

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hämostase in der peripartalen Blutung:  
Stellenwert der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Henkelmann

Aus: Greifswald

Datum der Promotion: 01.03.2019

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Zusammenfassung .....	2
1 Abstract .....	2
2 Einführung .....	4
2.1 Die peripartale Blutung.....	4
2.2 Hämostase in der Schwangerschaft und in der peripartalen Blutung.....	4
2.3 Die besondere Bedeutung des Fibrinogens .....	4
2.4 Viskoelastische Messverfahren der Gerinnung – Thrombelastometrie .....	5
2.5 Fragestellung .....	6
3 Methodik .....	7
3.1 Studiendesign .....	7
3.2 Messmethoden.....	8
3.3 Statistische Methoden .....	9
4 Ergebnisse.....	11
4.1 Messung des Blutverlustes .....	11
4.2 Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH.....	11
4.3 Nationale PPH-Umfrage - Einsatz von TEM-Parametern und Fibrinogenbestimmung .....	13
5 Diskussion .....	15
5.1 Messung des Blutverlustes – eine prospektive Observationsstudie .....	15
5.2 Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH.....	16
5.3 Nationale PPH-Umfrage – Anwendung der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung	17
5.4 Limitationen.....	17
5.5 Schlussfolgerung.....	18
6 Literaturverzeichnis .....	19
7 Eidesstattliche Versicherung.....	22
8 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen .....	23
9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	24
10 Lebenslauf /Curriculum vitae .....	25
11 komplette Publikationsliste .....	26
12 Danksagung .....	27

## Zusammenfassung

### 1 Abstract

**Background:** Peripartum hemorrhages (PPH, blood loss (BV)>500ml) are among the most dangerous complications in obstetrics. The aim of this work was to investigate the role of the prepartum measurement of fibrinogen and viscoelastic parameters to examine their predictive capacity to predict PPH and to describe the current level of care (VS) of the management of PPH in German clinics based on a nationwide survey.

**Methods:** Point of Care tests (POCT)-derived coagulation parameters, measured by rotational thrombelastometry (ROTEM®), maternal fibrinogen levels, and standard-coagulation-parameters were analyzed pre-, intra- and postpartum in a prospective observational study and correlated with BV. BV was measured with calibrated bags. The PPH-management survey was conducted using questionnaires with questions regarding structural prerequisites, the use of point-of-care-coagulation tests (POCT) and determination of the BV. Univariate and multivariate analysis methods were used for the statistical evaluation. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** A 15% PPH incidence (severe PPH 3%) in 739 patients after vaginal delivery was determined. No associations were found in a group of 217 women between BV and prepartum fibrinogen concentrations and between BV and prepartum TEM-parameters. Fibrinogen (<3,5g/l: OR 2,33; CI95% 0,37-14,73) and clot strength (FIBTEM MCF) (<20mm: OR 1,58; CI95% 0,49-5,08) were not risk factors for PPH in multivariate analysis. Postpartum fibrinogen concentrations are significantly lower (3,83g/l±0,95g/l vs. 4,31g/l±0,74g/l, p=0,021) in patients with than those without PPH. The results of our survey study confirmed cross-functional structural requirements for the supply of a PPH. BV is measured in 17% of all clinics. The POCT application in PPH does not occur in 55% of the houses, compared to higher VS (VS1=10% vs. VS3=55%).

**Conclusion:** The calculated incidence of PPH is significantly higher when measuring peripartal BV than estimated. Prediction of PPH by prepartal TEM-parameters or fibrinogen concentration could not be demonstrated. Low fibrinogen concentrations are the result and not markers of PPH. In clinical practice in Germany, viscoelastic tests and other POCT procedures as well as the measurement of BV are hardly used. The measurement of the BV for the early diagnosis in cases of PPH suspicion should be established across all VS. The use of POCT with rapidly available results should be given more importance. They enable a timely initiation of adequate interdisciplinary management, which can stop the progression of the PPH. Serious complications (eg. hemorrhagic shock with organ failure, possibly transfusion) and mortality can be prevented.

**Hintergrund:** Peripartale Hämorrhagien (PPH; Blutverlust (BV)>500ml) gehören zu den gefährlichsten Komplikationen in der Geburtsmedizin. Das Ziel dieser Arbeit war, die Rolle der präpartalen Messung von Fibrinogen und viskoelastischen Parametern zu untersuchen und ihre prädiktive Eignung zur Risikobemessung der PPH zu prüfen. Methodisch wurde dazu der Blutverlust (BV) sub partu in kalibrierten Auffangbeuteln gemessen und die Inzidenz der PPH bestimmt. Eine weitere Studie untersuchte anhand einer bundesweiten Umfrage den aktuellen versorgungsstufen (VS)-übergreifenden Stand zum PPH-Management in deutschen Kliniken.

**Methode:** In einer prospektiven Observationsstudie wurden Thrombelastometrie (TEM)-abgeleitete Gerinnungswerte – Bestimmung mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) – sowie die maternalen Fibrinogenspiegel und Standardkoagulationsparameter prä- und postpartal analysiert und mit dem BV in Bezug gesetzt. Die Umfrage zum PPH-Management wurde anhand von Fragebögen durchgeführt. Evaluiert wurden u.a. strukturelle Voraussetzungen, der Einsatz von Point-Of-Care-Testmethoden (POCT) und Ermittlung des BV in Abhängigkeit von den VS. Univariate und multivariate Analysemethoden wurden zur statistischen Auswertung herangezogen. Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

**Ergebnisse:** Eine Inzidenz der PPH von 15% (schwere PPH 3%) in der durchgeführten Untersuchung an 739 Patienten wurde ermittelt. In einer Gruppe von 217 Frauen wurden keine Assoziationen zwischen dem BV und präpartalen Fibrinogenkonzentrationen gefunden. Auch zwischen den präpartalen TEM-Parametern und dem BV konnten keine Assoziationen gezeigt werden. Fibrinogen (<3,5g/l: OR 2,33; CI95% 0,37-14,73) und die Gerinnselfestigkeit (FIBTEM MCF) (<20mm: OR 1,58; CI95% 0,49-5,08) waren keine Risikofaktoren für eine PPH in der multivariaten Analyse. Postpartale Fibrinogenkonzentrationen sind signifikant (3,83g/l±0,95g/l vs. 4,31g/l±0,74g/l; p=0,021) geringer bei Patientinnen mit als bei Patientinnen ohne PPH. Die Ergebnisse unserer Umfragestudie bestätigten VS-übergreifend ausreichende strukturelle Voraussetzungen zur Versorgung einer PPH. Der BV wurde in 17% aller Kliniken gemessen. Die POCT-Anwendung in der PPH erfolgte in 55% der Häuser gar nicht, im Vergleich eher in höherer VS (VS1=10% vs. VS3=55%).

**Schlussfolgerung:** Die ermittelte Inzidenz der PPH ist bei Messung des peripartalen BV deutlich höher als bei Schätzung. Eine Prädiktion der PPH durch präpartale TEM-Parameter oder die Fibrinogenkonzentration konnte nicht nachgewiesen werden. Geringe Fibrinogenkonzentrationen sind Ergebnis und nicht Marker der PPH. Im klinischen Alltag in Deutschland kommen TEM und weitere POCT-Verfahren sowie die BV-Messung kaum zum Einsatz.

Die Messung des BV zur frühzeitigen Diagnosestellung bei Verdacht auf PPH sollte VS-übergreifend etabliert werden. Der Anwendung von POCT mit schnell verfügbaren Ergebnissen sollte mehr Bedeutung beigemessen werden. Sie ermöglichen ein zeitnahes Einleiten eines adäquaten interdisziplinären Managements, um einem Fortschreiten der PPH entgegenzuwirken.

## 2 Einführung

### 2.1 Die peripartale Blutung

Die peripartale Blutung (PPH) stellt eine Notfallsituation dar, in der eine exakte Diagnose und Ursachenanalyse zügig getroffen werden müssen. Nur so können die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen ursachengerecht und in interdisziplinärer Zusammenarbeit eingeleitet werden (2). Die World Health Organisation (WHO) definiert PPH als einen Blutverlust (BV) >500 ml (2,3). Schwere postpartale Blutungen gehen mit einem Blutverlust > 1.000 ml oder 1.500 ml einher (4,5). PPH sind verantwortlich für zahlreiche Komplikationen und Notfälle in der Geburtsmedizin und stellen weltweit immer noch eine große Herausforderung dar (6). Da die Schwere der Blutung laut WHO und den aktuellen deutschen Leitlinien über den BV definiert wird (2,7), muss der Bestimmung dieses Parameters eine elementare Bedeutung beigemessen werden.

