

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Postpartale Hämorrhagie – Einfluss von Geburtseinleitung und
Identifikation anderer Risikofaktoren: eine retrospektive Studie

Postpartum haemorrhage – investigation of the influence
of labour induction and identification of other risk factors
in a retrospective study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Klara Béchet
aus Luxemburg

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in der *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* (2019) und in der Zeitschrift *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* (2020) als Abstract veröffentlicht und auf dem Deutschen Kongress für Perinatale Medizin in Berlin (2019) sowie dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in München (2020) als Poster vorgestellt.

1. Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Retrospektive Fall-Kontroll-Studie: Risikofaktoren für die postpartale Hämorrhagie. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2019;223(S 01): P 2.3-2. (29. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin in Berlin. November 2019)
2. Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Geburtseinleitung – ein möglicher Prädiktor zur Vorhersage einer postpartalen Hämorrhagie? Ergebnisse einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(10): P175. (63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in München. Oktober 2020)

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT	8
1. EINLEITUNG	10
1.1. Die postpartale Hämorrhagie	10
1.2. Geburtsphasen und Blutverlust unter der Geburt	11
1.3. Definition der PPH	12
1.3.1. Häufigkeit	13
1.3.2. Ursachen und Risikofaktoren	13
1.4. Geburtseinleitung	16
1.4.1. Indikationen und Kontraindikationen	16
1.4.2. Methoden der Geburtseinleitung	17
1.4.3. Geburtseinleitung und PPH	18
1.5. Fragestellung	19
2. MATERIAL UND METHODIK	21
2.1. Studiendesign	21
2.2. Fallzahlschätzung	21
2.3. Patientinnenkollektiv	21
2.4. Datenschutz	22
2.5. Datenerfassung	23
2.5.1. Erfasste Daten	23
2.6. Statistische Auswertung	29
2.6.1. Deskriptive Statistik	30
2.6.2. Induktive Analyse der demographischen und klinischen Patientinnendaten	30
2.6.3. Multiple logistische Regression	30
2.6.4. Lineare Regression	33

3. ERGEBNISSE	34
3.1. Deskriptive Statistik	35
3.1.1. Blutverlust.....	35
3.1.2. Blutungsursachen.....	36
3.1.3. Geburtseinleitung.....	36
3.2. Analyse demographischer und klinischer Patientinnendaten.....	38
3.2.1. Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe.....	38
3.2.2. Vergleich der Frauen mit schwerer PPH und nicht-schwerer PPH.....	42
3.2.3. Geburtseinleitungen	47
3.3. Multiple logistische Regression	49
3.3.1. Modell: PPH.....	49
3.3.2. Modell: Schwere PPH innerhalb der Fallgruppe	51
3.3.3. Einfluss der Geburtseinleitung.....	53
3.4. Lineare Regression	53
4. DISKUSSION	55
4.1.1. Häufigkeiten einer PPH	55
4.1.2. Blutungsursachen.....	57
4.1.3. Geburtseinleitung und PPH	58
4.1.4. PPH-assoziierte Risikofaktoren – Einordnung der Ergebnisse	61
4.1.5. Vergleich der Frauen mit schwerer PPH und nicht-schwerer PPH.....	66
4.2. Limitationen	67
4.3. Schlussfolgerung und Ausblick.....	69
LITERATURVERZEICHNIS	71
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	79
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN PUBLIKATIONEN.....	80
LEBENS LAUF	81
PUBLIKATIONS LISTE	82
DANKSAGUNG	83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AP	Austreibungsperiode
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BV	Blutverlust
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
EUG	Extrauterin gravidität
GGW	Geburtsgewicht
Hb	Hämoglobin
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie (<i>Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i>)
ICSI/IVF	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion/In-vitro-Fertilisation
inkl.	inklusive
IQTiG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
ml	Milliliter
OR/aOR	Odds Ratio/adjustierte Odds Ratio
PDA	Periduralanästhesie
PGE1, PGE2, PGF2 α	Prostaglandin E1, Prostaglandin E2, Prostaglandin F2 α
PPH	Postpartale Hämorrhagie (<i>postpartum haemorrhage</i>)
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
SPA	Spinalanästhesie
SSW	Schwangerschaftswochen
u. a.	unter anderem
u. ä.	und ähnlich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
usw.	und so weiter
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Auswahl des Patientinnenkollektivs mit Ermittlung der Fälle und Kontrollen	34
Abbildung 2. Blutverlust innerhalb der Fallgruppe, unabhängig vom Entbindungsmodus.....	35
Abbildung 3. Geburtseinleitungsindikationen	37
Abbildung 4. Geburtseinleitungsmethoden.....	37
Abbildung 5. Boxplot-Darstellung: Blutverlust in ml bei eingeleiteten im Vergleich zu nicht-eingeleiteten Geburten.....	48

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Risikofaktoren bei PPH	15
Tabelle 2. Soziodemographische Faktoren.....	24
Tabelle 3. Parameter vor der Schwangerschaft	25
Tabelle 4. Präpartale geburtshilfliche Parameter.....	26
Tabelle 5. Subpartale und postpartale geburtshilfliche Parameter	26
Tabelle 6. Ausgewählte „Confounder“ für die multiple logistische Regression.....	32
Tabelle 7. Mittlerer Blutverlust in der Fall- und Kontrollgruppe.....	35
Tabelle 8. Blutungsursachen für die PPH.....	36
Tabelle 9. Soziodemographische Faktoren.....	39
Tabelle 10. Parameter vor der Schwangerschaft	39
Tabelle 11. Präpartale geburtshilfliche Parameter.....	40
Tabelle 12. Subpartale und postpartale Parameter	41
Tabelle 13. Soziodemographische Faktoren.....	43
Tabelle 14. Parameter vor der Schwangerschaft	44
Tabelle 15. Präpartale geburtshilfliche Parameter.....	45
Tabelle 16. Subpartale und postpartale Parameter	46
Tabelle 17. Vergleich der eingeleiteten Geburten und nicht-eingeleiteten Geburten	48
Tabelle 18. Prädiktoren für eine PPH – Ergebnisse der multiplen logistischen Regression	50
Tabelle 19. Prädiktoren für eine schwere PPH innerhalb Fallgruppe – Ergebnisse der multiplen logistischen Regression (Vergleich der Gruppen: schwere PPH vs. nicht-schwere PPH).....	52
Tabelle 20. Zusammenhang zwischen der Geburtseinleitung und einer PPH.....	53
Tabelle 21. Lineare Regression zur Vorhersage des Blutverlusts mit Prädiktoren aus der multiplen logistischen Regression.....	54

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die postpartale Hämorrhagie (PPH) gehört zu den häufigsten Ursachen für mütterliche Sterblichkeit. Die hohe Prävalenz der PPH erfordert eine frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren. In der Literatur besteht Uneinigkeit darüber, inwiefern die Geburtseinleitung, welche zunehmend angewendet wird, ein iatrogener Risikofaktor für die PPH ist. Die vorliegende monozentrische Studie sollte die mögliche Assoziation zwischen Geburtseinleitung und PPH untersuchen und weitere Risikofaktoren für die PPH identifizieren.

Methoden: Gemäß einer Fallzahlschätzung sollten mindestens 400 Fälle und 800 Kontrollen mit vaginaler Entbindung oder sekundärer Sectio caesarea in die retrospektive Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen werden. Als Fälle galten alle Frauen mit einer PPH. Diese wurde entsprechend der AWMF-S2k-Leitlinie als ein Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt bzw. ≥ 1000 ml nach Sectio caesarea definiert. Die Kontrollgruppe wurden von den Frauen ohne PPH gebildet, die unmittelbar vor und nach der Patientin mit PPH entbunden worden waren. Mittels logistischer Regressionsanalysen konnten unabhängige Risikofaktoren für die PPH identifiziert werden. Zur Quantifizierung des Blutverlusts durch die einzelnen Prädiktoren erfolgte eine lineare Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Perinataldaten von insgesamt 1220 Frauen mit Entbindung im Zeitraum vom 29.01.2017–31.12.2017 in einer großen Berliner Geburtsklinik wurden ausgewertet. Die Geburtseinleitung konnte mit einer adjustierten Odds Ratio von 1,46 als unabhängiger Risikofaktor für eine PPH identifiziert werden. Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass der Blutverlust einer eingeleiteten im Vergleich zu einer nicht-eingeleiteten Geburt bei Vorliegen gleicher Risikofaktoren im Mittel um 74 ml erhöht war. Weitere unabhängige Risikofaktoren für die PPH waren: „Plazentastörung“ (zusammenfassend für Plazentaretention, Plazentalösungsstörung und Plazentainsertionsstörung), Zustand nach PPH, protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C, Dammriss oder -schnitt und fetale Makrosomie. Protektiv waren die Anwendung einer Regionalanästhesie sowie die sekundäre Sectio im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt.

Diskussion: Diese retrospektive monozentrische Fall-Kontroll-Studie bestätigt die mögliche Bedeutung bestimmter Risikofaktoren für die Entwicklung einer PPH. Offenbar hatte die Geburtseinleitung einen negativen Einfluss auf die PPH. Der durch das lineare Modell prognostizierte zusätzliche Blutverlust nach Geburtseinleitung ist allerdings als klinisch nicht-relevant einzuschätzen. Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an schweren PPH-Fällen im Fallkollektiv sollte der Einfluss der Geburtseinleitung auf die Entwicklung einer PPH in einem Kollektiv mit schwereren postpartalen Blutungen untersucht werden.

ABSTRACT

Background: Postpartum haemorrhage (PPH) is one of the most common causes of maternal mortality. Its rising prevalence warrants the identification of early risk factors for PPH. While labour induction has been linked to PPH as a potential risk factor, its immediate impact on the occurrence of PPH remains to be fully elucidated. Therefore, this study aimed to investigate the association between labour induction and PPH as well as identify additional risk factors for PPH.

Methods: This retrospective case-control study included a minimum of 400 cases and 800 controls with vaginal delivery or secondary caesarean section. All women with PPH were considered as cases. According to the AWMF-S2k guideline, PPH was defined as blood loss of ≥ 500 ml after vaginal birth or ≥ 1000 ml after caesarean section. Women without PPH who had given birth immediately before and after the patient with PPH were selected as controls. In order to identify independent risk factors for PPH a multiple logistic regression model was used. A subsequent linear regression analysis was performed to quantify blood loss by each predictor.

Results: Perinatal data from 1220 women giving birth between January 29th and December 31st 2017 in a large maternity hospital in Berlin were analysed. Labour induction was identified as an independent risk factor for PPH with an adjusted odds ratio of 1,46. The linear regression analysis showed that, under the presence of the same risk factors, the average blood loss of an induced birth was increased by 74 ml compared to a birth without labour induction. Other independent risk factors for PPH included "placental dysfunction" (summarizing placental retention, abnormalities of placental separation and abnormally invasive placenta), previously diagnosed PPH, prolonged second stage of labour period/second-stage arrest, fever in labour ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), perineal lacerations,

episiotomy and foetal macrosomia. Secondary caesarean section as well as regional anesthesia were found to be protective factors.

Discussion: This retrospective case-control study emphasises the importance of individual risk factors for the development of PPH. Overall results suggest that labour induction had a negative impact on PPH. However, the increased blood loss after induction of labour predicted by the linear model is a clinically irrelevant blood volume. In conclusion, considering the generally low incidence of severe PPH amongst cases in this study, the influence of labour induction on PPH should be further investigated in a group of cases with heavier bleeding.

1. EINLEITUNG

1.1. Die postpartale Hämorrhagie

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) zählt zu den häufigsten Ursachen für mütterliche Sterblichkeit weltweit. Insbesondere in Entwicklungsregionen finden sich Müttersterblichkeitsraten von durchschnittlich 239 je 100.000 Lebendgeburten, aber auch in industrialisierten Ländern sind Raten von im Mittel 12 je 100.000 Lebendgeburten festzustellen [1]. Laut Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung liegt die Müttersterblichkeit in Deutschland mittlerweile unter 4 je 100.000 Lebendgeburten [2]. Hiermit gehört Deutschland im internationalen Vergleich zu den Ländern mit der geringsten mütterlichen Todesrate. Als direkte Ursachen werden zum mütterlichen Tod führende Komplikationen bezeichnet, welche in direktem Bezug zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett stehen bzw. aus „Eingriffen, Unterlassungen oder unsachgemäßen Behandlungen“ resultieren [3]. Zu den häufigsten direkten Ursachen für die mütterliche Sterblichkeit weltweit zählen Blutungen, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Sepsis und Thrombembolien, einschließlich Fruchtwasserembolien [4]. Allgemein könnten weltweit ca. 50 % der direkten mütterlichen Sterbefälle vermieden werden [3].

Insgesamt sind 27,1 % aller mütterlichen Sterbefälle weltweit durch Blutungen bedingt, hiervon sind zwei Drittel auf postpartale Blutungen zurückzuführen. In industrialisierten Ländern sind 16,3 % der mütterlichen Sterbefälle durch erhöhte postpartale Blutverluste zu erklären [4]. Die Wahrscheinlichkeit an einer PPH zu versterben ist mit ca. 1:1000 etwa 100 Mal höher in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen als in industrialisierten Ländern (1:100.000 Lebendgeburten) [5].

Nicht zu unterschätzen ist die maternale Morbidität, welche insbesondere durch die schwere PPH erheblich erhöht ist. Hierzu zählen z. B. das Sheehan-Syndrom (eine endokrine Dysfunktion infolge einer Hypophysennekrose) [6], die intensivmedizinische Behandlung, das akute Nierenversagen, die Hysterektomie und die Sepsis [7].

1.2. Geburtsphasen und Blutverlust unter der Geburt

Physiologisch kann der Geburtsablauf in drei Phasen unterteilt werden: Die Eröffnungsperiode, die Austreibungsperiode und die Nachgeburtsperiode [8].

Die Eröffnungsperiode beginnt mit dem Eintritt regelmäßiger Geburtswehen (etwa alle 10 Minuten) und endet, wenn der Muttermund auf ca. 10 cm vollständig geöffnet ist. Ein rechtzeitiger Blasensprung (Einriss der Amnionmembran) findet am Ende der Eröffnungsperiode statt. Geschieht dies vor Beginn der Eröffnungsperiode, spricht man von einem vorzeitigen Blasensprung. Die Eröffnungsperiode kann bis zu 12 Stunden bei Erstgebärenden und zwischen 6 und 8 Stunden bei Mehrgebärenden dauern [8].

Anschließend dient die Austreibungsperiode durch Austreibungswehen und Presswehen dem Voranschreiten des Kindes im Geburtskanal. Die Austreibungsperiode endet mit der Geburt des Kindes [9]. Sie sollte die Dauer von 2 Stunden bei Erstgebärenden und 1 Stunde bei Mehrgebärenden (ohne Regionalanästhesie) nicht überschreiten. Bei Anwendung einer Regionalanästhesie kann die Dauer jeweils um eine Stunde verlängert sein. Bei Überschreitung dieser Zeitspanne spricht man von einer protrahierten Austreibungsperiode [10, 11].

Die Nachgeburtsperiode, auch Plazentarperiode genannt, beginnt unmittelbar nach der Geburt des Kindes und endet mit der Ausstoßung der Plazenta [8]. Bei 98 % der Geburten und richtiger Anleitung dauert diese Periode nicht länger als 10 Minuten [9]. Überschreitet die Plazentarperiode die Dauer von 30–45 Minuten spricht man von einer Plazentaretention [8]. In der Nachgeburtsperiode und der anschließenden Postplazentarperiode spielt die Überwachung der Mutter aufgrund der Blutungsgefahr eine besondere Rolle [9].

Im Durchschnitt verliert eine Frau weniger als 500 ml Blut bei einer vaginalen Entbindung bzw. weniger als 1000 ml Blut bei einer Sectio caesarea [12]. Die Bezeichnung eines noch normalen Blutverlusts, der sogenannten 500 ml-Schwelle, beruht auf Studien aus den 1950er und 1960er Jahren [13-15]. Nach Geburt der Plazenta führen Kontraktionen des Myometriums und die Freisetzung von lokalen Hämostasefaktoren durch Förderung der Gefäßabklemmung und lokalen Thrombosierung dazu, dass die Blutung sistiert [9]. Dabei tragen hohe Prostaglandinspiegel zu Beginn der Plazentarperiode und die Volumenverkleinerung der Gebärmutter erheblich zu den

Uteruskontraktionen bei [16]. Ist einer dieser Mechanismen nicht suffizient, kann es zu einer verstärkten postpartalen Blutung kommen, insbesondere da der Uterus am Ende der Schwangerschaft mit ca. 500 ml/min besonders gut durchblutet ist [17]. In der Regel zeigen sich Symptome der Hypovolämie wie Schwindel, Blässe, Hypotension oder Oligurie sowie Veränderungen der Laborparameter (insbesondere Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit) erst ab einem höheren Blutverlust und treten gewöhnlich erst spät auf [12, 18]. Gesunde junge Frauen können einen Blutverlust bis zu 1000 ml, in manchen Fällen sogar bis zu 1500 ml tolerieren, bevor sich klinisch hämodynamische Symptome manifestieren [19]. Die in der Regel gute Kompensation des peripartalen Blutverlusts lässt sich u. a. durch die während der Schwangerschaft bestehenden Hypervolämie und durch die postpartal nachlassende Kompression der Vena cava erklären [9].

