current standard oxytocin

carbetocin →

possibly more effective for preventing PPH ≥ 1000 mL than the current standard oxytocin

In Deutschland z.Zt. nicht zugelassen.

two combination regimens, however, are associated with significant side effects

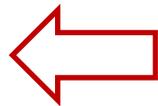
Carbetocin → more effective than oxytocin for some outcomes without an increase in side effects



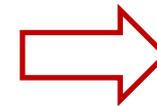
Zulassung: Vorbeugung von Uterusatonie nach Kaiserschnittgeburt unter epiduraler oder spinaler Anästhesie; seit Oktober 2019 auch bei vaginaler Entbindung

Geburtshelfer:

häufige Nebenwirkung
(1-10%) von **Carbetocin**



**metallischer
Geschmack
im Mund**



Anästhesist:

Hinweis für sog.
„hohe SpA / PDA“
bzw. **LA-Intoxikation**



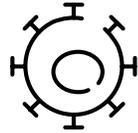
Wenn die Patientin den Arm im Ellenbogen
anwinkeln kann, ist das Rückenmark auf
Ebene C4 nicht gelähmt!



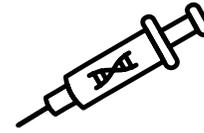
... Koagulopathie.



Hemmkörper



Medikamente



oder andere Ursachen

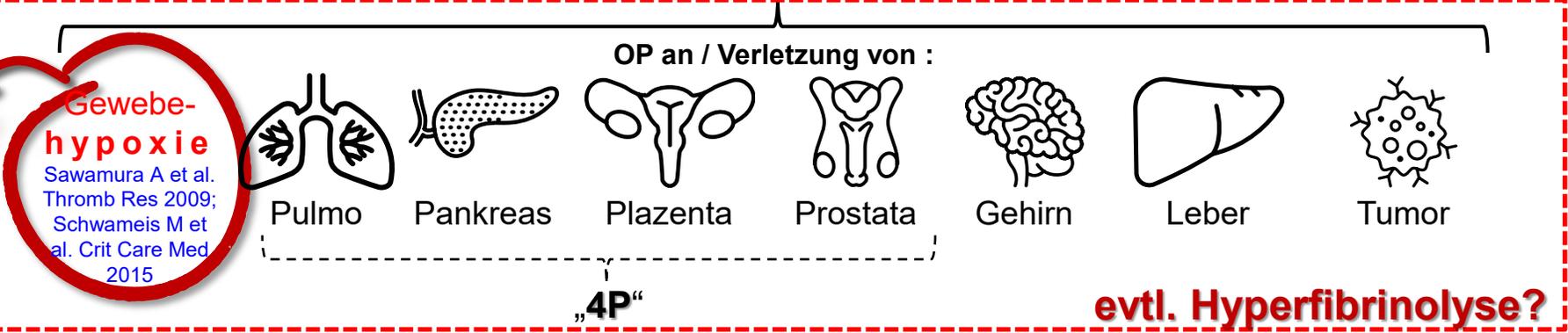


Koagulopathie

= Störung des „Organsystems Gerinnung“
INR >1,5* häufig als Hinweis genutzt, aber nicht „evidence-based“

? *INR 1,2 oder 1,3 oder 1,5 oder 1,6 ?
Peng HT et al. Transfusion 2021

TPA-Freisetzung aus WEIBEL-PALADE-Körperchen des Endothels durch Hypoxie u./o. Hypoperfusion (↓Scheerkräfte)
Kolev K et al Br J Haematol 2016; Bunch CM et al. Front Physiol 2023



Gewebehypoxie
Sawamura A et al. Thromb Res 2009; Schwameis M et al. Crit Care Med 2015

Übrigens: Knochen / Gelenke sind hier nicht erwähnt, weil nicht betroffen.

Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



„Bei Patientinnen mit schwerer postpartaler Blutung und daraus resultierender Gewebhypoxie liegt pathophysiologisch ein **„hämorrhagischer“ Schock** und nicht wie z.B. bei polytraumatisierten Patienten ein „traumatisch-hämorrhagischer Schock“ vor. Anders als bei Mehrfachverletzungen ist **der Grad der Gewebeerstörung nach vaginaler Entbindung oder Kaiserschnitt deutlich geringer**. Darüber hinaus erlauben die schwangerschaftsbedingten Veränderungen in der Blutzusammensetzung und mütterlichen Hämodynamik bei einer gesunden Schwangeren eine **gute Adaptation an moderate Blutverluste**. Trotz deutlichen Blutverlustes geht auch **nicht jede PPH unmittelbar mit einer gestörten Gerinnung** einher.“ [AWMF-S2k-Leitlinie 015-063, 2022](#)



AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Four years' experience of a ROTEM guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage.

McNamara H et al. Anaesthesia 2019

OBS CYMRU: 3.3%
Bell SF et al. BMC Pregnancy Childbirth 2021

Liverpool Women's NHS Foundation Trust; 4 years observational data; 32,647 deliveries with 893 (2.7%) estimated blood loss < 1500 mL compared to 52 patients of 12-month pre-intervention period with shock packs

“... **coagulopathy**
is not observed in all women who suffer obstetric haemorrhage
and
cannot be predicted solely by blood loss.” !

“... that in most cases of PPH, coagulopathy does not occur ...
As the PPH volume increases ..., the frequency of coagulopathy also increases.”

Collis RE et al. Semin Thromb Hemost 2022



primäre Blutung

durch Gefäß- oder Gewebeerletzung sowie Atonie: Hier ist initial noch von einer intakten Gerinnungsfähigkeit auszugehen und Konzepte zur **primären chirurgischen Blutstillung** (bei Gewebe- oder Gefäßverletzung) bzw. **Gabe von Uterotonika** (bei Atonie) stehen neben der Vermeidung einer sekundären Koagulopathie therapeutisch im Vordergrund.

erworbene Koagulopathie

durch prolongierten Schockzustand oder eine **Mediatoreinschwemmung** (z.B. Fruchtwasserembolie) mit DIG / Hyperfibrinolyse und / oder ggf. iatrogenen Verdünnung: Neben der **primär, chirurgischen Blutungskontrolle** müssen unmittelbar flankierende Maßnahmen zur **Therapie der Koagulopathie** (Tranexamsäure, Substitution von Gerinnungsfaktoren, Volumenersatz) ergriffen werden.

vorbestehende Koagulopathie

durch **Grunderkrankung** oder **Medikamente**: Auch hier steht die **Therapie der Gerinnungsstörung parallel zur Blutstillung** im Vordergrund.

“At delivery, approximately 10% of women have a platelet count of less than $150 \times 10^3/\mu\text{L}$...”
Warren BB et al. Semin Thromb Hemost 2023

Peripartale Thrombozytopenien **erhöhen das Risiko** für postpartale Blutungen:
 $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$: adj. OR 1.3 (1.1-1.7) Kazma J et al. J Thromb Thrombolysis 2023



“... that in most cases of PPH, coagulopathy does not occur. ...

As the **PPH volume increases** (defined by either number of RBC units transfused or PPH volume), the **frequency of coagulopathy also increases.**” Collis R et al. Semin Thromb Hemost 2023

	fibrinogen <2 g/L	thrombocytopenia (<75 x10 ⁹ /L)	PT/aPTT >1.5x
1000 mL	2.4% <small>Green L et al. Br J Haematol 2016; de Lloyd L et al. JTH 2023</small>		
≤1,500 mL	~5%	~2%	~1%
≥1,500 mL	BL > 4000 mL <small>de Lloyd L et al. Int J Obstet Anesth 2011</small>	BL > 5000 mL <small>Jones RM et al. Anaesthesia 2016</small>	BL > 4000 mL <small>de Lloyd L et al. Int J Obstet Anesth 2011</small>
≥4 RBC	17.1% - 52% <small>Gillissen A et al. Blood Adv 2018; Lasica M et al. Br J Haematol 2020; Deleu F et al. Int J Obstet Anesth 2020; Bell SF et al. Int J Obstet Anesth 2021</small>	<i>abhängig von der Ätiologie der Blutung</i>	
≥8 RBC	>60% <small>Green L et al. Br J Haematol 2016</small>		



- „Bei nicht beherrschtem Blutverlust bei vaginaler Entbindung deutlich über 500 ml bzw. bei Sectio caesarea deutlich über 1000 ml empfohlen und **ab einem Blutverlust von 1500 ml*** unabdingbar.“ [AWMF S2k-Leitlinie 2016](#)
- “A multidisciplinary team involving **senior members** of staff should be summoned to attend to women with major PPH (**blood loss of more than 1000 ml**) and ongoing bleeding or clinical shock...The RCOG recommends that the **consultant** should attend **in person** when there is a PPH of **more than 1500 ml*** where the haemorrhage is **continuing**.” [Mavrides E et al. Green-top Guideline No.52. BJOG 2017](#)
- “A systolic blood pressure below 80 mmHg associated with worsening tachycardia, tachypnoea and altered mental state usually indicates a PPH **in excess of 1,500 mL***” [Munoz M et al. NATA consensus statement. Blood Transfus 2019](#)
- “Stage-based obstetric hemorrhage emergency management plan. Stage 3: Cumulative blood loss **>1500 ml***” [Dulaney BM et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2022](#)
- „Red blood cell (RBC) transfusion is indicated when 30–40% of circulating blood volume is lost (**approximately 1500 ml** in a 70 kg male, **female equivalents are unknown**) and is immediately required if more than 40% of blood volume is lost (1500–2000 ml).“ [Shah A et al. Anaesthesia 2022](#)

1500 ml ≈

- **25% of blood volume in a term, pregnant female** [Kogutt BK et al. Semin Perinatol 2019](#)
- **30% of blood volume in an adult, causing consistent hypotension** [Bonanno FG et al. J Clin Med 2022](#)

* für nicht-anäme & “gesunde” Schwangere



...: Es blutet!



Konsensbasiertes Statement 5.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die visuelle Schätzung des Blutverlusts ist inakkurat. **Validierte Messverfahren** zur Bestimmung des Blutverlustes sind zu bevorzugen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei verstärkter Blutung / PPH soll das **Sammeln und Wiegen** aller mit Blut „getränkten“ Unterlagen, Binden, Wäsche und aller Koagula erfolgen

Konsensbasierte Empfehlung 5.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Einschätzung des Blutverlustes soll die klinische Symptomatik der Patientin (Zeichen einer Hypovolämie) berücksichtigt werden: **Schock-Index** (HF / RR_{sys}) $> 0,9$.

Nach Uterusnaht ist bei Sectio die **Blutung** (wieder) primär **vaginal** & unter den OP-Tüchern!

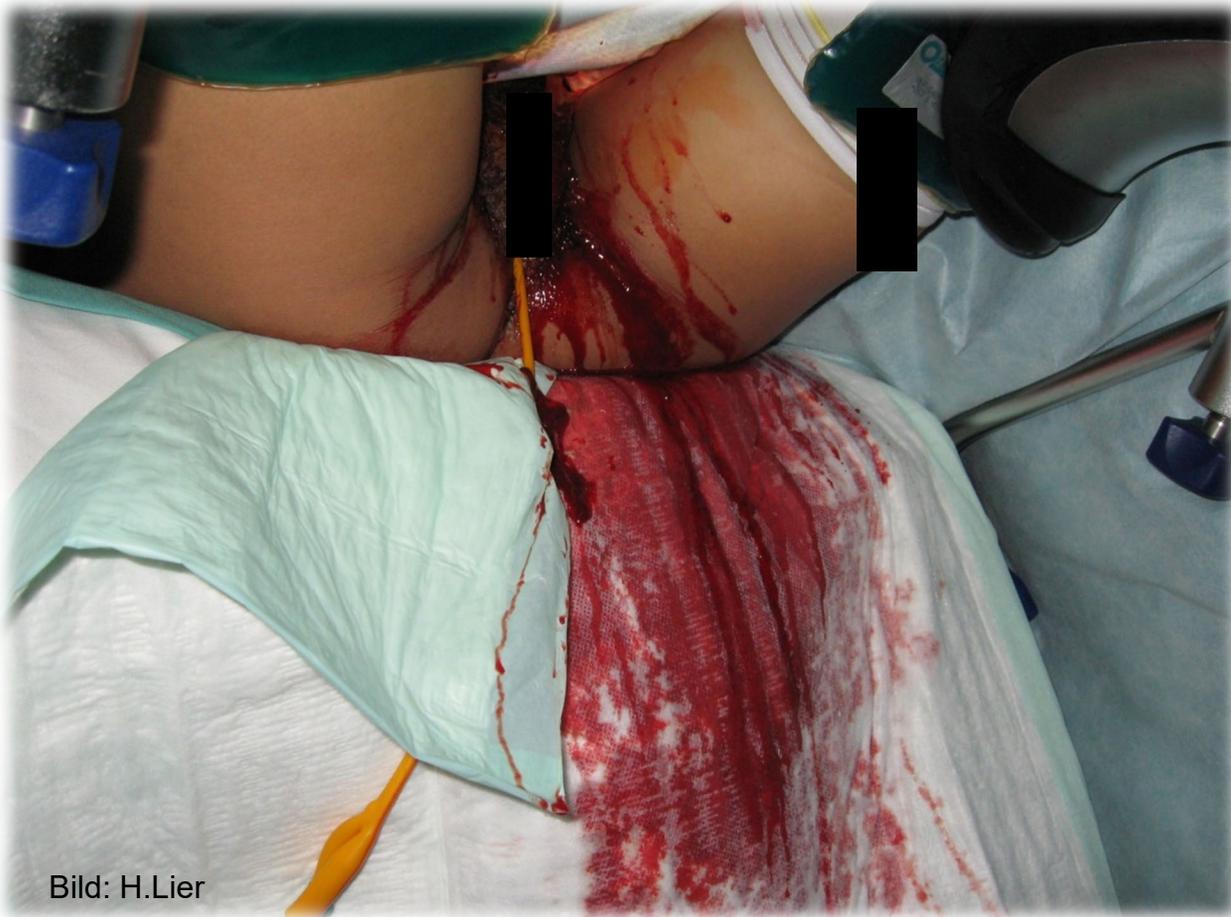


Bild: H.Lier

Konsensbasierte Empfehlung 5.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei verstärkter Blutung / PPH soll das Sammeln und Wiegen aller mit Blut „getränkten“ Unterlagen, Binden, Wäsche und aller Koagula erfolgen.

Messen statt schätzen!!

Vermeiden:

Schock-Index (HF / RR_{sys}) > 0,9 (5.E2,+++)

*BGA: BE < -6 mmol/l & Laktat > 4 mmol/l
(5.E3,+++)*



Anästhesiologie / Gerinnung	(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt)	<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik <p>GERINNING (wenn entsprechende Werte erniedrigt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. FIBRINOGEN 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5_{FIB} >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60% • ggf. PPSB initial 25 IE/kgKG • zum Ersatz des Plasmavolumens FFP ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur <u>nach</u> Abnabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> • endotracheale Intubation • Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglichst zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie <p>GERINNING</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. REKOMBINANTER FAKTOR VIIa erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolos), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min
	<ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> - 3-5 IE als Kurzinfusion - ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> - 1 g i.v. 			
	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> - 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral - <i>off-label!</i> 			

Therapie der Atonie:

1.) **Oxytocin (Syntocinon®)** synthetisches Hypophysenhormon (6.E1, +++):

Carbetocin (Pabal®) zur Therapie „off-label“ (6.1.3)

- 3-5 I.E. (1 Amp.) als **Kurzinfusion**
- gefolgt von 10-40 I.E. **Oxytozin** in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion (Dosis abhängig von uteriner Wirkung)., +++

Cave: Blutdruckabfall, Rezeptorsättigung

2.) **Prostaglandine bei Versagen** bzw. Nichtansprechen von First-line-Uterotonika **ohne zeitliche Verzögerung** (6.E4; +++);

- empfohlen wird **Sulproston (Nalador®)** synthetisches PG-E2 (6.E4); ausschließlich i.v., nicht i.m. (6.E6; +++); nicht intramyometral / intrazervikal (6.E7; +++)
- **gleichzeitige** Gabe von Oxytocinrezeptoragonisten und Prostaglandinen sollte **nicht** erfolgen; **rascher Wechsel, keine Wartezeit** (6.E5; +++);

Kreislaufmonitoring

Methylergometrin (Methergin®) sollte aufgrund der in Europa verfügbaren Alternativen und des Nebenwirkungsspektrums **nicht** eingesetzt werden (6.E3; +++)

Misoprostol (Cytotec®) aufgrund seines verzögerten Wirkeintritts und der Verfügbarkeit besserer und zugelassener Alternativen **nicht** zur Therapie der anhaltenden PPH geeignet (6.S1; +++)



Eskalierende Dosierung für Infusomat gemäß Beipackzettel:

Infusionsmenge		500 µg Sulproston als				Dosis
		250 ml Infusion		500 ml Infusion		
Infusions- geschwindigkeit	µg/min	ml/min	Tropfen/min	ml/min	Tropfen/ml	µg/h
Anfangsdosis	1,7	0,9	≈ 17	1,7	≈ 134	100
Maximale Dosis	8,3	4,2	≈ 83	8,3	≈ 166	500
Erhaltungsdosis	1,7	0,9	≈ 17	1,7	≈ 134	100

De-eskalierende Dosierung gemäß Leitliniengruppe:

- Dosierung 500 µg in 500 ml Trägerlösung (über Infusomat)
- Deeskalierende Laufgeschwindigkeit, d.h.
 - 3 min mit 500 ml/h bzw. 8,3 ml/min (8,3 µg/min), dann
 - 7 min mit 100 ml/h bzw. 1,7 ml/min (1,7 µg/min), dann
 - weiter mit 10-20 ml/h bzw. 0,2-0,4 ml/min
- max. 1500 µg/d

Nebenwirkungen:

- Spasmen im Ober- u. Mittelbauch
- bei bestehender Disposition bronchokonstriktorische Reaktion
- im Einzelfall Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf (bis hin zum Lungenödem)
- sehr selten Bradykardien und / oder Blutdruckabfall
- in Einzelfällen Myokardischämien mit nachfolgendem Myokardinfarkt
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Kontraindikationen:

bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren



	anhaltende Blutung	Blutverlust >1000 ml	Blutverlust >1500 ml (~¼ Blutvolumen)	Blutverlust >2000 ml
Klinische Symptome	HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie	HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen	Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Anä.) Hämostaseologischer / radiologischer Konsildienst?	Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsildienst? Embolisation verfügbar?
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • Blutung: <ul style="list-style-type: none"> – >500 ml nach vaginaler Geburt – >1000 ml nach Sectio caesarea • CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!! 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> • kreislaufunstabile Patientin (Schock-Index [HF / RRsys] > 0,9) mit persistierend schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <-6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schock
ZIELE DER THERAPIE:				
Blutungsstopp Hämodynamische Stabilisierung Optimierung der Gerinnung Hämoglobin 7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l), Thrombozyten ≥70-100 Gpt/l, MAD ≥55-65 mmHg, pH ≥7,2, Temperatur ≥34°C, Calcium ≥0,9 mmol/l, BE >-6 mEq/l, Laktat <4 mmol/l.				



BGA und Temperatur als einfachstes „Gerinnungs-“ Monitoring !!



frühzeitige und wiederholte Messung
Kietaihl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023
Rossaint R et al. Crit Care 2023



„Gerinnung“

- Körperkerntemperatur $\geq 34^{\circ}\text{C}$ (möglichst Normothermie)
- pH-Wert $\geq 7,2$
- ionisierte Ca^{2+} -Konzentration $>0,9 \text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)



„Perfusion“

- BE ^{1,2} (Basenüberschuss) $>-6 \text{ mmol/l}$
- Laktat ² $<4 \text{ mmol/l}$
- arteriell-zentralvenöse Differenz des pCO_2 („ pCO_2 gap“) $<6 \text{ mmHg}$

¹ Cave: BE bis -3 mmol/l ist physiologisch in Schwangerschaft (renal kompensierte, respiratorische Alkalose) Surbeck D et al. Arch Gynecol Obstet 2019
² Cave bei erhöhtem Blutalkohol Gustafson ML et al. Am J Emerg Med 2015

BGA und Temperatur als einfachstes „Gerinnungs“- Monitoring !!