Zu den Ursachen der PPH gehören vor allem die Uterusatonie, Verletzungen der Geburtswege, Plazentalösungsstörungen sowie präexistente und erworbene Gerinnungsstörungen. Einzig für bereits präpartal bestehende, angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen ist eine präventive Therapie, z.B. durch die präpartale Gabe gerinnungsstabilisierender Medikamente wie Plasmaderivate oder Tranexamsäure, denkbar. Die weiteren Blutungsursachen müssen im Gegensatz dazu situativ behandelt werden. Die evidenzbasierte Behandlung der PPH erfordert neben notwendigen personellen Ressourcen ein interdisziplinär abgestimmtes Handeln (8,9). Hierzu zählen die Messung des peripartalen BV, operative und interventionell-angiographische Verfahren ebenso wie ein begleitendes, meist anästhesiologisch geleitetes Gerinnungsmanagement (7,8).

### 2.2 Hämostase in der Schwangerschaft und in der peripartalen Blutung

Die vor allem prokoagulatorischen Veränderungen der Hämostase in der Schwangerschaft sollen ein Hämostasepotenzial erzeugen, welches eine ausreichende Reserve für den während der Geburt zu erwartenden BV darstellen und eine verstärkte Blutung verhindern soll. Die Gerinnungsfaktoren II, V, X, XI, XII sowie Antithrombin und Protein C weisen während der Schwangerschaft, der Geburt sowie der postpartalen Phase Konzentrationen im Referenzbereich Nichtschwangerer auf. Für die Faktoren vWF, Fibrinogen, VII, VIII, IX, X, XII mit prokoagulanter Aktivität kann ein massiver Anstieg verzeichnet werden (10-13). Damit erhöht sich ebenfalls das Risiko einer Thrombose. Es steigt auf das bis zu zehnfache gegenüber einer nicht schwangeren Frau an (14). Dies wird jedoch phylogenetisch als Vorbereitung des weiblichen Organismus auf den vorbestehenden Blutverlust unter der Geburt verstanden. Die plasmatische fibrinolytische Aktivität ist während der gesamten Schwangerschaft bis zur Geburt reduziert, steigt jedoch unmittelbar nach der Geburt rapide an (14) und birgt die Gefahr einer Hyperfibrinolyse im Falle einer PPH.

### 2.3 Die besondere Bedeutung des Fibrinogens

Fibrinogen ist das Substrat der Gerinnung und besitzt damit eine herausragende Bedeutung für den

physiologischen Gerinnungsprozess, z.B. zur Gewährleistung der Blutstillung. Der Zusammenhang zwischen der peripartalen Fibrinogenkonzentration und dem Schweregrad der PPH war bereits Gegenstand von Untersuchungen (15,16). Konzentrationen  $>4$  g/l wiesen den größten negativ vorhersagenden Wert (80%) für eine PPH auf, während für Konzentrationen  $<2$  g/l ein positiv prädiktiver Wert von 100% ermittelt werden konnte (16). Die Messung des Fibrinogens erfolgte in diesen Untersuchungen stets postpartal nach Diagnosestellung der PPH (15,16). Daher bleibt unklar, ob die gemessene Fibrinogenkonzentration Ausdruck der schweren Hämorrhagie – Abfall von höheren Werten vor der Geburt – war oder ein präpartal bereits erniedrigtes Fibrinogen den Trigger der PPH darstellt. Ein weiteres methodisches Bias dieser Untersuchungen stellt die empirische Schätzung des BV dar. Die Beurteilung des Schweregrades der PPH erfolgte damit nicht anhand objektiver Kriterien (z.B. WHO), sondern nach subjektiver Einschätzung.

#### 2.4 Viskoelastische Messverfahren der Gerinnung – Thrombelastometrie

Neben den Gerinnungsanalysen, die im Zentrallabor gemessen werden, bieten die Point-Of-Care-Testmethoden (POCT) die Möglichkeit, wichtige Parametern der plasmatischen Gerinnung, schnell und patientennah zu untersuchen. DIE TEM-Methodik beschreibt den funktionellen Gerinnselaufbau. Die TEM ermöglicht sowohl die Abschätzung der Gerinnselfestigkeit als auch die Abschätzung des Fibrinogenanteils an der Gerinnselfestigkeit. Untersuchungen mit POCT konzentrieren sich bei Patientinnen mit einer PPH auf die Detektion einer Hyperfibrinolyse, eines Verlust-, Verbrauchs- bzw. Dilutionskoagulopathie und eines Fibrinogenmangels (17). Wesentliche Vorteile der TEM als POCT sind die gegenüber der klassischen Labordiagnostik deutlich schnelleren und differenzierteren Ergebnisse mit einer „Turn around Zeit“ (Abnahme der Probe bis zum Erhalt des Ergebnisses) von 5 min im Vergleich von bis zu 45 min für das Zentrallabor.

Bislang konnten keine international vereinbarten Grenzen für TEM-Parameter in der Schwangerschaft bzw. in der Präpartalperiode definiert werden, deren Unterschreiten als nachgewiesener Risikofaktor für eine PPH dienen können. In einer prospektiv-multizentrischen Studie an 161 Patientinnen Referenzwerte für TEM-Parameter zur Bewertung der Gerinnungssituation unmittelbar vor und nach der Geburt waren die gemessenen Wertebereiche nicht signifikant unterschiedlich zu den Normwerten außerhalb der Schwangerschaft (18). Grenzwerte zur Prädiktion einer PPH konnten nicht definiert werden (18).

In bisherigen Publikationen wurden Assoziationen zwischen einem Fibrinogen  $<1,5$  g/l und einer reduzierten maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) und Amplitude nach 10min (A10) im FIBTEM bei bereits bestehender PPH (19) sowie zwischen einer reduzierten aPTT und PT und den Parametern Gerinnungszeit (CT), Gerinnselbildungszeit (CFT) und dem Winkel Alpha (20) während der Schwangerschaft beschrieben. Die FIBTEM Amplitude nach 5 min (A5) wurde als Prädiktor einer Blutung  $>1.000$  ml identifiziert (4).

## 2.5 Fragestellung

Die Untersuchungen aus der Literatur zur Prädiktion der PPH durch Gerinnungs- bzw. TEM-Parameter zogen Patientinnen heran, bei denen die Diagnose PPH bereits gestellt und die Blutung bereits eingesetzt hatte. In diesen Studien war daher mehrheitlich keine präpartale Labordiagnostik oder POCT-Analytik vor dem Beginn der Blutung sowie die exakte Messung des realen BV durchgeführt worden.

Die vorliegende Arbeit soll daher die Frage beantworten, inwieweit das präpartale Fibrinogen und die POCT-Analytik mit der TEM einen prädiktiven Aussagewert hinsichtlich des Risikos einer PPH geben können. Hierzu wurde eine prospektive Untersuchung mit Messung von prä- und postpartalen Fibrinogenspiegeln, TEM- und weiteren Gerinnungsparametern und dem Hämoglobin-Wert durchgeführt. Zusätzlich wurde bei vaginalen Geburten der reale intrapartale BV mit kalibrierten Blutauffangbeuteln gemessen.

Begleitend wurde eine nationale Umfrage an anästhesiologischen Kliniken, die eine geburtshilfliche Klinik versorgen, zur Behandlung der PPH in Deutschland durchgeführt. Die geburtsmedizinisch-stationäre Behandlung ist in Deutschland in Versorgungsstufen unterteilt (21-24). Dabei lassen sich vier Stufen unterscheiden (Abb. 1), deren wesentliche Unterscheidungsmerkmale die Möglichkeit der Behandlung von Patientinnen mit einer Risikoschwangerschaft sowie die Versorgung von Kindern mit zu erwartendem niedrigem Geburtsgewicht oder angeborenen Fehlbildungen sind. Faktoren für eine Risikoschwangerschaft, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind, können Mehrlingsschwangerschaften, Frühgeburtlichkeit (geringes Gestationsalter) oder makrosome Neugeborene sein (7).