1.3. Definition der PPH

Je nach Zeitpunkt des Auftretens der Blutung wird zwischen primärer und sekundärer PPH unterschieden. Eine primäre PPH bezieht sich auf den Blutverlust unmittelbar 24 Stunden nach der Geburt. Bei einem erhöhten Blutverlust zwischen 24 Stunden und 12 Wochen postpartum, spricht man von einer sekundären PPH [20].

Die Definition der primären PPH zeigt weltweit erhebliche Unterschiede. Während die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die PPH als Blutverlust von 500 ml oder mehr in den ersten 24 Stunden postpartum definiert [21], übernimmt das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) folgende Definition: leichte („minor“) PPH = 500–1000 ml, schwere („major“) PPH = über 1000 ml [22]. Bis 2017 definierte das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) die PPH als Blutverlust von > 500 ml nach vaginaler Geburt und > 1000 ml nach Sectio caesarea. Um fälschlicherweise gestellte Diagnosen zu verhindern, hat die ACOG 2017 die PPH-Definition wie folgt überarbeitet: PPH = Blutverlust \geq 1000ml oder Auftreten von Symptomen aufgrund der Hypovolämie in den ersten 24 Stunden nach Geburt, unabhängig vom Entbindungsmodus [23]. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, wird die PPH definiert als Blutverlust von \geq 500 ml nach vaginaler Geburt und \geq 1000 ml nach Sectio caesarea [24].

Auch für die schwere PPH bestehen unterschiedliche Definitionen, beginnend ab einem Blutverlust von 1000 ml. Die WHO bezeichnet einen Blutverlust \geq 1000 ml als schwere PPH [21],

während andere Organisationen wie das RCOG einen Blutverlust von > 1000 ml als „major“ PPH bezeichnen und diese weiterhin unterteilen in mittelschwere („moderate“) (Blutverlust von 1001–2000 ml) und schwere PPH („severe PPH“) (Blutverlust > 2000 ml) [22]. Andere Arbeiten definieren die schwere PPH als einen akuten Blutverlust > 1500 ml. 1500 ml stellen 25 % des vorhandenen Blutvolumens dar und somit hat ein solcher Volumenverlust durchaus hämodynamische Folgen [18, 19].

1.3.1. Häufigkeit

Global liegt die Gesamtprävalenz der PPH (Blutverlust ≥ 500 ml) bei ca. 6 %, die der schweren PPH (Blutverlust ≥ 1000 ml) bei ca. 1,86 %, wobei sich allerdings erhebliche Unterschiede in den verschiedenen Regionen der Welt zeigen [25]. Dabei ist die Häufigkeit u. a. abhängig von der angewandten PPH-Definition und der Messmethode. Einige Studien zeigen auch eine steigende PPH-Inzidenz in Industrieländern wie Kanada, USA, Großbritannien, Australien, Irland, Schweiz und Norwegen [26-29]. Eine retrospektive Studie mit Berücksichtigung von 13186 Geburten in einem Perinatalzentrum in München aus den Jahren 2004–2013, zeigte eine PPH-Inzidenz von 4,6 % bei Sectiones (Blutverlust ≥ 1000 ml), 9,9 % bei Spontangeburt und 18,7 % bei vaginal-operativen Entbindungen [30]. Eine in der Berliner Charité durchgeführte prospektive Studie zeigte eine PPH-Inzidenz von 12 % (Blutverlust ≥ 500 ml) und eine Inzidenz der schweren PPH (Blutverlust ≥ 1000 ml) von 3,5 % bei vaginalen Geburten [31]. In einer norwegischen Fall-Kontroll-Studie wurden bei 2,5 % der 43105 eingeschlossenen Geburten eine schwere PPH (Blutverlust ≥ 1500 ml) diagnostiziert [32].

1.3.2. Ursachen und Risikofaktoren

Die Ursachen der PPH werden in der Literatur in die „4T“ unterteilt: „Tonus“ (uterine Atonie), „Trauma“ (Geburtsverletzungen), „Tissue“ (Plazenta) und „Thrombin“ (Koagulopathie).

- „Tonus“ (Uterusatonie): Mangelnde Uteruskontraktionen nach der Geburt können bei einer nicht ausreichenden Abklemmung der Gefäße zu schwallartigen Blutungen führen [33]. Die Anzahl an Uterusatonien hat in den letzten Jahren zugenommen [34] und ist ursächlich für 70–90 % der postpartalen Blutungen [35]. Bestimmte Risikofaktoren wie operative Eingriffe am Uterus, Uterus myomatosus oder auch zur uterinen Überdehnung

führende Faktoren wie die fetale Makrosomie, Multiparität, Polyhydramnion oder Mehrlingsgeburt werden mit einem erhöhten Risiko einer Atonie verbunden [36-38]. Protrahierte Geburtsverläufe und die Verabreichung von Uterotonika (Oxytocin) unter der Geburt werden im Kontext der Atonie ebenfalls erwähnt [38, 39]. Hat eine Patientin bereits eine Atonie oder eine Plazentaretention in einer früheren Geburt gehabt, besteht ein hohes Wiederholungsrisiko [40]. In einem atonen Uterus kann sich bis zu 1 Liter Blut ansammeln, deshalb korrelieren die hämodynamische Symptomatik und die nach außen sichtbare vaginale Blutung nicht immer [41]. Obwohl der Einsatz von Prostaglandinen und Oxytocin eine wichtige Rolle in der Therapie der Uterusatonie eingenommen und erheblich zur Verringerung von postpartalen Hämorrhagien (50–70 % der verstärkten postpartalen Blutungen) beigetragen hat, sind die meisten postpartalen Blutungen auf eine Atonie des Uterus mit oder ohne Plazentaretention sowie Verletzungen der Geburtswege zurückzuführen [42].

- „Tissue“ (Plazenta): Mit einer Häufigkeit von ca. 10 % [35] bilden Plazentaretention, Plazentaresiduen und Plazentaimplantationsstörungen (Plazenta accreta, increta oder percreta) die Grundlage für die placentare Blutungsursache [20].
- „Trauma“: Geburtsverletzungen sind für ca. 20 % der PPH ursächlich [35]. Hierzu zählen: Vulvovaginale Rissverletzungen (Scheidenriss, Cervixriss, Blutungen aus Episiotomien, Dammrisse), die seltener vorkommende Uterusruptur, Uterusinversion und paravaginale sowie pararektale Hämatombildungen [42]. Prädisponierend für Geburtsverletzungen sind die vaginal-operative Entbindung, die fetale Makrosomie oder die Schulterdystokie [36].
- „Thrombin“ (Koagulopathie): „Thrombin“ steht für die Assoziation mit Blutgerinnungsstörungen zu einem ursächlichen Anteil an PPH von ca. 1 % [35]. Gerinnungsstörungen können angeboren (z. B. Von Willebrand-Jürgens-Syndrom, Gerinnungsfaktormangel, ...) oder erworben sein (Thrombozytopenie bei HELLP-Syndrom¹ oder in Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung z. B. bei Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, Fruchtwasserembolie) [20]. Allgemein ist bei

¹ HELLP: Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie

erhöhtem Blutverlust, unabhängig von der auslösenden Ursache, eine anschließende Verlust- bzw. Verbrauchskoagulopathie keine Seltenheit [42].

Zahlreiche Risikofaktoren für die PPH wurden bereits in der Literatur beschrieben [32, 43, 44]. Zu beachten ist allerdings, dass zwei Drittel der Frauen mit postpartalen Blutungen keine Risikofaktoren präsentieren [20]. Im Jahr 2016 haben die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) gemeinsam eine S2k-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ veröffentlicht [24]. Im Folgenden sind in Tabelle 1 die in der Leitlinie erwähnten prädisponierenden Risikofaktoren aufgelistet. Weitere nicht in der Leitlinie erwähnte Risikofaktoren sind beispielsweise erniedrigte präpartale Fibrinogenspiegel (für die schwere PPH) [31] oder eine Lageanomalie, wie z. B. die Querlage [34, 44].

Tabelle 1. Risikofaktoren bei PPH

Soziodemographische Risikofaktoren

Adipositas (BMI > 35)

Maternales Alter (≥ 30 Jahre)

Geburtshilfliche Risikofaktoren

Plazenta praevia, Vorzeitige Plazentalösung, Plazentaretention, Prolongierte Plazentarperiode

Präeklampsie, Mehrlingsgravidität, Z. n. PPH, Fetale Makrosomie, HELLP, Hydramnion,

(Langanhaltende) Wehenverstärkung mit Oxytocin, Geburtseinleitung, Protrahierte Geburt

Operative Risikofaktoren

Notsectio, Elektive Sectio caesarea, Vaginal-operative Entbindung, Episiotomie, Dammriss

Sonstige Risikofaktoren

Antepartale Blutungen, Von Willebrand-Jürgens-Syndrom, Anämie (Hb < 9 g/dl), Fieber unter der Geburt

Weitere Risikofaktoren

Rasche Geburt, Hohe maternale Parität, Myome und Fehlbildungen des Uterus [45]

„Risikofaktoren bei PPH“ modifiziert nach AWMF - Leitlinie 015/063 (S2k) - Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie [24].

BMI Body-Mass-Index, *Hb* Hämoglobin, *HELLP* Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie, *PPH* Postpartale Hämorrhagie, *Z. n.* Zustand nach.

1.4. Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung dient durch die Auslösung von Wehen der frühzeitigen Beendigung der Schwangerschaft im Falle einer ernsthaften Gefährdung der Mutter und/oder des Kindes und sollte aufgrund potentieller Risiken bestimmten Indikationen vorbehalten sein. Mögliche negative Folgen und Nebenwirkungen einer Geburtseinleitung wie z. B. die Beendigung der Geburt durch eine operative Entbindung sollten sorgfältig bedacht und gegenüber den Vorteilen der Geburtseinleitung abgewogen werden [46].

Auch die Geburtseinleitung wird in der Literatur in Zusammenhang mit dem Auftreten postpartaler Blutungen erwähnt [27, 32]. Die Geburtseinleitungsrate ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen und wird in Industrieländern mittlerweile in über 20 % aller Schwangerschaften eingesetzt [47]. In Perinatalzentren ist die Einleitungsrate mit ca. 25 % aufgrund der Risikopatientinnen etwas höher [48]. In den USA ist die Rate der Geburtseinleitungen von 9,5 % im Jahr 1990 auf 22,1 % im Jahr 2004 gestiegen [49] und in Kanada von 21,0 % im Jahr 2003 auf 24,4 % im Jahr 2010 [50]. Aber auch in europäischen Ländern zeigt sich eine zunehmende Häufigkeit an Geburtseinleitungen [51, 52]. Nach der Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) wurden 21,74 % der Geburten in Deutschland eingeleitet [53].

1.4.1. Indikationen und Kontraindikationen

Zu den häufigsten **Geburtseinleitungsindikationen** zählen die Terminüberschreitung ab 40+1 Schwangerschaftswochen (SSW) und der vorzeitige Blasensprung. Nach aktueller S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung kann eine Geburtseinleitung bei einer risikoarmen Schwangerschaft bereits ab 41+0 SSW angeboten werden. Ab 41+3 SSW wird sie empfohlen und ab 42+0 SSW ist sie indiziert [54]. Zu weiteren Indikationen zählen u. a. insulinpflichtiger Gestationsdiabetes, Verdacht auf fetale Makrosomie, hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft, intrauterine Wachstumsrestriktion und intrahepatische Schwangerschaftscholestase [54]. Eine Geburtseinleitung, welche ohne eindeutige medizinische Indikation und somit „auf Wunsch der Patientin“ durchgeführt wird, wird als elektive Geburtseinleitung bezeichnet. Diese kann bei sehr reifem Zervixbefund und nach 39+0 SSW durchaus angebracht sein [55]. Die Erfolgsrate einer

elektiven Geburtseinleitung nach 39+0 SSW ist bei Vorliegen von Multiparität und reifer Zervix erhöht [47].

Die Einschätzung der Zervixreife, welche durch den sogenannten Bishop-Score ermittelt wird, sowie das Gestationsalter, die Parität und der mütterliche Body-Mass-Index (BMI) sind bekannte Parameter zur Bestimmung des Geburtseinleitungserfolgs [56]. Zu den begünstigenden Faktoren zählen u. a. eine hohe Parität sowie ein niedriger BMI [47, 57]. Des Weiteren bedarf die Geburtseinleitung einer ausführlichen Aufklärung der Patientin, einer genauen Dokumentation sowie einer Überwachung mittels Kardiotokogramm [55].

Kontraindikationen sollten vor Durchführung einer Geburtseinleitung ausgeschlossen werden. Zu nennen sind u. a. Plazenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurvorliegen oder -vorfall, Querlage, Zustand nach (Z. n.) Sectio caesarea mit Längsuterotomie, Z. n. Uterusruptur, aktiver Herpes genitalis oder das Amnioninfektionssyndrom [47]. Generell stellt eine Geburtseinleitung bei Z. n. Sectio keine Kontraindikation dar, geht aber mit einer niedrigeren Erfolgsrate einher [55].

1.4.2. Methoden der Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung kann medikamentös mit Oxytocin oder Prostaglandinen sowie mechanisch erfolgen. Alle Geburtseinleitungsmethoden, genauso wie der spontane Wehenbeginn, führen schlussendlich zur endogenen Ausstoßung von Prostaglandin E₂ (PGE₂) und Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) [55, 58].

Oxytocin kam bereits in den 1930er Jahren im Rahmen der Geburtseinleitung zum Einsatz und wurde 1961 als am häufigsten angewandtes Medikament im Rahmen der Geburtseinleitung erwähnt. Oxytocin gehört somit aus historischer Sicht zu den ersten Mitteln zur medikamentösen Geburtseinleitung [59]. Die Anwendung von Oxytocin als Einleitungsmittel bedarf einer Muttermundsweite von 2–3 cm und eines reifen Zervixbefunds [55]. Die intravenöse Applikation sowie die kurze Halbwertszeit von 3–6 Minuten ermöglichen eine gute Steuerbarkeit [47]. Oxytocin wird nicht nur zur Geburtseinleitung, sondern auch zur Unterstützung der Wehentätigkeit während der Geburt verwendet [55].

Prostaglandine werden seit den 1970er Jahren verstärkt zur Geburtseinleitung eingesetzt. Prostaglandine führen nicht nur zu Uteruskontraktionen, sondern begünstigen ebenso die Zervixerweichung. Prostaglandine besitzen eine kurze Halbwertszeit und die lokale Applikation wird aufgrund weniger systemischer Nebenwirkungen bevorzugt [55].

Bei den Prostaglandinen wird das Dinoproston (PGE₂), vom Misoprostol, einem synthetischen Prostaglandin E₁ (PGE₁) -Analogon, unterschieden. Dinoproston kann intravaginal als Vaginaltablette, Vaginalgel, Vaginalinsert oder intrazervikal eingesetzt werden. Das Vaginalinsert Propess®, welches ab der 38. SSW eingesetzt werden kann, hat zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es bietet den großen Vorteil der schnellen und einfachen Entfernung [47, 55]. Misoprostol kann zur Geburtseinleitung intravaginal oder peroral appliziert werden und zeigt eine ausgezeichnete Effektivität. Die Misoprostol-Einleitung führt im Vergleich zur Oxytocin-Einleitung schneller zur Geburt [60]. Misoprostol wird aktuell noch im „off-label use“ verabreicht und ist bei Z. n. Sectio kontraindiziert [54].

Als mechanische Einleitungsmethoden sind u. a. die digitale Eipollösung (Membranstripping), die Amniotomie, die in der Regel zusammen mit der Gabe von Oxytocin erfolgt, die hygroskopischen Zervixdilatoren oder die Anwendung eines extraamnialen Ballonkatheters (Foley-Katheter) zu nennen. Letzterer kann bis zu 12 Stunden intrauterin oder intravaginal verbleiben und gewinnt deshalb, insbesondere bei unreifer Zervix, an Bedeutung. Alternativ ermöglichen auch die Stimulation der Mamillen (mit Förderung der Oxytocinausschüttung) und der Koitus (durch die im Sperma enthaltenen Prostaglandine) eine Geburtseinleitung [47, 55].