*ohne
VET!!*

1.	Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe <u>und</u> Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34^{\circ}\text{C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ ionisierte Ca^{++} -Konzentration $> 0,9 \text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)	①
2.	Hemmung einer potentiellen hyperfibrinolytischen Aktivität (immer VOR Gabe von Fibrinogen, und/oder FFP)	Tranexamsäure initial 1 g, bei Bedarf einmalige Wiederholung	②
3.	Substitution von Sauerstoffträgern	EK-Gabe hämostaseologisches Ziel bei massiver Blutung: Hb $\sim 7-9 \text{ g/dl}$ (4,3-5,5 mmol/l)	③
4.	Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) und je nach Verfügbarkeit im Krankenhaus Patienten, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock haben, können von einem hohen Verhältnis FFP:EK:TK im Bereich von 4(bis 6) zu 4(bis 6) zu 1 <u>oder</u> der kombinierten Gabe von therapeutischem Plasma und Faktorenkonzentraten sowie Thrombozytenkonzentraten profitieren. neu!	Fibrinogen 30-60 mg/kg KG; Ziel: $\geq 2-2,5 \text{ g/l}$ und FXIII 20 IE/kg KG; Ziel: FXIII-Aktivität $> 60\%$ ggf. PPSB initial 25 IE/kg KG	④ ⑤
5.	Zum Ersatz des Plasmavolumens neu!	FFP $\geq 30 \text{ ml/kg KG}$	③
6.	Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	Thrombozytenkonzentrate (Ziel bei persistierend transfusionspflichtiger Blutung: Ziel $\geq 70-100 \text{ Gpt/l}$)	③
7.	ggf. „Thrombinburst“ mit Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung („Rahmenbedingungen“ der Hämostase beachten!!)	im Einzelfall ggf. rFVIIa initial 60 - 90 $\mu\text{g/kg KG}$	⑥
CAVE:			
<ul style="list-style-type: none"> während der Blutung kein Antithrombin oder Heparin innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der zur Blutung führenden Pathologie ist eine Thromboseprophylaxe obligat! evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; erst nach Abnabelung) DDAVP (Desmopressin) 0,3 $\mu\text{g/kgKG}$ über 30 Minuten. neu! 			

- ① Lier H et al. J Trauma 2008
- ② WOMAN. Lancet 2017
- ③ BÄK. Gesamtnovelle 2020
- ④ Collins PW et al. Br J Anaesth 2017
- ⑤ Haslinger C et al. J Thromb Haemost 2020
- ⑥ Lavigne-Lissalde G et al. J Thromb Haemost 2015

ESAIC 2nd update Kietabl S et al. EJA 2023 escalating postpartum haemorrhage management protocol ... (Rec. 12; **1B**)



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- We recommend the use of an escalating postpartum haemorrhage management protocol including uterotonic drugs, surgical and/or endovascular interventions and procoagulant drugs. (Rec. 12; **1B**)
“standardized, facility-wide, stage-based, obstetric hemorrhage emergency management plan”
Dulaney BM et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2022
- We suggest implementation of Patient Blood Management Programmes in obstetric patients. (Rec. 12; **2B**)
“... supplemental intravenous iron therapy ... availability of blood products ... cell salvage ... “
Delgado C et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2022



... **Hyperfibrinolyse** und
Tranexamsäure.



Anästhesiologie / Gerinnung

(falls noch nicht durch **Geburtsmedizin** erfolgt)

• **OXYTOCIN**

- 3-5 IE als Kurzinfusion
- ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion

• **TRANEXAMSÄURE**

- 1 g i.v.

• ggf. **MISOPROSTOL** (zur Therapiesicherung)

- 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral
- *off-label!*

• Bereitstellung **4 FFP / 4 EK / 1 TK** (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen)

• wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf **SULPROSTON** (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring);

Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d

• O₂-Gabe

• großlumiger Zugang (≥14-16 G)

• angepasste Volumen- / Blutproduktgabe

• MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen

- O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen
- Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten
- MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen
- ggf. **VASOPRESSOREN** (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder

• Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik

GERINNING (wenn entsprechende Werte erniedrigt):

- ggf. **FIBRINOGEN** 50-80 mg/kgKG; Ziel: >2-2,5 g/l (AaPTT >12min) und / oder
- ggf. **FXIII** 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60%
- ggf. **PPSB** initial 25 IE/kgKG
- zum Ersatz des Plasmaplasmas **FFP** ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1)
- ggf. **TRANEXAMSÄURE** 1 g wiederholen
- evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur nach Abnabelung) **DDAVP** 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten

• endotracheale Intubation

• Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen

• **MAT** bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten

• möglichst „**hybrid approach**“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert)

• „**damage control**“ mit permissiver Hypotonie

GERINNING

- ggf. **REKOMBINANTER FAKTOR VIIa** erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min

Konsensbasierte Empfehlung 10.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei anhaltender Blutung dient der Nachweis eines Gerinnungsfaktorenmangels der **gezielten Therapiesteuerung**. Dies sollte **mit Laborparametern** (z.B. Blutbild, Blutgasanalyse [BGA], aPTT, Quick bzw. INR und - sofern verfügbar - Fibrinogen, Faktor XIII sowie **viskoelastischen Testverfahren [VET]**) erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 10.S34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Indikation für die Therapie mit Gerinnungsfaktoren bzw. Thrombozyten ist das Vorliegen einer **anhaltenden schweren peripartalen Blutung (>1500 ml)** und der Nachweis eines Mangels an Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten.

hoher negativ-prädiktiver Wert (NPV) der VET → was wird **NICHT** benötigt!!

Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



Tranexamic Acid for the Management of Obstetric Hemorrhage.

Butwick AJ et al. Obstet Gynecol 2017

“Lastly, TXA is **not a magic bullet** to fix or resolve postpartum hemorrhage etiologies, such as uterine atony. Therefore, TXA is **not a true treatment** but **an adjunct, which should neither replace nor substitute key aspects of postpartum hemorrhage management, including: uterotonic therapy and medical and surgical interventions.**”

⇒ Tranexamsäure ist **KEIN Wundermittel!!!**



Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with post-partum haemorrhage.

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Roberts I et al. BMC Pregnancy Childbirth 2018

secondary analysis of the **WOMAN** trial; laboratory data and rotational thromboelastometry (ROTEM) parameters in 167 women with postpartum haemorrhage treated at University College Hospital, Ibadan, Nigeria; hyper-fibrinolysis as EXTEM maximum lysis (ML) > 15%; coagulopathy as EXTEM clot amplitude at 5 min (A5) < 40 mm or prothrombin ratio > 1.5

Results: Among the study cohort, 53 (40%) women had severe anaemia (haemoglobin < 70 g/L) and 17 (13%) women had severe thrombocytopenia (platelet count < $50 \times 10^9/L$). Thirty-five women (23%) had ROTEM evidence of hyper-fibrinolysis. Based on prothrombin ratio criteria, 16 (12%) had coagulopathy. Based on EXTEM A5 criteria, 49 (34%) had coagulopathy.

Conclusion: Our findings suggest that, based on a convenience sample of women from a large teaching hospital in Nigeria, hyper-fibrinolysis may commonly occur in postpartum haemorrhage. Further mechanistic studies are needed to examine hyper-fibrinolysis associated with postpartum haemorrhage. Findings from such studies may optimize treatment approaches for postpartum haemorrhage.

→ in Nigeria < ¼ = häufig ?



Thromboelastographic Assessment of Fibrinolytic Activity in Postpartum Hemorrhage: A Retrospective Single-Center Observational Study.

Arnolds DE et al. Anesth Analg 2020

retrospective analysis of TEG results obtained for PPH from 118 deliveries at The University of Chicago; blood loss exceeded 500 mL after vaginal delivery or 1000 mL after cesarean delivery; incidence of elevated fibrinolytic activity, predefined as clot lysis $\geq 3\%$ at 30 minutes (Ly30) on kaolin TEG; additionally functional fibrinogen TEG, which contains a platelet inhibitor.

- platelet-mediated clot retraction can also lead to an elevated Ly30 on kaolin TEG
- a kaolin TEG Ly30 $\geq 3\%$ in conjunction with a nonzero functional fibrinogen TEG Ly30 \rightarrow elevated fibrinolytic activity
- results:
 - N=118 (61 vaginal delivery, 57 cesarean) with median Ly30 = 0.2% (IQR 0–0.8%; range: 0%–14.8%)
 - N=15 (12.7%; 95% CI, 7.9%–19.9%) with Ly30 $\geq 3\%$ \rightarrow possible fibrinolytic activity
 - N=13 additional functional fibrinogen TEG Ly30: 0% for all 13 patients with a kaolin TEG Ly30 $\geq 3\%$ (95% CI, 0%–3.2%)
 - If the 2 samples (each from a separate patient) with kaolin TEG Ly30 values $\geq 3\%$ for which functional fibrinogen values were not available are assumed for the purposes of sensitivity analysis to have had elevated fibrinolytic activity, the upper limit of the 95% CI for our cohort would become 6%.
- all patients demonstrated low levels of thromboelastographically assessed fibrinolysis, and the upper limit of the 95% CI for elevated fibrinolytic activity was 3.2% or 6%, resp.
- Adverse events were not increased in the WOMAN trial, but the risk/benefit ratio of tranexamic acid for postpartum hemorrhage in high-resource settings may differ.

Cave: single-center, retrospektiv, kleine Fallzahl, systemische vs. lokale Fibrinolyse



Clinical value of early assessment of hyperfibrinolysis by rotational thromboelastometry during postpartum hemorrhage for the prediction of severity of bleeding: A multicenter prospective cohort study in the Netherlands.

Tahitu M et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2022

secondary analysis of the “Towards better prognostic and diagnostic strategies for hemostatic changes during Major Obstetric Hemorrhage (TeMpOH-2)” study; multicenter prospective cohort study in the Netherlands between February 2015 and April 2018; 390 (out of 17203) women analysed; **blood sample at between 800 and 1500 ml of blood loss**; PPH = blood loss >1000 ml; **severe PPH** = blood loss >2000 ml / ≥ 4 RBC / invasive procedure; ROTEM: Hyperfibrinolysis = **enzymatic fibrinolysis index (EFI)** = APTM ML (%) – EXTEM ML (%) >15%;

“Of all 390 women, four **(1%)** were identified as having **hyperfibrinolysis** (EFI >15%), of whom two (50%) developed severe PPH. ... Median total blood loss was 1500 mL (IQR 1200–2000 ml). ... The **AUC for the EFI to predict progression to severe PPH was 0.47** (95% CI 0.40–0.54) ...”

“It **can be debated** whether the **routine administration of TXA when blood loss exceeds 500 ml is appropriate**, as it is not yet clear which specific women benefit from TXA.

... as maternal deaths rarely occur in high-income countries, it **is not yet clear to what extent women in high-resource settings may benefit from TXA.**

... the **clinical relevance of administering TXA in high-income countries is questionable.** !



Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid.

Patel PA et al. Anesth Analg 2022

“Less clear is the extent to which hyperfibrinolysis contributes toward the magnitude of blood loss in women with severe PPH. ... these meta-analyses report relatively **modest mean reductions in blood loss with TXA** versus placebo ranging from 65 to 160 mL, which may be **of limited clinical significance.**”

regelmäßige (zumindest häufige)

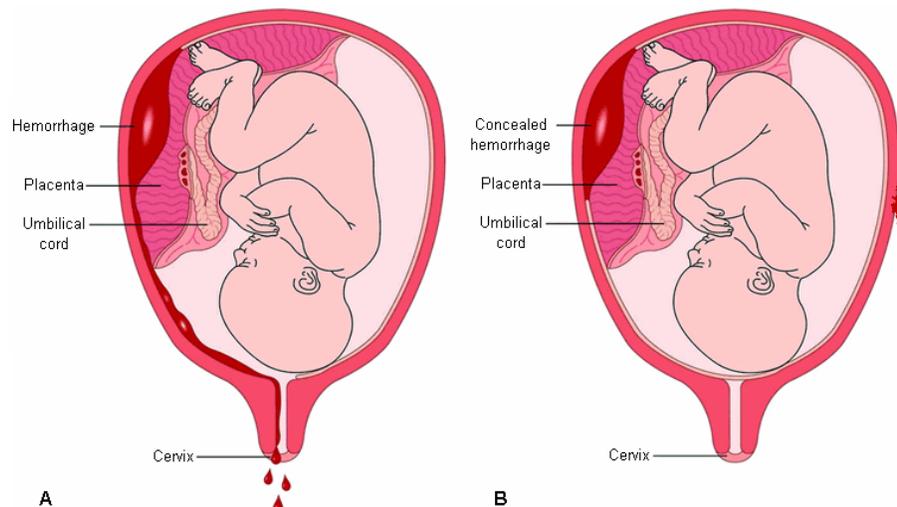
initiale & massive Koagulopathien mit Hyperfibrinolyse

(Trophoblastenriss mit überschießender Freisetzung von TF)

sind zu erwarten bei

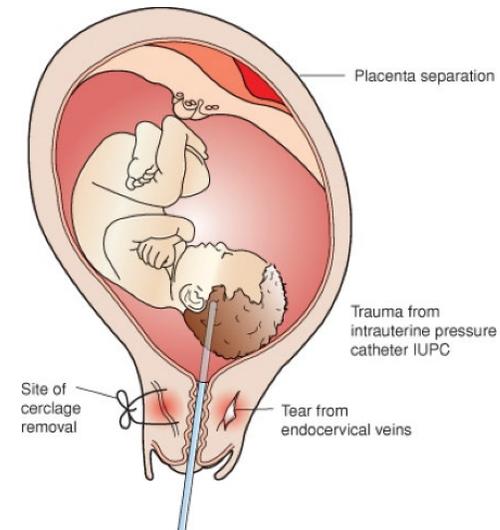
vorzeitiger Plazentalösung

Amnionflüssigkeitsembolie



<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1117>

*"early POC-VHA guided
treatment"*
Collis R et al. Semin Thromb Hemost 2023

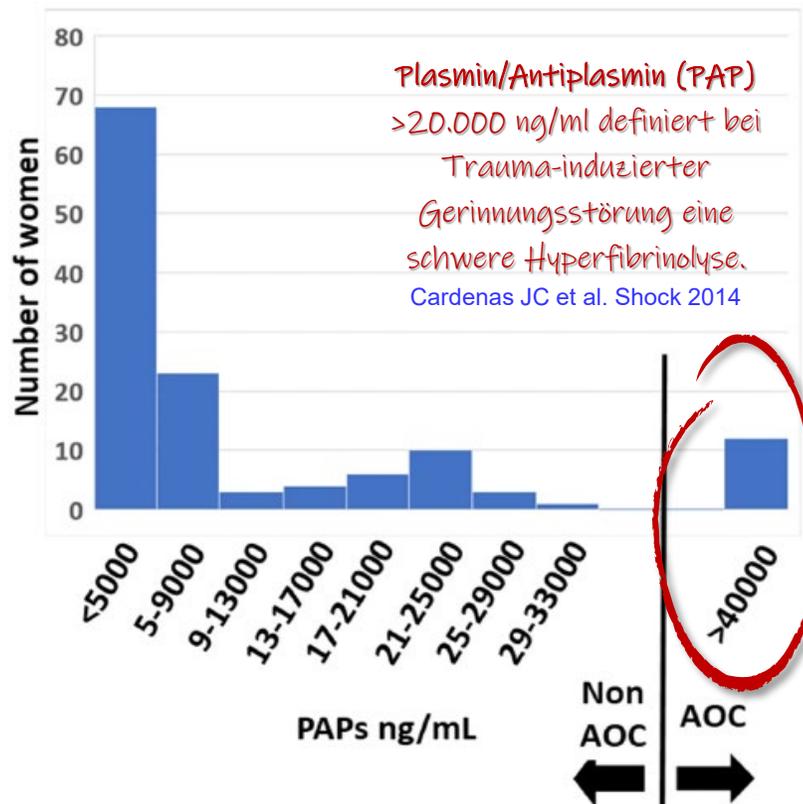


<https://aneskey.com/amniotic-fluid-embolism/>

Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study.

De Lloyd L et al. J Thromb Haemost 2023

of 11 279 maternities, 518 (4.6%) women were recruited with PPH \geq 1000 mL or placental abruption, amniotic fluid embolism, or concealed bleeding.



- 2.3 % (12/518): **eigenständiges Krankheitsbild mit frühzeitige Koagulopathie**

- massive Hyperfibrinolyse (30x \uparrow PAP, 25x \uparrow d-Dimere)
- Dys- und Hypofibrinogenämie
- massive Reduktion: FV, FVII, FXIII

- Ursachen:

- vorzeitige Plazentalösung
- Amnionflüssigkeitsembolie
- Placenta praevia/accreta (nicht zwangsläufig!!!)
- andere

- assoziiert mit Plazentalösung und fetalem Outcome

- rein **klinisch nicht erkennbar** aber **durch VET-Diagnostik dynamisch abbildbar**



Anästhesiologie / Gerinnung

(falls noch nicht durch **Geburtsmedizin** erfolgt)

• **OXYTOCIN**

- 3-5 IE als Kurzinfusion
- ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion

• **TRANEXAMSÄURE**

- 1 g i.v.

• ggf. **MISOPROSTOL** (zur Therapiesicherung)

- 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral
- *off-label!*

• Bereitstellung **4 FFP / 4 EK / 1 TK** (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen)

• wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf **SULPROSTON** (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring);

Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d

• O₂-Gabe

• großlumiger Zugang (≥14-16 G)

• angepasste Volumen- / Blutproduktgabe

• MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen

- O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen
- Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten
- MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen
- ggf. **VASOPRESSOREN** (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN)
- Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik

GERINNING (wenn entsprechende Werte erniedrigt):

- ggf. **FIBRINOGEN** 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5_{FIB} >12mm) und / oder
- ggf. **FXIII** 20 IE/kgKG ; Ziel: FXIII-Aktivität >60%
- ggf. **PPSB** initial 25 IE/kgKG
- zum Ersatz des Plasmavolumens **FFP** ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1)
- ggf. **TRANEXAMSÄURE** 1 g wiederholen
- evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie: nur nach Abnabelung) **DDAVP** 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten

• endotracheale Intubation

• Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen

• **MAT** bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten

• möglichst „**hybrid approach**“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert)

• „**damage control**“ mit permissiver Hypotonie

GERINNING

- ggf. **REKOMBINANTER FAKTOR VIIa** erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min



Konsensbasierte Empfehlung 4.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Tranexamsäure soll **nicht** routinemäßig zur **Blutungsprophylaxe**, sondern erst mit Diagnose einer PPH therapeutisch eingesetzt werden.

„Grundsätzlich ist bei der Verabreichung von **TXA** i.v. zu beachten, dass die Gabe (außerhalb von klinischen Studien) **erst nach Abnabelung** erfolgen sollte, da die Sicherheit von **Tranexamsäure** für das Neugeborene noch nicht erwiesen ist.“ (4.1.2.2)

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: the **TRAAP** trial.

Sentilhes L et al. NEJM 2018

multicenter double-blind randomized controlled trial; women in labor for a planned vaginal delivery, at a term ≥ 35 weeks; 1 g intravenous tranexamic acid or placebo (NaCl 0.9%) in addition to prophylactic oxytocin within 2 minutes after delivery; primary outcome: blood loss ≥ 500 mL (collector bag); 3891 vag. deliveries (1945 TxA vs. 1946 placebo);



- blood loss ≥ 500 mL in collector bag: TxA 8.1% vs. placebo 9.8%; RR 0.98; 95%-CI 0.68-1.01; $p=0,07$
- provider-assessed clinically significant PPH: TxA 7.8% vs. placebo 10.4%; RR 0.74; 95%-CI 0.61-0.91; $p=0.004$; $p=0.04$ after adjustment
- additional uterotonic agents: TxA 7.2% vs placebo 9.7%; RR 0.75; 95%-CI 0.61-0.92; $p=0.006$; $p=0.04$ after adjustment
- blood loss >500 ml: TxA 6.6% vs. placebo 8.8%; RR 0.75; 95%-CI 0.60-0.94; adj. $p=0.046$
- no significant differences in thromboembolic events

Conclusion: Among women with vaginal delivery who received prophylactic oxytocin, the use of tranexamic acid did not result in a rate of postpartum hemorrhage of at least 500 ml that was significantly lower than the rate with placebo.