Perinatologische Versorgungsstufe	Zentrum/Klinik	Versorgungsstufe Krankenhaus
I	Perinatalzentrum Level I	Haus der Maximalversorgung
II	Perinatalzentrum Level II	Haus der Maximalversorgung oder Schwerpunktkrankenhaus
III	Perinataler Schwerpunkt	Schwerpunktkrankenhaus oder Haus der Regelversorgung
IV	Geburtsklinik	Haus der Grund- oder Regelversorgung

Abb. 1 - Strukturelle Voraussetzungen am Beispiel der perinatalen Versorgungsstufen

Diese Umfrage untersuchte, inwieweit die für eine leitliniengerechte Gerinnungstherapie der PPH erforderlichen Voraussetzungen unabhängig von der peripartalen Versorgungsstufe (VS) des Krankenhauses erfüllt sind. Weiterhin wurde evaluiert, inwieweit die in deutschen Leitlinien beschriebenen Therapiestandards in den teilnehmenden Krankenhäusern etabliert sind. Diese Umfrage diente der erstmaligen Bestandsaufnahme der Gerinnungstherapie der PPH in Deutschland. Der Focus dieser Arbeit liegt auf den Fragestellungen zur Messung des BV sowie die Anwendung der TEM.

## 3 Methodik

### 3.1 Studiendesign

Die klinischen Untersuchungen wurden am Perinatalzentrum Level 1 – Haus der Maximalversorgung der Charité-Universitätsmedizin-Berlin Campus Virchow Klinikum unter Einhaltung der Deklarationen von Helsinki mit positiven Ethik- und Datenschutzvoten der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (BV Messung und PEPCO: EA2/118/11; AMPHiD: EA1/107/14) durchgeführt. Die Leitung der Untersuchungen zum BV oblag der Klinik für Geburtsmedizin. Die Untersuchungen zur „**PeriPartum Coagulation** – Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH in Verbindung zum tatsächlich gemessenen BV (**PEPCO**)“ und die Umfrage „**Anästhesiologisches Management der Peripartalen Hämorrhagie in Deutschland (AMPHiD)**“ erfolgten unter Leitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt der operativen Intensivmedizin.

#### - Messung des Blutverlustes – eine prospektive Observationsstudie

Im Zeitraum Dezember 2011 bis Mai 2013 wurde eine Single-Center, prospektive Observationsstudie durchgeführt. Geeignet für einen Einschluss waren schwangere Frauen jenseits der 37. Schwangerschaftswoche, die sich zur vaginalen Geburt im Kreißaal vorstellten. Weitere Einschlusskriterien waren: Alter  $\geq 18$  Jahre oder Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten, Deutschkenntnisse, guter allgemeiner und mentaler Gesundheitszustand, Klasse II–III physischer Status nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Classification. Die Ausschlusskriterien waren: Geplante und sekundäre Sectio caesarea (CS), unzureichende Deutschkenntnisse, Teilnahme an einer anderen Studie, bekannte hämostatische Funktionsstörungen und Einnahme von Medikamenten, die die Hämostase beeinflussen.

#### - Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH – eine prospektive Observationsstudie

Im Zeitraum September 2012 bis Mai 2013 erfolgten im Rahmen der Studie zur Messung des BV die prospektiven Untersuchungen zu PEPCO. An einer Subgruppe von Patientinnen wurden TEM-Parameter mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) für die **PEPCO**-Studie gemessen.

#### - Anwendung der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der PPH – eine nationale PPH-Umfrage

In der Zeit von Oktober 2014 bis Februar 2015 wurden mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) 533 Chefarzte anästhesiologischer Kliniken mit Versorgung geburtsmedizinischer Einrichtungen (Deutsches Krankenhausverzeichnis 2014, DGAI), per E-Mail zur Teilnahme an der **AMPHiD**-Umfrage eingeladen. Voraussetzung war eine regelhafte anästhesiologische Einbindung in die Versorgung von Schwangeren im Kreißaal. Durch eine

randomisierte Transaktionsnummer (TAN) konnten die Fragen eines TAN-geschützten Fragebogen anonymisiert online oder postalisch beantwortet werden (Hybridumfrage; EvaSys, Electric Paper Evaluationssysteme; Version 5.1, lizenziert für Charité-Universitätsmedizin Berlin).

### 3.2 Messmethoden

#### - Messung des Blutverlustes

Der BV wurde für Frauen mit vaginaler Geburt systematisch mit kalibrierten transparenten Beuteln (Brenner-Medical GmbH, Putzbrunn, Germany) gemessen. Sofort nach Geburt des Kindes und vor Geburt der Plazenta wurde der Messbeutel unter dem Gesäß der Probandin platziert. Die Messung wurde beendet, sobald die Probandin aus dem Kreißaal auf die Normalstation verlegt wurde. Im Regelfall erfolgt die Überwachung der Mutter über 2 Stunden im Kreißaal. Wurde nach den gültigen Kriterien eine PPH diagnostiziert, erfolgte die multidisziplinäre Behandlung nach nationalen (25-27) und internationalen (2) Leitlinien für das Management der PPH.

#### - Thrombelastometrie – Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®)

Während bei der Standardanalyse der Gerinnung nur der Beginn der Gerinnungszeit gemessen wird, liefert die TEM-Analyse Informationen über die gesamte Kinetik der Hämostase: Gerinnungszeit, Gerinnelbildung, Gerinnelstabilität und Auflösung (Lyse) des Gerinnels. Die verschiedenen Parameter in der TEM-Analyse widerspiegeln die Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems, der Plättchenfunktion, der Fibrinolyse und die Wirkung von Antikoagulanzen, die diese Interaktionen beeinflussen. Die kinetischen Änderungen werden optisch erfasst und von einem integrierten Computer berechnet. Es entstehen die typischen Kurven (TEMogramm) und numerische Parameter.

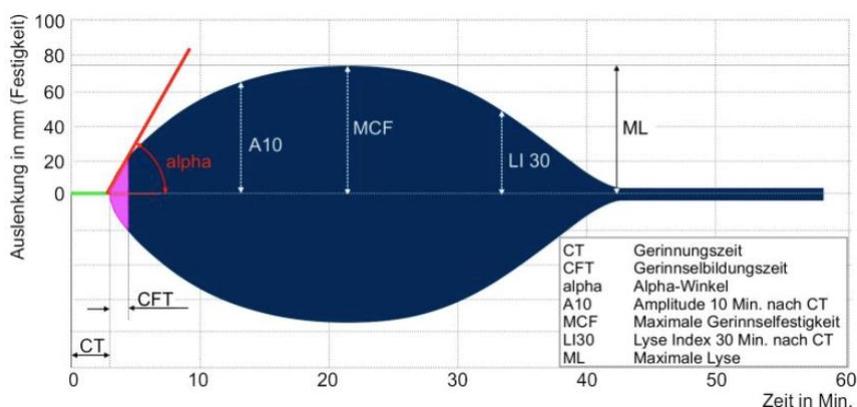


Abb 2: Beispiel eines TEMogramms (1)

Die TEM-Parameter wurden mit einem ROTEM®delta (TEM International GmbH, Munich, Germany) unter Verwendung der Standardreagenzien gemessen (1). Folgende Parameter wurden präpartal sowie für vaginale Entbindungen eine Stunde postpartal erfasst:

EXTEM Gerinnungszeit (CT), EXTEM Gerinnselbildungszeit (CFT), EXTEM Amplitude nach 10min (A10), EXTEM Winkel zwischen der Basislinie und der Tangente zur Kurve durch den 20 mm Amplitudenpunkt ( $\alpha$  Winkel), FIBTEM Maximale Gerinnselhaftigkeit (MCF)

#### - Fibrinogenbestimmung und Standardkoagulationsparameter

Die Bestimmung des Fibrinogens und der Standardgerinnungsparameter (der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der Prothrombinzeit (PT)) sowie von Hämoglobin (Hb) und Thrombozytenzahl erfolgte für alle Probandinnen präpartal – innerhalb von 24 Stunden vor der Geburt – sowie für vaginale Entbindungen innerhalb von einer Stunde postpartal. Die Fibrinogenkonzentration wurde mit dem STA-fibrinogen Reagenz (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) nach der Clauss' Methode (28) bestimmt. Die aPTT wurde aus Citratblut durch Zugabe von Phospholipiden, einer oberflächenaktiven Substanz (z.B. Kaolin) und Calciumionen bestimmt. Es wird die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung gemessen. Die PT wurde aus Citratblut durch Zentrifugation und Untersuchung aus dem überstehenden Blutplasma bestimmt. Dem Plasma wird Calcium und Thromboplastin (Tissue Factor) zugegeben. Es wird die Zeit bis zum Auftreten von Fibrinfäden gemessen.

#### - Nationale PPH-Umfrage – Anwendung der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung

Der Fragebogen beinhaltete zwei Themenblöcke mit Einfach- und Mehrfachantwortmöglichkeit sowie Fragen mit offener Antwortmöglichkeit. Die beiden Themenblöcke umfassten die infrastrukturellen Voraussetzungen der Krankenhäuser sowie die hämostaseologische Therapie der PPH.