1.4.3. Geburtseinleitung und PPH

Der Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und PPH wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die zuletzt veröffentlichten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des ACOG zur PPH erwähnen die Geburtseinleitung als möglichen Risikofaktor für die PPH [23, 24]. Die Aussagen der WHO zum Einfluss der Geburtseinleitung auf die PPH berufen sich auf einen Cochrane Review von 2018, welcher unter Berücksichtigung von vier randomisiert kontrollierten Studien und einem Abstract den Einfluss der Geburtseinleitung auf die Morbidität und Mortalität von Neugeborenen und Müttern untersuchte (> 37 SSW) [61]. Der Review konnte, mit Evidenz von geringer Qualität,

kein erhöhtes Risiko für PPH bei Frauen mit Geburtseinleitung im Vergleich zu Frauen mit abwartendem Vorgehen („expectant management“) feststellen [62]. Die steigende Rate an Geburtseinleitungen und Kaiserschnittentbindungen sowie die häufige Anwendung von Uterotonika (Oxytocin) zur Wehenunterstützung könnten als möglicher Erklärungsansatz für die auch in Industrieländern zunehmende Inzidenz an PPH dienen [29, 44]. Auf eine zunehmende Rate an atonischen Blutungen wird vermehrt aufmerksam gemacht [34, 38]. Oxytocin kann z. B. bei langer Anwendung zu einer Uterusatonie führen und folglich die Entwicklung einer PPH begünstigen [39, 63]. Aber auch die Annahme, dass die vaginale Gabe von Uterotonika vermehrte Kontraktionen induziert und somit die Geburtsdauer verkürzt, impliziert einen vermehrten Verbrauch von Analgetika und eine gewisse Ermüdung des Uterus nach der Geburt [64].

Brinsden und Clark beschrieben bereits im Jahr 1978 eine fast doppelt so hohe Inzidenz von PPH bei erstgebärenden Frauen mit Geburtseinleitung (mit Amniotomie und Oxytocin) im Vergleich zu spontanen Geburten [65]. Viele retrospektive Studien und einige prospektive Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls belegen [28, 43, 66, 67]. Im Gegensatz dazu stehen allerdings einige retrospektive und prospektive Studien, welche keine Assoziation von Geburtseinleitung mit postpartaler Blutung feststellen konnten [31, 67, 68].

Die Geburtseinleitung konnte bisher also nicht konsequenterweise mit einer erhöhten PPH-Rate in Verbindung gebracht werden.

1.5. Fragestellung

Die Geburtseinleitung zählt zu den potenziellen Risikofaktoren einer PPH, deren Inzidenz in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Das Antizipieren von Risikofaktoren und die individuelle Risikoabschätzung ist notwendig, um Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Insbesondere die heterogenen Aussagen zum Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und PPH erfordern weitere Untersuchungen.

Ziel dieser Arbeit war es, in einem explorativen Design aktuelle Risikofaktoren in einem Berliner Studienkollektiv zu identifizieren und den Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und PPH zu untersuchen. Folgende Fragestellungen bilden den Rahmen dieser Arbeit:

Hauptfragestellung

- Ist die Geburtseinleitung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PPH assoziiert?

Nebenfragestellungen

- Welche weiteren Risikofaktoren sind mit einer PPH assoziiert?
 - o Treffen die in der Literatur vorbeschriebenen Risikofaktoren auch auf die untersuchte Studienpopulation zu?
 - o Können weitere, bisher nicht beschriebene Risikofaktoren mit einer PPH in Zusammenhang gebracht werden?
- Welche sind die zur PPH führenden Ursachen?

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Studiendesign

In diese retrospektive monozentrische Fall-Kontroll-Studie wurden bis zum Erreichen der geplanten Fallzahl Frauen eingeschlossen, welche in der Klinik für Geburtshilfe des St. Joseph Krankenhauses Berlin-Tempelhof entbunden worden sind. Ausgewertet wurden die Geburten des Zeitraums 29. Januar bis 31. Dezember 2017.

2.2. Fallzahlschätzung

Es wurde eine Fallzahlschätzung² durchgeführt, in welcher die Geburtseinleitung als potenzieller Risikofaktor betrachtet wurde. Im geburtshilflichen Alltag betrifft die Geburtseinleitung ca. 20–25 % aller Schwangerschaften [47]. Die Fallzahlschätzung berücksichtigte eine Power von 80 %, ein Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Fishers exakter Test) sowie ein Fall-Kontroll-Matching von 1:2. Ausgehend von einem Anteil von 21 % eingeleiteten Geburten in der Kontrollgruppe, würden bei einer Odds Ratio (OR) von 1,5 mindestens 400 Fälle mit PPH und 800 Kontrollen ohne PPH zur Beantwortung der Hauptfragestellung benötigt werden.

2.3. Patientinnenkollektiv

Als Fälle galten Frauen, bei denen definitionsgemäß eine primäre PPH diagnostiziert wurde. Die PPH wurde definiert als Blutverlust nach vaginaler Geburt ≥ 500 ml bzw. ≥ 1000 ml nach Sectio caesarea entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie 015/063 der AWMF [24]. Anhand der elektronischen Geburtenliste des Jahres 2017 der oben genannten Klinik wurden alle Patientinnen mit einem geschätzt erhöhten Blutverlust (≥ 500 ml bzw. ≥ 1000 ml bei Sectiones) identifiziert. Die Auswahl der Frauen ohne PPH für die Kontrollgruppe orientierte sich an einem vom Entbindungsmodus unabhängigen Matching von 1:2. Hierfür wurden die Frauen, die unmittelbar vor und nach der jeweiligen Patientin mit PPH entbunden worden waren, in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die Erstausswahl und Zuteilung der Patientinnen in die Fall- oder Kontrollgruppe

² Die Fallzahlschätzung wurde dankenswerter Weise von Herrn Dr. rer. medic. Rolf Richter (Klinik für Gynäkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum) durchgeführt.

erfolgte auf Basis der Daten aus den elektronischen Krankenakten. Daraus ergab sich ein Fallgruppenkollektiv von 445 Patientinnen und ein Kontrollgruppenkollektiv von 890 Patientinnen (Verhältnis 1:2). Die endgültige Zuordnung in die jeweiligen Gruppen erfolgte dann in einem zweiten Schritt anhand der papierbasierten Akten der Patientinnen. Dabei zeigten sich einige Diskrepanzen zwischen der elektronischen und der schriftlichen Dokumentation des Blutverlusts. 3 der ursprünglich 445 Fälle der PPH-Gruppe mussten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da der schriftlich dokumentierte Blutverlust nicht der Definition einer PPH entsprach. Letztlich wurden 442 „Fälle“ und 890 „Kontrollen“ in die Studie eingeschlossen. In einem weiteren Schritt wurden die Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe von den weiteren Analysen ausgeschlossen, wenn folgende Kriterien vorlagen:

Ausschlusskriterien:

- Fehlende/unvollständige Patientinnenakten
- primäre Sectiones
- Gemini-Geburten, bei denen sich der Geburtsmodus des ersten Kindes vom Geburtsmodus des zweiten Kindes unterschied

Für die Datenanalyse erfolgte eine weitere Einteilung in eine nicht-schwere (Blutverlust ≤ 1500 ml) und eine schwere PPH (Blutverlust > 1500 ml). Die schwere PPH wurde als akuter Blutverlust > 1500 ml definiert, da diese Definition der geburtshilflichen Praxis am nächsten kommt [18]. Daraus resultieren drei Untergruppen für die nachfolgenden Analysen: Kontrollen, nicht-schwere PPH-Fälle und schwere PPH-Fälle.

2.4. Datenschutz

Datenerhebung und -analyse wurden durch den Datenschutzbeauftragten des St. Joseph Krankenhaus genehmigt. Die Vorgaben des Berliner Datenschutzgesetzes sowie die Grundsätze wissenschaftlichen Arbeitens und guter wissenschaftlicher Praxis der Charité wurden beachtet.

2.5. Datenerfassung

Die Datenerfassung wurde im Zeitraum von Juni 2018 bis Juni 2019 im St. Joseph Krankenhaus unter Beachtung der unter 2.4. aufgeführten Voraussetzungen durchgeführt.

Die Erfassung der Perinataldaten erfolgte aus dem Klinikinformationssystem und anhand der Durchsicht der archivierten Patientinnenakten. Für die Erfassung und Codierung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) genutzt. Die Daten wurden pseudonymisiert.

2.5.1. Erfasste Daten

Die erfassten Variablen wurden in vier Kategorien eingeteilt: „Soziodemographische Faktoren“ (Tabelle 2), „Parameter vor der Schwangerschaft“ (Tabelle 3) mit Informationen aus vorherigen Schwangerschaften, „Präpartale geburtshilfliche Parameter“ (Tabelle 4) mit Informationen zur aktuellen Schwangerschaft sowie „Subpartale und postpartale Parameter“ (Tabelle 5).

Tabelle 2. Soziodemographische Faktoren

Variable	Ausprägung
Patientinnen-ID/Pseudonym	/
Gruppe	Kontrollgruppe/Fallgruppe
Alter der Mutter (<i>Jahre</i>)	/
Alter ≥ 35	nein/ja
Körpergewicht der Mutter (<i>kg, bei Erstuntersuchung</i>)	/
Größe der Patientin <i>in cm</i>	/
Body-Mass-Index (<i>kg/m², bei Erstuntersuchung</i>)	/
Adipös (BMI ≥ 30)	nein/ja
Vermutliche ethnische Herkunft der Patientin <i>Erfassung der ersten Generation</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Deutschland - Osteuropa (ehemalige Sowjetunion, Polen, Tschechien, Slowakei, Rumänien, Bulgarien, Ungarn) - Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika (Österreich, Schweiz, Frankreich, Belgien, Niederlande, Luxemburg, Großbritannien, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, USA) - Mittlerer Osten (inkl. Türkei, Afghanistan, Pakistan), Nordafrika (arabische Länder) - Mittelmeerländer (ehemaliges Jugoslawien, Griechenland, Italien, Spanien, Portugal, Israel, Malta, Zypern) - Sonstige Staaten (beinhaltet u. a. weitere afrikanische Länder, Südamerika, ...)

Der BMI wurde aus Körpergröße und Körpergewicht errechnet. Nach der Definition der Deutschen Adipositas Gesellschaft/WHO erfolgte eine weitere Einteilung in eine Variable Adipositas (BMI ≥ 30) [69]. Das Alter der Mutter wurde ebenfalls in zwei Altersklassen unterteilt: Alter ≥ 35 und Alter < 35 [37, 70].

Tabelle 3. Parameter vor der Schwangerschaft

Variable	Ausprägung
Z. n. Abort	nein/ja
Z. n. Schwangerschaftsabbruch	nein/ja
Z. n. EUG	nein/ja
Z. n. Totgeburt	nein/ja
Z. n. Sectio caesarea	nein/ja
Z. n. PPH	nein/ja
Künstliche Befruchtung (<i>ICSI/IVF</i>)	nein/ja
Diabetes mellitus Typ 1/2	nein/ja
Präexistente Hypertonie	nein/ja
Uterus myomatosus	nein/ja
Z. n. Myomenukleation	nein/ja
Uterine Fehlbildungen (<i>Uterus septus/subseptus, Uterus unicornis, Uterus bicornis, Uterus arcuatus, Uterus didelphys</i>)	nein/ja
Koagulopathie (<i>Thrombopathien, Faktoren-Mangel, plasmatische Gerinnungsstörung, Von Willebrand-Jürgens-Syndrom</i>)	nein/ja
Thrombophilie <i>erworbene und hereditäre Thrombophilie (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation)</i>	nein/ja

EUG Extrauterin gravidität, *ICSI* Intrazytoplasmatische Spermieninjektion/*IVF* In-vitro-Fertilisation, *Z. n.* Zustand nach

Tabelle 4. Präpartale geburtshilfliche Parameter

Variable	Ausprägung
Nikotinkonsum während der Schwangerschaft	nein/ja
Antikoagulation während der Schwangerschaft	nein/ja
Gemini	nein/ja
Gestationsdiabetes	nein/ja
Gestationshypertonie ¹	nein/ja
Präeklampsie ¹	nein/ja
HELLP ¹ <i>Komplikation der Präeklampsie mit Hämolyse, Thrombozytopenie und Leberzellschäden¹</i>	nein/ja
Polyhydramnion <i>Fruchtwassermenge > 2000 ml im 3. Trimenon</i>	nein/ja
Plazentainsertionsstörung ²	nein/ja
Plazenta praevia	nein/ja
Vorzeitiger Blasensprung	nein/ja
Präpartale Blutung	nein/ja
Präpartaler Hb-Wert bei Aufnahme (g/dl)	/
Präpartale Anämie (Hb < 10 g/dl)	nein/ja

¹Gestationshypertonie, Präeklampsie und HELLP definiert gemäß AWMF-Leitlinie, *Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie, 2019* [71] ²Plazentainsertionsstörungen wie *Plazenta accreta, increta und percreta* [42].

Tabelle 5. Subpartale und postpartale geburtshilfliche Parameter

Variable	Ausprägung
Gravidität <i>inkl. untersuchte Geburt</i>	/
Gravidität-Klasse	erste Schwangerschaft, zweite Schwangerschaft, ≥ 3 Schwangerschaften
Parität <i>inkl. untersuchte Geburt</i>	/
Parität-Klasse	Erstgebärende, Zweitgebärende, Drittgebärende, Mehrgebärende (≥ 4 Geburt)
Multiparität (<i>Mehrgebärende mit ≥ 3 vorausgegangenen Geburten</i>)	nein/ja
SSW bei Entbindung	<ul style="list-style-type: none"> - Frühgeburt (< 37 SSW) - termingerechte Geburt (37+0 bis 40+0 SSW) - Terminüberschreitung (40+1 bis 41+6 SSW) - Terminübertragung (≥ 42+0 SSW)

Entbindungsmodus	
Vaginal spontan	nein/ja
Vaginal-operativ	nein/ja
Primäre Sectio caesarea	nein/ja
Sekundäre Sectio caesarea	nein/ja
Geburtseinleitung	nein/ja
Auszug aus den Indikationen für eine Geburtseinleitung	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes - Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft - Terminüberschreitung - Vorzeitiger Blasensprung - Doppler- und Kardiotokographie-Pathologien - Mehrlingsschwangerschaft - Gestationshypertonie - usw.
Auszug aus den Geburtseinleitungsmethoden:	<ul style="list-style-type: none"> - Oxytocin - Misoprostol (Cytotec®) - Dinoproston (Propess®) - Ballonkatheter - Kombinationen aus unterschiedlichen Geburtseinleitungsmethoden
Periduralanästhesie/Spinalanästhesie	nein/ja
Subpartale Tokolyse	nein/ja
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C	nein/ja
Amnioninfektionssyndrom	nein/ja
Geburtsdauer in Stunden	/
Geburtsdauer > 12 Stunden	nein/ja
Protrahierte Austreibungsperiode/ Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode	nein/ja
Wehenunterstützung mit Oxytocin	nein/ja
Plazentaretention	nein/ja
Plazentalösungsstörung	nein/ja
„Plazentastörung“ (<i>Plazentaretention, Plazentalösungsstörung und Plazentainsertionsstörung</i>)	nein/ja
Vorzeitige Plazentalösung	nein/ja
Uterusruptur	nein/ja
Damriss	nein, I Grad, II Grad, III Grad, IV Grad
Hämatom (<i>retroplazentar/parakolpisch</i>)	nein/ja

Rissverletzungen (<i>Cervixriss, Labienriss, Scheidenriss, Klitorisriss sowie Kombinationen von Rissverletzungen</i>)	nein/ja
Episiotomie	nein/ja
GGW des 1. Kindes (g)	/
Makrosomie Kind 1	nein/ja
GGW des 2. Kindes (g)	/
Makrosomie Kind 2	nein/ja
Geschätzter (peri-)/postpartaler Blutverlust (ml)	/
PPH-Gruppen	keine PPH nicht-schwere PPH (BV ≤ 1500 ml) schwere PPH (BV > 1500 ml)
Blutungsursache nach den 4 T's	Atonie, Plazenta, Trauma, Thrombin Kombinationen unterschiedlicher Ursachen verstärkte Lösungsblutung unklare Ursache physiologische Blutung
Bluttransfusion	nein/ja
Postpartaler Hb-Wert	/
Hb-Differenz	/
Hb-Differenz ≥ 4 g/dl	nein/ja

GGW Geburtsgewicht, Hb Hämoglobin, PPH postpartale Hämorrhagie, SSW Schwangerschaftswochen

Die Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms wurde aus dem elektronischen Informationssystem übernommen. Hierbei handelt es sich um eine Infektion, welche sich durch mütterliche oder fetale Tachykardie, mütterliches Fieber, erhöhte Entzündungswerte, druckdolenten Uterus und fötides Fruchtwasser bemerkbar machen kann [72].