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after **Cesarean Delivery**. (TRAAP2)

Sentilhes L et al. NEJM 2021

multicenter double-blind randomized controlled trial; women undergoing cesarean delivery before or during labor at 34 or more gestational weeks; intravenously administered prophylactic uterotonic agent and either tranexamic acid (1 g) or placebo (NaCl 0.9%); primary outcome: calculated estimated blood loss greater than 1000 ml or receipt of a red-cell transfusion within 2 days after delivery; **4431 cesarean (2222 TxA vs. 2209 placebo)**;

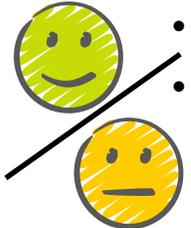
- **blood loss ≥ 1000 mL / RBC within 2d: TxA 26.7% vs. placebo 31.6%**; adj. RR 0.84; 95%-CI 0.75-0.94; $p=0,003$
- **differences in thromboembolic events: TxA 0.4% vs. placebo 0.1%**; adj. RR 4.01; 95%-CI 0.85-18.92; $p=0.08$
- **no significant between group differences in mean gravimetrically estimated blood loss, the percentage of women with provider-assessed clinically significant postpartum hemorrhage, use of additional uterotonic agents, or postpartum blood transfusion**
- **trend** towards a **greater incidence of late ovarian deep vein thrombosis** within 3 months of delivery in the TxA group (0.4%, vs. 0.1% in the placebo group; RR 4.01, 95% CI: 0.85-18.92, $p = 0.08$)

Conclusion: Among women who underwent cesarean delivery and received prophylactic uterotonic agents, tranexamic acid treatment resulted in a **significantly lower incidence of calculated estimated blood loss greater than 1000 ml or red-cell transfusion by day 2** than placebo, but it did **not result in a lower incidence of hemorrhage-related secondary clinical outcomes.**

statistisch signifikant \leftrightarrow klinisch relevant

*Die Autoren schreiben selbst: „Nonetheless, **the clinical relevance of this narrow difference is questionable** since there were no significant between-group differences in the secondary clinical outcomes.“*

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022





AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Kommentar zu

Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after **Cesarean Delivery**. (TRAAP2)

Sentilhes L et al. NEJM 2021

- **Ausschluss:** thromboembolies Risiko, Hb <9g/dl
- gravimetrisch geschätzter Unterschied im Blutverlust: adj. RR -33.06 ml (-77 bis +11 ml) **für** TXA (table 2)
- berechneter geschätzter Blutverlust: adj. RR -107 ml (-152 bis -63 ml) **für** TXA (table 2)
- Embolisation/Not-OP/HE: adj. RR 1.84 (0,73 bis 4,62) **gegen** TXA (table 2)
- tiefe Venenthrombose / Lungenembolie: adj. RR 4,01 (0,85 bis 18,92) ⇒ d.h., **15%** erniedrigtes bis **18,9-fach** erhöhtes Risiko **gegen** TXA (table 3)
- Übelkeit / Erbrechen: adj. RR 1,19 (1,08 bis 1,30) **gegen** TXA (table 3)
- **KEIN** Unterschied bei mittlerem geschätzten Blutverlust,
- **KEIN** Unterschied bei klinisch schwerer Blutung,
- **KEIN** Unterschied bei Notwendigkeit zusätzlicher Uterotonika,
- **KEIN** Unterschied bei Transfusionen,
- **KEIN** Unterschied bei systol./mittlerer/diastol. Blutdruck
- **KEIN** Unterschied bei Quick, PTT, Fibrinogen

Wie statistisch signifikant auch immer der Unterschied ist, wir sprechen hier von **107 ml** bei einem **4-fach erhöhten TVT/LE-Risiko** (sehr weites CI), **vermehrter Embolisation/Not-OP/HE** und **vermehrtem Erbrechen!**



Tranexamic acid for prevention of bleeding in cesarean delivery: An overview of systematic reviews.

Hurskainen T et al. Acta Anaesthesiol Scand 2022

Analysis of 14 systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) up to April 29, 2021; 32 independent RCTs identified

“Reduction in blood loss of 33 to 185 ml is **not a patient-oriented outcome** and
is **of questionable clinical significance**.”

BOX 1 Clinician's summary

- No precise recommendations can be made on the use of prophylactic TXA in cesarean delivery due to poor quality of evidence from systematic reviews of RCTs.
- Clinicians should exercise caution when considering prophylactic TXA until more rigorous studies are available.

Tranexamic acid for the prevention of blood loss after **cesarean among women with twins**: a secondary analysis of the TRAnexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage Following a Cesarean Delivery randomized clinical trial.

Sentilhes L et al. Am J Obstet Gynecol 2022

secondary analysis of TRAAP2; 319 (298 analyzed) women with **multiple pregnancies**; 1 g of TXA (n=160) vs. placebo (n=159), both with prophylactic uterotonics;

- **blood loss ≥ 1000 mL / RBC within 2d: TxA 42.2% vs. placebo 44.1%**; adj. RR, 0.97; 95% CI, 0.68–1.38; P=0.86
- **no significant between group differences in mean gravimetrically estimated blood loss, the percentage of women with provider-assessed clinically significant postpartum hemorrhage, use of additional uterotonic agents, postpartum blood transfusion, arterial embolization, or emergency surgery** (P>0.05 for all comparisons)



Conclusion: Among women with a multiple pregnancy and cesarean delivery, **prophylactic tranexamic acid did not** reduce the incidence of any blood loss–related outcomes.

Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after **Cesarean Delivery.**

Pacheco LD et al. N Engl J Med 2023

multicenter, double-blind, randomized, controlled trial at 31 US-hospitals; scheduled or unscheduled cesarean delivery of a singleton or twin gestation; 11,000 patients: 1 g TxA (10 ml) in 40 ml NaCl (n=5525) vs 50 ml NaCl (n=5470) intravenously over a period of 10 minutes immediately after umbilical-cord clamping;



- primary outcome: **maternal death or blood transfusion: TxA 3.6% vs. NaCl 4.3%**; RR, 0.89; 95% CI, 0.74–1.09;
- **estimated blood loss >1 liter: TxA 7.3% vs. NaCl 8.0%**; RR, 0.91; 95% CI, 0.79–1.05;
- **transfusion of any blood product by 7 days post partum: TxA 3.7% vs. NaCl 4.4%**; RR, 0.85; 95% CI, 0.71–1.02;
- **change in hemoglobin level: TxA -1.8 ± 1.1 g/dl vs. NaCl -1.9 ± 1.1 g/dl**; MD, -0.1; 95% CI, -0.2– -0.1;
- **intervention in response to bleeding and related complications by 7 days post partum: TxA 16.1% vs. NaCl 18.0%**; RR, 0.90; 95% CI, 0.82–0.97;
- **surgical or radiologic intervention by 7 days post partum: TxA 4.2% vs. NaCl 4.2%**; RR, 1.00; 95% CI, 0.84–1.19;
- **thromboembolic event, ischemic stroke, or myocardial infarction: TxA 0.2% vs. NaCl 0.3%**; RR, 0.91; 95% CI, 0.42–1.99; → trial excluded patients who were at high risk for thromboembolic phenomena
- **postpartum infectious complication by 6 wk: TxA 3.2% vs. NaCl 2.5%**; RR, 1.28; 95% CI, 1.02–1.61;

Conclusion: Prophylactic use of tranexamic acid during cesarean delivery did not lead to a significantly lower risk of a composite outcome of maternal death or blood transfusion than placebo.



laufende Studien:

WOMAN 2

- double-blind, placebo-controlled RCT;
- 10,000 pat. patients with **prepartum anaemia**;
- primary outcome: proportion of women with a clinical diagnosis of primary PPH
- secondary outcomes: postpartum transfusions, anaemia, fatigue, adverse events

TRAAPrevia

- double-blind, placebo-controlled RCT;
- 1,380 pat. with **placenta praevia**;
- primary outcome: incidence of blood transfusion



Anästhesiologie / Gerinnung	(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt)	<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: <u>deeskalierend!</u>, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik <p>GERINNING (wenn entsprechende Werte erniedrigt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. FIBRINOGEN 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5_{FIB} >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 IE/kgKG ; Ziel: FXIII-Aktivität >60% • ggf. PPSB initial 25 IE/kgKG • zum Ersatz des Plasmavolumens FFP ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur <u>nach</u> Abnabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten
	<ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> – 3–5 IE als Kurzinfusion – ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> – 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> – 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral – <i>off-label!</i> 		

Konsensbasierte Empfehlung 6.E2

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die therapeutische Gabe von Tranexamsäure 1 g i.v. soll mit Diagnose einer PPH erfolgen, zum Zeitpunkt der Verabreichung von Oxytocinrezeptoragonisten , ohne vorgängige Gerinnungsanalyse. Je früher es verabreicht wird, umso effizienter ist es.	

auch gemäß FIGO-Empfehlungen für „low-and middle-income countries“:

→ „as soon as PPH is diagnosed but within 3 h of birth ... for women with **clinically diagnosed PPH**“

Escobar MF et al. Int J Gynaecol Obstet 2022

therapeutischen (!)

Konsensbasierte Empfehlung 10.E4

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zunächst sollte eine möglicherweise bestehende erhöhte fibrinolytische Aktivität durch die Gabe von Tranexamsäure (Antifibrinolytikum) behandelt werden, bevor prokoagulante Faktoren (Thrombozyten, Fibrinogen, FXIII, PPSB) gegeben werden.	

Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- We recommend the administration of **tranexamic acid** in postpartum haemorrhage at a dose of 1 g intravenously as soon as possible within 3 h, which can be repeated if bleeding continues. (Rec. 12; 1B)

“... as soon as possible within 3 h to women with significant PPH ... together with additional first-line treatment.” (Text+Rec. 12)

- We suggest that **TXA** be considered before high-risk caesarean section and vaginal deliveries or cases of antepartum bleeding. (Rec. 12; 2B)

“Antifibrinolytic therapy, used **prophylactically** ... the clinical impact and relevance needs to be established together with the identification of relevant high-risk groups.” (Text+Rec. 12)

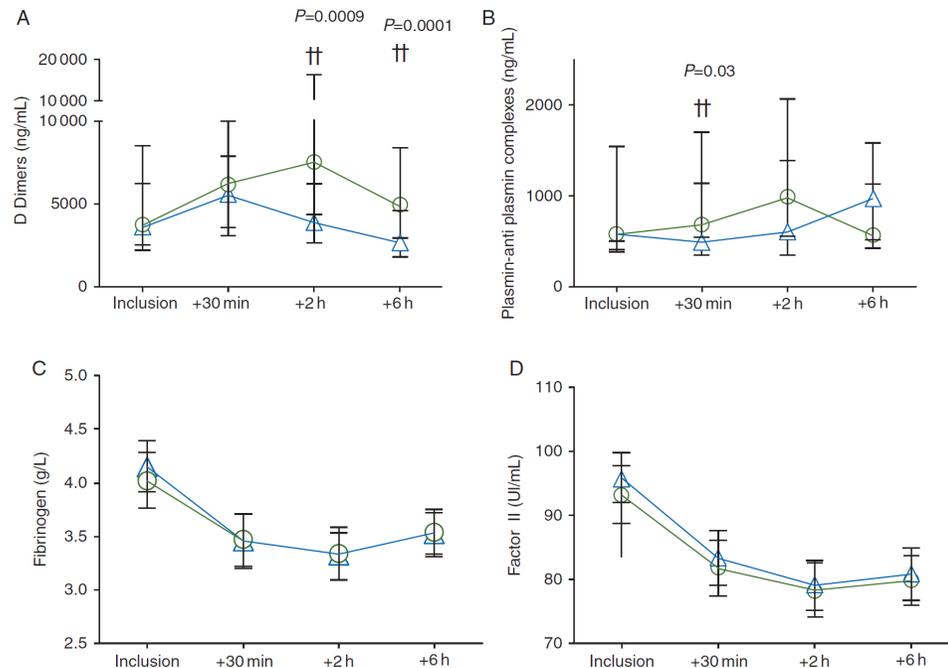
**AWMF-S2k-LL
015-063: 2022**

Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial.

Ducloy-Bouthors AS et al. Br J Anaesth 2016

Post-hoc Analyse der hämostatischen Laborparameter der **EXADELI**-Studie (Laboranalyse „blinded“); vag. Entbindung mit Blutverlust <800 ml (NH, n=23) vs. >800 ml (HO, n=72) vs. >800 ml + TxA (TA△, n=72); jeweils **OHNE weitere prohämostatische Therapie**

TXA wirkt bei Hyperfibrinolyse !!



- D-Dimere entstehen beim Abbau von Fibrin.
- Physiologisch: am Termin reduzierte Fibrinolyse durch PAI-1 (Endothel) und PAI-2 (Placenta).
- Physiologisch: 30 min nach Entbindung: ↓PAI-2 und ↑PA → moderate Fibrinolyse
- **Mit Beginn einer PPH steigen die D-Dimere und Plasmin-Antiplasmin-Komplexe → zunehmende Fibrinolyse**
- **Frühe Gabe von TxA (4 g in 1h, dann 1 g/h über 6h) verhindert die steigenden D-Dimere und Plasmin-Antiplasmin-Komplexe**



ebenso WOMAN-ETAC (1 g TxA, ggf. nach 30 min wdh.): Shakur-Still H et al. Wellcome Open Research 2018

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (**WOMAN**).

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Lancet 2017



- **death due to bleeding:** 155 = 1.5% vs. 191 = 1.9% (RR 0.81; 95% CI 0.65-1.00; p=0.045)

→ absolute Senkung der Sterblichkeit von 0,4% aber relative Senkung um 21,05%
Wenn 1,9 = 100% ist, dann ist 1,5 78,95% davon.

NTT 250



- **death if TxA within 3h:** 89 = 1.2% vs. 127 = 1.7% (RR 0.69; 95% CI 0.52-0.91; p=0.008)

→ absolute Senkung der Sterblichkeit von 0,5% aber relative Senkung um 29,41%

NTT 200



- **laparotomy to control bleeding:** 82 = 0.8% vs. 127 = 1.3% (RR 0.64; 95% CI 0.49-0.85; p=0.002)

→ absolute Senkung der Sterblichkeit von 0.5% aber relative Senkung um 38,5%

NTT 200

Mit gleicher Datengrundlage kann man also sagen:

absolut (0,5%):

???

relativ (30%):

“1 in 200 women can be saved”

“1 in 3 women can be saved”

WOMAN Trial website

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (**WOMAN**).

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Woman Trial Collaborators. Lancet 2017



- **composite primary endpoint** (death from all causes or hysterectomy):

TXA 5.3% vs. placebo 5.5%; RR 0.97, 95% CI, 0.87-1.09; p = 0.65

→ keine signifikante Reduktion durch TXA



- **hysterectomy**: TXA 3.6% vs. placebo 3.5%; RR 1.02, 95% CI, 0.88-1.07; p = 0.84

→ keine signifikante Reduktion durch TXA



- **TXA more than 3 h after bleeding onset**:

TXA 2.6% vs. placebo 2.5%; RR 1.07, 95% CI, 0.76-1.51

→ keine signifikante Reduktion durch TXA



AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

WOMAN Lancet 2017

→ **death due to bleeding: TXA 155 = 1,5% vs. Placebo 191 = 1,9%**



Sterben 1,5-1,9% der bei Ihnen gebärenden Patientinnen an Blutverlust?

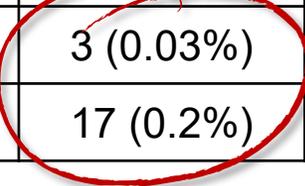
Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (**WOMAN**).

Woman Trial Collaborators. Lancet 2017

	TXA n=10033	Placebo n=9985	RR (95%CI)	p value
Deep vein thrombosis	3 (0.03%)	7 (0.07%)	0.43 (0.11-1.65)	0.203
Pulmonary embolism	17 (0.2%)	20 (0.2%)	0.85 (0.44-1.61)	0.611

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

! Es wurde nicht aktiv nach thromboembolischen Komplikationen gesucht !



Postpartum: Lungenembolie fast eine Zehnerpotenz häufiger als TVT ??

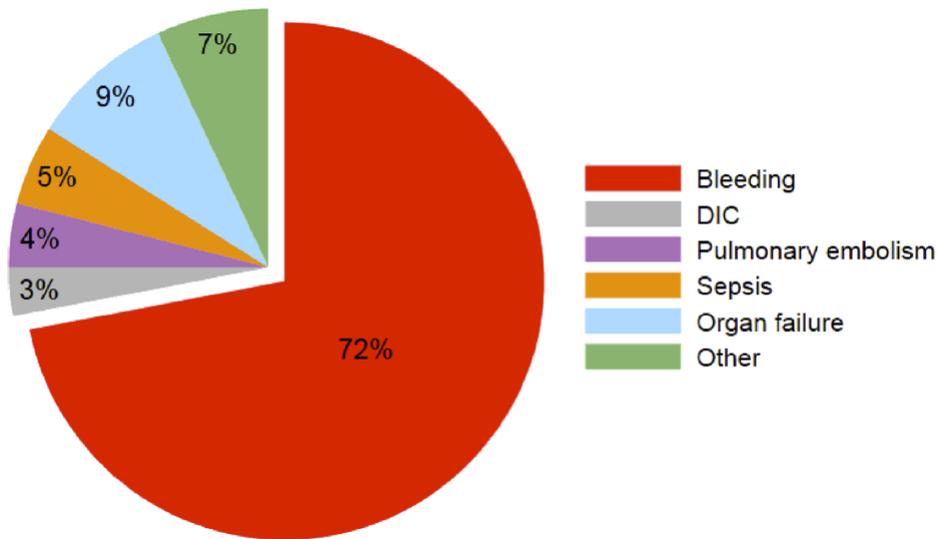
“im Vergleich zu Nicht-schwangeren ist das tägliche Risiko für VTE in der Schwangerschaft um das 7- bis 10-fache höher und im Wochenbett um das 15- bis 35-fache. Die Inzidenz an Lungenembolien (LE) ist während der ersten 6 Wochen nach der Geburt um das 15-fache höher als in der Schwangerschaft und bleibt bis zu 12 Wochen postpartum noch signifikant erhöht. . . . VTE in Schwangerschaft und Wochenbett manifestieren sich in 75–80 % der Fälle als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und in 20–25 % als Lungenembolie (LE).” Tsikouras P et al. Z Geburtsh Neonat 2017

The WOMAN trial: clinical and contextual factors surrounding the deaths of 483 women following post-partum haemorrhage in **developing countries**.

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Picetti R et al. BMC Pregnancy Childbirth 2020

WOMAN trial data; requested narratives from the physicians of **52% of the women who died**; 49% of the narratives from one African country



• case fatality rates

- **Africa 3.0%** (375 of 12,343)
- **Asia 1.9%** (105 of 6,030)
- **Europe 0%** (0 of 1,049)

~95% der WOMAN-Daten aus Entwicklungsländern

• delivery

- **in a hospital:** 1.9% deaths
- **outside a hospital:** **5.8% deaths**
- sub-study conducted at University College Hospital, Ibadan (Nigeria)
 - most (**88%**) **women were anaemic** (haemoglobin < 110 g/L) and
 - **40% were severely anaemic** (haemoglobin < 70 g/L) at the time of PPH onset

“... it seems unlikely that we will achieve maternal death rates comparable to those in high-income settings without addressing these structural issues, ...”

Die WOMAN-Daten können nicht 1:1 auf Industrienationen übertragen werden:

Substantial differences across income settings exist” Kallianidis AF et al. Obstst Gynecol 2023





Tranexamic acid dose-response relationship for antifibrinolysis in postpartum haemorrhage during **Caesarean delivery: TRACES**, a double-blind, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging biomarker study.

higher fibrinolytic potential in pregnant compared with nonpregnant women

Lechien A et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2021

Ducloy-Bouthors AS et al. Br J Anaesth 2022

double-blind, placebo-controlled, randomised dose-ranging study; postpartum haemorrhage (≥ 800 ml) during **Caesarean delivery**; placebo (n=60) vs. TxA 0.5 g (n=57) vs. TxA 1 g i.v. (n=58);

• **placebo group:** fibrinolytic activation variable; median percentage increase:

- D-dimer at 120 min: 93% (68-118)
- PAP level at 30 min: 56% (25-87)

} physiologische Aktivierung der Fibrinolyse ist 30 min nach Entbindung zu beobachten

• **0.5 mg group:** median percentage increase:

- D-dimer at 120 min: TxA 58% (95% CI: 32-84%); p=0.058 vs. placebo
- PAP level at 30 min: 13% (95% CI -18 to 43%); p=0.051 vs. placebo

} 0,5g TxA blockieren diese Aktivierung nur bedingt

• **1 mg group:** median percentage increase:

- D-dimer at 120 min: TxA 38% (95% CI: 13-63%) vs. placebo 93% (95% CI: 68-118%); P=0.003
- PAP level at 30 min: -2% (95% CI -32 to 28); p=0.009 vs. placebo

} 1g TxA blockiert diese Aktivierung vollständig!!! **!**



Tranexamsäure ...

... kontrahiert keinen atonen Uterus!

Tranexamsäure ...

... ligiert kein blutendes Gefäß!

Tranexamsäure ...

... ist kein Ersatz für die chirurgische Blutstillung!