### 3.3 Statistische Methoden

#### - Messung des Blutverlustes

Primäres Outcome der Studie zur Messung des Blutverlustes war die Inzidenz der PPH und schweren PPH. Die Resultate sind als Anzahl (n) (Prozente (%), Median (Interquartilsbereich (IQR) 25%; 75%) oder MW (+/- Standardabweichung (SD)) dargestellt. Ein Test auf Normalverteilung wurde mittels Kolomogorov-Smirnov Test durchgeführt. Eine lineare Regression und die Korrelation nach Pearson wurden zur Ermittlung der Zusammenhänge zwischen dem BV und  $\Delta$  Hb verwendet. Als signifikant galt ein p-Wert von  $<0,05$ . Alle statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics, Version 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

#### - Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung zur Risikoabschätzung der PPH

Primäres Outcome der **PEPCO**-Studie waren die Assoziationen zwischen den präpartalen TEM-Parametern FIBTEM MCF, Fibrinogenkonzentrationen und dem nach Abnabelung des Kindes gemessenen (intrapartal) BV. Sekundäre Outcomes waren die Assoziationen der postpartum

bestimmten TEM- Parameter FIBTEM MCF, den Fibrinogenkonzentration und dem intrapartal bestimmten BV. Ebenfalls wurden die Assoziationen zwischen weiteren prä- und postpartal bestimmten TEM- Parametern EXTEM A10, EXTEM CT, EXTEM CFT, EXTEM  $\alpha$ -Winkel, den Standardkoagulationsparametern Hb, aPTT, PT und Thrombozytenzahl zum BV bestimmt. Zusätzlich wurde die Vorhersagekraft der Parameter Fibrinogen, FIBTEM MCF, EXTEM A10, EXTEM CT, EXTEM CFT, EXTEM  $\alpha$ -angle untersucht, um unabhängige Risikofaktoren für eine PPH zu ermitteln.

Nach Testung der Normalverteilung wurden die Daten als MW  $\pm$  SD, Median (25% Perzentile, 75% Perzentile) oder n (%) dargestellt. Differenzen zwischen Gruppen wurden mittels parametrischen (Student's t-test) und nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-test) für unabhängige Variablen und mit dem Wilcoxon Rank Test für kontinuierliche Variablen ermittelt. Korrelationen wurden mittels dem Spearman's Rank Korrelationskoeffizienten ermittelt. Als signifikant galt ein p-Wert von  $<0,05$ . Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren wurde eine bivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Eine multivariable logistische Regression mit backward selection und  $p>0,2$  diente der Prüfung einer möglichen Assoziation zwischen Parametern und einer PPH. Die Resultate der logistischen Regression wurden als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten berichtet. Receiver Operating Characteristics-Analysen (ROC) wurden durchgeführt, um die prädiktive Aussagekraft der Parameter oder mögliche Cut-Off-Werte zu identifizieren. Die Fläche unter der Kurve (AUC) und ein 95% CI werden als Ergebnisse dargestellt. Alle statistischen Tests wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), lizenziert für Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Eine Fallzahlberechnung anhand der Ergebnisse dieser Pilotstudie zur Konzipierung einer umfassenden Folgestudie war vorgesehen.

#### - Nationale PPH- Umfrage – Anwendung der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung

Die **AMPHID**-Umfrage war eine Bestandsaufnahme zur Situation der Behandlung der PPH in Deutschland bezogen auf die jeweiligen lokalen strukturellen Bedingungen der Krankenhäuser und der perinatalogischen Versorgungsstufe (VS). Die Ergebnisse sind nach VS unterteilt und in Prozent angeben. Sie repräsentieren jeweils den Prozentsatz der häufigsten Antwort einer VS auf eine Frage. Zusammenhänge zwischen Merkmalen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Als signifikant galt ein p-Wert von  $<0,05$ . Alle statistischen Tests wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), lizenziert für die Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Messung des Blutverlustes

#### - Studienpopulation

Im Zeitraum Dezember 2011 bis Mai 2013 erfolgten 4.950 Geburten in der Geburtsklinik der Charité-Universitätsmedizin-Berlin, Campus Virchow Klinikum. Davon wurden 1.019 initial in diese Studie eingeschlossen (Abb. 3). Von 801 Frauen wurde der präpartale Hb Wert bestimmt. Es wurde von 739 Frauen mit vaginalem Entbindungsmodus der BV gemessen (Tab. 1).

Tab. 1: maternale Hb Konzentrationen und BV

Hb-Konzentration bei Aufnahme (n = 801), g/dl (MW±SD)	11,9 ± 1,1
Hb-Konzentration am ersten postpartalen Tag (n = 759), g/dl (MW±SD)	10,9 ± 1,4
gemessener intrapartaler BV (n = 739), ml (Median (range))	250 (50–4100)
gemessener intrapartaler BV (n = 739), ml (MW ± SD)	304 ± 280
PPH (BV ≥ 500 ml) (n(%))	108 (15%)
Schwere PPH (BV ≥ 1.000 ml) (n(%))	25 (3%)

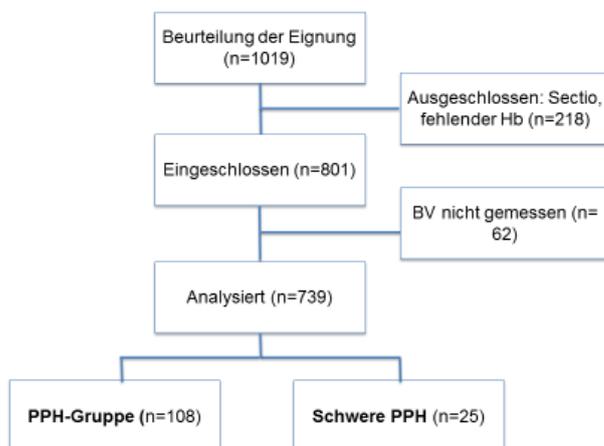


Abb.3: Studiendesign  
Observationsstudie  
Messung des  
Blutverlustes

#### - Outcomes

Die Inzidenz der PPH betrug 15% und der schweren PPH 3% (Tab. 1). Der gemessene BV korrelierte schwach aber statistisch signifikant mit  $\Delta$  Hb (Prä-/postpartal) ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,47$ ).

### 4.2 Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH

#### - Studienpopulation

Es erfüllten 217 Frauen die Einschlusskriterien der Studie. Daten von 28 Frauen in der PPH-Gruppe und 181 Frauen in der Nicht-PPH-Gruppe wurden analysiert (Abb. 4). Die Basischarakteristika der

Probandinnen unterschieden sich in den Gruppen nicht. Alle Frauen hatten eine präpartale Fibrinogenkonzentration >2g/l.

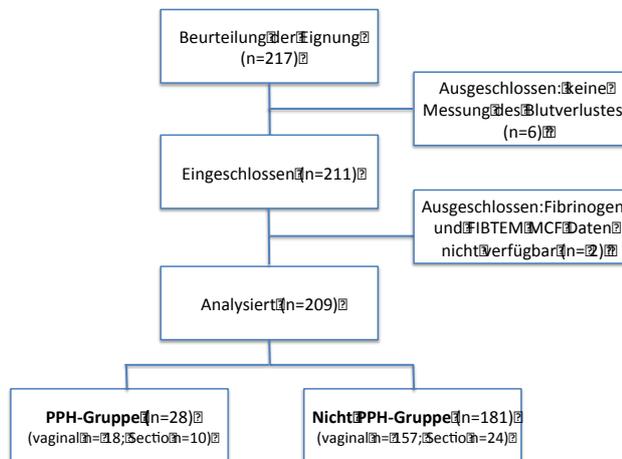


Abb. 4: Studiendesign Observationsstudie zur Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit der Thrombelastometrie und Fibrinogen

- Primäre Outcomes – Korrelation von Blutverlust vs. Fibrinogen, FIBTEM MCF; Fallzahlanalyse

Der BV belief sich in der Nicht-PPH-Gruppe im Median auf 250 ml (IQR 25%;75% = 150ml;350ml). In der PPH-Gruppe wurde ein BV von 700 ml im Median (IQR 25%;75% = 600ml;1.000ml) gemessen ( $p < 0,001$ ). Zwischen der präpartalen Fibrinogenkonzentration und dem BV zeigte sich keine signifikante Korrelation. Auch FIBTEM MCF (Abb. 5) zeigte keine signifikante Korrelation mit dem BV. Zwischen dem postpartal ermitteltem Fibrinogen und dem BV wurde eine sehr schwache Korrelation ( $r = 0,230$ ), bei allerdings statistisch signifikanter Assoziation ( $p < 0,05$ ) berechnet.