Wenn die Blutungsursache in den Akten dokumentiert war, wurde diese erfasst. Hier erfolgte die Einteilung nach den „vier T's“ (Atonie, Plazenta, Trauma, Thrombin) [41] sowie als Kombinationen dieser Ursachen. Als weitere Ursachen galt die verstärkte Lösungsblutung, außerdem die physiologische Blutung und die unklare Ursache. Wenn der Begriff der Atonie nicht dokumentiert war, aber dennoch eine eindeutige Beschreibung eines atonen Uterus mit auffallend weichem Uterus, Fundus weit über dem Nabel sowie die Gabe von Uterotonika vorlag, wurde dieser Fall als Atonie erfasst. Zu plazentaren Ursachen zählten die Plazentaretention, die Plazentalösungsstörung sowie Plazentainsertionsstörungen. Wenn eine Weichteilverletzung oder eine Uterusruptur zur Blutung führte, wurde dies als traumatische Ursache dokumentiert. Führt eine Gerinnungsstörung zur verstärkten Blutung, wurde diese als Blutungsursache festgehalten.

Bei vaginalen Geburten wurde die Geburtsdauer in Stunden aus dem Geburtsprotokoll entnommen oder anhand der Dauer der Eröffnungsperiode und der Austreibungsperiode errechnet. Die Diagnose der protrahierten Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode wurde aus dem elektronischen Informationssystem entnommen und wird im St. Joseph Krankenhaus wie folgt definiert: Vollständig geöffneter Muttermund ab einer Dauer von über 2 Stunden ohne und 3 Stunden mit Periduralanästhesie (PDA) bzw. einen Geburtsfortschritt von weniger als 1 cm Muttermundseröffnung pro Stunde.

Für die vorliegende Arbeit wurde die Makrosomie als Geburtsgewicht > 4000 g definiert [73, 74].

Der postpartale Hb-Wert entsprach dem niedrigsten Hb-Wert in den drei Tagen nach der Geburt und wurde in der Regel am ersten postpartalen Tag respektive bei Entlassung bestimmt. Aus den prä- und postpartalen Hb-Werten ließ sich anschließend die Hb-Differenz ($\Delta\text{Hb} = \text{Hb präpartal} - \text{Hb postpartal}$) errechnen. Die präpartale Anämie (< 10 g/dl) und die Hb-Differenz ≥ 4 g/dl leiteten sich ebenfalls aus den erhobenen Werten ab.

Komplikationen in der Plazentaperiode wurden durch den Überbegriff Plazentalösungsstörung zusammengefasst und beinhalteten die Plazentaretention, die unvollständige Plazentalösung sowie die eingeklemmte Plazenta. Eine Plazentaretention lag vor, wenn die Nachgeburtsperiode 30 Minuten überschritt bzw. Plazentarestes diagnostiziert wurden.

2.6. Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden mit dem Programm „IBM SPSS Statistics Version 25“ analysiert. Die statistische Analyse lässt sich in vier Bereiche untergliedern: Die deskriptive Statistik, die Analyse demographischer und klinischer Patientinnendaten, die multiple logistische Regression und die lineare Regression. Die Hauptfragestellung, mit Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Geburtseinleitung und PPH, wurde für die Fallzahlschätzung berücksichtigt. Somit galt für diese Fragestellung ein statistisches Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Alle anderen Fragestellungen wurden explorativ analysiert mit folglich deskriptiver Interpretation der Ergebnisse und p -Werten. Aufgrund des explorativen Studiendesigns erfolgte keine Anpassung für multiples Testen.

Die statistische Analyse erfolgte nach Beratung durch Mitarbeiter des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité.

2.6.1. Deskriptive Statistik

Es wurden Häufigkeitsangaben (in Prozent, %) für nominal-skalierte und ordinal-skalierte Variablen sowie Mittelwerte mit Standardabweichung für metrisch-skalierte Variablen dargestellt.

2.6.2. Induktive Analyse der demographischen und klinischen Patientinnendaten

Die Darstellung der Häufigkeitsunterschiede zwischen der Kontrollgruppe und allen PPH-Fällen sowie schweren Fällen (Blutverlust > 1500ml) erfolgte mittels geeigneter statistischer Verfahren und deskriptiver p -Werte. Für kategoriale Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes wurde der t -Test und dessen zweiseitige Signifikanz für metrische Daten angewendet. Letzterer besagt, dass die Mittelwertsdifferenz bei ausreichender Fallzahl zwischen zwei Stichproben immer annähernd normalverteilt ist [75]. Ein p -Wert > 0,05 beschreibt, dass die Daten zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe vergleichbar verteilt sind. Aufgrund ungleicher Stichproben wurde der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität beachtet [75]. Bestand eine Varianzheterogenität, wurde der Welch Test anstatt des t -Tests angewendet [76]. Bei kategorialen Daten mit zu geringen Zellhäufigkeiten (> 20% mit erwarteter Häufigkeit kleiner 5) wurde der Chi-Quadrat-Wert sowie der p -Wert des exakten Fisher-Tests beschrieben. Aufgrund geringer Zellhäufigkeiten wurden die betroffenen Variablen aus der anschließenden multiplen logistischen Regressionsanalyse ausgeschlossen.

2.6.3. Multiple logistische Regression

Zur Überprüfung des unabhängigen Einflusses der Geburtseinleitung auf das Risiko eine PPH zu entwickeln, wurden ausgewählte Störfaktoren („Confounder“) in einem multiplen logistischen Regressionsmodell kontrolliert, welche diesen Effekt beeinflussen könnten. Hierfür wurden die

OR (Exp (B), 95 %-Konfidenzintervalle (95% KI) sowie der p -Wert aus der Wald-Statistik angegeben.

In einem Einschlussverfahren wurden einerseits die Variablen berücksichtigt, die Gruppenunterschiede ($p < 0,05$) in der induktiven Analyse der demographischen und klinischen Patientinnendaten aufzeigten. Dabei wurden nur Variablen berücksichtigt, die bei allen Patientinnen erhoben wurden. Trotz vorhandener Gruppenunterschiede wurden somit folgende Variablen nicht berücksichtigt: Geburtsdauer in Stunden, Geburtsdauer > 12 Stunden (nur bei vaginalen Entbindungen erhoben), Hb-Differenz (kein Risikofaktor, denn postpartale Messung des Hb) und Hämatom (zu geringe Zellhäufigkeiten). Aufgrund von Überschneidungen wurden die Plazentaretention, Plazentalösungsstörung und Plazentainsertionsstörung zu einer übergreifenden Variable „Plazentastörung“ zusammengefasst und Letztere wurde in das Modell integriert. Bezüglich des Geburtsgewichts wurde die dichotomisierte Variable fetale Makrosomie (Geburtsgewicht > 4000 g) bevorzugt. Andererseits wurden mit einem theoretischen Ansatz auch weitere Variablen ins Modell integriert, die in der Literatur als relevante Prädiktoren beschrieben worden sind. Da fehlende Werte zum Ausschluss von ganzen Fällen einer Regressionsanalyse führen und 78 von insgesamt 88 fehlenden Werten aus der Variable Nikotinkonsum während der Schwangerschaft stammten, wurde diese Variable zur Vermeidung von Verzerrung aus der Analyse ausgeschlossen.

In Tabelle 6 sind alle potenziellen Einflussgrößen („Confounder“) dargestellt, die im Modell berücksichtigt wurden.

Tabelle 6. Ausgewählte „Confounder“ für die multiple logistische Regression

Prädiktor	Ausprägungen
Alter der Mutter (<i>Jahre</i>)	metrisch
BMI (<i>kg/m²</i>)	metrisch
Z. n. Sectio caesarea	nein/ja
Z. n. PPH	nein/ja
Schwangerschaftsdauer	Termingerecht (<i>Referenz</i>) Frühgeburt Terminüberschreitung Terminübertragung
Gravidität	1 (<i>Referenz</i>) 2 ≥3
Parität	Zweitgebärende (<i>Referenz</i>) Erstgebärende Drittgebärende Mehrgebärende
Geburtseinleitung	nein/ja
Regionalanästhesie (PDA/SPA)	nein/ja
Subpartale Tokolyse	nein/ja
Wehenunterstützung mit Oxytocin	nein/ja
Protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode	nein/ja
Gemini	nein/ja
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C	nein/ja
Entbindungsmodus	Vaginal spontan (<i>Referenz</i>) Vaginal-operativ Sekundäre Sectio caesarea
Plazentastörung	nein/ja
Dammriss	nein/ja
Episiotomie	nein/ja
Rissverletzungen	nein/ja
Makrosomie	nein/ja

BMI Body-Mass-Index, *PDA/SPA* Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, *PPH* postpartale Hämorrhagie, *Z. n.* Zustand nach

Des Weiteren wurde auf Multikollinearität getestet, um hohe Korrelationen zwischen unabhängigen Variablen zu identifizieren. Hierbei gilt, dass die Toleranz > 0,1/0,2 und der Varianzinflationsfaktor < 10 liegen sollte [77].

Die Multiple logistische Regression wurde in einem ersten Schritt durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren für alle PPH-Fälle im Vergleich zu den Kontrollen zu identifizieren. In einem zweiten Schritt wurde die logistische Regression mit den gleichen Parametern auch für den Vergleich der schweren PPH und nicht-schweren PPH durchgeführt mit dem Ziel, herauszufinden, inwiefern Risikofaktoren in der Gruppe der schweren PPH ausgeprägter waren.

2.6.4. Lineare Regression

Um herauszufinden, um wie viel sich das verlorene Blutvolumen durch die einzelnen Prädiktoren aus der multiplen logistischen Regression tatsächlich erhöht, wurde zusätzlich eine lineare Regression durchgeführt mit dem Blutverlust als abhängige und den relevanten Prädiktoren aus der multiplen Regression als unabhängige Variablen. Für das lineare Regressionsmodell wurde die Effektstärke f^2 nach Cohen mit folgender Formel berechnet [78]:

$$f^2 = \frac{R^2}{1 - R^2}$$

Mit f^2 = Effektstärke nach Cohen und R^2 = R-Quadrat aus der multiplen linearen Regression. Nach Cohen entspricht $f^2 = 0,02$ einem kleinen Effekt, $f^2 = 0,15$ einem mittleren Effekt und $f^2 = 0,35$ einem starken Effekt [79].

3. ERGEBNISSE

Im untersuchten Zeitraum vom 29.01.2017–31.12.2017 wurden insgesamt 3861 Frauen in der Geburtsklinik des St. Joseph Krankenhauses Berlin-Tempelhof entbunden. 442 Patientinnen wiesen definitionsgemäß eine PPH auf. Dies entspricht für den untersuchten Zeitraum einer Häufigkeit von 11,45 %. Nach Anwendung der in der Methodik aufgeführten Ausschlusskriterien konnten insgesamt 1220 Frauen (416 Frauen mit PPH und 804 Frauen ohne PPH) für die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie in die Auswertung einbezogen werden. In Abbildung 1 ist der Ausschlussprozess dargestellt.

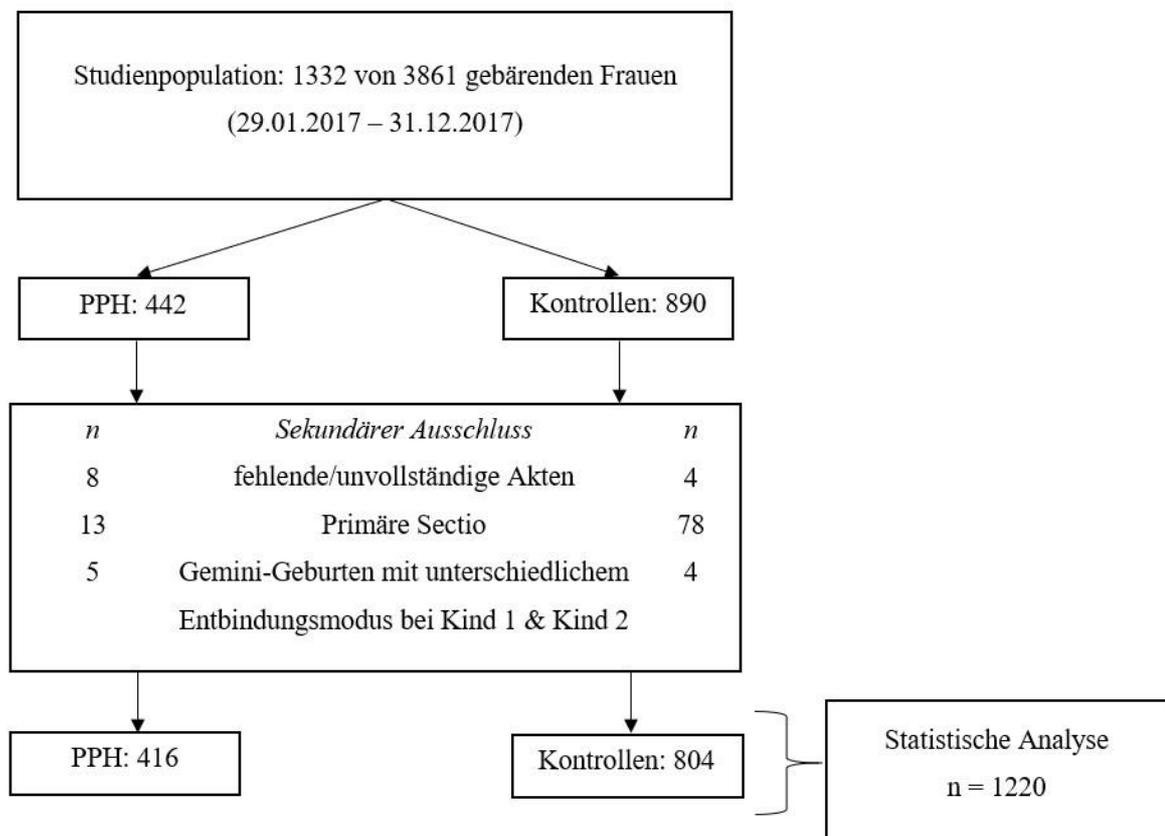


Abbildung 1. Auswahl des Patientinnenkollektivs mit Ermittlung der Fälle und Kontrollen

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Blutverlust

Die Tabelle 7 zeigt den Mittelwert des postpartalen Blutverlusts in der Kontroll- und Fallgruppe. Von 416 analysierten Fällen wiesen 7,9 % (n = 33) der Frauen eine schwere PPH mit einem Blutverlust über 1500 ml. Die Abbildung 2 zeigt, dass die Fallgruppe zu 50,2 % aus Patientinnen bestand, welche einen postpartalen Blutverlust zwischen 500 und 750 ml aufzeigten. 19,5 % (81 Fälle) hatten einen Blutverlust von 500 ml.