Was wir aktuell wissen:

Bei

lebensbedrohlicher Blutung u./o. Schock

ist

möglichst frühzeitig und innerhalb von 3 Stunden

1 gr (15 mg/kgKG) **Tranexamsäure** langsam i.v.

hochwirksam und **lebensrettend**

!!!

Tranexamic acid at cesarean delivery: **drug-error deaths.**

Moran NF et al. Am J Obstet Gynecol 2023
Moran NF et al. BJOG 2023
Moran NF et al. Int J Gynaecol Obstet 2023

gleichzeitig in drei internationalen
Zeitschriften veröffentlicht



Foto: H.Lier

- **profound toxicity of intrathecal tranexamic acid**
 - antagonizes inhibitory γ -aminobutyric acid type A and glycine receptors
 - causing profound neuronal excitation
 - abrupt spinal segmental **myoclonus**, rapidly progressing to **generalized convulsions** and **malignant arrhythmias**. \rightarrow DD: Eklampsie
 - **50% mortality**
- **increasing numbers of inadvertent intrathecal administrations**
- alerts by
 - WHO 2020
 - FDA 2020

“... must always be **stored separately** from anesthetic drugs used in the operating room ...”



... **Fibrinogen.**



“... the fibrinogen level falls in a linear relationship with PPH size
but remains above 2 g/L until the bleed volume is >4,000 ml”

De Lloyd L et al. Int J Obstet Anesth 2011; Collis RE et al. Semin Thromb Hemost 2023

bei schwangerschafts-
regulären Ausgangswerten

Fibrinogen-Substitution für PPH bei <2 g/l!

Kietaibl SA et al. Eur J Anaesthesiol 2023

Mavrides EAS et al. **Green-top guideline No 52**. BJOG 2017

Schlembach D et al. Geburtsh Frauenheilk 2018

Munoz M et al. Blood Transfus 2019

“Although a lack of international consensus about many areas of coagulopathy management remains, the threshold for fibrinogen replacement is perhaps the exception, with general agreement.”

Collis RE et al. Int J Obstet Anesth 2021



Anästhesiologie / Gerinnung

(falls noch nicht durch **Geburtsmedizin** erfolgt)

OXYTOCIN

- 3-5 IE als Kurzinfusion
- ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion

TRANEXAMSÄURE

- 1 g i.v.

ggf. **MISOPROSTOL** (zur Therapiesicherung)

- 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral
- *off-label!*

• Bereitstellung **4 FFP / 4 EK / 1 TK** (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen)

• wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf **SULPROSTON** (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring);

Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d

• O₂-Gabe

• großlumiger Zugang (≥14-16 G)

• angepasste Volumen- / Blutproduktgabe

• MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen

- O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen
- Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten
- MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen
- ggf. **VASOPRESSOREN** (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder TRANDOLAPRIL) erwägen

• Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik

GERINNUNG (wenn entsprechende Werte erniedrigt):

- ggf. **FIBRINOGEN** 50-60 mg/kgKG; Ziel: >2-2,5 g/l (A₀FG >12min) und / oder
- ggf. **FXIII** 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60%
- ggf. **PPSB** initial 25 IE/kgKG
- zum Ersatz des Plasmasvolumens **FFP** ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1)
- ggf. **TRANEXAMSÄURE** 1 g wiederholen
- evtl. (bei V.a.) erworbene Thrombozytopenie: nur nach Abnabelung **DDAVP** 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten

• endotracheale Intubation

• Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen

• **MAT** bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten

• möglichst „**hybrid approach**“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglichst zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert)

• „**damage control**“ mit permissiver Hypotonie

GERINNUNG

- ggf. **REKOMBINANTER FAKTOR VIIa** erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungs-dosis bei persistierender Blutung nach 30 min

Konsensbasierte Empfehlung 10.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei anhaltender Blutung dient der Nachweis eines Gerinnungsfaktorenmangels der **gezielten Therapiesteuerung**. Dies sollte **mit Laborparametern** (z.B. Blutbild, Blutgasanalyse [BGA], aPTT, Quick bzw. INR und - sofern verfügbar - Fibrinogen, Faktor XIII sowie **viskoelastischen Testverfahren [VET]**) erfolgen.

„Auf einen ausgewogenen Ersatz aller beteiligten Komponenten bei spezifisch nachgewiesenem oder zu antizipierendem Mangel (**begründbare Ziele: FXIII > 60%** Haslinger C et al. J Thromb Haemost. 2020; Listyo S et al. J Clin Med 2020, **Thrombozyten 70-100 Gpt/l** BÄK. 2020,(348) **Fibrinogen > 2 – 2,5 g/l** Collins PW et al. Blood 2014; Collins PW et al. Br J Anaesth 2017; Collins PW et al.

Int J Obstet Anesth 2019 muss geachtet werden.“



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- We suggest **assessing fibrinogen levels** in parturients with bleeding, as levels less than 2 g l^{-1} may identify those at risk of severe postpartum haemorrhage. (Rec. 12; **1C**)
- We recommend **against pre-emptive fibrinogen replacement**; however, in ongoing postpartum haemorrhage with hypofibrinogenaemia, we recommend fibrinogen replacement. (Rec. 12; **1B**)
- **Fibrinogen substitution** in women with ongoing postpartum haemorrhage and a fibrinogen level **above 2 g l^{-1} or FIBTEM A5 greater than 12 mm** is not indicated. (Rec. 12; **1B**)

↳ “Subgroup analyses suggest that fibrinogen replacement is not required if **Fibtem is $>12\text{mm}$** or **fibrinogen is $>2-2.5 \text{ g litre}^{-1}$** but **an effect below those levels cannot be excluded.**” Collins PW et al. OBS2 BJA 2017



AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Pre-emptive treatment with **fibrinogen concentrate** for postpartum
haemorrhage: randomized controlled trial.

Wikkelsø AJ et al. Br J Anaesth 2015

dito:
FIDEL
Ducloy-Bouthors AS et al. BJOG 2021

Multizenter (4 Krhs., 235 Anästhesisten), **double-blinded, parallel randomized controlled** trial; 249 Pat. (123 x 26 mg/kg fibrinogen concentrate vs. 121 x NaCl 0,9%); **bei** Einschluss, **schwere PPH**, mit mittlerem Blutverlust von 1459 (SD 476) ml und 10% mit SAP <100mmHg; 6 Wochen follow-up



- **Keine signifikanten Unterschiede** bezüglich der **Transfusionshäufigkeit** zwischen beiden Gruppen zu keinen Zeitpunkt.



- Keine Unterschiede in den Nebenwirkungen.
Keine Thromboembolien.

Wikkelsø AJ et al. Br J Anaesth 2015

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

	Fibrinogen n=123	Saline n=121
Haemoglobin at baseline (g/L)	Mean 105 (SD 14)	Mean 103 (SD 19)
Incidence of initial hypofibrinogenaemia (baseline fibrinogen <2 g/L with Clauss method)	1 (1%)	4 (4%)
Initial fibrinogen concentration (g/L)	Mean 4.5 (SD 1.1)	Mean 4.5 (SD)
Use of tranexamic acid before intervention	40 (33%)	36 (30%)

“Conclusions: We found no evidence for the use of 2 g fibrinogen concentrate as pre-emptive treatment for severe PPH in patients with **normofibrinogenaemia**” ...

Der aktuelle Fibrinogenspiegel muss bekannt sein!

... und ohne vorherige, regelmäßige Gabe von **TxA**.

Anmerkung: Ausschluss von 46 Pat. (= 15%) wegen so starker Blutung, dass die Einwilligung nicht eingeholt werden konnte ...



... weitere Therapie?



Klinische Symptome	anhaltende Blutung	Blutverlust >1000 ml	Blutverlust >1500 ml (~¼ Blutvolumen)	Blutverlust >2000 ml
	<p>HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • Blutung: <ul style="list-style-type: none"> → >500 ml nach vaginaler Geburt → >1000 ml nach Sectio caesarea <p>CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!!</p>	<p>HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung 	<p>Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Anä.) Hämostaseologischer / radiologischer Konsildienst?</p> <ul style="list-style-type: none"> • kreislaufunstabile Patientin (Schock-Index [HF / RRsys] > 0,9) mit persistierend schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <-6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l) 	<p>Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsildienst? Embolisation verfügbar?</p> <ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schock

1500 ml → etwa ¼ des Blutvolumens am Termin [Kogutt BK et al. Semin Perinatol 2019](#)

Blutverlust ≥1500 ml: OBSCYMRU → **3,3%** (3,1 - 3,5) [Bell SF et al. BMC Pregn Childb 2020](#); Liverpool → **2,7%** [McNamara H et al. Anaesthesia 2019](#)

anhaltender Blutverlust ≥1500 ml: Ruf nach bestmöglicher Expertise (10.E8) [Green-top Guideline No.52 BJOG 2017](#); Intubation erwägen (10.E10); Therapie mit Gerinnungsfaktoren bzw. Thrombozyten erwägen (10.S34)

Konsensbasierte Empfehlung 5.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Einschätzung des Blutverlustes soll die klinische Symptomatik der Patientin (Zeichen einer Hypovolämie) berücksichtigt werden:

Schock-Index (HF / RRsys) > 0,9. [Borovac-Pinheiro A et al. AJOG 2018](#); [Drew T et al. IJOA 2021](#)

Konsensbasierte Empfehlung 5.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Betreuung einer blutenden Patientin soll eine **rechtzeitige und regelmäßige Hb-Kontrolle** erfolgen, wobei zu beachten ist, dass der Hb-Wert verzögert reagiert und gravimetrische Messungen nicht ersetzen kann. Frühe Hinweise auf eine **kritische Hypovolämie** können ein verminderter Basenüberschuss (BE)* in einer venösen BGA und erhöhte Lactatwerte sein.

Alarmzeichen: BE < - 6 mmol/l und Laktat > 4 mmol/l (siehe Kap. 10.1).

* Cave: BE bis -3 mEq/l ist physiologisch in Schwangerschaft (renal kompensierte, respiratorische Alkalose) [Surbeck D et al. Arch Gynecol Obstet 2019](#)

Restrictive versus liberal **fluid resuscitation strategy**, influence on blood loss and hemostatic parameters in mild obstetric hemorrhage: An open-label randomized controlled trial.

(**REFILL** study).

Schol PBB et al. PLoS One 2021

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

in Deutschland: NICHT erste Wahl!!!

blinded randomized controlled multicenter trial; Netherlands; 500 mL and ongoing blood loss at the third stage of labor; restrictive fluid (**NaCl 0.9%, Ringer Lactate**) administration (intervention: 0.75–1.0 times the volume of blood loss, n= 130) group vs. liberal fluid administration (control: 1.5–2.0 times the volume of blood loss; n=119)



- **total mean crystalloid fluid administration after randomization: restrictive 1078 mL** SD1029 mL, median 800 (0–5200 mL) **vs. liberal 1534 mL** SD 957 mL, median 1350 mL (0–4100 mL); p=0.000;



- **additional colloids: 7.7%, 48 mL** (SD 220) **vs. 6.7%, 47 mL** (SD 171); p=0.957



- **progression to more than 1000 mL blood loss: 39.2% vs. 51.3%**; difference, -12.0%; 95%-CI -24.3% to 0.3%; p=0.057

- **mean blood loss: 1182 mL** (SD 761 mL) **vs. 1242 mL** (SD 621 mL); p=0.5

- **no differences** in total blood loss, hemoglobin, need for blood products, coagulopathy, use of intrauterine balloon tamponade / B lynch stitch

→ keine signifikante Unterschiede (eher Vorteile) durch restriktive Kristalloidgabe



AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

When and how should I **transfuse** during obstetric hemorrhage?

Waters JH et al. Int J Obstet Anesth 2021

- more than 50% of blood transfusions for obstetric hemorrhage occur in women without any risk factor
- We advise that **all patients undergo screening for unusual antibodies.**
- The antibodies responsible for the most severe forms of hemolytic fetal anemia are the anti-RH1 (D), anti-RH4 (c) and the anti-KELL1 (Kell). **Ideally, women of childbearing age should be transfused with ABO-, RhD- and K-compatible red blood cell (RBC) units.**
- **persistent bleeding:** transfusion of RBC if **hemodynamically instable and/or $Hb \leq 80$ g/L**
- **bleeding stopped:** transfusion of RBC if **hemodynamically instable and/or $Hb \leq 70$ g/L**

hämostaseologisches Ziel bei massiver Blutung: Hb ~7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l)

AWMF-S2k-Leitlinie 015-063, 2022



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

“Hb levels and health-related quality-of-life physical fatigue scores correlate in the first week postpartum. Postpartum anaemia is associated with postpartum depression.” (*Text+Rec. 12*)



Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level

Dziuba D et al. Eureka 2022

retrospective observational study; Lviv, Ukraine; 113 PPH receiving blood transfusions; mean postpartum blood loss 1844.3 ± 632.8 ml (from 1200 to 2500 ml); measurements of heart rate (HR), systolic blood pressure (BPs), diastolic blood pressure (BPD), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), cardiac index (CI), contractility index (ΔS), systemic vascular resistance index (SVRI), systemic oxygen delivery index (IDO_2), systemic oxygen consumption index (IVO_2), tissue oxygen extraction ratio (O_2ER).

- $Hb = 25.485 + 1e-04 \times SVRI + 13.0202 \times CI - 0.0222 \times \Delta S + 0.0557 \times IDO_2 - 0.0327 \times IVO_2 - 0.6172 \times O_2ER$
- minimum values of the dependent variables: CI = 3.5; SVRI = 2200; ΔS = 26; IDO_2 = 560; IVO_2 = 120; O_2ER = 25

When calculating the minimum acceptable value of haemoglobin in a woman in labour under conditions of blood loss using linear regression with the calculation of coefficients by the method of least squares, the values of $Hb = 82.5365$ g/l were obtained, which can be considered the minimum permissible value in women in labour under conditions of postpartum blood loss, in which the functional state of the heart and oxygen exchange is at the minimum limit of the physiological norm.

hämostaseologisches Ziel bei massiver Blutung: Hb ~7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l)

AWMF-S2k-Leitlinie 015-063, 2022



Association of Timing of Plasma Transfusion With Adverse Maternal Outcomes in Women With Persistent Postpartum Hemorrhage.

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Henriquez DCA et al. JAMA New Open 2019

multicenter cohort study; 1216 women with persistent PPH, defined as PPH refractory to first-line measures to control bleeding; transfusion of plasma during the first 60 minutes of persistent PPH vs no or later plasma transfusion; time-dependent propensity score matching for 114 women

Key Points

Question Is plasma transfusion within the first 60 minutes of persistent postpartum hemorrhage (PPH) associated with incidence of maternal adverse outcomes?

Findings In this cohort study of 114 propensity score–matched women with persistent PPH, plasma transfusion within the first 60 minutes of persistent PPH was not associated with incidence of maternal adverse outcomes compared with no or later plasma transfusion, independent of severity of PPH at the time of plasma transfusion.

Meaning These findings do not support the theory that early plasma transfusion in women with persistent PPH is better than no or later plasma transfusion.



Indikationen für therapeutisches Plasma:

- **Massivtransfusionen** (Ersatz des Plasmavolumen [~40 ml/kg])
schwanger, am Termin: 50-60 ml/kg
Sanghavi M et al. Circulation 2014
- ggf. Ersatz von **FV** und **FXI** (keine Einzelfaktorkonzentrate vorhanden)
- ggf. Plasmaaustausch bei **thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura**
- ggf. **Priming** bei v.a. kindlicher extrakorporaler Zirkulation

... und sonst NICHTS !!!



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- Plasma transfusion alone is **not sufficient to correct hypofibrinogenaemia**. (Rec. G3)
- We recommend **against indiscriminate use of plasma transfusion** in peri-operative bleeding management. (Rec. G3)
- We recommend a **restrictive plasma transfusion strategy** and recommend **against the use of plasma for volume replacement**. (Rec. G3)



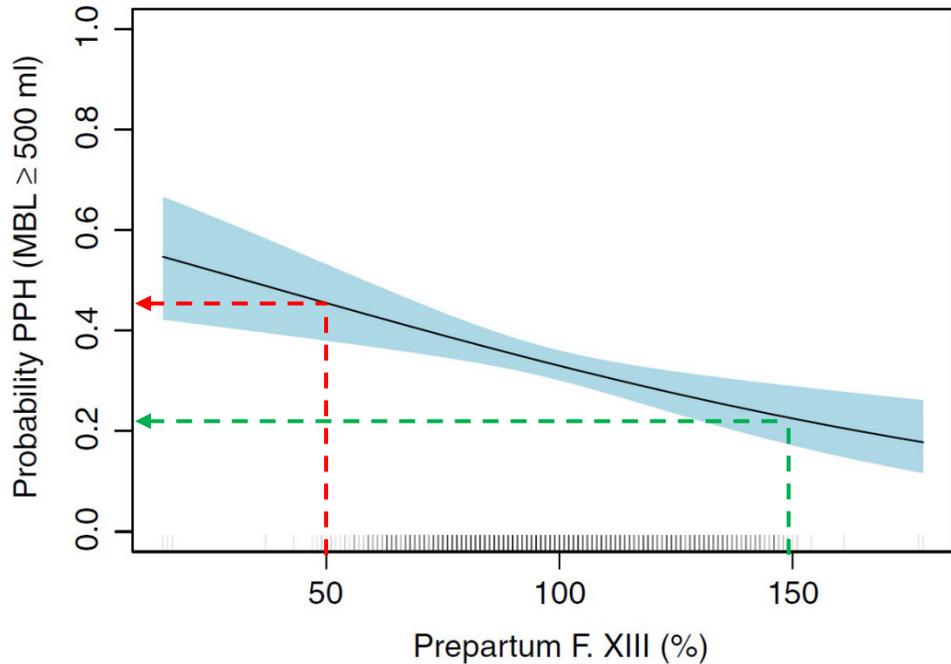
- Maternal **factor XIII (FXIII)** and **FXI**, however, decrease during pregnancy to 35 to 75% and 50% of normal, respectively, at term. [Warren BB et al. Semin Thromb Hemost 2023](#)
- A FXIII activity <70% might be a predictor of red cell transfusion. [Listyo S et al. J Clin Med 2020](#)
- The prevalence of PPH can be reduced by increasing F XIII. [Haslinger Ch et al. J Thromb Haemost 2020](#)
- In bleeds > 3 L, all women had FXIII below the nonpregnant normal range. [De Lloyd L et al. J Thromb Haemost 2023](#)

The impact of prepartum factor XIII activity on **postpartum blood loss.**

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Haslinger Ch et al. J Thromb Haemost 2020

single-center (University Zürich), **prospective cohort** study; prepartum activities of coagulation factors II and XIII and fibrinogen levels; **1300 women**

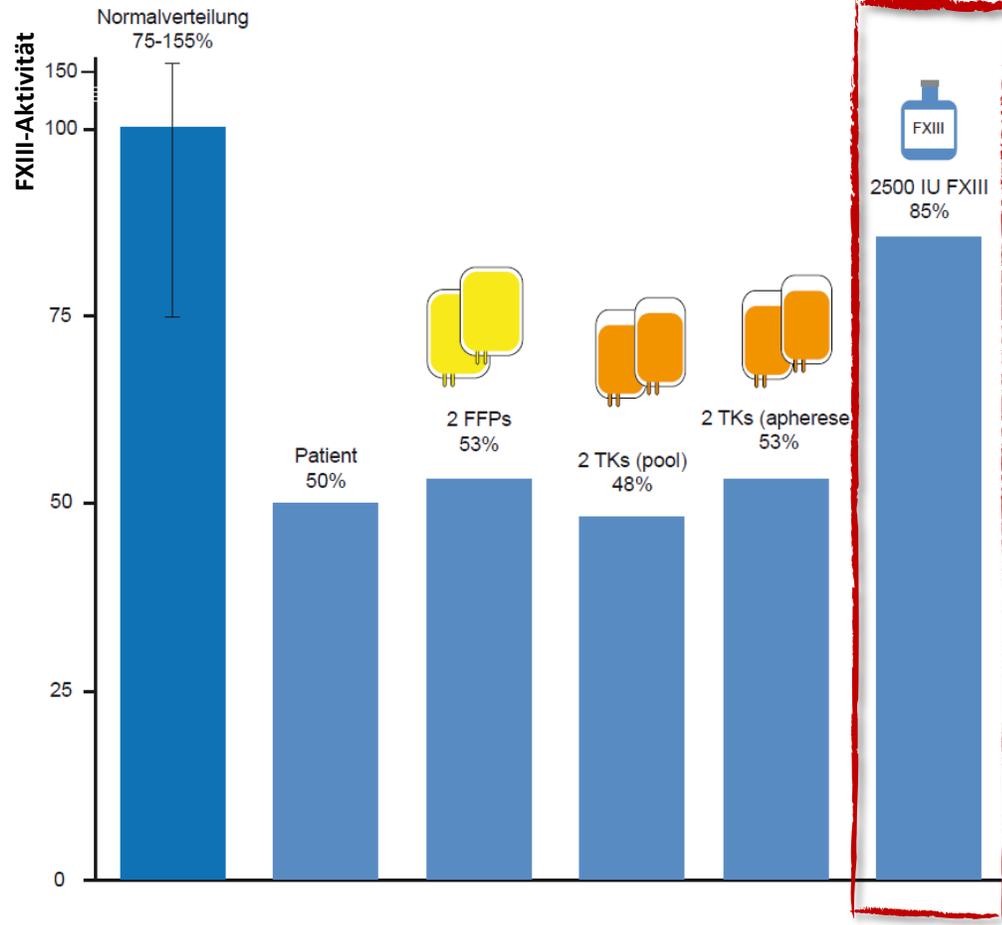


- a 10% rise in prepartum FXIII activity increased the odds of postpartum measured blood loss (MBL) to remain below a defined cut-off by 11.6%,
- a 30% rise of FXIII activity increased the odds of keeping blood loss under any defined cut-off by 38.9%.
- an absolute increase of prepartum FXIII activity
 - by 50%, will reduce the probability for a postpartum MBL >500 mL from 24% to 9%,
 - for >750 mL from 7% to 2%, and
 - for >1000 mL from 3% to 1%,

⇒ **early replenishment of prepartum FXIII might be discussed if prepartum FXIII activity is below 50% as the probability for PPH then seems to exceed 50%.**

⇒ **FXIII-Mangel als (Mit-)Ursache (und nicht als Folge) der PPH ??**

FXIII: Wie(viel) substituieren?