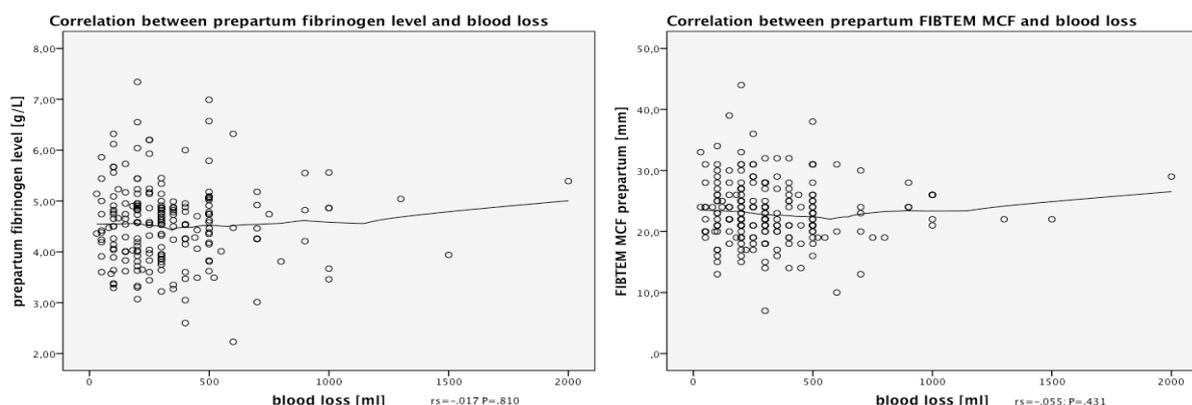


Abb. 5 – Korrelation präpartale FIBTEM MCF (mm) zum Blutverlust (ml) und Fibrinogen (g/l) zum Blutverlust (ml)

Eine Fallzahlbestimmung auf Basis unserer Ergebnisse ergab, dass, um eine Aussage mit ausreichend hoher Voraussagewahrscheinlichkeit (Power) und ausreichend niedrigem alpha-Fehler ( $< 0,05$ ) treffen zu können, 1.546 Frauen in einer prospektiven Studie eingeschlossen werden müssten. Für die Bestimmung des FIBTEM MCF sind 1.872 Probandinnen erforderlich.

- Sekundäre Outcomes – Korrelationen Fibrinogen vs. TEM Parameter, Gruppenvergleich PPH vs. Nicht-PPH, ROC-Analytik sowie Regressionsmodelle

Signifikante Korrelationen wurden für die Fibrinogenkonzentrationen im Plasma zu FIBTEM MCF, EXTEM CFT, EXTEM  $\alpha$ -Winkel und EXTEM A10 in der Vollblutanalyse ermittelt. Zwischen den prä- und postpartal bestimmten TEM-Parametern und dem BV wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt. Im Vergleich der Patientinnen mit einer PPH (PPH-Gruppe) und ohne PPH (Nicht-PPH-Gruppe) wurden keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die präpartal gemessenen TEM- und Gerinnungsparameter berechnet.

Die postpartal gemessene Fibrinogenkonzentrationen ( $3,83\text{g/l} \pm 0,95\text{g/l}$  vs.  $4,31\text{g/l} \pm 0,74\text{g/l}$ ;  $p=0,021$ ), Hb-Konzentration ( $10,5\text{g/dl} \pm 0,9\text{g/dl}$  vs.  $11,7\text{g/dl} \pm 1,2\text{g/dl}$ ;  $p \leq 0,001$ ), und die PT ( $94,8\text{s} \pm 5,77\text{s}$  vs.  $101,5\text{s} \pm 9,5\text{s}$ ;  $p=0,006$ ) waren in der PPH-Gruppe signifikant niedriger als in der Nicht-PPH-Gruppe. Die postpartale aPTT, Thrombozytenzahl und die TEM- Parameter von FIBTEM und EXTEM unterschieden sich nicht signifikant zwischen der PPH- und Nicht-PPH-Gruppe.

In den ROC-Analysen waren die AUC mit 0,53 (CI95% 0,40-0,65,  $p=0,644$ ) für das präpartale Fibrinogen und 0,52 (CI95% 0,52-0,64,  $p=0,699$ ) für die präpartale FIBTEM MCF in Bezug auf die Entstehung der PPH nicht signifikant prädiktiv. Auch präpartale Hb-, aPTT-, PT-Werte, Thrombozytenzahl und weitere TEM-Parameter zeigten in den ROC-Analysen keine signifikanten Ergebnisse. Somit konnten keine Cut-Off-Werte mit einer belastbaren Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer PPH ermittelt werden.

Für die postpartalen Werte wurden signifikante Ergebnisse für Fibrinogenkonzentrationen mit einer AUC von 0,69 (CI95% 0,53-0,86,  $p=0,018$ ) und Hb (AUC 0,80 (CI95% 0,71-0,89;  $p \leq 0,001$ ) und PT (AUC 0,70 CI95% 0,60-0,81;  $p=0,014$ ) berechnet. Die AUC für die postpartale aPTT, Thrombozytenzahl und alle gemessenen TEM-Parameter waren in den ROC Analysen jedoch nicht signifikant prädiktiv. Im multivariaten Regressionsmodell zeigten Fibrinogen (z.B.  $<3,5\text{g/l}$ : OR 2,33; CI95% 0,37-14,73) und TEM-Parameter (z.B. FIBTEM MCF ( $<20\text{mm}$ : OR 1,58; CI95% 0,49-5,08) keine Prädiktion im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren (z.B. Alter, Geburtsmodus, Parität, etc.). Als Prädiktoren wurden Primiparität (OR 4,27; CI95% 1,00-7,67) und die sekundäre CS (OR 2,77; CI95% 1,00-7,67) ermittelt.

#### 4.3 Nationale PPH-Umfrage - Einsatz von TEM-Parametern und Fibrinogenbestimmung

Von den 533 versandten Fragebögen wurden 156 zurückgeschickt, die ausgewertet werden konnten. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 29% (Abb. 6).

## - Häufigkeit der PPH

Die Häufigkeit der PPH steigt mit steigender VS an. 42 % der Häuser der VS1 und 38 % der VS2a geben an,  $\leq 5$  PPH pro Jahr zu behandeln, während 48 % der Häuser in der VS3 mehr als 30 Blutungen pro Jahr behandeln. Der Anteil transfusionspflichtiger Blutungen liegt in allen Versorgungsstufen mehrheitlich unter 25 % der diagnostizierten PPH-Fälle.

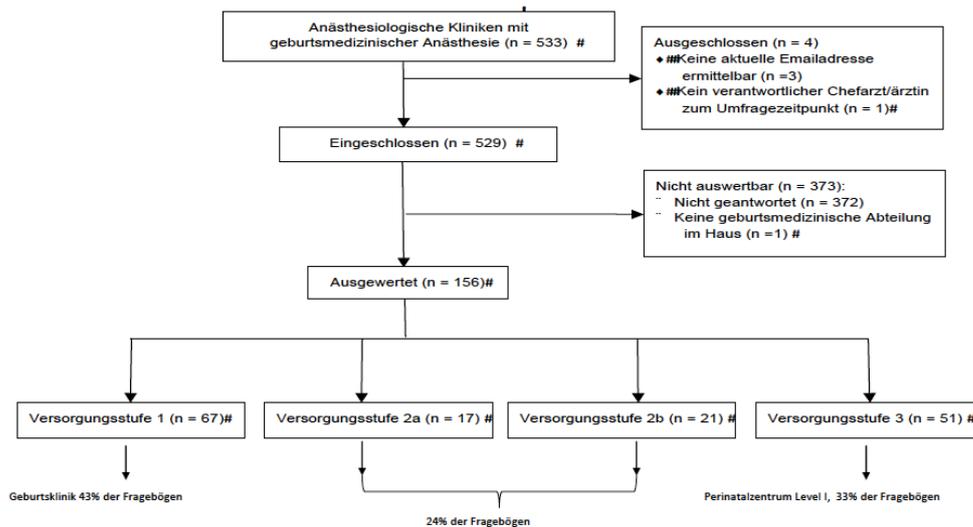


Abb. 6: Design der nationalen PPH-Umfrage

## - Messung des Blutverlustes

In 93 % aller Häuser wird der BV geschätzt. 17 % aller Häuser gaben an, kalibrierte Auffangbeutel zu verwenden (Abb. 7). Mit steigender VS steigt auch die Anwendung der Messung des BV an (VS1 13 % vs. VS3 22 %). Die Volumenmessung des OP-Saugers ist die in allen VS am häufigsten genutzte Methode zur Messung des BV (84 %).