Tabelle 7. Mittlerer Blutverlust in der Fall- und Kontrollgruppe

	Kontrollen (n = 804)	PPH (n = 416)	
		nicht-schwere PPH (n = 383)	schwere PPH (n = 33)
Blutverlust in ml	326,52 ± 111,03	770,26 ± 259,61	2209,09 ± 643,05

Mittelwert ± Standardabweichung

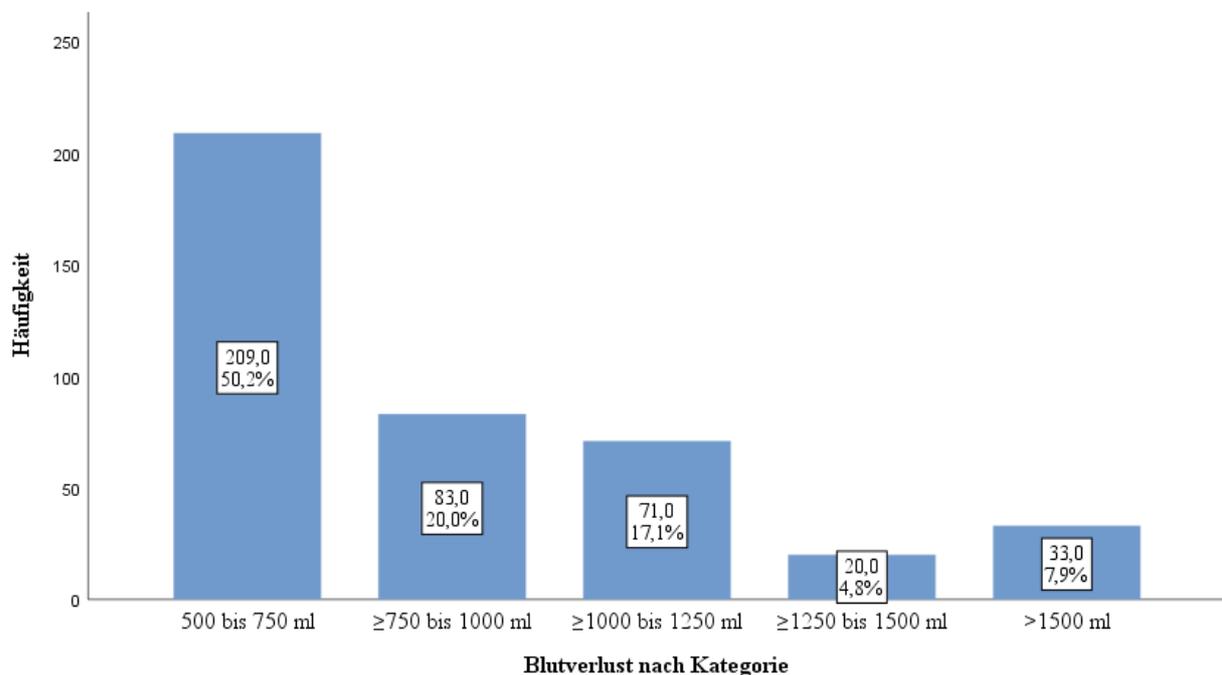


Abbildung 2. Blutverlust innerhalb der Fallgruppe, unabhängig vom Entbindungsmodus Häufigkeiten durch absolute Anzahl n und %.

3.1.2. Blutungsursachen

Für die Unterteilung der Blutungsursachen wurden die oben genannten „4 T’s“ genutzt (Tabelle 8). Gefolgt von placentaren und traumatischen Ursachen stellte die Atonie, unabhängig von der Schwere der Blutung, die häufigste alleinige Ursache für die PPH dar. Sie machte bei allen Fällen 38,7 % aus, bei der schweren PPH 42,4 %. In 9,8 % weiteren Fällen war die Atonie mit anderen Ursachen kombiniert. Traumatische Ursachen, also Verletzungen der Geburtswege, konnten in der Gruppe der nicht-schweren PPH als zweithäufigste Ursache (18,5 %) identifiziert werden, wobei placentare Ursachen in der Gruppe der schweren PPH mit 18,2 % nach der Atonie folgten. Die Kombination aus einer placentaren Ursache und Atonie war die häufigste kombinierte Ursache in allen PPH-Gruppen. In 11,8 % der Fälle blieb die zur Blutung führende Ursache unklar.

Tabelle 8. Blutungsursachen für die PPH

	Alle Fälle (n = 416)	Schwere PPH (n = 33)	Nicht-schwere PPH (n = 383)
Atonie	161 (38,7)	14 (42,4)	147 (38,4)
Plazenta	56 (13,5)	6 (18,2)	50 (13,1)
Trauma	71 (17,1)	0 (0)	71 (18,5)
Thrombin	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)
Verstärkte Lösungsblutung	37 (8,9)	0 (0)	37 (9,7)
Kombinierte Ursachen			
Plazenta + Atonie	29 (7,0)	8 (24,2)	21 (5,5)
Atonie + Trauma	8 (1,9)	4 (12,1)	4 (1,0)
Plazenta + Atonie + Trauma	1 (0,2)	1 (3,0)	0 (0)
Verstärkte Lösungsblutung + Atonie	3 (0,7)	0 (0)	3 (0,8)
Unklare Ursache	49 (11,8)	0 (0)	49 (12,8)

n (%) Patientinnen. PPH postpartale Hämorrhagie

3.1.3. Geburtseinleitung

Insgesamt wurden die Geburten bei 277 (22,7 %) Frauen im Gesamtkollektiv eingeleitet. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die häufigsten Geburtseinleitungsindikationen und Geburtseinleitungsmethoden. Führende Indikationen für die Geburtseinleitung waren die Terminüberschreitung (28,5 %) und der vorzeitige Blasensprung (27,1 %). Am häufigsten wurde die Geburtseinleitung mittels Misoprostol (Cytotec®) durchgeführt (62,7 %). Die zweithäufigste

Methode stellte die Anwendung von Dinoproston als Vaginalinsert (Proress®) mit 24,6 % dar. Bei einer Patientin war die zur Geburtseinleitung angewandte Methode nicht dokumentiert.

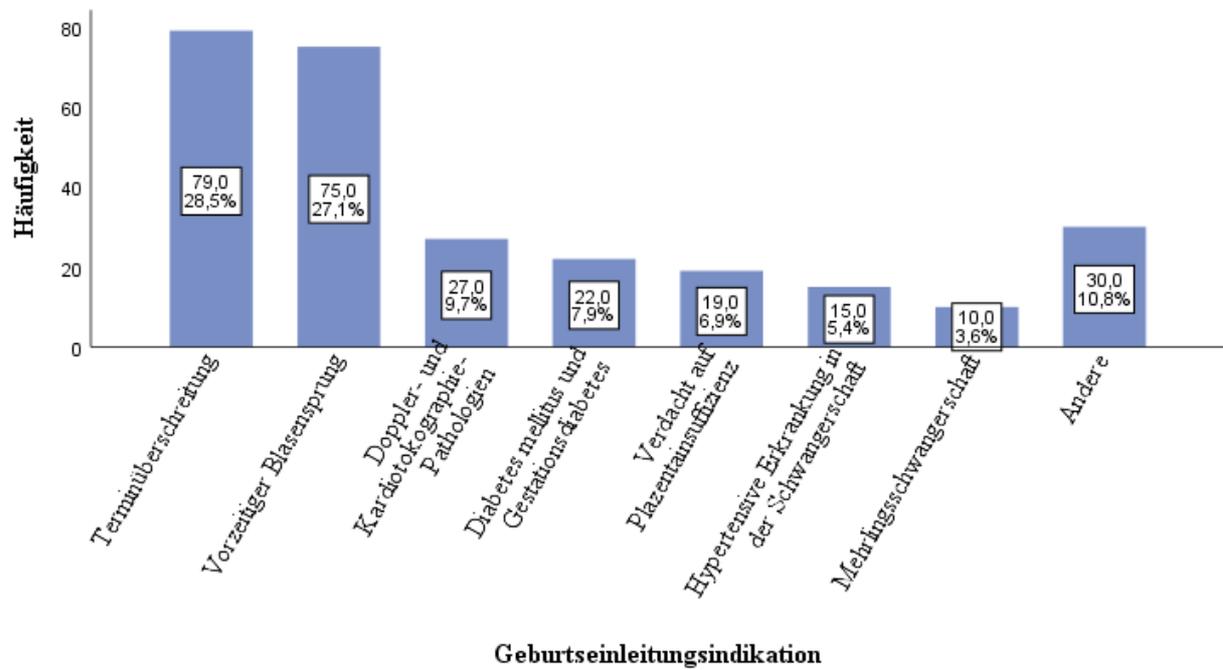


Abbildung 3. Geburtseinleitungsindikationen

Häufigkeiten durch absolute Anzahl n und %. Kategorien mit Häufigkeiten unter 3 % wurden unter „Andere“ zusammengefasst; hierzu zählten: sonstige uterine Blutungen, mütterliche Erkrankung, HELLP, Verdacht auf fetale Makrosomie, intrauterine Wachstumsrestriktion, Z. n. Sectio oder anderen Uterusoperationen, abnehmende Kindsbewegungen sowie Kombinationen von Geburtseinleitungsindikationen.

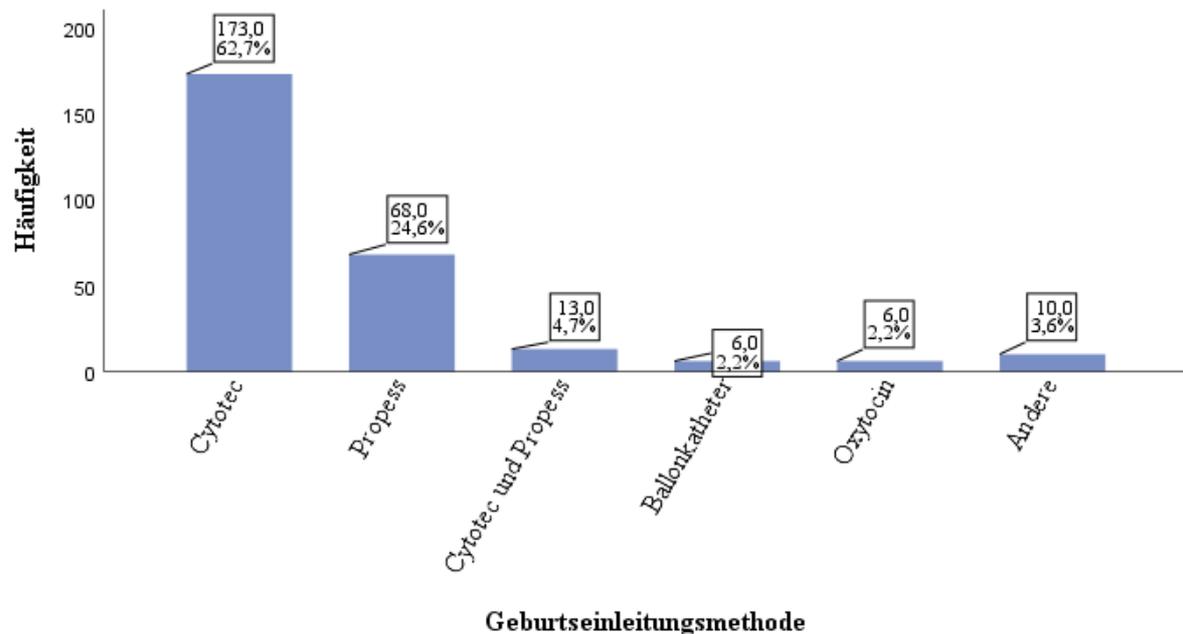


Abbildung 4. Geburtseinleitungsmethoden

Häufigkeiten durch absolute Anzahl n und %. Kategorien deren Häufigkeit unter 2 % war wurden unter „Andere“ zusammengefasst; hierzu zählten Kombinationen unterschiedlicher Geburtseinleitungsmethoden.

3.2. Analyse demographischer und klinischer Patientinnendaten

3.2.1. Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe

Das klinische Profil der Stichprobe sowie potenzielle Risikofaktoren sind in den Tabellen 9–12 abgebildet. Bei abweichender Anzahl an berücksichtigten Patientinnen aufgrund fehlender Werte wurde das „n“ in Klammern hinter den Variablen angegeben.

Die Patientinnen der Kontroll- und Fallgruppe waren ähnlich alt (Alter: $31,45 \pm 5,15$ vs. $31,78 \pm 5,23$, $p = 0,299$), ähnlich schwer (BMI bei Erstuntersuchung: $24,03 \pm 4,81$ vs. $23,98 \pm 4,88$, $p = 0,841$) und hinsichtlich vermutlicher ethnischer Herkunft vergleichbar verteilt ($p = 0,182$).

Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass folgende Parameter häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vorkamen: Z. n. PPH ($p < 0,001$), Geburtsdauer > 12 Stunden ($p = 0,007$) bzw. eine längere Geburtsdauer in Stunden ($p = 0,015$), protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode ($p = 0,002$), Wehenunterstützung mit Oxytocin ($p = 0,020$), Dammriss ($p < 0,001$), Episiotomie ($p = 0,006$), Rissverletzungen ($p < 0,001$) und retroplazentares/parakolpisches Hämatom ($p = 0,013$). Bezüglich des Entbindungsmodus kam die PPH häufiger bei Frauen mit vaginaler Spontangeburt ($p < 0,001$), die sekundäre Sectio caesarea ($p = 0,001$) allerdings häufiger in der Kontrollgruppe vor. Auch die Variablen Plazentaretention, Plazentalösungsstörung und Plazentainsertionsstörung waren häufiger in der Fallgruppe zu finden, ebenso die übergreifende Variable „Plazentastörung“ (22,4 % in der Fallgruppe vs. 2,1 % in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$). Im Vergleich zur Fallgruppe, waren der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft ($p = 0,011$), die subpartale Tokolye ($p = 0,018$), die PDA/SPA ($p < 0,001$) und die Frühgeburt ($p = 0,032$) in der Kontrollgruppe häufiger. Der postpartale Hb-Wert war bei Frauen mit PPH ($9,30 \pm 1,54$ g/dl) niedriger als bei Frauen ohne PPH ($10,62 \pm 1,32$ g/dl, $p < 0,001$). Demnach war auch die Hb-Differenz in der Fallgruppe höher ($p < 0,001$). Auch das jeweilige Geburtsgewicht des Kindes unterschied sich zwischen der Fallgruppe ($3509,92 \pm 539,28$ g) und der Kontrollgruppe ($3335,14 \pm 565,21$ g, $p < 0,001$), folglich auch das Vorkommen einer fetalen Makrosomie ($p = 0,002$). In der Fallgruppe wurden Geburten häufiger eingeleitet (26,7 %) als in der Kontrollgruppe (20,6 %, $p = 0,017$).

Tabelle 9. Soziodemographische Faktoren

	Kontrollen (n = 804)	PPH (n = 416)	p-Wert
Alter (Jahre)	31,45 ± 5,15	31,78 ± 5,23	0,299
Alter ≥ 35	225 (28,0)	129 (31,0)	0,270
BMI (kg/m²) (n = 1210)	24,03 ± 4,81	23,98 ± 4,88	0,841
Adipös (BMI ≥ 30) (n = 1210)	81 (10,2)	46 (11,2)	0,585
Vermutliche ethnische Herkunft (n = 1172)			0,182
Deutschland	547 (70,3)	285 (72,3)	
Osteuropa	60 (7,7)	19 (4,8)	
Mittel- und Nordeuropa. Nordamerika	24 (3,1)	19 (4,8)	
Mittlerer Osten	80 (10,3)	39 (9,9)	
Mittelmeerländer	33 (4,2)	11 (2,8)	
Sonstige Staaten	34 (4,4)	21 (5,3)	

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

BMI Body-Mass-Index, PPH postpartale Hämorrhagie. n = 1220

Tabelle 10. Parameter vor der Schwangerschaft

	Kontrollen (n = 804)	PPH (n = 416)	p-Wert
Frühere Schwangerschaften			
Z. n. Abort	157 (19,5)	76 (18,3)	0,596
Z. n. Abbruch	64 (8,0)	24 (5,8)	0,161
Z. n. EUG	9 (1,1)	3 (0,7)	0,761 ^a
Z. n. Todgeburt	3 (0,4)	1 (0,2)	1,000 ^a
Z. n. Sectio caesarea	73 (9,1)	29 (7,0)	0,207
Z. n. PPH	17 (2,1)	30 (7,2)	< 0,001
Myome			
Uterus myomatosus	20 (2,5)	4 (1,0)	0,069
Z. n. Myomenukleation	4 (0,5)	1 (0,2)	0,667 ^a
Diabetes Mellitus (n = 1140)	15 (2,0)	9 (2,3)	0,753
Präexistente Hypertonie	12 (1,5)	7 (1,7)	0,799
ICSI/IVF	28 (3,5)	19 (4,6)	0,351
Uterine Fehlbildung	1 (0,1)	2 (0,5)	0,269 ^a
Gerinnungsstörung (n = 1172)			
Koagulopathie	1 (0,1)	2 (0,5)	0,265 ^a
Thrombophilie	14 (1,8)	7 (1,8)	0,965

n (%) Patientinnen.