“..., a cut-off for FXIII activity of ~ 60 - 70 % may be appropriate to diagnose acquired FXIII deficiency and guide supplementation.”

[Kleber Ch et al. Crit Care 2022](#)



Nach Abschluss der Konsensusfindung dieser Leitlinie

- 22. April 2022 "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)" der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA)
→ „positive opinion“
- 24. Mai 2022 → Erweiterung der Zulassung

„Nach Abschluss der Konsensusfindung dieser Leitlinie wurde am 24. Mai 2022 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) als **neue Indikation** für den **rekombinanten Faktor VIIa (rFVIIa)** die **schwere postpartale Hämorrhagie, wenn Uterotonika nicht ausreichen, um eine Hämostase zu erreichen**, eingeführt (Originaltext der Indikationserweiterung (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155729/anx_155729_de.pdf): „Schwere postpartale Blutungen – Novoseven ist für die Behandlung von schweren postpartalen Blutungen indiziert, wenn Uterotonika unzureichend sind, um eine Hämostase zu erreichen“). **Zum gegenwärtigen Zeitpunkt steht eine Begründung sowie die Publikation der zugrunde liegenden Daten aus.** So konnte die LL-Gruppe auch keine Bewertung dieser Daten durchführen. Daher kann sich an der Empfehlung zum Einsatz von **NovoSeven®** zum Einsatz in der peripartalen Hämorrhagie nichts ändern. Diese Mitteilung dient demnach lediglich zur aktuellen Information der medizinischen Öffentlichkeit und stellt keine Neubewertung der peripartalen Blutungstherapie mit dem rekombinanten Faktor VIIa dar.“ [AWMF-S2k-Leitlinie 015-063, 2022](#)

Fachinformation **NovoSeven[®]** der Firma NovoNordisk vom **Mai 2022**

Schwere postpartale Blutungen

NovoSeven[®] ist für die Behandlung von schweren postpartalen Blutungen indiziert, wenn Uterotonika unzureichend sind, um eine Hämostase zu erreichen.

inkl. Sulproston

- **Beispiele für Indikation:** kleineres Krankenhaus, um Patientin für Transport zu stabilisieren
- **Cave:** keine Daten bei Kombination mit Celox[®]

Schwere postpartale Blutungen

Dosisbereich und Dosisintervall

Der empfohlene Dosisbereich für die Behandlung von Blutungen beträgt 60–90 µg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Bolusinjektion. Der Höhepunkt der gerinnungsfördernden Wirkung ist nach 10 Minuten zu erwarten. Je nach dem klinischen Ansprechen des einzelnen Patienten kann eine zweite Dosis verabreicht werden. Es wird empfohlen, dass bei unzureichender hämostatischer Reaktion eine zweite Dosis nach 30 Minuten verabreicht werden kann.

Recombinant human FVIIa for reducing the need of invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial.

EMA-EPAR: NN7711-4816* is referred to as trial 4816 (RCT)

Lavigne-Lissalde G et al. J Thromb Haemost 2015

multicentre, randomised, open, controlled; 8 university hospitals; 50% Caesarean; 84 (2 x 42) pat.; >1500 ml blood loss in 24 h despite sulprostone; 1 x rFVIIa (60 µg/kg) vs. „standard care“; RBC if Hb <8 g/dl; plts if <50.000/µl; fibrinogen if <1 g/l; FFP if clinically indicated; 500 ml crystalloid, followed by 500 ml colloid, followed by gelatine; success = no „second line therapies“ (uterine compression sutures, ligation a.uterinae / iliaca, embolization; emergency-HE, BAKRI-balloon)

- Hb: 9,5 vs. 8,5 g/dl (Standard vs. rFVIIa); Fibrinogen: 3,2 vs. 2,4 g/l
- entgegen Protokoll, **kein Blutverlust gemessen**
- nur 30-40% erhielten TxA („at the discretion of the attending physician“)
- **kein Unterschied im Verbrauch an Blutprodukten**
- nur Anzahl an Embolisationen war signifikant niedriger
- venöse Thrombembolien bei 2/42 (5%) rFVIIa-Pat.
- „**compassionate rhuFVIIa treatment**“ im Standardarm bei 8/42 (19,05%) Pat.

- **protocol primary efficacy endpoint:** N7 50% (21/42)



vs Control 83% (35/42); RR = 0.60 (95% CI, 0.43-0.84),
p=0.0012 ⇒ statistically significant 40% relative
reduction in risk (**NTT=3**)



- **publication primary efficacy endpoint:** N7 52% (22/42) vs Control 93% (39/42); RR = 0.56; (95% CI, 0.42–0.76) ⇒ statistically significant 43.6% relative reduction in risk (**NTT=2.6**)

“**Conclusion:** This open RCT in women with severe PPH refractory to uterotonics shows that rhuFVIIa reduces the need for specific second-line therapies in about **one in three** patients, with the occurrence of non-fatal venous thrombotic events in one in 20 patients.”

- NN7711-4729 is referred to as study 4729* (Bern):

*analysis of patient-level data by NovoNordisk

- **Setting:** single-centre, **retrospective**, non-interventional cohort study; ≥ 1500 mL within 24 hours;
- **Data:** full analysis set: N7 52 vs Control 113 but propensity score analysis 18 vs 43; median **65 $\mu\text{g}/\text{kg}$** (94% one dose);
- **Result:** **any invasive procedure: N7 16.7% (3/18) vs. Control 31.5% (5.6/17.8); OR for HE: 0.52 (95% CI: 0.05 to 3.03; p=0.6815);** greater reduction in RBC (0.19 vs. 0.33) and FFP (0.21 vs. 0.35)

- NN7711-4733 is referred to as study 4733 (PPH consortium):

- **Setting:** **retrospective**, observational, non-interventional, 3 countries (DK, NL, UK; different inclusion criteria);
- **Data:** full analysis set: N7 90 vs. Control 1571 but propensity score analysis 40 vs. 115; median **5 mg** (77% one dose);
- **Result:** **any invasive procedure: N7 57.9% (22/38) vs. 35.1% (13.3/38); OR 2.46 (95% CI 1.06 to 5.99; p=0.0355); HE: 34.2% (13/38) vs. 20.4% (7.75/38)**

- NN7711-4731 is referred to as study 4731* (UniSeven):

- **Setting:** **retrospective**, observational, non-interventional, registry on off-label-use in the Czech Republic, Slovakia, Slovenia and Hungary; ≥ 1500 mL within 24 hours; mean (SD) estimated blood loss before N7 administration: 3687.9 (1927.3) mL (range: 1500 to 12000 mL);
- **Data:** full analysis set: N7 870, no control; median **105 $\mu\text{g}/\text{kg}$** (72% one dose);
- **Result:** **any invasive procedure: N7 27.8% (10/36) \Rightarrow suggestion: invasive procedures were avoided in 72.2% (26/36)**

- NN7711-4732 is referred to as study 4732 (ANZHR):

- **Setting:** **retrospective**, single-cohort, observational registry on off-label-use in Australia and New Zealand;
- **Data:** full analysis set: N7 166, no control; median **96 $\mu\text{g}/\text{kg}$** (76% one dose);
- **Result:** **any invasive procedure: N7 30% (22/74); bleeding control: 73.9% (105/142)**

\Rightarrow **The pivotal data [of the RCT] is supported with observational evidence from 4 non-interventional studies ... these are considered of limited value to further support efficacy of NovoSeven in severe PPH.**



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- We suggest that administration of rFVIIa can be considered for life-threatening postpartum haemorrhage, which cannot be stopped by conventional, surgical or interventional-radiological means and/or when comprehensive coagulation therapy fails. (Rec. 12; **2C**)
- We recommend against a prophylactic/general use of rFVIIa in postpartum haemorrhage because of increased risk of fatal thrombosis. 1C. (Rec. 12; **1C**)



Anästhesiologie / Gerinnung	(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt)	Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen)	<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik 	<ul style="list-style-type: none"> • endotracheale Intubation • Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie
	<ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> – 3–5 IE als Kurzinfusion – ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> – 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> – 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral – <i>off-label!</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: <u>deeskalierend!</u>, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe 		

- Blutbank/Blutdepot: Entgegennahme der Kreuzprobe, zeitnahe Beschaffung von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten (4.E8)
- **Hämodynamische Stabilität** erhalten / erreichen → streng bedarfsgerechte Volumenersatztherapie (10.E9)
- **Sicherung der Atemwege bzw. des O₂-Angebotes** bei Regionalanästhesieverfahren (Spinalanästhesie, Periduralanästhesie). (10.E10)
 - Blutverlust ≥1500 ml und anhaltenden Blutungszeichen → frühzeitige Intubation erwägen Gallos G et al. Semin Perinatol 2009
- Großlumige Zugänge (10.E11) Gallos G et al. Semin Perinatol 2009; Kuczkowski KM. Arch Gynecol Obstet 2006; Fuller AJ et al. Clin Obstet Gynecol 2010; Bonnet MP et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011
 - **2 x ≥16 G**
 - sekundär ggf. eine **arterielle Blutdruckmessung**
 - **großzügige** Indikationsstellung für großlumigen **zentralen (≥9 Fr) Zugang** und für **Massivtransfusionsgerät**



Anästhesiologie / Gerinnung

- (falls noch nicht durch **Geburtsmedizin** erfolgt)
- **OXYTOCIN**
 - 3–5 IE als Kurzinfusion
 - ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion
- **TRANEXAMSÄURE**
 - 1 g i.v.
- ggf. **MISOPROSTOL** (zur Therapiesicherung)
 - 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral
 - *off-label!*

- Bereitstellung **4 FFP / 4 EK / 1 TK** (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen)
- wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf **SULPROSTON** (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d
- O₂-Gabe
- großlumiger Zugang (≥14-16 G)
- angepasste Volumen- / Blutproduktgabe
- **MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen!**

- O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen
- Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten
- MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen
- ggf. **Vasopressoren** (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN)
- Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik
- **GERINNUNG** (wenn entsprechende Werte erniedrigt):
 - ggf. **FIBRINOGEN** 30-100 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5_{FIB} >12mm) und / oder
 - ggf. **FXIII** 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60%
 - ggf. **PPSB** initial 25 IE/kgKG
 - zum Ersatz des Plasmavolumens **FFP** ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:1:1)
 - ggf. **TRANEXAMSÄURE** 1 g wiederholen
 - evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopenie; nur nach Abnabelung) **DDAVP** 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten

- endotracheale Intubation
- Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen
- **MAT** bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten
- möglichst „**hybrid approach**“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellstmöglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert)
- „**damage control**“ mit permissiver Hypotonie
- **GERINNUNG**
 - ggf. **REKOMBINANTER FAKTOR VIIa** erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min

Konsensbasierte Empfehlung 10.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Nutzung einer **Maschinellen Autotransfusion (MAT)** sollte bei Patientinnen mit erhöhtem Blutungsrisiko erwogen werden.

- Empfehlungen von CMACE, NICE, OAA/AAGBI, ESAIC
- Einsatz **erst nach Fruchtwasserabsaugung** und Kindsentwicklung. Liu Y et al. BMC Pregn Childb 2020
- **Initial „Sammeln“** (d.h. nur Reservoir aufbauen), **bei Bedarf zusätzlich „Waschen“** (d.h. zusätzlich Glocke und Schläuche); dann auch **Kosten-effektiv** sein. Khan KS et al. Health Technol Assess 2018; Sullivan IJ et al. Anaesthesia 2019
- MAT-Blut enthält keine Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten ⇒ **Gerinnungsfaktoren substituieren**. Catling S et al. Br J Anaesth 2011
- Leukozyten-Depletionsfilter **nicht** notwendig Khan KS et al. Health Technol Assess 2018; Sullivan IJ et al. Anaesthesia 2019; Waldron S. Anaesthesia 2011
- standardmäßige Nutzung → Retransfusionsmengen von rund 250 ml Khan KS et al. Health Technol Assess 2018; Sullivan IJ et al. Anaesthesia 2019 ⇒ Nutzung **nur bei erhöhtem Blutungsrisiko**
- Gerätehersteller → soll sicheres Auswaschen von „tissue factor“-haltigem Fruchtwasser / Plazentagewebe garantieren

Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- **Cell salvage** is well tolerated in obstetric settings, provided that precautions are taken against rhesus isoimmunisation. (Rec. 12; **C**)
- We suggest that using peri-operative cell salvage during caesarean section with high risk of haemorrhage may decrease homologous transfusion. (Rec. 12; **2B**)



MAT: Was kommt raus?

1 Liter abgesaugtes „Wundblut“

6 Liter Sammelvolumen



xTra™, LivaNova GmbH,
München

~200-250 ml **Erythrozyten**



4-5 **EK**

aber:

! KEIN Plasma, **!**
KEINE Faktoren und
• KEINE Thrombozyten **•**
(die müssen ersetzt werden)



Erythrozyten



TXA



Fibrinogen



Plasma



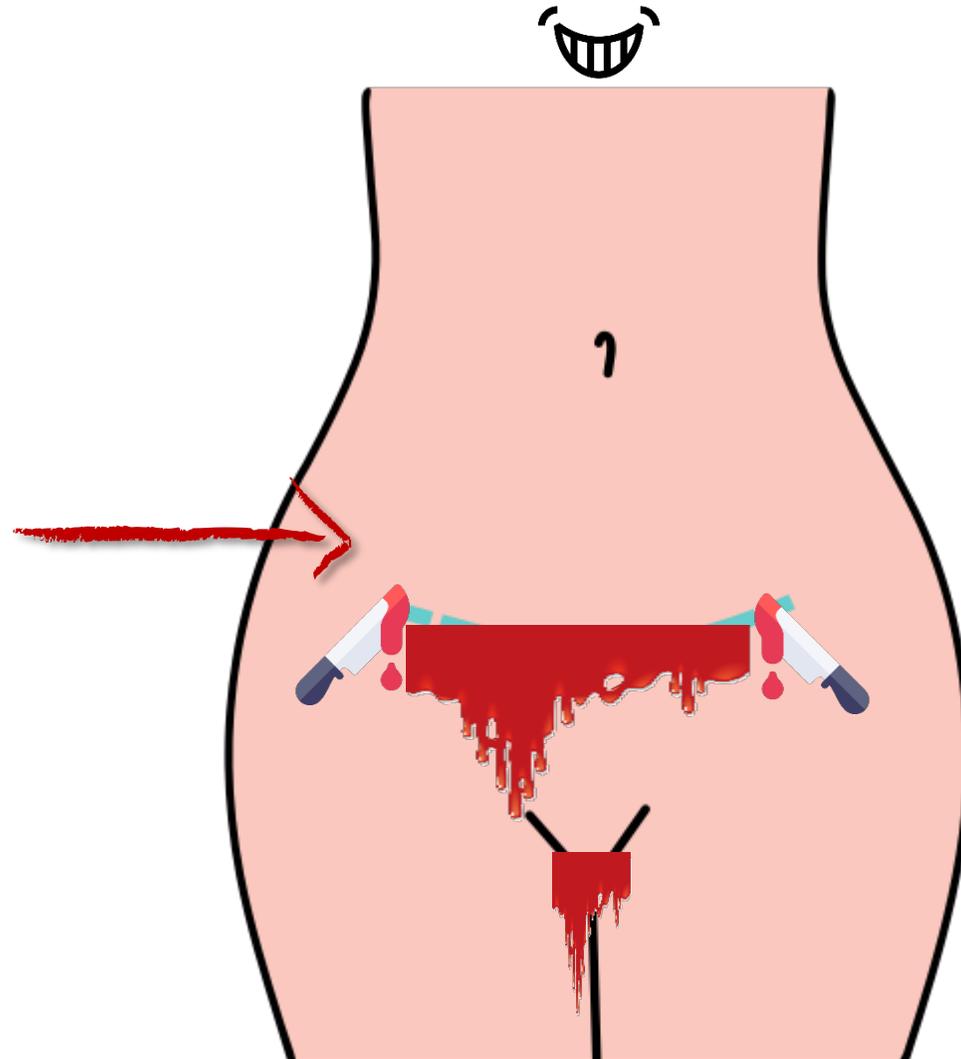
PPSB



Thrombozyten



FXIII





Bei anhaltender / erneuter Blutung fließt (fast) **Alles wieder raus!**



Erythrozyten



TXA



Fibrinogen



Plasma



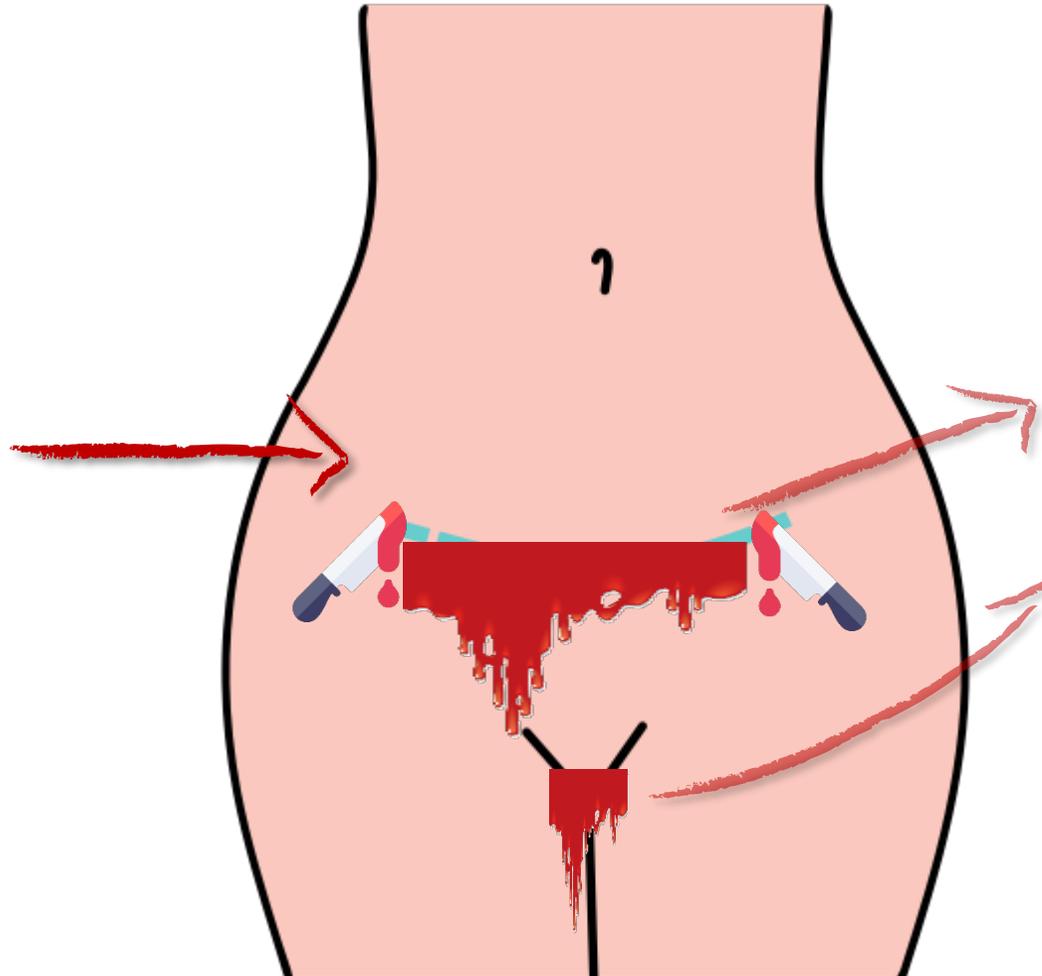
PPSB



Thrombozyten



FXIII



Erythrozyten



Plasma



Thrombozyten



TXA



Fibrinogen



PPSB



FXIII

neu / wieder / weiter bluten:
Blutverlust als
Hauptabbauweg der
Therapeutika

Derickson MJ et al. J Trauma Acute Care Surg 2018;
Ducloy-Bouthors AS et al. Best Pract Res Clin Anaesth
2022



CELOX PPH GEBRAUCHSANWEISUNG DE

Gebärmuttertamponade zur Blutstillung

ZWECKBESTIMMUNG:
CELOX™ PPH ist als physischer Hämostat für die Kontrolle von Notfallblutungen gedacht.