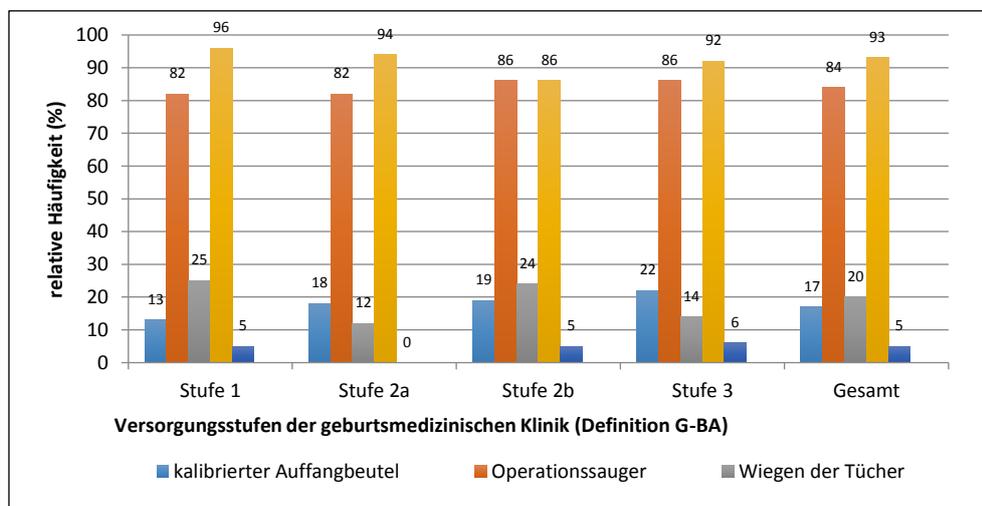


Abb. 7: Methoden zur Messung des peripartalen Blutverlustes nach Versorgungsstufe (Einteilung nach G-BA)

## - Point-of-Care-Testmethoden

Spezielle Analysemethoden zur Messung der Thrombozytenfunktion durch PFA 100® oder Multiplate® und des Gerinnungsstatus im Vollblut über TEM- Verfahren sind in 55 % der Kliniken nicht vorhanden (Abb. 8). In den VS1 und 2a steht die Rotationsthrombelastometrie in 10 % und 12 % der Kliniken zur Verfügung; In der VS3 in 55 % der Häuser, während eine weitere thrombelastografische Methode – die Thrombelastographie (TEG) – lediglich in 6 % aller Kliniken zur Verfügung steht (Abb. 8).

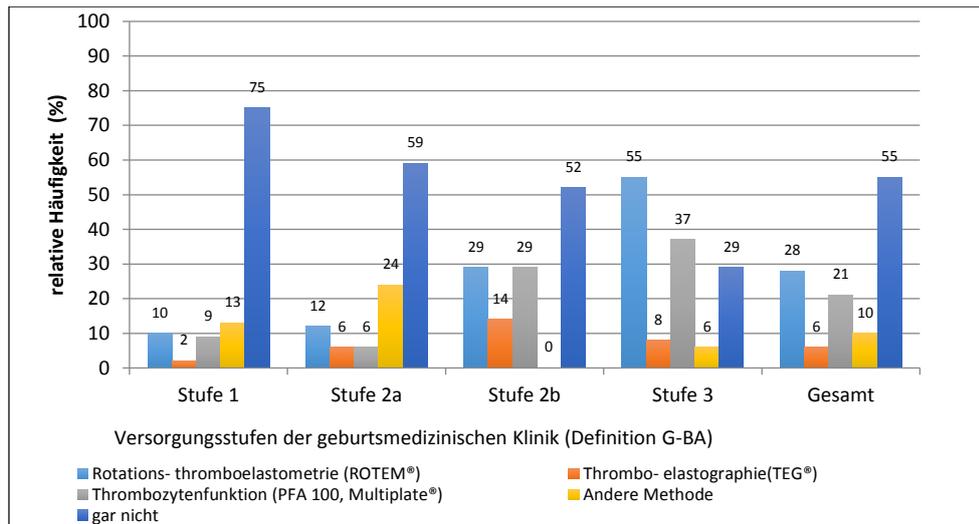


Abb. 8: Verteilung der Verfügbarkeiten von POCT nach Versorgungsstufe (Einteilung nach G-BA)

## 5 Diskussion

### 5.1 Messung des Blutverlustes – eine prospektive Observationsstudie

Die Messung des peripartalen BV mittels kalibrierter Auffangbeutel unter Spontangeburt erwies sich in der eigenen klinischen Untersuchung als einfache, praktikable Methode, um die tatsächliche Inzidenz der PPH nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in der Leitlinie PPH aus dem Jahr 2016 zu ermitteln. Kramer et al. berichten eine Inzidenz von 2,8 % für eine ICD-codierte PPH, wobei unklar bleibt wie die Bestimmung der Diagnose (Messung des Blutverlusts?) erfolgte (29). Deneux-Tharoux et al. berichten von einer durchschnittlichen Inzidenz für PPH von 5 %, wenn der BV geschätzt wurde, und von 10 %, sofern der BV gemessen wurde (30). Eine schwere PPH wurde in durchschnittlich 2 % aller Geburten berichtet (30). Die von uns beobachteten Inzidenzen bei Spontangeburt lagen mit 15 % für eine PPH und 3 % für eine schwere PPH darüber. Die tatsächliche Messung des BV mit kalibrierten Messbeuteln lässt eine genauere Bestimmung zu und zeigt, dass eine Schätzung des BV zu einer Unterschätzung des Blutvolumens und damit der Inzidenz der PPH führt (31,32).

Die nationale PPH-Umfrage zeigte, dass VS-übergreifend der BV überwiegend geschätzt und nicht gemessen wird. Da die Diagnose der PPH jedoch anhand des BV gestellt wird, kann angenommen werden, dass in Deutschland deutlich häufiger eine PPH vorliegt als bisher angenommen wird. Diese

Schlussfolgerung hat auch in die aktuelle S2k-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ mit einer Empfehlung zur Messung des BV Einzug gehalten (7).

## 5.2 Prädiktive Wertigkeit der präpartalen Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung in der Entstehung einer PPH

Präpartal zeigten in unserer Untersuchung weder die TEM-Parameter noch die Fibrinogenkonzentration eine signifikante Assoziation zum gemessenen BV. Selbst die PPH-Gruppe wies keine signifikant erniedrigten FIBTEM MCF-Werte und Fibrinogenkonzentrationen im Vergleich zur Nicht-PPH-Gruppe auf. Diese Ergebnisse ergänzen die Beobachtungen der Kohortenanalyse von Peyvandi et al. an 4.461 Frauen mit vaginalem Geburtsmodus (33) als auch der Observationsstudie von Karlsson et al. mit 80 Probandinnen mit operativem oder vaginalem Geburtsmodus (34). Diese Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der präpartalen Fibrinogenkonzentration und dem Risiko für eine PPH zeigen. Karlsson et al. ermittelte als Risikofaktoren für eine PPH die Oxytocin-Stimulation, den instrumentellen oder operativen Geburtsmodus und die Exploration des Uterus, nicht aber die präpartale Fibrinogenkonzentration (34). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, die lediglich die Primiparität und den operativen Geburtsmodus der CS als Risikofaktoren der PPH gezeigt haben. Abweichend zu unserer Studie, wiesen die Untersuchungen von Peyvandi und Karlsson die Limitation auf, dass kein präpartales Fibrinogen bestimmt worden war und die Messung des Blutverlusts während der Blutung durchgeführt wurden (>1.000 ml des geschätzten BV) sowie präpartale TEM- und Fibrinogen Daten fehlten (4).

Yamada et al. (35) hingegen ermittelten in einer retrospektiven Analyse, dass präpartale Fibrinogen - Werte <3,3 g/l ein Risikofaktor für eine PPH bei Frauen mit vaginaler Geburt, jedoch nicht für einen Kaiserschnitt darstellen. Kritisch ist zu der Methodik anzumerken, dass neben dem retrospektiven Design dieser Studie auch die Beschreibung des Koagulationsstatus ausschließlich anhand der präpartalen Fibrinogenwerte erfolgte. Globalwerte der Gerinnung sowie TEM-Parameter wurden nicht untersucht. Der BV wurde geschätzt, womit die PPH-Inzidenz möglicherweise falsch eingeschätzt wurde.