EUG Extrauterin gravidität, ICSI/IVF Intrazytoplasmatische Spermieninjektion/In-vitro-Fertilisation, PPH postpartale Hämorrhagie, Z. n. Zustand nach. n = 1220

^a Aufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der p-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

Tabelle 11. Präpartale geburtshilfliche Parameter

	Kontrollen (n = 804)	PPH (n = 416)	p-Wert
Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (n = 1137)	56 (7,5)	14 (3,6)	0,011
Antikoagulation während der Schwangerschaft	9 (1,1)	5 (1,2)	1,000 ^a
Gemini	26 (3,2)	10 (2,4)	0,417
Gestationsdiabetes (n = 1140)	96 (12,9)	44 (11,2)	0,418
Schwangerschaftshypertonie	21 (2,6)	16 (3,8)	0,233
Präeklampsie	14 (1,7)	10 (2,4)	0,430
HELLP	4 (0,5)	2 (0,5)	1,000 ^a
Polyhydramnion (n = 1073)	9 (1,3)	11 (3,0)	0,051
Plazentainsertionsstörung	0 (0)	30 (7,2)	< 0,001
Plazenta praevia	2 (0,2)	1 (0,2)	1,000 ^a
Vorzeitiger Blasensprung	215 (26,7)	105 (25,2)	0,572
Präpartale Blutung (n = 1207)	14 (1,8)	13 (3,2)	0,116
Präpartales Hb in g/dl (n = 1086)	12,10 ± 1,08	12,14 ± 1,10	0,522
Präpartale Anämie (Hb < 10 g/dl) (n = 1086)	23 (3,3)	11 (2,8)	0,685

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

Hb Hämoglobin, *HELLP* Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie, *PPH* postpartale Hämorrhagie. n = 1220

^a Aufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der p-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

Tabelle 12. Subpartale und postpartale Parameter

	Kontrollen (n = 804)	PPH (n = 416)	p-Wert
Gravidität			0,147
1	355 (44,2)	208 (50,0)	
2	239 (29,7)	113 (27,2)	
≥ 3	210 (26,1)	95 (22,8)	
Parität			0,137
1	454 (56,5)	254 (61,1)	
2	226 (28,1)	114 (27,4)	
3	124 (15,4)	48 (11,5)	
Multiparität	40 (5,0)	12 (2,9)	0,087
Schwangerschaftsdauer			
< 37 SSW (Frühgeburt)	70 (8,7)	22 (5,3)	0,032
37+0 bis 40+0 SSW (termingerecht)	364 (45,3)	175 (42,1)	0,285
40+1 bis 41+6 SSW (Terminüberschreitung)	355 (44,2)	208 (50,0)	0,052
≥ 42+0 SSW (Terminübertragung)	15 (1,9)	11 (2,6)	0,372
Entbindungsmodus			
vaginal spontan	528 (65,7)	331 (79,6)	< 0,001
vaginal-operativ	98 (12,2)	61 (14,7)	0,224
sekundäre Sectio caesarea	178 (22,1)	24 (5,8)	< 0,001
Geburtseinleitung	166 (20,6)	111 (26,7)	0,017
Regionalanästhesie (PDA/SPA)	313 (38,9)	119 (28,6)	< 0,001
PDA	224 (27,9)	113 (27,2)	0,796
SPA	89 (11,1)	6 (1,4)	< 0,001
Subpartale Tokolyse	95 (11,8)	31 (7,5)	0,018
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C	20 (2,5)	17 (4,1)	0,123
Amnioninfektionssyndrom	17 (2,1)	6 (1,4)	0,413
Geburtsdauer in Stunden (n = 979)^c	8,26 ± 6,55	9,31 ± 6,74	0,015
Geburtsdauer > 12 Stunden (n = 979)^c	108 (18,1)	96 (25,2)	0,007
Protrahierte AP/Geburtsstillstand in der AP	118 (14,7)	90 (21,6)	0,002
Wehenunterstützung mit Oxytocin	276 (34,3)	171 (41,1)	0,020
Vorzeitige Plazentalösung	8 (1,0)	5 (1,2)	0,772 ^a
Plazentalösungsstörung	3 (0,4)	65 (15,6)	< 0,001
Plazentaretention	15 (1,9)	87 (20,9)	< 0,001
„Plazentastörung“^{**}	17 (2,1)	93 (22,4)	< 0,001

Tabelle 12. Subpartale und postpartale Parameter (Fortsetzung)

Uterusruptur	1 (0,1)	1 (0,2)	1,000 ^a
Dammriss			< 0,001
Grad I	129 (16,0)	74 (17,8)	
Grad II	115 (14,3)	114 (27,4)	
Grad III/IV	11 (1,4)	12 (2,9)	0,065
Episiotomie	57 (7,1)	49 (11,8)	0,006
Weichteilverletzungen			
Hämatom	0 (0,0)	4 (1,0)	0,013 ^a
Rissverletzungen	249 (31,0)	173 (41,6)	< 0,001
Postpartales Hb (g/dl) (n = 1166)	10,62 ± 1,32	9,30 ± 1,54	< 0,001 ^b
Hb-Differenz (g/dl) (n = 1042)	1,52 ± 1,09	2,90 ± 1,46	< 0,001 ^b
GGW (g)	3335,14 ± 565,21	3509,92 ± 539,28	< 0,001
Fetale Makrosomie (GGW > 4000 g)	71 (8,8)	61 (14,7)	0,002
GGW 2. Kind (g) (bei Gemini, n = 36)	2239,52 ± 478,35	2385 ± 344,88	0,388
Fetale Makrosomie 2. Kind (n = 36)	0 (0)	0 (0)	/

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

AP Austreibungsperiode, Hb Hämoglobin, GGW Geburtsgewicht, PDA/SPA Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, PPH postpartale Hämorrhagie, SSW Schwangerschaftswochen

*Plazentastörung fasst die Plazentaretention, -lösungsstörung und -insertionsstörung zusammen. n = 1220

^a Aufgrund geringer Zellhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der *p*-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

^b Bei Varianzheterogenität im Levene-Test wurde anstatt des T-Tests der Welch-Test angewendet.

^c Berücksichtigung nur von vaginalen Geburten: n = 1018, fehlend: n = 39.

3.2.2. Vergleich der Frauen mit schwerer PPH und nicht-schwerer PPH

Um herauszufinden, inwiefern Risikofaktoren vermehrt in der Gruppe der schweren PPH vorkamen, wurde die demographischen und klinischen Parameter auch innerhalb der Fallgruppe zwischen Fällen mit schwerer PPH und Fällen mit nicht-schwerer PPH verglichen. Diese Daten sind in den Tabellen 13–16 dargestellt.

Beim Vergleich der Fälle mit nicht-schwerer und schwerer PPH (Blutverlust > 1500 ml) zeigten sich folgende Parameter häufiger in der Gruppe der schweren PPH: assistierte Reproduktion (ICSI/IVF) ($p = 0,012$), vorzeitige Plazentalösung ($p = 0,004$), Plazentaininsertionsstörung ($p < 0,001$), Plazentalösungsstörung ($p < 0,001$), Plazentaretention ($p < 0,001$) sowie die übergreifende Variable „Plazentastörung“ ($p < 0,001$). Auch der postpartale Hb-Wert und dementsprechend die Hb-Differenz unterschieden sich zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Tendenziell war ein häufigeres Vorkommen von Antikoagulation während der Schwangerschaft ($p = 0,052$), Z. n. Sectio caesarea ($p = 0,068$) und Anwendung einer PDA/SPA ($p = 0,067$) in der Gruppe der schweren PPH zu vermerken. Alle weiteren Parameter, inkl. der Häufigkeit von Geburtseinleitungen (nicht-schwere PPH: 26,1 % vs. schwere PPH: 33,3 %, $p = 0,368$), zeigten keine statistisch nachweisbaren Gruppenunterschiede.

Tabelle 13. Soziodemographische Faktoren

	Nicht-schwere PPH (n = 383)	Schwere PPH (n = 33)	p-Wert
Alter (Jahre)	31,74 ± 5,21	32,21 ± 5,50	0,618
Alter ≥ 35 (n = 416)	116 (30,3)	13 (39,4)	0,278
BMI (kg/m ²) (n = 412)	23,98 ± 4,94	23,92 ± 4,15	0,949
Adipös (BMI ≥ 30) (n = 412)	42 (11,1)	4 (12,1)	0,776 ^a
Vermutliche ethnische Herkunft (n = 394)			
Deutschland	261 (71,7)	24 (80,0)	0,329
Osteuropa	19 (5,2)	0 (0,0)	0,382 ^a
Mittel- und Nordeuropa. Nordamerika	18 (4,9)	1 (3,3)	1,000 ^a
Mittlerer Osten	36 (9,9)	3 (10,0)	1,000 ^a
Mittelmeerländer	11 (3,0)	0 (0,0)	1,000 ^a
Sonstige Staaten	19 (5,2)	2 (6,7)	0,668 ^a

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

BMI Body-Mass-Index, PPH postpartale Hämorrhagie. n = 416

^aAufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der p-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

Tabelle 14. Parameter vor der Schwangerschaft

	Nicht-schwere PPH (n = 383)	Schwere PPH (n = 33)	p-Wert
Frühere Schwangerschaften			
Z. n. Abort	69 (18,0)	7 (21,2)	0,648
Z. n. Abbruch	21 (5,5)	3 (9,1)	0,424 ^a
Z. n. EUG	3 (0,8)	0 (0,0)	1,000 ^a
Z. n. Todgeburt	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000 ^a
Z. n. Sectio caesarea	24 (6,3)	5 (15,2)	0,068 ^a
Z. n. PPH	27 (7,0)	3 (9,1)	0,721 ^a
Myome			
Uterus myomatosus	3 (0,8)	1 (3,0)	0,282 ^a
Z. n. Myomenukleation	1 (0,3)	0 (0)	1,000 ^a
Diabetes Mellitus (n = 393)	9 (2,5)	0 (0,0)	1,000 ^a
Präexistente Hypertonie	7 (1,8)	0 (0)	1,000 ^a
ICSI/IVF	14 (3,7)	5 (15,2)	0,012 ^a
Uterine Fehlbildung	2 (0,5)	0 (0,0)	1,000 ^a
Gerinnungsstörung (n = 396)			
Koagulopathie	1 (0,3)	1 (3,1)	0,155 ^a
Thrombophilie	7 (1,9)	0 (0)	1,000 ^a

n (%) Patientinnen.

EUG Extrauterin gravidität, *ICSI/IVF* Intrazytoplasmatische Spermieninjektion/In-vitro-Fertilisation, *PPH* postpartale Hämorrhagie, *Z. n.* Zustand nach. n = 416.

^a Aufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der p-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

Tabelle 15. Präpartale geburtshilfliche Parameter

	Nicht-schwere PPH (n = 383)	Schwere PPH (n = 33)	p-Wert
Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (n = 387)	13 (3,7)	1 (3,2)	1,000 ^a
Antikoagulation während der Schwangerschaft	3 (0,8)	2 (6,1)	0,052 ^a
Gemini	9 (2,3)	1 (3,0)	0,567 ^a
Gestationsdiabetes (n = 393)	41 (11,4)	3 (9,4)	1,000 ^a
Gestationshypertonie	13 (3,4)	3 (9,1)	0,125 ^a
Präeklampsie	8 (2,1)	2 (6,1)	0,184 ^a
HELLP	1 (0,3)	1 (3,0)	0,153 ^a
Polyhydramnion (n = 370)	11 (3,2)	0 (0,0)	0,610 ^a
Plazentainsertionsstörung	21 (5,5)	9 (27,3)	< 0,001 ^a
Plazenta praevia	1 (0,3)	0 (0)	1,000 ^a
Vorzeitiger Blasensprung	97 (25,3)	8 (24,2)	0,891
Präpartale Blutung (n = 410)	11 (2,9)	2 (6,1)	0,282 ^a
Präpartales Hb in g/dl (n = 387)	12,13 ± 1,10	12,30 ± 1,14	0,406
Präpartale Anämie (Hb < 10 g/dl) (n = 387)	11 (3,1)	0 (0)	0,609 ^a

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

Hb Hämoglobin, *HELLP* Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie, *PPH* postpartale Hämorrhagie.

^a Aufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der *p*-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

Tabelle 16. Subpartale und postpartale Parameter

	Nicht-schwere PPH (n = 383)	Schwere PPH (n = 33)	p-Wert
Gravidität			0,673
1	191 (49,9)	17 (51,5)	
2	106 (27,7)	7 (21,2)	
≥ 3	86 (22,5)	9 (27,3)	
Parität			0,527
1	232 (60,6)	22 (66,7)	
2	105 (27,4)	9 (27,3)	
3	46 (12,0)	2 (6,1)	
Multiparität	11 (2,9)	1 (3,0)	1,000 ^a
Schwangerschaftsdauer			
< 37 SSW (Frühgeburt)	20 (5,2)	2 (6,1)	0,690 ^a
37+0 bis 40+0 SSW (termingerecht)	161 (42,0)	14 (42,4)	0,965
40+1 bis 41+6 SSW (Terminüberschreitung)	191 (49,9)	17 (51,5)	0,856
≥ 42+0 SSW (Terminübertragung)	11 (2,9)	0 (0,0)	1,000 ^a
Entbindungsmodus			
vaginal spontan	308 (80,4)	23 (69,7)	0,143
vaginal-operativ	53 (13,8)	8 (24,2)	0,122 ^a
sekundäre Sectio caesarea	22 (5,7)	2 (6,1)	1,000 ^a
Geburtseinleitung	100 (26,1)	11 (33,3)	0,368
Regionalanästhesie (PDA/SPA)	105 (27,4)	14 (42,4)	0,067
PDA	99 (25,8)	14 (42,4)	0,040
SPA	6 (1,6)	0 (0,0)	1,000 ^a
Subpartale Tokolyse	29 (7,6)	2 (6,1)	1,000 ^a
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C	15 (3,9)	2 (6,1)	0,636 ^a
Amnioninfektionssyndrom	5 (1,3)	1 (3,0)	0,393 ^a
Geburtsdauer in Stunden (n = 381)	9,25 ± 6,66	10,06 ± 7,62	0,518
Geburtsdauer > 12h (n = 381)	86 (24,6)	10 (32,3)	0,345
Protrahierte AP/Geburtsstillstand in der AP	82 (21,4)	8 (24,2)	0,705
Wehenunterstützung mit Oxytocin	156 (40,7)	15 (45,5)	0,597
Vorzeitige Plazentalösung	2 (0,5)	3 (9,1)	0,004 ^a
Plazentalösungsstörung	50 (13,1)	15 (45,5)	< 0,001
Plazentaretention	72 (18,8)	15 (45,5)	< 0,001
Plazentastörung*	76 (19,8)	17 (51,5)	< 0,001

Tabelle 16. Subpartale und postpartale Parameter (Fortsetzung)

Uterusruptur	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000 ^a
Damriss			0,961
Grad I	70 (18,3)	4 (12,1)	
Grad II	102 (26,6)	12 (36,4)	
Grad III/IV	12 (3,1)	0 (0,0)	0,611 ^a
Episiotomie	44 (11,5)	5 (15,2)	0,571 ^a
Weichteilverletzungen			
Hämatom	4 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^a
Rissverletzungen	156 (40,7)	17 (51,5)	0,228
Postpartales Hb (g/dl) (n = 404)	9,47 ± 1,41	7,40 ± 1,61	< 0,001
Hb-Differenz (g/dl) (n = 378)	2,70 ± 1,29	4,90 ± 1,61	< 0,001
GGW (g)	3518,33 ± 541,42	3412,30 ± 511,44	0,279
Fetale Makrosomie (GGW > 4000 g)	60 (15,7)	1 (3,0)	0,068 ^a
GGW (g) (2. Kind bei Gemini) (n = 10)	2406,67 ± 358,51	2190,00	/
Makrosomie 2. Kind	/	/	/

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

AP Austreibungsperiode, *Hb* Hämoglobin, *GGW* Geburtsgewicht, *PDA/SPA* Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, *PPH* postpartale Hämorrhagie, *SSW* Schwangerschaftswochen

*Plazentastörung fasst die Plazentaretention, -lösungsstörung und -insertionsstörung zusammen.

^a Aufgrund geringer Zelhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. Der *p*-Wert wurde mittels Exaktem Fisher-Test berechnet. Ausschluss dieser Variable aus der Regressionsanalyse.

^b Bei Varianzheterogenität im Levene-Test wurde anstatt des T-Tests der Welch-Test angewendet.

3.2.3. Geburtseinleitungen

Zur näheren Beschreibung des Blutverlusts bei eingeleiteten Geburten stellt die Tabelle 17 die Unterschiede zwischen eingeleiteten Geburten und nicht-eingeleiteten Geburten durch folgende Parameter dar: Blutverlust in ml, Hb-Differenz (Δ Hb), ausgeprägte Hb-Veränderung (≥ 4 g/dl), Bluttransfusion sowie Schwere der PPH.

Die PPH war bei Frauen mit Geburtseinleitung (40,1 %) wahrscheinlicher als bei Frauen, deren Geburt nicht eingeleitet wurde (32,3 %, $p = 0,017$). Bezüglich Hb-Differenz, Δ Hb ≥ 4 g/dl und Erhalt einer Bluttransfusion zeigten sich keine Unterschiede zwischen eingeleiteten und nicht-eingeleiteten Geburten.