INDIKATION ZUR VERWENDUNG:
CELOX™ PPH ist für die vaginale Anwendung und Entfernung zur Kontrolle und Behandlung von Nachgeburtsblutungen aus der Gebärmutter bestimmt, wenn eine konservative Behandlung angezeigt ist.

BESCHREIBUNG:
CELOX™ PPH ist eine Tamponade der Gebärmutter zur Blutstillung, die im Z-Falz-/Zickzackfalz-Format geliefert wird. Es besteht aus CELOX™ hämostatischen Granulaten, die lose an einem Gewebe (3 m x 7,6 cm) haften.

PATIENTENGRUPPE:
Frauen im gebärfähigen Alter.

ANWENDER:
Das Produkt ist für die Verwendung durch Ärzte und Hebammen, die in geburtschilichen Techniken ausgebildet und erfahren sind, bestimmt.

KLINISCHER NUTZEN:
Postpartale Blutungen können lebensbedrohlich sein. Der Einsatz des Medizinprodukts verringert die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hysterektomie (oder andere interventionelle Methoden) notwendig wird, indem es die postpartale Blutung kontrolliert.

GEGENANZEIGEN

- Patientinnen, die eine Gebärmutterruptur haben.
- Uterusinversion.
- Aktueller Gebärmutterhalskrebs.
- Aktuelle eitrige Infektionen der Vagina, des Gebärmutterhalses oder der Gebärmutter.
- Anhaltende Schwangerschaft.

WARNHINWEISE

- Nicht verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt oder offen ist, da das Medizinprodukt möglicherweise nicht steril ist.
- Vor dem Gebrauch von Flüssigkeiten fernhalten. Die CELOX™-Granulate gelieren bei Kontakt mit Flüssigkeit, was die Anwendung erschwert und die blutstillende Wirkung verringert.

- Wie bei anderen hämostatischen Mitteln darf kein Blut in Autotransfusionsgeräte oder autologe Blutrückgewinnungskreisläufe aspiriert werden. Es besteht ein potenzielles Embolierisiko, wenn das Blut zum Patienten zurückgeführt wird.
- Die blutstillende Wirkung von CELOX™ PPH wird durch die Zugabe von lokalem Thrombin nicht verstärkt, dessen Wirkung durch den pH-Wert von CELOX™ PPH zerstört werden kann.
- CELOX™ PPH darf nicht als vaginal-/zervikalpackung bei uterinen Nachgeburtsblutungen verwendet werden, da unkontrollierte Blutungen in der Gebärmutter fortbestehen könnten.
- Nur zum einmaligen Gebrauch. Die Wiederverwendung könnte möglicherweise zum Risiko einer Infektion führen und die Leistungsfähigkeit des Medizinprodukts beeinträchtigen.
- Wenn die Patientin nach der Blutstillung hohes Fieber (>38°C) entwickelt, ist das Medizinprodukt zu entfernen.
- Lassen Sie CELOX™ PPH nicht länger als 24 Stunden im Körper, da die Gefahr einer Infektion besteht.
- Die transvaginale Anwendung von CELOX™ PPH ist möglicherweise nicht möglich, wenn die Dilatation des Gebärmutterhalses noch nicht begonnen hat, z. B. bei einer elektiven Sectio.
- Wenden Sie keine Nahttechniken an (z. B. Uterotomieverschluss, B-Lynch, Pereira), während sich CELOX™ PPH im Uterus befindet, da dies dazu führen kann, dass CELOX™ PPH in das Nahtmaterial eingearbeitet wird, was zu Schwierigkeiten bei der Entfernung und dem Risiko des Zerreißens des Produkts führen kann.

WARNHINWEISE

- Bei gleichzeitiger Verwendung von Kompressionsnähten, z. B. B-Lynch, sollten die Nähte vor der Anwendung von CELOX™ PPH angebracht werden, um eine übermäßige Kompression durch den Eingriff zu vermeiden, die zu Schwierigkeiten bei der Entfernung von CELOX™ PPH nach Abschluss der Behandlung führt.
- Beim Nähen (z. B. bei vaginalen oder zervikalen Rissen) sollten Sie darauf achten, dass CELOX™ PPH nicht in die Naht eingearbeitet wird, denn diese könnte beim Entfernen von CELOX™ PPH reißen und Fragmente an der Naht zurücklassen.
- Vermeiden Sie während der Anwendung übermäßige Manipulationen an der Patientin, wenn Sie sie ins Krankenhaus bringen oder zwischen Abteilungen verlegen, da dadurch das Medizinprodukt beeinträchtigt werden könnte, was möglicherweise zu einer erneuten Blutung führt.

LAGERUNG
Für das Medizinprodukt sind keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten, außer dass die Versandtaschen und der Beipackzettel trocken gehalten werden müssen.

- Entfernen Sie alle Hilfsmittel, die von außen Druck auf die Gebärmutter ausüben (z. B. Druckpolster), bevor Sie das Medizinprodukt anwenden.
 - Verwenden Sie für jede Patientin mindestens ein CELOX™ PPH und schneiden oder reißen Sie CELOX™ PPH vor der Anwendung nicht ab, da dies das Risiko erhöhen würde, dass Materialfragmente in der Gebärmutter zurückbleiben. Verwenden Sie im Verlauf der Behandlung maximal zwei CELOX™ PPH pro Patientin.
 - Sorgen Sie dafür, dass sich das CELOX™ PPH außerhalb der Patientin entfalten kann, während Sie das Medizinprodukt anwenden.
 - Bringen Sie die Patientin in Steinschnittlage und fassen Sie sie mit Hilfe eines Spekulums den Gebärmutterhals mit einem atraumatischen Instrument, falls erforderlich, und führen Sie das sich entfaltende CELOX™ PPH mit einer atraumatischen Zange manuell bis zum Fundus in die Gebärmutterhöhle ein. Vermeiden Sie übermäßigen Kraftaufwand und machen Sie sie, falls möglich, eine Ultraschallkontrolle, um sicherzustellen, dass das Medizinprodukt die Blutungsstellen erreicht und um das Risiko einer Verletzung der Gebärmutterwand zu minimieren. Wenn kein Ultraschall zur Verfügung steht, verwenden Sie die externe manuelle Palpation, um Verletzungen der Gebärmutterwand durch die Einführhilfe zu vermeiden.
 - CELOX™ PPH muss die Stellen/der Blutung berühren.
 - CELOX™ PPH sollte verwendet werden, um die Gebärmutterwand abzudecken, und falls erforderlich, verwenden Sie sekundäre sterile Verbände/Verbandmull (nicht CELOX™) zum Tamponieren. Lassen Sie das Ende jedes CELOX™ PPH in ausreichender Länge durch den Gebärmutterhals und die Vagina ragen, damit es später entfernt werden kann.
 - Falls erforderlich, kann die Vagina mit sekundären sterilen Verbänden/Verbandmull (nicht CELOX™) zur Kompression der aufsteigenden Gefäße tamponiert werden.
 - Solange CELOX™ PPH angelegt ist, muss die Kompression nach klinischem Ermessen ausreichend lange angewendet werden, um eine Blutstillung zu ermöglichen.
 - Wenn die postpartale Blutung anhält, entfernen Sie CELOX™ PPH und kehren Sie zur nächsten Stufe der Standardbehandlung/des Protokolls für postpartale Blutungen zurück.
 - Nach der Blutstillung kann überschüssiges CELOX™ PPH von den aus der Vagina herausragenden Enden abgeschnitten werden (wobei eine ausreichende Länge jedes CELOX™ PPH verbleiben sollte, damit es sichtbar ist und entfernt werden kann).
 - Entsorgen Sie überschüssiges Material und Verpackungsmaterial gemäß den örtlichen Richtlinien für die Entsorgung klinischer Abfälle.
 - Befolgen Sie lokale Pflegestandards, um die Anzahl der CELOX™ PPH, die der Patientin verabreicht wurden, z. B. die Verwendung von Armbändern, zu identifizieren. Vermerken Sie in der Patientenakte, dass CELOX™ PPH angewendet wurde und geben Sie an, wann es entfernt werden muss. Stellen Sie sicher, dass die Patientin darüber informiert wird, dass CELOX™ PPH eingesetzt wurde und innerhalb von 24 Stunden von einer medizinischen Fachkraft entfernt werden muss.
 - Überwachen Sie die Patientin sorgfältig auf Anzeichen einer erneuten Blutung (z. B. klinische Anzeichen, Überwachung der Blutwerte und Ultraschalluntersuchungen, falls verfügbar). Die Behandlung mit oxytocischen/uterotonischen Medikamenten kann während dieser Zeit fortgesetzt werden.
 - Achten Sie genau auf Anzeichen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), und in solchen Fällen sollte ein Notfallalgorithmus gemäß Krankenhausprotokoll erfolgen.
 - Lassen Sie CELOX™ PPH für 24 Stunden an Ort und Stelle, wenn dies klinisch machbar ist, aber nicht länger.
 - CELOX™ PPH sollte entfernt werden können, indem am Ende außerhalb der Vagina gesaugen wird.
 - Prüfen Sie das Ende des Gewebes nach dem Entfernen auf einen intakten Rand, um die Unversehrtheit und Vollständigkeit festzustellen. Wenn eine unvollständige Entfernung festgestellt oder vermutet wird, sollten angemessene Revisionsmaßnahmen ergriffen werden. Es dürfen keine Gewebefragmente zurückbleiben.
 - Entsorgen Sie das gebrauchte CELOX™ PPH gemäß den Standardverfahren für klinische Abfälle im Krankenhaus.
 - Es wird erwartet, dass lose Restgranulate bzw. geliertes Material von CELOX™ PPH mit dem Wochenfluss der Patientin und möglicherweise beim Wiedereintreten der Menstruation ausgeschieden werden. Dies kann unter Umständen mehrere Wochen nach der Anwendung geschehen. Diese Informationen sollten der Patientin mitgeteilt werden.
- ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN**
- Nicht mit Naturkautschuklatex hergestellt.
 - Das Medizinprodukt ist bei Patientinnen mit Gerinnungsstörungen wirksam.
 - CELOX™ PPH und Rückstände sind nicht dazu bestimmt, vom Körper aufgenommen zu werden.
 - Die Sicherheit und Wirksamkeit von CELOX™ PPH zusammen mit anderen topischen hämostatischen Mitteln oder Versiegelungsmitteln/Klebstoffen wurde nicht nachgewiesen.
 - Enthält Chitosan aus Schalentieren – Allergiestudien zeigten keine unerwünschten Reaktionen auf ähnliches Chitosan.
 - Der Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) für das Medizinprodukt ist in der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed) verfügbar, wo es mit der Basis-/UDI-DI verknüpft ist. Die Eudamed-Website ist <https://ec.europa.eu/tools/eudamed> und die Basis-/UDI-DI ist 5062026630838172.
 - Jedes schwerwiegende Vorfallkommunikations, das im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt auftritt, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem der Anwender bzw. Patient niedergelassen ist, gemeldet werden.

Geburtsmedizin

- Blutverlust messen
- innere Blutung (z.B. Uterusruptur) ausschließen
- 2 i.v.-Zugänge (mögl. großlumig)
- Kreuzprobe / Notfalllabor (Blutbild, BGA, aPTT, Quick/INR und, sofern verfügbar, Fibrinogen, FXIII, VET), EK's bereitstellen
- angepasste Volumengabe (Kristalloide)
- Blase katheterisieren
- rasche interdisziplinäre Klärung der Blutungsursache (4T's):
 - Tone: Uterustonus (Atonie?)
 - Tissue: Plazentainspektion (Plazentarest?)
 - Trauma: SpekulumEinstellung (Geburtskanal?)
 - Thrombin: Gerinnung (Laborwerte / VET?)
- Uteruskompression – Ultraschall

- ALARMIERUNG OP Team
- Ausschluss Uterusruptur
 - Nachtastung / Ultraschall
- bei V. a. Plazentarest (nach US oder Inspektion)
 - manuelle Nachtastung
 - ggf. Kürettage (US-Kontrolle)
- HAMILTON-Handgriff / Aortenkompression erwägen
- ggf. Tamponadeverfahren
- zusätzliches Personal hinzuziehen

- BLUTSTILLUNG
 - Laparotomie / Gefäßklemmen / Kompression
 - Kompressionsnähte / Ligaturen
- TAMPONADEVERFAHREN
 - mit Hämostyptik (Celox®, off-label!) / Streifentamponade
- BALLON-TAMPONADE des Uterus
 - Balloneinführung unter Ultraschallkontrolle (ausreichendes Auffüllen des Ballons, Sulproston weiter)
 - leichten Zug applizieren
 - Ballon-Deblockade / -Entfernung nach 24 h

- HYSTEREKTOMIE interdisziplinär erwägen
- PERSISTIERENDE oder ERNEUTE BLUTUNG (bei liegender Ballon-Tamponade oder nach Deblockade)
 - ggf. erneute Ballon-Tamponade („bridging“)
 - Packing
 - Ballonokklusion der Aorta
 - Embolisierung (Radiologie)
- NACH BLUTUNGSSTOP
 - Stabilisierung
 - Intensivüberwachung
 - Ballon-Deblockade nach 24 h (ggf. nach Transfer in Zentrum)

Die Firma Medtrade Products Ltd hat Anfang Oktober 2022 die „CE certification“ für Celox PPH® (Chitosan-Kompressen) bekommen.

www.celoxpph.com



Icons made by <https://www.infoDiagram.com/> und <https://www.istockphoto.com/>



... viskoelastische Tests.



Bei PPH gibt es, im Gegensatz zu Trauma u.a., keine Studie, die einen **Mortalitätsvorteil** durch VET nachweist!

ABER:

- **Faktor Zeit** für Diagnostik und Therapie der PPH entscheidend [deLange NM et al. Br J Anaesth 2014](#) ⇒ „**point of care (POC)**“-basierte Analytik
- Seit 2016 sind über 60 geburtshilfliche Studien vor allem für die Rotationsthrumboelastometrie und die Thrombelastographie publiziert
- Geräte messen die **Hyperkoagulabilität der physiologischen Schwangerschaft** und ermöglichen **Therapie einer Gerinnungsstörung** infolge eines Gerinnungsfaktorenmangels bei PPH [Amgalan A et al. J Thromb Haemost 2020](#)
- Viele Algorithmen publiziert
- nicht alle Patientinnen mit PPH haben sofort Mangel an Gerinnungsfaktoren + Mangel nicht durch Blutverlust alleine vorhersagbar ⇒ **Formel-basierte, Verhältnis-orientierte Substitution nicht sinnvoll.** [McNamara H et al. Anaesthesia 2019](#)
- **präventive** Gabe von **Fibrinogen** auch im geburtshilflichen Setting **nicht sinnvoll.** [Wikkelsso AJ et al. Br J Anaesth 2015](#)
- FIBTEM A5 von 12 mm ($\approx 2,2-2,5$ g/l) bei PPH mit Blutverlust von 1.500 ml für die Hämostase ausreichend [McNamara H et al. Anaesthesia 2019; Collins P et al. Br J Anaesth 2017;](#)

Anwendung von VET bei PPH empfohlen durch **ASA** [ASA Anesthesiology 2015](#) und **ESAIC** [Kietai S et al. EJA 2023 \(Rec. 12; B\) !!](#)



- Standardisierung / Vergleichbarkeit der VETs bei verschiedenen Anwendern wurde durch die Nutzung von Kassetten, sog. "controlled cartridge systems" erreicht (ROTEM™ sigma, TEG™ (ps) Amgalan A et al. J Thromb Haemost 2020.
- Die Ergebnisse unterschiedlicher VETs (ROTEM™ vs. TEG™ vs. ...) sind nicht untereinander austauschbar Rizoli S et al. Mil med 2016, unterschiedliche Generationen des gleichen Gerätes (d.h., ROTEM™ delta vs. ROTEM™ sigma bzw. TEG™ 5000 vs. TEG™ (ps [v.a. Lyse]) und selbst unterschiedliche Kassetten („single use“ vs. „liquid reagent“ vs. „controlled cartridge“) können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen Leal-Noval SR et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2020; Baksaas-Aasen K et al. Ann Surg 2019; Gillissen A et al. Scand J Clin Lab Invest 2019.
- "... we recommend developing normal ranges locally as they need to be device- and manufacturer- specific." Amgalan A et al. JTH 2020
- Wichtig ist, dass VET ziemlich unsensibel für gering / mäßig fibrinolytische Aktivität sind Curry NS et al. Br J Haematol 2019; Leal-Noval SR et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2020.

VET sollen die klinische Beurteilung unterstützen, nicht ersetzen Bugaev N et al. J Trauma Acute Care Surg 2020; behandelt wird der blutende Patient in der jeweiligen klinischen Situation, nicht ein Referenzwert.



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

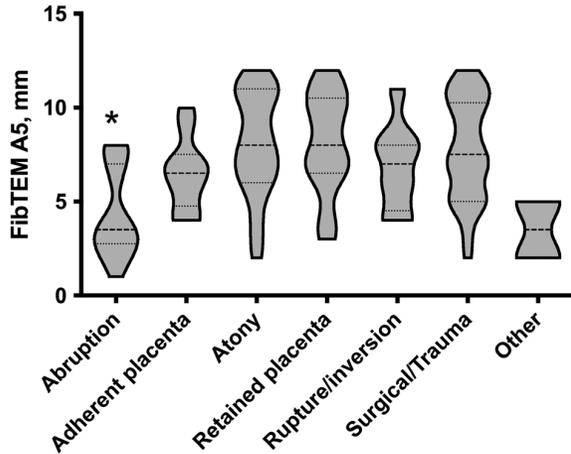
Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- At the beginning of labour, **aPTT** and **PT** are of **little predictive value** for postpartum haemorrhage. (Rec. 12; **C**)
- **VHA** can **identify obstetric coagulopathy** including hypofibrinogenaemia and reduced platelet level. (Rec. 12; **B**)
There seems to be little evidence of hyperfibrinolysis in severe PPH versus nonsevere PPH (Text+Rec. 12)
- **VHA-guided haemostatic treatment** reduces the need for blood products. (Rec. 12; **B**)
A VHA-guided massive transfusion seems to reduce the need for blood products and may reduce morbidity in PPH. (Text+Rec. 12)
- In severe postpartum haemorrhage, we **suggest** a **VHA-guided intervention protocol**. (Rec. 12; **2C**)
Thrombo-elastometric measurements can identify the hyperERcoagulability seen in normal pregnancy, in caesarean sectio and in pre-eclampsia and HELLP (Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) syndromes, and also cases of impaired haemostasis because of other causes. (Text+Rec. 12)

Four years' experience of a ROTEM guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage.