Postpartal jedoch bestätigen unsere Untersuchungen den mehrheitlich beschriebenen Zusammenhang zwischen PPH und Fibrinogenkonzentration (15,16,34,36). Während Charbit et al. in der PPH für jede Senkung der Fibrinogenkonzentration um 1 g/l ein 2,63-fach höheres Risiko für eine schwere PPH, bzw. eine mit 79% negative prädiktive Wertigkeit für das Auftreten einer schweren Blutung bei einer Fibrinogenkonzentration >4g, beschrieben, wiesen Cortet et al. (15) in der post hoc Analyse einer prospektiven Multicenter-Studie an 738 Patienten nach, dass postpartale Fibrinogenwerte von 2-3g/l – unabhängig von anderen Risikofaktoren – mit einer schweren PPH assoziiert sind. Simon et al. (36) zeigten in einer prospektiven Surveillance Studie an 38 Patientinnen eine steigende Inzidenz (OR 19,6) der PPH bei einer Fibrinogenkonzentrationen <2,9 g/l sub partu. Außerdem konnten Karlsson et al. für schwere Blutungen >2.000 ml eine signifikante Korrelation

( $r=-0.77$ ;  $p<0,001$ ) zwischen postpartalen Fibrinogenwerten und dem BV darstellen (36). Alle diese Untersuchungen sind methodisch jedoch durch die ungenaue BV-Schätzung und fehlenden präpartalen Ausgangswerte des Fibrinogens limitiert. Die bereits vorliegende Blutung zum Zeitpunkt der Durchführung der Analysen von Gerinnungsparametern in der PPH limitiert die Ergebnisse ebenfalls. Ein Abfall der Konzentrationen bei einer schweren Blutung kann immer auch Folge des Blutverlustes sein. Daher ist der postpartale Zusammenhang zwischen Gerinnungsparametern und Blutverlust klinisch nur relevant, wenn die Blutung noch zu stillen ist und das PPH-Management über die Bestimmung von Fibrinogen oder TEM-Parameter gesteuert wird.

Da bis dato keine der Untersuchungen sowohl prä- als auch postpartale TEM-Parameter der Gerinnung und Fibrinogenwerte erhoben und mit dem gemessenen BV in Beziehung gesetzt haben, kann unsere Untersuchung auch der Ermittlung einer Fallzahl für einen weiterführenden prospektiven Studienansatz dienen. Die resultierende hohe Fallzahl verdeutlicht, dass die bisher untersuchten Studienkollektive zu geringe Probandinnenzahlen aufwiesen, um statistisch belastbare Ergebnisse zu liefern.

### 5.3 Nationale PPH-Umfrage – Anwendung der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung

Die **AMPHID**-Umfrage verdeutlichte, dass TEM und andere POCT derzeit unabhängig von der VS kaum bei der Therapie der PPH zum Einsatz kommen. Kurze „turn around“-Zeiten und die funktionelle Beschreibung von Gerinnselaufbau und -festigkeit können jedoch frühzeitig Hinweise für eine zielgerichtete Therapie einer Gerinnungsstörung geben. Aufgrund der derzeitiger eher geringen Evidenz für die Anwendung der POCT in der PPH, scheint bei den klinischen Anwendern die Akzeptanz und Kenntnis der TEM- gesteuerten Gerinnungstherapie in der PPH noch nicht verbreitet zu sein (7,8,37). Aufgrund der geringen Prädiktivität von Laboruntersuchungen für eine PPH, ist die Messung des BV sub partu daher umso wichtiger. Erst die Kenntnis um die gemessene Höhe des BV ermöglicht die frühe und exakte Diagnosestellung (38) als Basis für therapeutische Entscheidungen (7). In der Realität findet die Messung des BV jedoch deutschlandweit in keiner der VS wirklich statt.

### 5.4 Limitationen

Bei der Rekrutierung für die Studie zur Messung des BV mussten initial 20 % der eingeschlossenen Probandinnen aufgrund einer sekundären CS oder fehlender postpartaler Hb-Werte ausgeschlossen werden.

Die Definition einer primären PPH beruht auf einem  $BV > 500$  ml in den ersten 24 Stunden nach Geburt. Der BV in unserer Untersuchung wurde umgehend während und bis zu vier Stunden nach der Geburt gemessen. Eine weitere Messung des Blutverlusts nach Verlassen des Kreißsaales erfolgte nicht. Dies kann dazu geführt haben, dass der Anteil der Patientinnen mit einer PPH zu niedrig gemessen wurde.

Die Messung des BV mit kalibrierten Auffangbeuteln stellt jedoch weiterhin die genaueste und reproduzierbarste Methode der Blutverlustmessung dar.

Unsere untersuchte Studienpopulation zur Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit der TEM und Fibrinogenkonzentration für eine PPH zeigte wenige Patientinnen, die die WHO-Kriterien einer schweren PPH zeigten. Auch wies keine Patientin einen initialen präpartalen Fibrinogenspiegel von kleiner 2 g/l auf. Nichtsdestotrotz konnten wir zeigen, dass präpartal bestimmte Fibrinogenwerte bis zu einem minimalen Fibrinogen von 2,2 g/dl keine Assoziationen zum BV aufweisen.

In unserer **AMPHID**-Umfrage waren trotz der verhältnismäßig geringen Rücklaufquote Antworten aller VS aus dem gesamten Bundesgebiet vertreten. Es konnte erstmalig das präpartale Labormonitoring der Gerinnung und die aktuelle Gerinnungstherapie der PPH in deutschen Krankenhäusern mit ihren Unterschieden in den einzelnen VS beschrieben werden.

## 5.5 Schlussfolgerung

Die Messung des BV sub partu sollte bei Verdacht auf eine PPH essentieller Bestandteil des Managements sein. Kalibrierte Auffangbeutel sind objektive, einfach zu handhabende Hilfsmittel zur zeitnahen Diagnose der PPH im Kreißsaal. Zu niedrig eingeschätzte BV können so vermieden und eine adäquate Therapie der PPH indiziert werden.

Unsere Untersuchung konnten keine Zusammenhänge zwischen dem intrapartalen Blutverlust und der präpartalen Fibrinogenkonzentration oder TEM-Parametern nachweisen. Den Zusammenhang von postpartal bestimmten Fibrinogenwerten und einer PPH konnten wir bestätigen. Die Evaluation und Steuerung der PPH-Behandlung mittels Fibrinogenspiegeln und begleitender TEM-Diagnostik kann aufgrund der postpartalen Assoziationen zum BV eine Ergänzung in hämostaseologischen Behandlungsalgorithmen darstellen. Auf Basis unserer Fallzahlanalyse ist es nun möglich weiterführende belastbare Studien zu konzipieren.

Die **AMPHID** Umfrage zeigte VS-übergreifend, dass derzeit weder die POCT noch die Messung des BV in großem Umfang klinisch zum Einsatz kommen. Hier besteht speziell durch die Einführung der BV-Messung ein hohes Potential zur Optimierung des PPH-Managements in Deutschland.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M. Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM (R) Analyse, 2011.
2. Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M, Organization WH. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123:254-6.
3. Gynecologists ACoOa. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:1039-47.
4. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, Hamlyn V, Sanders J, Alikhan R, Rayment R, Rees A, Kaye A, Hall JE, Paranjothy S, Weeks A, Collis RE. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124:1727-36.
5. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth* 2014;23:10-7.
6. Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottke O, Hopp H, Kiesewetter H, Koscielny J, Maul H, Schlembach D, von Tempelhoff GF, Rath W. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J Perinat Med* 2008;36:467-78.
7. AWMF. Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie S2k Leitlinie: Registernummer 015/063, 2016.
8. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
9. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-95.
10. Szecki PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103:718-27.
11. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:236-45.
12. Hansen AT, Andreasen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:173-6.

13. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125-30.
14. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-14.
15. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012;108:984-9.
16. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, Group PS. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
17. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:426-35.
18. de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM, Scheepers HC. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth* 2014.
19. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, Rudigoz RC. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009;116:1097-102.
20. Miall FM, Deol PS, Barnes TA, Dampier K, Watson CC, Oppenheimer CA, Pasi KJ, Pavord SR. Coagulation status and complications of pregnancy. *Thromb Res* 2005;115:461-7.
21. AWMF. Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland Registernummer 087-001, 2015.
22. Bundesvereinigung K. Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen: Deutsches Ärzteblatt, 2005:519.
23. Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL). In: Bundesausschusses RdG ed. BAnz AT vom 3. Februar 2016 B2, 2016.
24. AWMF. Verlegung von Früh- und Reifgeborenen in Krankenhäuser der adäquaten Versorgungsstufen. Registernummer 024/002, 2013.
25. Rath W, Surbeck D, Kainer F, Grottke O, Hopp H, Kiesewetter H, Maul H, Schlembach D, Tempelhof vG-F, Henrich W. Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), June 2008:1-9.