Tabelle 17. Vergleich der eingeleiteten Geburten und nicht-eingeleiteten Geburten

	Keine Geburtseinleitung (n = 943)	Geburtseinleitung (n = 277)	p-Wert
Blutverlust in ml	498,08 ± 382,27	580,32 ± 458,40	0,007 ^b
ΔHb (n = 1042)	2,05 ± 1,40	1,94 ± 1,41	0,290
ΔHb ≥ 4 g/dl (n = 1042)	75 (9,6)	21 (8,1)	0,465
Erhalt einer Bluttransfusion	9 (1,0)	3 (1,1)	0,740 ^a
PPH (alle Fälle)	305 (32,3)	111 (40,1)	0,017
Nicht-schwere PPH (BV ≤ 1500 ml)	283 (30,0)	100 (36,1)	0,055
Schwere PPH (BV > 1500 ml)	22 (2,3)	11 (4,0)	0,140

Mittelwert ± Standardabweichung | n (%) Patientinnen.

Hb Hämoglobin, PPH postpartale Hämorrhagie, ΔHb (Hb präpartal – Hb postpartal)

^a Aufgrund geringer Zellhäufigkeiten konnte der Chi-Quadrat nach Pearson nicht durchgeführt werden. p-Wert in dem Fall mittels Exaktem Fisher-Test berechnet.

^b Bei Varianzheterogenität im Levene-Test wurde anstatt des T-Tests der Welch-Test angewendet.

Die in den Boxplot-Darstellungen (Abbildung 5) visualisierten Blutverluste zeigen, dass sich die Mittelwerte zwischen eingeleiteten und nicht-eingeleiteten Geburten unterschieden. Der Mittelwert des Blutverlusts war in der Gruppe der Geburtseinleitung mit 580,32 ± 458,40 ml höher als bei nicht-eingeleiteten Geburten (498,08 ± 382,27 ml, $p = 0,007$).

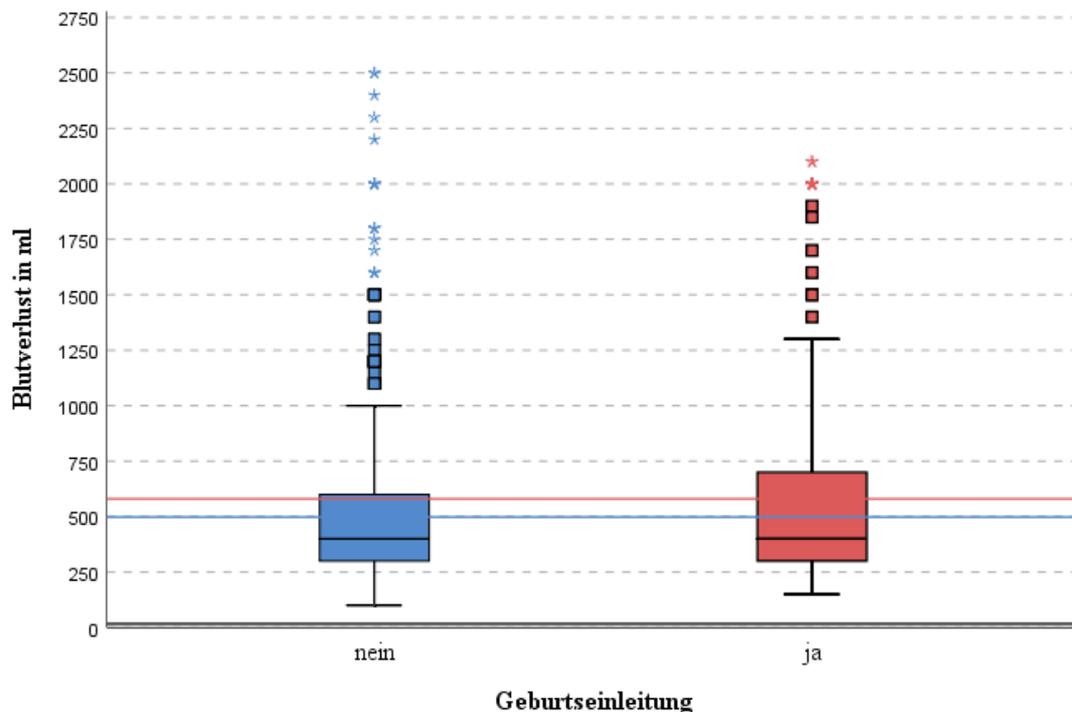


Abbildung 5. Boxplot-Darstellung: Blutverlust in ml bei eingeleiteten im Vergleich zu nicht-eingeleiteten Geburten
Die Obergrenze wurde zur besseren Darstellung auf 2500 ml gesetzt. Mittelwerte der jeweiligen Blutverluste sind mit roter Bezugslinie (= 580,32 ml für die Gruppe mit Geburtseinleitung) und blauer Bezugslinie (= 498,08 ml für die Gruppe „Keine Geburtseinleitung“) dargestellt.

3.3. Multiple logistische Regression

3.3.1. Modell: PPH

Unter Berücksichtigung von statistischen Gruppenunterschieden in der induktiven Analyse der demographischen und klinischen Patientinnendaten (sowie zusätzlichen Risikofaktoren aus der Literatur) konnte ein finales Modell für die multiple logistische Regression aufgestellt werden. Dieses ist in Tabelle 18 abgebildet. In der Regression wurden 798 PPH-Fälle und 412 Kontrollen berücksichtigt (fehlende Werte $n = 10$). Der Effekt (OR) jedes Prädiktors wurde jeweils für alle anderen Variablen des Modells kontrolliert.

Als unabhängige Risikofaktoren für eine PPH – unabhängig vom Schweregrad – konnten folgenden Prädiktoren identifiziert werden: Geburtseinleitung (adjustierte OR (aOR) = 1,46; 95 % KI: 1,05–2,03, $p = 0,024$), Z. n. PPH (aOR = 3,69; 95 % KI: 1,87–7,26, $p < 0,001$), protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode (aOR = 1,65; 95 % KI: 1,10–2,47, $p = 0,015$), Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C (aOR = 2,93; 95% KI: 1,37–6,29, $p = 0,006$), „Plazentastörung“ (aOR = 11,93; 95 % KI: 6,85–20,78, $p < 0,001$), Dammriss (aOR = 1,61; 95 % KI: 1,19–2,18, $p = 0,002$), Episiotomie (aOR = 1,74; 95 % KI: 1,08–2,82, $p = 0,024$) und die fetale Makrosomie (aOR = 2,11; 95 % KI: 1,38–3,23, $p = 0,001$).

Eine PDA/SPA (aOR = 0,52; 95 % KI: 0,36–0,76, $p = 0,001$) und eine sekundäre Sectio caesarea im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt (aOR = 0,33; 95 % KI: 0,18–0,60, $p < 0,001$) sind als protektive Faktoren (OR < 1) für das Auftreten einer PPH anzusehen.

Tabelle 18. Prädiktoren für eine PPH – Ergebnisse der multiplen logistischen Regression

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	p-Wert	OR	95 % KI
Alter (Jahre)		0,008	0,014	0,576	1,01	0,98–1,04
BMI (kg/m ²)		0,011	0,015	0,487	1,01	0,98–1,04
Z. n. Sectio caesarea		0,418	0,297	0,160	1,52	0,85–2,72
Z. n. PPH		1,305	0,345	0,000	3,69	1,87–7,26
Schwangerschaftsdauer	termingerecht				Referenz	
	Frühgeburt	-0,057	0,329	0,862	0,94	0,50–1,80
	Terminüberschreitung	0,101	0,149	0,500	1,11	0,83–1,48
	Terminübertragung	0,519	0,467	0,267	1,68	0,67–4,20
Gravidität	1				Referenz	
	2	-0,307	0,232	0,186	0,74	0,47–1,16
	≥ 3	-0,219	0,304	0,470	0,80	0,44–1,46
Parität	Zweitgebärende				Referenz	
	Erstgebärende	0,196	0,266	0,460	1,22	0,72–2,05
	Drittgebärende	-,168	0,315	0,594	0,85	0,46–1,57
	Mehrgebärende	-0,203	0,425	0,633	0,82	0,36–1,88
Geburtseinleitung		0,380	0,168	0,024	1,46	1,05–2,03
Regionalanästhesie (PDA/SPA)		-0,651	0,189	0,001	0,52	0,36–0,76
Subpartale Tokolyse		-0,175	0,259	0,499	0,84	0,51–1,39
Wehenunterstützung mit Oxytocin		0,249	0,183	0,173	1,28	0,90–1,84
Protrahierte AP/Geburtsstillstand in der AP		0,501	0,206	0,015	1,65	1,10–2,47
Entbindungsmodus	vaginal spontan				Referenz	
	vaginal-operativ	-0,328	0,221	0,139	0,72	0,47–1,11
	sekundäre Sectio	-1,107	0,304	0,000	0,33	0,18–0,60
Gemini		0,428	0,512	0,403	1,53	0,56–4,19
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C		1,076	0,389	0,006	2,93	1,37–6,29
Plazentastörung*		2,479	0,283	0,000	11,93	6,85–20,78
Dammriss		0,475	0,155	0,002	1,61	1,19–2,18
Episiotomie		0,556	0,246	0,024	1,74	1,08–2,82
Rissverletzungen		0,034	0,160	0,829	1,03	0,76–1,42
Fetale Makrosomie		0,746	0,218	0,001	2,11	1,38–3,23
Konstante		-1,732	0,628	0,006	0,18	

AP Austreibungsperiode, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, PDA/SPA Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, Z. n. Zustand nach.

*Plazentastörung zusammenfassend für Plazentaretenion, -lösungsstörung und -insertionsstörung.

Signifikanz des Modells ($X^2(26) = 262,237$; $p < 0,001$); Nagelkerkes R-Quadrat = 0,270. n = 1210, 10 fehlende Werte.

Multikollinearität: Die Toleranz der im Modell berücksichtigten Prädiktoren $> 0,2$ und der Varianzinflationsfaktor < 10 .

3.3.2. Modell: Schwere PPH innerhalb der Fallgruppe

Im Vergleich der Gruppen mit schwerer und nicht-schwerer PPH konnte als einziger unabhängiger Risikofaktor die „Plazentastörung“ (zusammenfassend für Plazentaretention, Plazentalösungsstörung und Plazentainsertionsstörung) identifiziert werden (aOR = 4,90; 95 % KI: 2,11–11,40, $p < 0,001$). Alle zuvor identifizierten Prädiktoren für die PPH konnten nicht als verstärkte Risikofaktoren in der Gruppe der schweren PPH im Vergleich zur nicht-schweren PPH bestätigt werden. Die Ergebnisse des nicht-signifikanten multiplen logistischen Regressionsmodells ($p = 0,069$) mit dem genannten Gruppenvergleich können der Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19. Prädiktoren für eine schwere PPH innerhalb Fallgruppe – Ergebnisse der multiplen logistischen Regression (Vergleich der Gruppen: schwere PPH vs. nicht-schwere PPH)

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	p-Wert	OR	95 % KI
Alter der Mutter (Jahre)		-0,017	0,043	0,691	0,98	0,90–1,07
BMI (kg/m ²)		0,011	0,047	0,816	1,01	0,92–1,11
Z. n. Sectio caesarea		1,505	0,778	0,053	4,50	0,98–20,70
Z. n. PPH		0,572	0,801	0,475	1,77	0,37–8,51
Schwangerschaftsdauer	termingerecht				Referenz	
	Frühgeburt	0,357	0,958	0,709	1,43	0,22–9,33
	Terminüberschreitung	0,429	0,444	0,333	1,54	0,64–3,66
	Terminübertragung	-18,938	10998,169	0,999	0,00	0,000–.
Gravidität	1				Referenz	
	2	0,256	0,653	0,696	1,29	0,36–4,64
	≥ 3	0,930	0,751	0,216	2,54	0,58–11,05
Parität	Zweitgebärende				Referenz	
	Erstgebärende	0,826	0,779	0,289	2,28	0,50–10,52
	Drittgebärende	-1,334	1,202	0,267	0,26	0,03–2,78
	Mehrgebärende	-0,637	1,301	0,624	0,53	0,04–6,77
Geburtseinleitung		0,741	0,455	0,104	2,10	0,86–5,11
Regionalanästhesie (PDA/SPA)		0,568	0,495	0,251	1,77	0,67–4,66
Subpartale Tokolyse		-0,633	0,842	0,452	0,53	0,10–2,76
Wehenunterstützung mit Oxytocin		-0,204	0,521	0,696	0,82	0,29–2,27
Protrahierte AP/Geburtsstillstand in der AP		-0,121	0,575	0,834	0,89	0,29–2,74
Entbindungsmodus	vaginal spontan				Referenz	
	vaginal-operativ	0,553	0,575	0,336	1,74	0,56–5,37
	sekundäre Sectio	0,648	1,020	0,526	1,91	0,26–14,10
Gemini		-0,463	1,280	0,718	0,63	0,05–7,73
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C		0,374	0,909	0,681	1,45	0,24–8,63
Plazentastörung*		1,589	0,431	0,000	4,90	2,11–11,40
Dammriss		0,081	0,466	0,862	1,08	0,44–2,70
Episiotomie		0,087	0,663	0,896	1,09	0,30–4,00
Rissverletzungen		0,155	0,428	0,717	1,17	0,50–2,70
Makrosomie		-1,798	1,119	0,108	0,17	0,02–1,48
Konstante		-4,245	2,006	0,034	0,01	

AP Austreibungsperiode, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, PDA/SPA Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, Z. n. Zustand nach

*Plazentastörung zusammenfassend für Plazentaretenion, Plazentalösungsstörung und Plazentainertionsstörung.

Signifikanz des Modells ($X^2(26) = 37,385; p = 0,069$); Nagelkerkes R-Quadrat = 0,203. n = 412, 4 fehlende Werte.

Multikollinearität: Die Toleranz der im Modell berücksichtigten Prädiktoren >0,2 und der Varianzinflationsfaktor < 10.

3.3.3. Einfluss der Geburtseinleitung

Die Tabelle 20 zeigt, dass sowohl in der univariablen Analyse (OR = 1,40; 95 % KI: 1,06–1,84, $p = 0,017$) als auch in der adjustierten Analyse (mit Kontrolle der oben genannten Störfaktoren) ein Zusammenhang zwischen der Geburtseinleitung und einer PPH bestand (aOR = 1,46; 95 % KI: 1,05–2,03, $p = 0,024$). Die Geburtseinleitung erhöhte die relative Chance für eine PPH signifikant um 46 % im Vergleich zu einer Geburt, die nicht eingeleitet wurde.

Tabelle 20. Zusammenhang zwischen der Geburtseinleitung und einer PPH

Geburtseinleitung	OR	95 % KI	<i>p</i> -Wert
unadjustiert	1,40	1,06–1,84	0,017
adjustiert	1,46	1,05–2,03	0,024

Geburtseinleitung wurde adjustiert für Alter der Mutter (Jahre), Body-Mass-Index (kg/m²), Gravidität, Parität, Schwangerschaftsdauer, Z. n. Sectio caesarea, Z. n. PPH, Regionalanästhesie (Periduralanästhesie/Spinalanästhesie), subpartale Tokolyse, Wehenunterstützung mit Oxytocin, Protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Entbindungsmodus, Fieber unter der Geburt, „Plazentastörung“, Episiotomie, Dammriss, Rissverletzungen, Fetale Makrosomie und Gemini (siehe Tabelle 18).

3.4. Lineare Regression

Um herauszufinden, um welches Volumen sich der Blutverlust durch die einzelnen Prädiktoren aus der multiplen logistischen Regression verändert, wurde ein lineares Regressionsmodell durchgeführt, mit dem Blutverlust als abhängige Variable. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

In der linearen Regression zeigte sich, dass folgende Parameter zu einer Erhöhung des Blutverlusts führen: Z. n. PPH, sekundäre Sectio caesarea, protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C, „Plazentastörung“ und Dammriss. Bei Vorliegen der gleichen Risikofaktoren erhöht auch die Geburtseinleitung den Blutverlust geschätzt um ca. 74 ml (95 % KI: 24,49–123,67, $p = 0,003$) im Vergleich zu einer Geburt, die nicht eingeleitet wird. Eine vaginal-operative Entbindung ($p = 0,947$) und eine PDA/SPA zur Geburt ($p = 0,287$) scheinen statistisch gesehen keinen Einfluss auf den geschätzten Blutverlust zu haben. Das Modell ist signifikant ($F(11, 1219) = 25,575$, $p < 0,001$, $n = 1220$). 18,2 % der Varianz wird durch das Modell erklärt. Die Effektstärke nach Cohen entspricht mit $f^2 = 0,222$ einem mittleren Effekt.