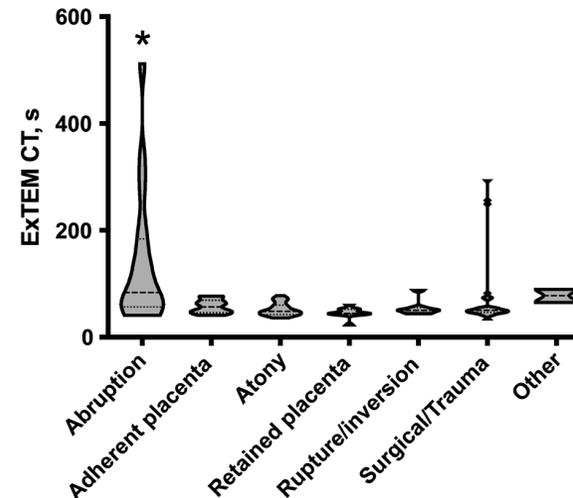
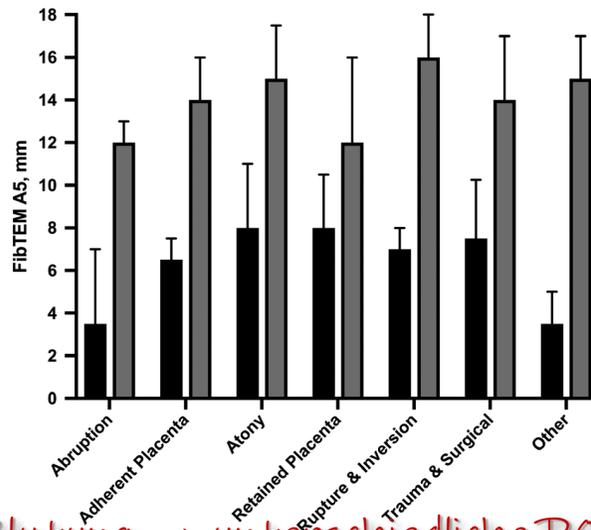
McNamara H et al. Anaesthesia 2019

**AWMF-S2k-LL
015-063: 2022**



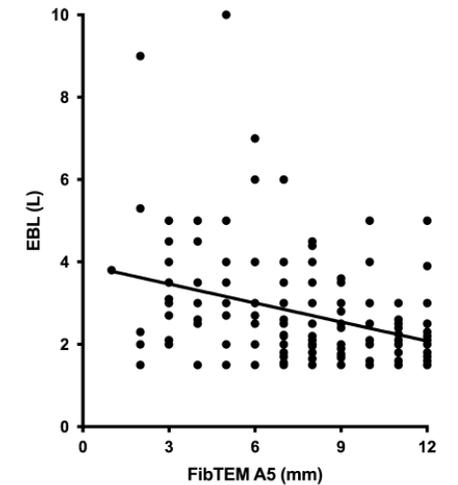
FibTEM A5, by aetiology. FibTEM A5 for abruptio was significantly lower than for atony ($p = 0.0015$), retained placenta ($p = 0.015$) or surgical/ trauma ($p = 0.002$).

FibTEM A5 median (IQR) before and after treatment with fibrinogen concentrate.



ExTEM CT, by aetiology. ExTEM CT for those with abruptio was significantly higher than for atony ($p = 0.006$), retained placenta ($p = 0.002$) or surgical/trauma ($p = 0.046$).

Scatter plot of FibTEM A5 vs. estimated blood loss.



unterschiedliche Ätiologie der Blutung → unterschiedliche ROTEM™-Ergebnisse
⇒ ROTEM™ zeigt, was ist nötig und was ist NICHT nötig!

ESAIC 2nd update Kietai S et al. EJA 2023 Coagulopathy risk assessment should include the obstetrical conditions associated with PPH not just an estimated blood loss (Rec. 12; C)



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

- **Coagulopathy risk assessment** should include the obstetric conditions associated with PPH not just an estimated blood loss. (Rec. 12; **1C**)

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study.



Collins PW et al. Blood 2014

prospective, observational study; University Hospital Cardiff; 356 consecutive women recruited at pre-defined time early (before transfusion or interventions) during PPH with 1) a bleed of 1000 to 1499 mL plus 1 of the following: cesarean section, uterine atony, placental abruption, placenta previa, microvascular oozing or cardiovascular instability (pulse above 100bpm or systolic blood pressure, 100mmHg); or (2) any bleed >1500mL

- PPV of fibrinogen <2 g/L for progression to any transfusion was 75 (43-94).
- PPV of Fibtem A5 <10 mm for progression to any transfusion was 71 (42-91).
- For women with ongoing bleeding at study entry,
 - PPV of a fibrinogen <2 g/L for any transfusion was 100 (63-100).
 - PPV of a Fibtem A5 <10 mm for any transfusion was 100 (69-100).
- NPV of fibrinogen >4 g/L was 80 (73-87).
- NPV of Fibtem A5 >22 mm was 75 (66-82).
- Fibtem A5 was an independent predictor of >2500 mL bleeds (0.85, 0.77-0.95).

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial.



Collins PW et al. Br J Anaesth 2017

multicentre (7 UK), randomized, double-blind, placebo-controlled trial; ongoing major PPH (1000-1500 mL blood loss); n=663; 27% received RBCs, 4.1% received >4 units RBC and 9.2% had total blood loss >2500 mL

1. 55/663 pat.: if FIBTEM A5 <15mm (~3 g/L Clauss Fibrinogen) + baby delivered + ongoing bleeding → randomisation: 1 g TxA vs. placebo + 4 FFP ordered; FIBTEM + coagulation screen after 15 min or add. 500 mL BL
2. 605/663 pat.: if FIBTEM A5 >15mm ± ongoing bleeding → no FFP; FIBTEM A5 <15mm in 97/605 (15.7%)

"underpowered" für niedrigere Fibrinogenspiegel, somit kann ein Effekt unterhalb dieses Wertes nicht ausgeschlossen werden

Substitutionsziel für Fibrinogen:

1. a FIBTEM A5 >12 mm or fibrinogen >2-2.5 g litre⁻¹ ⇒ adequate for haemostasis and fibrinogen replacement is not necessary.
2. a FIBTEM A5 >15 mm or fibrinogen >3 g litre⁻¹ ⇒ restrictive use of FFP

The sensitivity and specificity of **rotational thromboelastometry (ROTEM)** to detect coagulopathy during moderate and severe postpartum haemorrhage: a prospective observational study.



OBSplus

Bell SF et al. Int J Obstetr Anesth 2021

single centre (University Hospital of Wales, Cardiff), **prospective observational cohort study**; inclusion criteria were >1000 mL measured blood loss with ongoing PPH, or earlier inclusion if there was clinical concern of bleeding or coagulopathy; ROTEM Sigma samples taken during PPH were matched with laboratory tests from the same Venepuncture; **521 patients**; incidence of **hypofibrinogenemia (<2 g/L)** was 23/464 (5.0%), of **platelet count <75 x 10⁹/L** was 11/477 (2.3%), and of **PT or APTT >1.5 x midpoint of reference range** 4/464 (0.9%).

Fibtem A5 <11 mm to detect hypofibrinogenemia (<2 g/L)

- **ROC AUC 0.96** (95% CI 0.94 to 0.98), P<0.001
- 76% sensitivity,
- **96% specificity,**
- 57% PPV (due to the low incidence of hypofibrinogenemia) and
- **98% NPV.**

“The incidence of coagulation factor deficiency (measured by APTT and or PT) requiring treatment was rare despite >100 women having PPH >2000 mL. The use of formulaic infusion of FFP based on fixed ratios with red blood cells would have resulted in many women being exposed to blood products despite normal coagulation.”

Sensitivität misst den Anteil der tatsächlichen Positiven, die korrekt als positiv erkannt werden. *Spezifität* misst den Anteil der tatsächlichen Negativen, die korrekt als negativ erkannt werden.



The sensitivity and specificity of **rotational thromboelastometry (ROTEM)** to detect coagulopathy during moderate and severe postpartum haemorrhage: a prospective observational study.



Bell SF et al. Int J Obstet Anesth 2022

single-centre prospective cohort study, University Hospital of Wales, Cardiff; May 2017 – May 2019; **521 (of 11,279) maternities** with ≥ 1000 mL measured blood loss with ongoing PPH (**98.9% ≥ 1500 mL; > 100 women ≥ 2000 mL**); TXA at 1000 mL blood loss; **ROTEM™ sigma**

hypofibrinogenemia (≤ 2 g/L) \rightarrow 23/464 **(5.0%)**

prolongation of PT a./o. APTT $> 1.5x$ \rightarrow 19/464 **(4.1%)**

platelet count $< 75 \times 10^9/L$ \rightarrow 11/477 **(2.3%)**

Coagulopathy	Matched samples, n	Parameter	Threshold	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Hypofibrinogenemia							
Fibrinogen ≤ 2 g/L	552	Fibtem A5, ROC 0.96 (95% CI 0.94 to 0.98)	≤ 12 mm ≤ 11 mm ≤ 10 mm	0.79 0.76 0.64	0.92 0.96 0.97	0.38 0.57 0.62	0.99 0.98 0.98
Clotting factor deficiency							
PT or APTT $> 1.5 \times$ midpoint reference range	553	Extem CT, ROC 0.65 (95% CI 0.38 to 0.93)	> 75 s > 100 s	0.33 0.33	0.97 1.0	0.12 0.5	0.97 0.99
PT or APTT $>$ upper limit reference range	553	Extem CT, ROC 0.81 (95% CI 0.73 to 0.88)	> 75 s > 100 s	0.22 0.09	0.98 1.0	0.41 0.75	0.95 0.95
Thrombocytopenia							
Platelet count $< 75 \times 10^9/L$	560	Pltem, (Extem A5 – Fibtem A5) ROC 0.93 (95% CI 0.87 to 0.99)	≤ 14 mm ≤ 17 mm ≤ 20 mm	0.3 0.4 0.5	0.99 0.99 0.96	0.38 0.36 0.20	0.99 0.99 0.99

The **Fibtem A5** test was very good at correctly identifying fibrinogen > 2 g/L.

The low number of abnormal results limited analysis of the **Extem CT** to define an intervention point for FFP infusion, although the high specificity and NPV of Extem CT ≤ 75 s can reassure clinicians that the majority of these women will have normal PT and/or APTT.

Laboratory platelet counts ... remains the gold standard.

PT: prothrombin time. APTT: activated partial thromboplastin time. PPV: positive predictive value. NPV: negative predictive value.



Utility of viscoelastography with TEG 6s to direct management of haemostasis during obstetric haemorrhage: a prospective observational study.



Roberts TCD et al. Int J Obstet Anesth 2021

single-centre prospective cohort study, University Hospital of Wales, Cardiff; May 2017 – May 2019; 521 (of 11,279) maternities with ≥1000 mL measured blood loss with ongoing PPH (98.9% ≥1500 mL; >100 women ≥2000 mL); TXA at 1000 mL blood loss; TEG™ 6s

hypofibrinogenemia (≤2 g/L) → 23/464 (5.0%) prolongation of PT a./o. APTT >1.5x → 19/464 (4.1%) platelet count <75×10⁹/L → 11/477 (2.3%)

Abnormality	No of matched samples	Parameter ROC AUC, (95% CI), P	Threshold	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Claus fibrinogen ≤2 g/L	387	CFFby10 0.95 (0.91 to 0.99), P<0.0001	≤19 mm	0.84	0.90	0.30	0.99
			≤18 mm	0.79	0.93	0.38	0.99
			≤17 mm	0.74	0.97	0.54	0.99
			≤16 mm	0.58	0.97	0.52	0.98
			>7 min	0.26	0.98	0.38	0.96
PT and/or aPTT above laboratory reference range	389	CK R Time 0.82 (0.73 to 0.91), P<0.001	>7 min	0.26	0.98	0.38	0.96
			>7.6 min	0.21	0.99	0.67	0.96
			>8 min	0.16	1.00	0.75	0.96
			>9 min	0	0.99	0	0.95
Platelet count <75 × 10 ⁹ /L	373*	CRT MA when CFFby10 ≥15 mm 0.91 (0.82 to 0.99), P<0.001	<56	0.25	1.00	0.67	0.98
			<57	0.50	1.00	0.80	0.99
			<58	0.50	0.99	0.57	0.99
			<60	0.63	0.97	0.29	0.99
Platelet count <75 × 10 ⁹ /L	385†	CRT elasticity - CFF elasticity 0.92 (0.86 to 0.98), P<0.001	<120	0.50	0.95	0.17	0.99
			<110	0.50	0.97	0.24	0.99
			<100	0.25	0.99	0.29	0.98
			<90	0.33	0.99	0.33	0.98

The TEG 6s CFFby10 threshold of ≤17 mm can identify fibrinogen levels ≤2 g/L.

A CK-R <7.6 min may have utility to inform withholding of FFP, but a threshold for infusing FFP or platelets was not established and requires further investigation.

Laboratory platelet counts ... remains the gold standard.



hoher negativ-prädiktiver Wert (NPV)

⇒ VET-Algorithmen geben Hinweise, was NICHT notwendig ist !



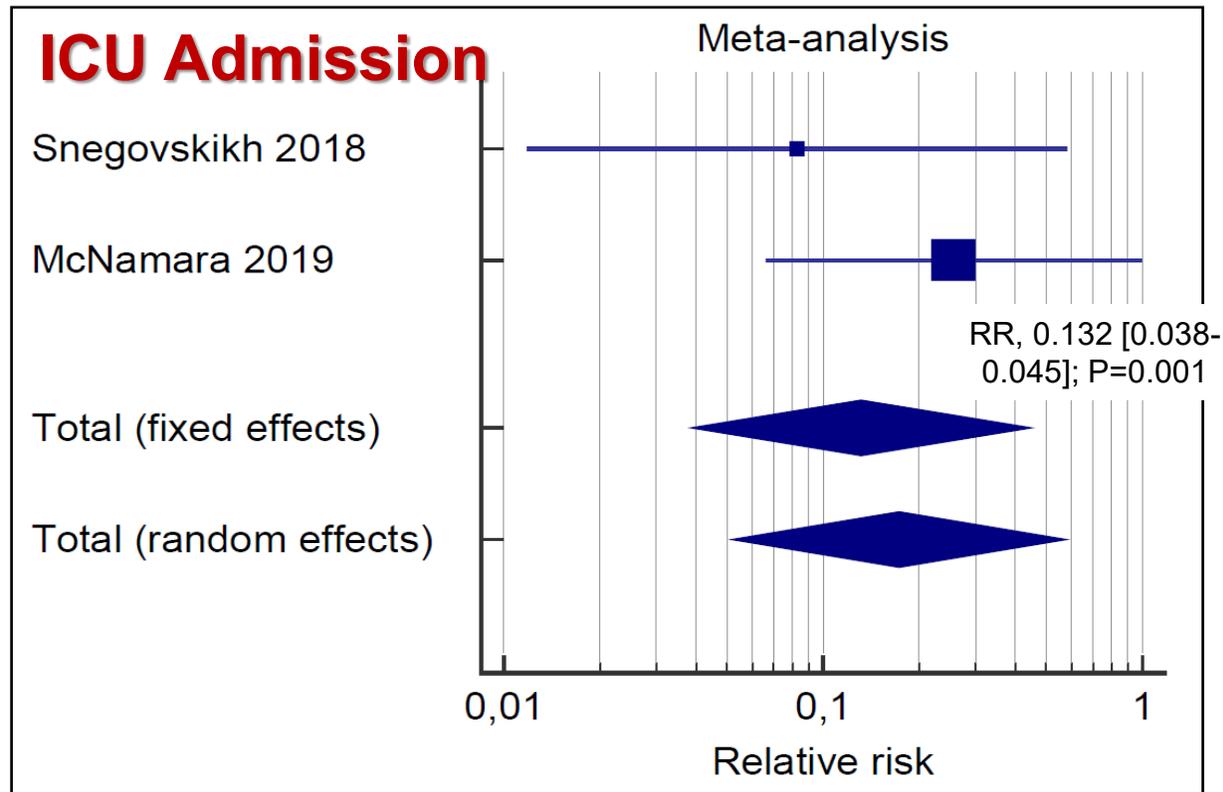
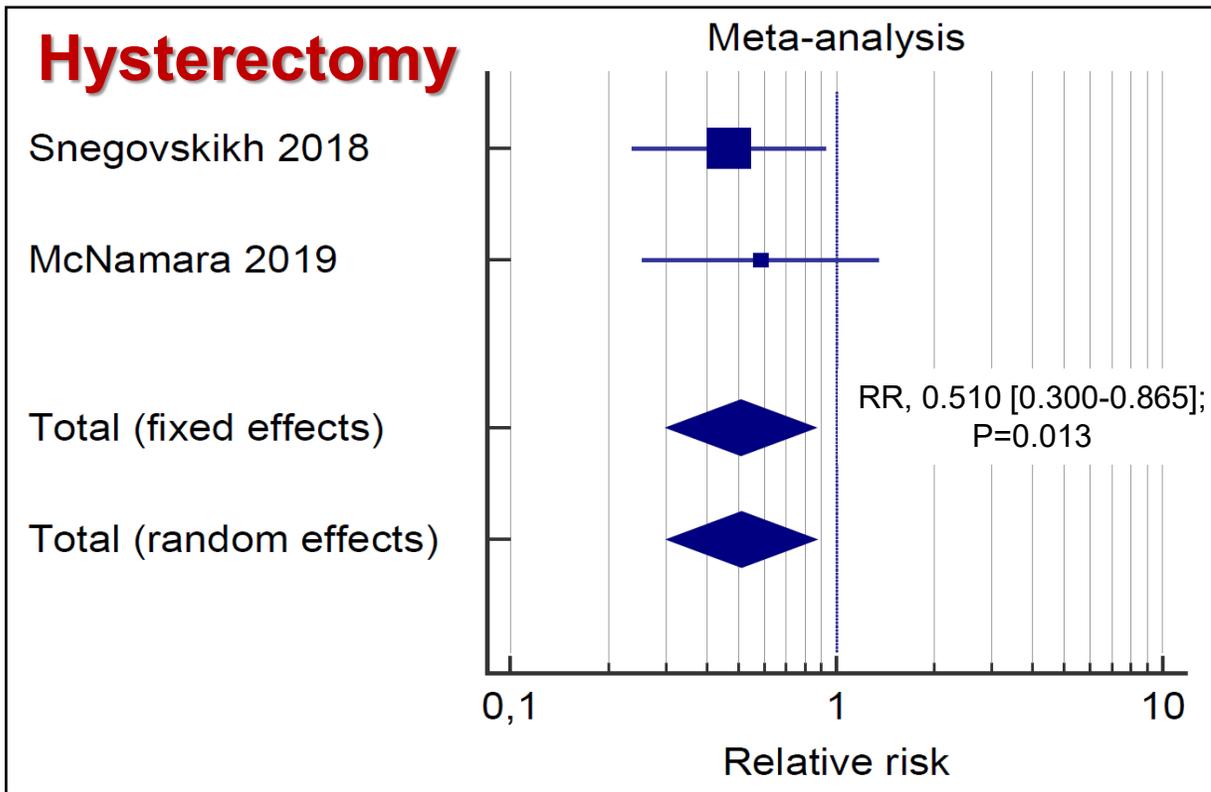


Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage.

Snegovskikh D et al. J Clin Anesth 2018

Four years' experience of a ROTEM-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage.

McNamara H et al. Anaesthesia 2019





... Thromboseprophylaxe.



Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung **venöser Thromboembolien (VTE)** in Schwangerschaft und Wochenbett.

Tsikouras P et al. ZGeburtshNeonatal 2017

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Venöse Thromboembolien (VTE) gehören zu den häufigsten Ursachen direkter Müttersterbefälle in den Industrieländern. Ihre **Inzidenz** hat in den letzten 20 Jahren **signifikant zugenommen**.

- VTE in Schwangerschaft und Wochenbett
 - 75–80 % tiefe Beinvenenthrombose (TVT)
 - 20–25 % Lungenembolie (LE)
- absolute Risiko für VTE in der Schwangerschaft 0,6–2,2/1000 Geburten (in Industrienationen)
- im Vergleich zu Nicht-schwangeren ist das tägliche Risiko für VTE
 - in der Schwangerschaft um das 7- bis 10-fache höher
 - im Wochenbett um das 15- bis 35-fache.
- Inzidenz an **Lungenembolien (LE)** ist
 - während der ersten 6 Wochen nach der Geburt um das **15-fache höher**
 - bleibt **bis zu 12 Wochen postpartum** noch signifikant erhöht.
- fallbezogene **Sterblichkeit der LE** liegt zwischen **2,2–6,6 %**.

- **direkte Müttersterbefälle** in den Industrieländern:
 1. Blutungen 16,3 %
 2. Venöse Thromboembolien 13,8 %



Venous Thromboembolism Associated with **Assisted Reproductive Technology**: A Systematic Review and Meta-analysis.

Goualou M et al. Thromb Haemost 2023

“Women undergoing **assisted reproductive technology (ART)** had a **two- to threefold increased risk of VTE** as compared to spontaneous pregnancy (relative risk [RR]: 2.66; 95% CI: 1.60–4.43). ...

Risk factors of VTE associated with ART were in **in vitro fertilization procedure** (RR, OR, and hazard ratio varying from 1.77, 95% CI: 1.41–2.23 to 4.99, 95% CI: 1.24–20.05), ... **successful ART leading to pregnancy** (OR: 13.94; 95% CI: 1.41–137.45).”