26. Kaufner L, Weizsäcker K, Spies C, Feldheiser A, von Heymann C. [Emergency caesarean section and interdisciplinary emergency concepts for the delivery room - "What to do if it is urgent?"]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47:14-21.
27. AWMF. Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen Registernummer 015/063 2010.
28. CLAUSS A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta Haematol* 1957;17:237-46.
29. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, Joseph KS. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013.
30. Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. [Epidemiology of post-partum haemorrhage]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;43:936-50.
31. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006;113:919-24.
32. Duthie SJ, Ven D, Yung GL, Guang DZ, Chan SY, Ma HK. Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:119-24.
33. Peyvandi F, Biguzzi E, Franchi F, Bucciarelli P, Acaia B, Zaina B, Musallam KM. Elevated prepartum fibrinogen levels are not associated with a reduced risk of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2012;10:1451-3.
34. Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, Lafrenz H, Rådström M, Hellgren M. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2015;115:99-104.
35. Yamada T, Akaishi R, Oda Y, Nishida R, Ishikawa S, Morikawa M, Kojima T, Minakami H. Antenatal fibrinogen concentrations and postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:365-70.
36. Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth* 1997;78:678-83.
37. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017;72:519-31.
38. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Khoshnood B, Rudigoz RC, Deneux-Tharaux C, Group P. Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011;117:21-31.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Henkelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Hämostase in der peripartalen Blutung: Stellenwert der Thrombelastometrie und Fibrinogenbestimmung selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Anne Henkelmann hatte folgenden Anteil an den Publikationen

### Publikation 1:

Kaufner L\*, **Henkelmann A\***, von Heymann C, Feldheiser A, Mickley L, Niepraschk-von Dollen K, Grittner U, Henrich W, Bamberg C.

Can partum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? Journal of Perinatal Medicine. 2017 May 24;45(4):427-435. doi: 10.1515/jpm-2016-0009. \*geteilte Erstautorenschaft, Impact-Faktor: 1,577

**Beitrag im Einzelnen:** Erstellung des Patientenkollektivs, konzeptionelle Umsetzung und Datenaquirierung, Literaturrecherche, Entwicklung von Analysestrategien, Durchführung der statistischen Auswertung, Interpretation der Ergebnisse Manuskripterstellung, harmonische Mitintegration der Beiträge von Koautoren in den Textfluss, Einreichung bei geeigneten Journals, Überarbeitung des Manuskripts nach peer Review

### Publikation 2:

Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, Mickley L, **Henkelmann A**, Hinkson L, Kaufner L, von Heymann C, Henrich W, Pauly F.

Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. Journal of Perinatal Medicine. 2016 May 1;44(4):433-9. doi: 10.1515/jpm-2015-0200. Impact-Faktor: 1,577

**Beitrag im Einzelnen:** Erstellung des Patientenkollektivs, konzeptionelle Umsetzung und Datenaquirierung, Literaturrecherche, Unterstützung bei der Entwicklung von Analysestrategien, statistischer Auswertung, Interpretation der Ergebnisse und Manuskripterstellung

### Publikation 3:

Kaufner L, Ghantus K, **Henkelmann A**, Friedrichs U, Weizsäcker K, Schiemann A, von Heymann C. [Haemostatic management in postpartum haemorrhage: Nationwide survey in Germany].

Gerinnungstherapie der peripartalen Hämorrhagie- Deutschlandweite Umfrage Anaesthesist. 2017 Jul;66(7):491-499. doi: 10.1007/s00101-017-0317-1. Epub 2017 May 10. Impact Faktor: 1,039

**Beitrag im Einzelnen:** Literaturrecherche, Entwicklung von Analysestrategien, Durchführung der statistischen Auswertung, Interpretation der Ergebnisse, Unterstützung bei der Manuskripterstellung, harmonische Mitintegration der Beiträge von Koautoren in den Textfluss, Einreichung beim Journal, Überarbeitung des Manuskripts nach peer Review

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## 9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

<https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0009>.

<https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0200>

<https://doi.org/10.1007/s00101-017-0317-1>

## 10 Lebenslauf /Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 komplette Publikationsliste

1. Kaufner L, Ghantus K, **Henkelmann A**, Friedrichs U, Weizsäcker K, Schiemann A, von Heymann C. **[Haemostatic management in postpartum haemorrhage : Nationwide survey in Germany].**

**Gerinnungstherapie der peripartalen Hämorrhagie – Deutschlandweite Umfrage.**

Anaesthesist. 2017 Jul;66(7):491-499. doi: 10.1007/s00101-017-0317-1.

2. Zickenrott V, Greb I, **Henkelmann A**, Balzer F, Casu S, Kaufner L, von Heymann C, Zacharowski K, Weber CF. **[Tranexamic acid in the German emergency medical service : A national survey].**

**Vorhaltung von Tranexamsäure im deutschen Rettungsdienst – Eine nationale**

**Umfrage.** Anaesthesist. 2017 Apr;66(4):249-255. doi: 10.1007/s00101-017-0277-5.

3. Kaufner L\*, **Henkelmann A\***, von Heymann C, Feldheiser A, Mickley L, Niepraschk-von Dollen K, Grittner U, Henrich W, Bamberg C. **Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage?** Journal of Perinatal Medicine. 2017 May 24;45(4):427-435. doi: 10.1515/jpm-2016-0009. \*geteilte Erstautorenschaft

4. Kaufner L, von Heymann C, **Henkelmann A**, Pace NL, Weibel S, Kranke P, Meerpohl JJ, Gill R. **Erythropoietin and iron supplementation for preoperative anaemia in non-cardiac surgery.**

**Cochrane protocol.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Dec 12

5. Niepraschk-von Dollen K, Bamberg C, **Henkelmann A**, Mickley L, Kaufner L, Henrich W, Pauly F. **Predelivery maternal fibrinogen as a predictor of blood loss after vaginal delivery.**

Arch Gynecol Obstet. 2016 Oct;294(4):745-51. doi: 10.1007/s00404-016-4031

6. Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, Mickley L, **Henkelmann A**, Hinkson L, Kaufner L, von Heymann C, Henrich W, Pauly F. **Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study.** Journal of Perinatal Medicine. 2016 May 1;44(4):433-9. doi: 10.1515/jpm-2015-0200.

7. Kaufner L, Heimann S, Zander D, Weizsäcker K, Correns I, Sander M, Spies C, Schuster M, Feldheiser A, **Henkelmann A**, Wernecke KD, Von Heymann C.

**Neuraxial anesthesia for pain control after cesarean section: a prospective randomized trial comparing three different neuraxial techniques in clinical practice.**

Minerva Anesthesiol. 2016 May;82(5):514-24. Epub 2015 Jul 24.

8. Kaufner L, Karekla A, **Henkelmann A**, Welfe S, von Weizsäcker K, Hellmann L, von Heymann C

**Coloading with a crystalloid versus a colloid in elective caesarean section: Postspinal hypotension and vasopressor consumption (under review)**

## 12 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater PD Dr. C. Bamberg für die Vergabe des interessanten Themas und die mir gewährten Freiheiten bei der Bearbeitung. Herrn Prof. Dr. W. Henrich als Direktor der Klinik für Geburtsmedizin danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Geburtsmedizin durchführen zu können.

Mein Dank gilt ebenso dem gesamten Team der Klinik für Geburtsmedizin und dem Team der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin, welche unsere Studien zu jeder Tag- und Nachtzeit tatkräftig unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Lutz Kaufner und Prof. Dr. med. Christian von Heymann aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, die mich über die gesamte Zeit der Promotion umfassend wissenschaftlich und auch emotional unterstützt und betreut haben und mir die Möglichkeit gegeben haben, auch weiterhin an wissenschaftlichen Projekten mitzuwirken. Diese Unterstützung hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Frau PD Dr. U. Grittner und PD Dr. Aarne Feldheiser und für die interessante Einführung in die Welt der Statistik bedanken.

Meinen Studienmitstreiterinnen Frau Dr. Katja Niepraschk-von Dollen und Frau Dr. Laura Mickley danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Dr. Stefan Nagel möchte ich recht herzlich für seine emotionale Unterstützung in schwierigen Zeiten und das Korrekturlesen danken.

Ich danke ganz besonders herzlich meiner Familie für ihr ungebrochenes Interesse an meiner Promotionsarbeit sowie bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen und den Glauben an mich. Dadurch ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Nicht zuletzt gelten meine Dankbarkeit und mein Respekt den Patientinnen, die sich bereit erklärten, an den Untersuchungen teilzunehmen und diese Studie erst möglich gemacht haben.