Konsensbasierte Empfehlung 10.S23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund einer reduzierten Antithrombinaktivität (teilweise mit einer absoluten Aktivität unter 50%) ist nach Ende der Blutung mit einer erhöhten Gefährdung durch Thromboembolien zu rechnen, so dass **innerhalb von 24 Stunden** eine **Thromboseprophylaxe** erforderlich ist, die bei Vorliegen von Risikofaktoren bis zu 6 Wochen postpartal fortzusetzen ist.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Insbesondere nach Gabe von Gerinnungsfaktoreneinkonzentraten oder Komplexpräparaten (v.a. PPSB) kann dann auf der Intensivstation die Aktivität von **Antithrombin** bestimmt und eine Substitution nach Ende der Blutung erwogen werden.

möglicher Zielwert bei $\geq 80\%$ bzw. $\geq 0,8$ kIU/l

Szecsí PB et al. Thromb Haemost. 2010

Karlsson O et al. Anesth Analg. 2012.

James AH et al. Int J Womens Health 2013

“Replacement of antithrombin or protein C is often advantageous for labor, delivery, and the immediate postpartum period.” Warren BB et al. Semin Thromb Hemost 2023



Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022.

Kietaibl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023

Thrombo-elastometric measurements can identify the **hypercoagulability** seen in normal pregnancy, in caesarean sectio and in pre-eclampsia and HELLP (Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) syndromes, **and also cases of impaired haemostasis because of other causes**. (Text Rec. 12)



Hemostasis = Love

Everybody talks about it,
nobody understands it.

JH Levy 2000

heiko.lier@uk-koeln.de



Leitlinien der Mitgliedsgesellschaften der **AWMF** werden in drei, auf die Entwicklungsmethodik bezogene Klassen eingeteilt:

S1: von einer Expertengruppe im **informellen Konsens** erarbeitet
(Ergebnis: Empfehlungen)

S2: eine **formale Konsensfindung** ("S2k") und / oder eine **formale "Evidenz"-Recherche** ("S2e") hat stattgefunden

S3: Leitlinie mit allen Elementen einer **systematischen Entwicklung**
(Logik-, Entscheidungs- und "outcome"-Analyse)



Blutverlust	OR oder range	
	> 500 ml	> 1000 ml
Soziodemographische Risikofaktoren		
Adipositas (BMI > 35)	1,6	
Maternales Alter (≥30 Jahre)	1,3 – 1,4	1,5
Geburtshilfliche Risikofaktoren		
Placenta praevia	4 – 13,1	15,9
Vorzeitige Plazentalösung	2,9 – 12,6	2,6
Plazentaretention	4,1 – 7,8	11,7 – 16,0
Prolongierte Plazentarperiode	7,6	
Präeklampsie	5,0	
Mehrlingsgravidität	2,3 – 4,5	2,6
Z.n. PPH	3,0 – 3,6	
Fetale Makrosomie	1,9 – 2,4	
HELLP-Syndrom	1,9	
Hydramnion	1,9	
(Langanhaltende) Oxytocinaugmentation	1,8	
Geburtseinleitung	1,3 - 2	2,1 – 2,4
Protrahierte Geburt	1,1 – 2	
Myome		
Uterusfehlbildungen		
Hohe Multiparität		

Operative Risikofaktoren		
Notkaiserschnitt	3,6	
Elektive Sectio caesarea	2,5	
Vaginaloperative Entbindung	1,8 - 1,9	
Episiotomie	1,7 – 2,21	2.07
Dammriss	1,7	2,5
Sonstige Risikofaktoren		
Antepartale Blutung	3,8	
VON WILLEBRAND Syndrom (v.a. Typ 2 und 3)	3,3	
Anämie (< 9 g/dl)	2,2	

Gynaecological and obstetrical problems in women with **different bleeding disorders.**

Cave: Blutgruppe „D“ oder A(2) → 25% niedrigere
VWF- und FVIII-Spiegel Gill JC et al. Blood 1987 ⇒ höhere PPH-
Rate Drukker L et al. J Thromb Thrombolysis 2016 & höherer Blutverlust
Kahr MK et al. Haemophilia 2018

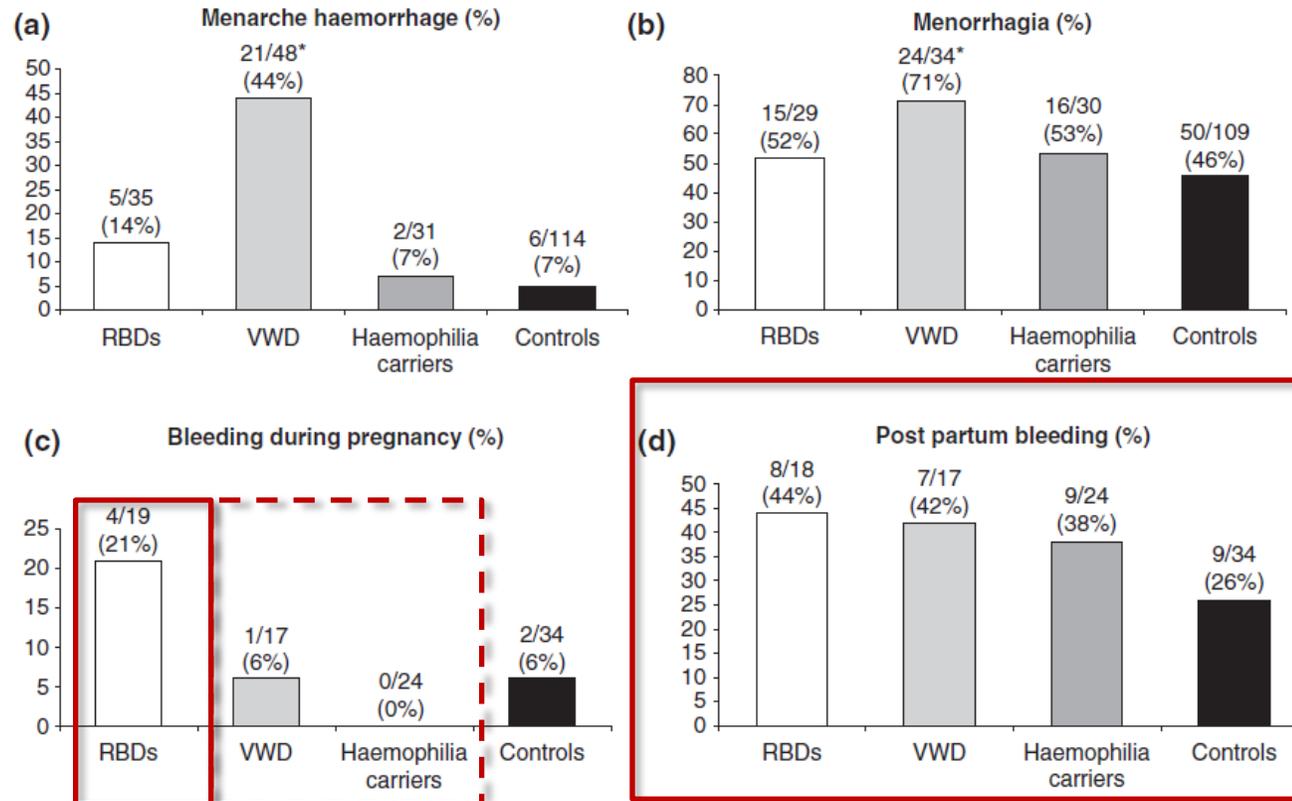
Siboni SM et al. Haemophilia 2009

114 women with positive diagnosis vs. 114
„controls“:

- 35 women with **RBD** = rare bleeding disorders (14 (39%) had FVII deficiency, 10 (29%) FXI deficiency, 4 (11%) combined FV+FVIII deficiency, 2 (6%) fibrinogen deficiency, 2 (6%) FXIII deficiency, 2 (6%) FV deficiency and 1 (3%) FX deficiency)
- 48 women with **VWD** = VON WILLEBRAND disease
- 31 women with haemophilia

RBiN study: high PPH rate in women with RBD

Maas DP et al. J Thromb Haemost 2023





Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient.

Bannow BS et al. Transfus Med Rev 2018

von Willebrand Disease

VWF levels increase physiologically during pregnancy in patients with and without **VWD**, beginning in the first or second trimester, reaching a mean of 50%-60% above baseline in the third, and peaking 40%-50% higher still around the time of delivery. Levels begin to decline rapidly around postpartum day 3 and nadir 1 to 3 weeks postpartum, although there is considerable heterogeneity between patients.

By the third trimester, 62% of VWD patients normalize VW activity, and 80.8% normalize FVIII. Normal VWF levels are anticipated in 7.7% of type 2 patients, and normal FVIII levels are expected in all.

Ninety-two percent of type 3 patients continue to have low VW activity, and 50% have low FVIII.



Anästhesiologie / Gerinnung	(falls noch nicht durch Geburtmedizin erfolgt)	<ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> - 3-5 IE als Kurzinfusion - ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> - 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> - 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral - off-label! 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn >25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaufmonitoring); Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend!, d.h. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Versorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Shaldon-Kath. (ggf. US) / arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät aufbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOREN (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEODRENALIN / CAFEDRIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik <p>GERINNING (wenn entsprechende Werte erniedrigt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. FIBRINOGEN 30-60 mg/kgKG; Ziel: ≥2-2,5 g/l (A5_{FIB} >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 IE/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >60% • ggf. PPSB initial 25 IE/kgKG • zum Ersatz des Plasmavolumens FFP ≥30 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei (V.a.) erworbene Thrombozytopathie; nur nach Abnabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> • endotracheale Intubation • Shaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schnellst-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie <p>GERINNING</p> <ul style="list-style-type: none"> • ggf. REKOMBINANTER FAKTOR VIIa erwägen initial 60-90 µg/kg KG (Bolus), nur bei >35.0°C & Fibrinogen >1,5 g/l & Thrombozyten >50 Gpt/l; ggf. Wiederholungsdosis bei persistierender Blutung nach 30 min
-----------------------------	--	--	--	---	--

Wie aus dem Kontext und den anderen Empfehlungen eindeutig hervorgeht, ist auch bei der Prophylaxe 4.E3 hier „sollen“ gemeint.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E3 (vag. Geburt) / 4.E7 (Sectio)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zur medikamentösen Prophylaxe der PPH können Oxytocin 3-5 IE i.v. <u>oder</u> Carbetocin 100 µg i.v. (beides als Kurzinfusion) oder - bei vaginaler Geburt - i.m. verwendet werden, wobei Carbetocin eine länger anhaltende Wirksamkeit bei gleicher Nebenwirkungsrate zeigt.	

Methylergometrin (Methergin®) aufgrund stärkerer Nebenwirkungen (4.E4; +++) und **Misoprostol (Cytotec®)** aufgrund geringerer Wirksamkeit & „off-label“ (4.E5; +++) **nicht** Mittel der 1. Wahl.

auch gemäß FIGO-Empfehlungen für „low-and middle-income countries“ nur, wenn **Oxytocin nicht** verfügbar
Escobar MF et al. Int J Gynaecol Obstet 2022

A randomised controlled trial and economic evaluation of **intraoperative cell salvage** during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the **SALVO** (cell SALVage in Obstetrics) trial.

Khan KS et al. Health Technol Assess 2018

multicentre (26 in UK), **individually randomized** trial; June 2013 - April 2016; caesarean section with an identifiable increased risk of haemorrhage, defined as all emergency caesarean sections, and elective caesarean section for all indications other than maternal request or breech presentation; the use of **one versus two suction devices** was at the discretion of the participating site; **cell salvage: n=1498 vs. control: n=1492**; 50.8% salvaged blood returned with an **average volume of 259.9 ml**; transfusion rate overall 2.5% vs. 3.5%, for emergency CS 3.0% vs. 4.6%, for abnormal placentation 9.6% vs. 8.0%

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

- wohl **nicht kosten-effektiv, wenn Cell-Saver VOLLSTÄNDIG aufgebaut wurden** (wenn dem nicht so ist [d.h., initial nur Reservoir, Glocke und Leitungen nur bei Benutzung aufbauen]. dann wird das Setting kosten-effektiv → siehe Seite 65, erster Absatz) **+**
zusätzliches Personal genutzt
- **Rh-Prophylaxe** sinnvoll (bei RhD-negative Mutter mit RhD-positivem Kind)
- **kein Fall von Amnionflüssigkeitsembolie**, weder mit, noch ohne Leukozytendepletionsfilter!
- **alle möglicherweise MAT-bedingten Nebenwirkungen (7,6% aller unerwünschten Ereignisse) waren in der Gruppe, die Leukozytendepletionsfilter nutzte!**
- keine Aussage zu Pat. mit Placenta accreta o.ä., da Fallzahl zu gering

Obstetric **intra-operative cell salvage**: a review of an established cell salvage service with 1170 re-infused cases.

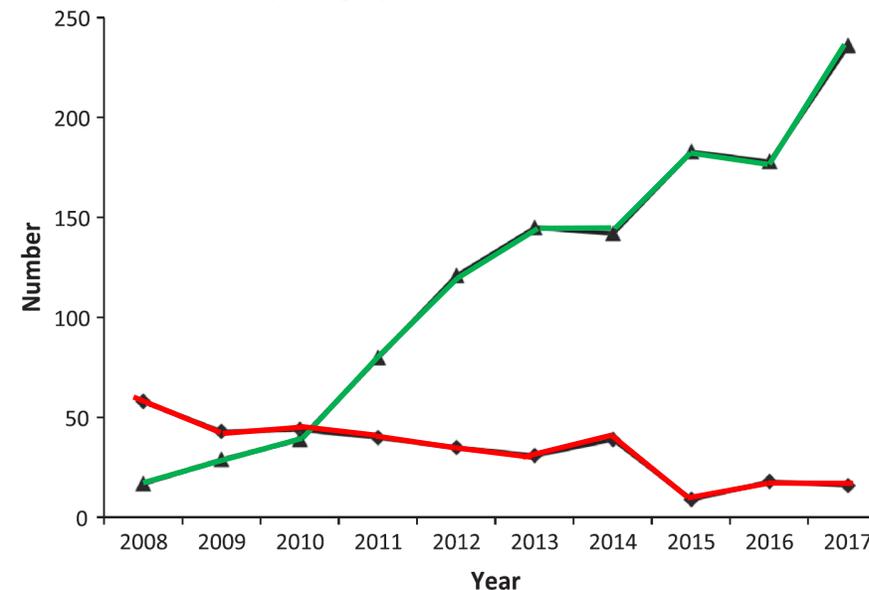
AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Sullivan IJ et al. Anaesthesia 2019

retrospective cohort study from almost a decade of use of intra-operative cell salvage in obstetrics (all caesareans and postpartum laparotomies); analyzing 1170 women

- bedient durch Anästhesiepflege (standardisierte Schulung)
- initial "nur Sammeln", in 32% komplettes Set
- nur 1 Sauger
- keine Leukozyten-Depletions-Filter
- Entscheidung über Gabe durch Geburtshelfer und Anästhesist (und ggf. Mutter)
- keine Druck-Infusion
- Auswaschen der blutigen Tupfer in NaCl
- 1170 Pat. retransfundiert (44 zusätzlich EK)
- Median 231 (154-306 [80-1690]) ml retransfundiert
- Bei Analyse von 44% der Retransfusionen: keine Allo-Immunsisierung

Number of intrapartum women having allogeneic red blood cell transfusion (diamond) or cell salvaged blood re-infusion (triangle).



Intraoperative cell salvage for obstetrics: a prospective randomized controlled clinical trial.

AWMF-S2k-LL
015-063: 2022

Liu Y et al. BMC Pregnancy and Childbirth 2020

prospective, randomized, controlled, feasibility study; 116 healthy ASA I-II parturients with cesarean section; estimated intraoperative blood loss > 1000 ml; ICS (n=58) or autologous blood (n=58) if Hb < 8 g/l;

Table 4 Comparison of postoperative complications between the two groups

Variable	ICS group (n = 58)	Control group (n = 58)	P
Hospitalization time, days	5.16 ± 0.23	8.89 ± 1.11	0.046
Wound infection	1 (1.72%)	7 (12.07%)	0.041
Delayed wound healing	1 (1.72%)	7 (12.07%)	0.041
Allergic reaction	2 (3.45%)	10 (17.24%)	0.028
Perioperative adverse cardiovascular events	2 (3.45%)	9 (15.52%)	0.026
Hypoproteinaemia	1 (1.72%)	9 (15.52%)	0.015
Amniotic fluid embolism	0	0	0

Data are presented as the mean ± standard deviation (SD) or n (%)

- separate special suction tube of an isolation suction system at a vacuum pressure of 20 KPa into a sterile reservoir after delivery and placental separation
- an autologous-blood-recycling machine combined with leukocyte-removing filters
- 25,000 IU of heparin per 1000 ml of 0.9% NaCl solution was drip fed (1 drop/s) into the operation field and allowed to mix with the maternal blood spilt)

the ICS group had a significantly decreased incidence of

- postoperative incision infection (P = 0.041),
- delayed wound healing (P = 0.041),
- perioperative allergy,
- adverse cardiovascular events (P = 0.026), and
- hypoproteinaemia (P = 0.015) as well as a
- shorter hospital stay (P = 0.046).

Intraoperative cell salvage as an effective intervention for postpartum hemorrhage— Evidence from a prospective randomized controlled trial.

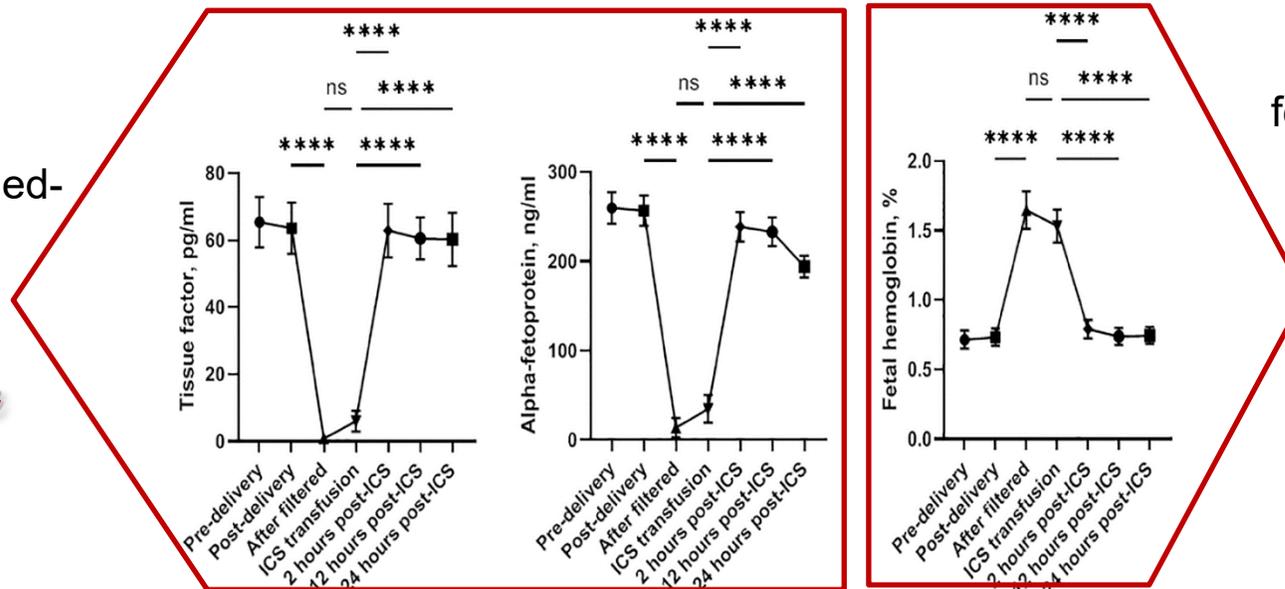
Lei B et al. Front Immunol 2022

prospective, randomized, controlled, single-center study; Cesarean section + high risk of PPH; if Hgb <80 g/L: ICS (n=61) vs. RBC (n=59); leukocyte-depletion filters

- mean **ICS** transfusion was **508.92 ±26.83 ml**, and four patients (**6.15%**) required **additional allogeneic RBCs** and plasma transfusion due to severe PPH (bleeding amount >2,000 ml).
In the **control** group, the mean allogeneic RBC transfusion was **689.23 ± 50.97 ml**; 23 patients (**35.38%**) had **additional plasma** transfusion (p < 0.0001 compared with 6.15% in the ICS group)
- ICS transfusion can effectively improve the hemoglobin level up to 3 days

TF + AFP completely washed-out during ICS

→ kein Risiko für Fruchtwasserembolie



fet.Hgb not washed-out during ICS

→ possible isoimmunization

→ Rh-Prophylaxe notwendig