Tabelle 21. Lineare Regression zur Vorhersage des Blutverlusts mit Prädiktoren aus der multiplen logistischen Regression

	B	Std.-Fehler	t	p-Wert	95 % KI
(Konstante)	373,432	18,995	19,659	0,000	336,16–410,70
Z. n. PPH	196,170	54,733	3,584	0,000	88,79–303,55
Geburtseinleitung	73,880	25,175	2,935	0,003	24,49–123,27
PDA/SPA	-26,867	25,206	-1,066	0,287	-76,32–22,58
Protrahierte AP/Geburtsstillstand in der AP	63,336	30,075	2,106	0,035	4,33–122,34
Entbindungsmodus					
vaginal-operativ	2,292	34,280	0,067	0,947	-64,96–69,55
sekundäre Sectio caesarea	161,800	34,252	4,724	0,000	94,60–229,00
Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C	133,091	62,170	2,141	0,032	11,12–255,06
„Plazentastörung“	549,178	36,807	14,920	0,000	476,97–621,39
Dammriss	75,798	24,122	3,142	0,002	28,47–123,13
Episiotomie	72,342	39,365	1,838	0,066	-4,89–149,57
Fetale Makrosomie	23,164	33,867	0,684	0,494	-43,28–89,61

AP Austreibungsperiode, KI Konfidenzintervall, B = nicht standardisierter Regressionskoeffizient, PDA/SPA Periduralanästhesie/Spinalanästhesie, PPH postpartale Hämorrhagie, Std.-Fehler Standard-Fehler, Z. n. Zustand nach. N = 1220. Modellgüte: R-Quadrat = 0,189; Korrigiertes R-Quadrat = 0,182. Effektstärke nach Cohen $f^2 = 0,222$.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie liefert Hinweise zu Prävalenz, Blutungsursachen und Risikofaktoren für die PPH. Für die Bearbeitung der Hauptfragestellung galt es zu untersuchen, inwiefern die Geburtseinleitung das Risiko für die Entwicklung einer PPH erhöht. Diese Arbeitshypothese konnte zum Teil bestätigt werden. Unter Kontrolle weiterer potenzieller Risikofaktoren zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Geburtseinleitung und einer PPH. Zudem wurde gezeigt, dass bei Vorliegen gleicher Risikofaktoren eine eingeleitete im Vergleich zu einer nicht-eingeleiteten Geburt den postpartalen Blutverlust nur gering erhöht.

Im Rahmen der Nebenfragestellung zur Identifizierung weiterer Risikofaktoren konnten folgende Prädiktoren für eine PPH festgestellt werden: Z. n. PPH, protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C, „Plazentastörung“, Dammriss oder -schnitt und fetale Makrosomie. Die Anwendung einer Regionalanästhesie (PDA/SPA) sowie die sekundäre Sectio caesarea im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt suggerierten einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung einer PPH.

4.1.1. Häufigkeiten einer PPH

Häufigkeitsangaben zum Auftreten einer PPH waren keine explizite Zielsetzung der vorliegenden Arbeit. Dennoch liefern die Ergebnisse Informationen zur Prävalenz der PPH in der analysierten Studienpopulation im Untersuchungszeitraum, welche im Folgenden aufgrund der klinischen Relevanz diskutiert werden. Die Prävalenz an PPH betrug in der beschriebenen Studienpopulation im betrachteten 11-Monats-Zeitraum 11,45 %, die der schweren PPH (Blutverlust > 1500 ml) 1,01 %. Diese Häufigkeiten stimmen mit den in der Literatur angegebenen PPH-Raten überein, wobei eine große Variabilität von 3,1–19,0 % beschrieben wird [28, 31, 80]. Auch die hier beobachtete Häufigkeit der schweren PPH ist vergleichbar mit den Häufigkeitsangaben der Literatur, welche bei 1,1 %, 1,9 %, 2,1 % und 2,5 % liegen [7, 32, 66, 81].

Die Prävalenzangaben werden allerdings nicht unerheblich durch die angewandten Methoden zur Bestimmung des Blutverlusts und die jeweils verwendete PPH-Definition beeinflusst, was den Vergleich mit anderen Studien erschwert [18, 82]. Des Weiteren ist nicht zu übersehen, dass es interregionale Unterschiede gibt, was mit der geburtshilflichen Versorgungsqualität zusammenhängen könnte. Calvert et al. machten durch eine Analyse von 71 Studien in einem systematischen Review weltweit auf unterschiedlichste Prävalenzen aufmerksam. Betrachtete man einen Blutverlust ≥ 500 ml als PPH, schwankten die Raten zwischen 7,2 % in Ozeanien, 12,7 % in Europa, 13,1% in Nordamerika und 25,7 % in Afrika. Die schwere PPH (Blutverlust ≥ 1000 ml) kam mit 5,1% am häufigsten in Afrika vor, gefolgt von Nordamerika (4,3 %), Lateinamerika und Karibik (3,3 %), Europa (2,8 %) und am seltensten in Asien (1,9 %). Die globale Prävalenz der PPH wird im systematischen Review von Calvert et al. auf 10,8 % und die der schweren PPH auf 2,8 % geschätzt [82].

Weltweit werden unterschiedliche Definitionen für die PPH verwendet. Viele der derzeitigen verbreiteten Definitionen von PPH basieren auf der Menge des postpartalen Blutverlusts. Dabei ist das alleinige Betrachten der verlorenen Blutmenge nicht ausreichend zur Diagnosestellung [83, 84]. Postpartale Blutverluste zwischen 500 und 999 ml gehen selten mit maternaler Morbidität einher [85]. Jedoch kann bei Vorliegen einer schweren Anämie oder kardiovaskulärer Vorbelastung bereits ein geringer Blutverlust zur schweren hämodynamischen Dekompensation führen [86, 87]. Aus diesem Grund sollten in der Definition noch weitere Aspekte, wie die klinische Symptomatik, die nötige Verabreichung einer Bluttransfusion oder der Abfall des Hämatokritwerts, berücksichtigt werden, wie es z. B. bereits das ACOG, RCOG oder die Arbeitsgruppe der WHO zu Müttersterblichkeits- und Morbiditätsklassifikationen vorschlagen [22, 23, 88].

Hinzu kommen die unterschiedlich angewandten Messtechniken des Blutverlusts, welche die abweichenden Häufigkeitsangaben erklären könnten. Die alleinige Definition auf Basis der visuellen Einschätzung kann ungenau sein. Bei visueller Beurteilung des Blutverlusts wird dieser um ca. 30–50 % unterschätzt [18, 89, 90]. Allgemein werden geringere Blutverluste, bei visueller Einschätzung im Vergleich zu quantitativen Messmethoden, eher über- und höhere Blutverluste eher unterschätzt [91]. Nicht jede Blutung ist nach außen sichtbar. Außerdem kann die Mischung von Fruchtwasser oder Urin mit Blut zu einer Fehleinschätzung des Blutverlusts führen [87].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Fehlerrate bei der Transkription von Papierakten auf elektronische Akten, die in einer prospektiven britischen Beobachtungsstudie 14 % betrug [92]. Briley et al. unterstrichen ebenfalls, dass geschätzte Blutverluste bevorzugt mit einer endenden 0 oder Vielfachem von 5, 10, 50 aufgezeichnet wurden und somit überproportional viele Frauen einen Blutverlust mit exaktem Schwellenwert, wie z. B. 500 ml, 1000 ml oder 1500 ml aufzeigten [92]. Beruht das Einschlusskriterium, wie in dieser Arbeit, auf dem postpartalen Blutverlust, ist eine genaue Angabe des Blutverlusts allerdings unabdingbar. In der Datensammlung für die vorliegende Studie lag nur bei 3 Fällen eine Diskrepanz hinsichtlich der Blutverlustdokumentation zwischen Papier- und elektronischer Akte vor. Somit liegt die Fehlerrate weit unter den berichteten 14 %.

4.1.2. Blutungsursachen

In absteigender Reihenfolge waren die häufigsten Blutungsursachen in der Fallgruppe die Atonie, Geburtsverletzungen, plazentare Ursachen, kombinierte Ursachen, verstärkte Lösungsblutung und die Gerinnungsstörung. In ca. 12 % aller Fälle war die Blutungsursache allerdings nicht eruierbar. In der Literatur wird eindeutig bestätigt, dass die Atonie die häufigste Ursache der PPH darstellt [24, 93]. Die Zunahme der Uterusatonien in den letzten Jahren wird als Erklärung für die steigende PPH-Rate diskutiert [38]. In der Literatur wird die Häufigkeit einer Atonie als Ursache für die PPH mit 70–90 % angegeben [35]. In dieser Arbeit lag die Rate allerdings unter den Angaben aus der Literatur. Die niedrigere Häufigkeit von Uterusatonien im Vergleich zu den Literaturangaben, könnte sich u. a. durch die hohe Anzahl an unklaren Blutungsursachen (11,8 %) erklären, worauf durchaus einige der klinisch nicht erkannten Uterusatonien zurückzuführen sein könnten. Weitere Erklärungsansätze für die unklaren Ursachen sind die erschwerte retrospektive Ermittlung der Blutungsursache anhand der Papierakten bei nicht eindeutiger Dokumentation sowie tatsächlich klinisch unklare Blutungen. Die Häufigkeitsangaben für die Geburtsverletzungen (17,1 %) sowie plazentare Ursachen (13,5 %) sind mit den in der Literatur angegebenen 20 bzw. 10 % vereinbar [35, 94].

Werden nur die schweren Fälle betrachtet (Blutverlust > 1500 ml), so lagen plazentare Ursachen (18,2 %) bzw. die Kombination von Atonie und plazentarer Ursache (24,2 %) an zweiter Stelle, während Geburtsverletzungen nur in Kombination mit anderen Ursachen eine PPH nach sich

zogen. Eine zur PPH führende Koagulopathie war nur in einem Fall dokumentiert und liegt somit unter den 1 %, die in der Literatur berichtet werden [94].

4.1.3. Geburtseinleitung und PPH

Beim Vergleich aller Fälle mit den Kontrollen zeigte sich, dass Geburtseinleitungen in der Fallgruppe häufiger vorkamen als in der Kontrollgruppe. Die Geburtseinleitung konnte anschließend unter Kontrolle weiterer potenzieller Risikofaktoren als unabhängiger Risikofaktor für die PPH bestätigt werden. Basierend auf diesen Daten konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Geburtseinleitung und dem Schweregrad der Blutung nachgewiesen werden.

Bei der Einteilung der Studienpopulation in die Gruppen mit und ohne Geburtseinleitung, war der mittlere Blutverlust in der Einleitungsgruppe um ca. 82 ml höher. Ein ähnliches Ergebnis beobachteten auch Phillip et al. in einer westindischen retrospektiven Studie und stellten fest, dass der postpartale Blutverlust bei eingeleiteten Geburten stets signifikant höher war als bei Frauen mit spontanem Geburtsverlauf [64]. Es wurde allerdings nicht auf weitere Störfaktoren kontrolliert, welche den Effekt der Geburtseinleitung auf den Blutverlust hätten beeinflussen können.

Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit eine Assoziation zwischen Geburtseinleitung und PPH, die bereits in einigen Studien berichtet wurde [27-29, 34, 43, 66, 95-97]. Für einen postpartalen Blutverlust von > 500 ml nach Geburtseinleitung liegen berichtete adjustierte ORs zwischen 1,3 [28] und 4,1 [96], bei einem Blutverlust von > 1000 ml bei 2,09 [66] bzw. 2,2 [29] und bei einem Blutverlust von > 1500 ml bei 1,71 [95]. Joseph et al. machten darauf aufmerksam, dass die Geburtseinleitung insbesondere mit der atonischen PPH assoziiert ist [38]. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich somit mit denen von Kramer et al., in deren Studie die Geburtseinleitung mit der PPH in Zusammenhang gebracht werden konnte, allerdings keine Assoziation zur schweren PPH bestand, definiert als geschätzten Blutverlust von ≥ 1500 ml [44].

Zu beachten ist allerdings, dass der Vergleich mit anderen Studien aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien, u. a. hinsichtlich der angewandten PPH-Definition, berücksichtigtem Entbindungsmodus oder Ein-/Ausschluss von Risikopatientinnen, erschwert ist. Während diese Studie sowohl vaginale Entbindungen als auch sekundäre Sectiones berücksichtigte, fokussierten sich Sosa et al. nur auf vaginale Entbindungen und Hirsch et al. nur auf vaginal-operative Entbindungen [66, 97]. Nichtsdestotrotz belegen auch einige Studien einen vom Entbindungsmodus unabhängigen Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und atonischer PPH [27] bzw. schwerer PPH (Blutverlust > 1500 ml oder Bluttransfusion) [95]. Um dennoch einen bestmöglichen Vergleich zu ermöglichen, erfolgte in der multiplen logistischen Regression dieser Studie eine Adjustierung für den Entbindungsmodus.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien und der vorliegenden Arbeit stehen zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und PPH nicht feststellen konnten [31, 62, 67, 68, 92, 93, 98, 99]. Hierbei ist zu beachten, dass in den Arbeiten von Middleton et al. und Bailit et al. andere Gruppen als in dieser Studie verglichen wurden. In einem risikoarmen Kollektiv wurden Frauen mit elektiver bzw. nicht-medizinisch indizierter Geburtseinleitung und Frauen mit abwartendem Vorgehen („expectant management“) bzw. spontanem Geburtsbeginn verglichen [62, 99]. Außerdem hatten beide Arbeiten nicht den postpartalen Blutverlust als primären Endpunkt, sondern die Untersuchung von maternaler und neonataler Morbidität bzw. den Entbindungsmodus (Kaiserschnitttrate).

Die neueste Studie mit Untersuchung des Einflusses der Geburtseinleitung auf den postpartalen Blutverlust ist die im Jahr 2019 in der Schweiz entstandene Subgruppenanalyse aus einer prospektiven Kohortenstudie. Diese hatte als primäres Ziel, den quantitativ gemessenen Blutverlust und den postpartalen Hb-Abfall zu untersuchen. Dafür wurden Frauen mit Geburtseinleitung und Frauen mit spontanem Geburtsverlauf verglichen. Die Geburtseinleitung schien hier nicht mit erhöhtem postpartalen Blutverlust assoziiert zu sein und wurde nicht als Risikofaktor betrachtet [68]. Während die vorliegende Studie – mit dem Ziel, weitere Risikofaktoren für die PPH zu identifizieren – die Gruppen mit und ohne PPH verglich, waren bei Brun et al. die Frauen mit Geburtseinleitung und Frauen mit spontan einsetzenden Wehen die zu vergleichenden Gruppen [68]. In deren multivariaten linearen Regressionsanalyse wurde anschließend der Effekt unterschiedlicher Variablen auf die Hb-Differenz untersucht. Die Studie von Brun et al. hatte somit ein anderes Studiendesign und andere Vergleichsgruppen.

Hervorzuheben ist ebenfalls, dass diese Arbeit nicht zwischen risikoreichen und -armen Patientinnen differenzierte. In der Tat wäre ein möglicher Erklärungsansatz für ein erhöhtes PPH-Risiko nach Geburtseinleitung, dass Frauen durch ihre Einleitungsindikation bereits als Risikopatientinnen betrachtet werden können. Folglich könnten die hiermit verbundenen ungünstigen geburtshilflichen Bedingungen ein erhöhtes Risiko für die PPH implizieren. Eine französische Studie stellte bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Geburtseinleitung und PPH bei risikoarmen Frauen fest, dass Geburtseinleitungen mit leitliniengerechter Indikation mit der PPH assoziiert waren, unabhängig von der angewandten Einleitungsmethode. Geburtseinleitungen, welche ohne leitliniengerechte Indikation durchgeführt wurden, waren allerdings nicht signifikant mit der PPH assoziiert. Unter nicht-leitliniengerechten Indikationen waren andere, nicht in den Leitlinien aufgeführte, medizinische Ursachen wie die „Geburtseinleitung auf Wunsch“ sowie „keine spezifische Geburtseinleitungsindikation“ angegeben [100]. Auch die niederländische Kohortenstudie von Bais et al. identifizierte die Geburtseinleitung nur in der Hochrisikogruppe als unabhängigen Risikofaktor für eine schwere PPH (Blutverlust ≥ 1000 ml) [80].

Geburtseinleitung und Schwere der Blutung

Beim Vergleich der schweren und nicht-schweren PPH-Fälle war ein Häufigkeitsunterschied bezüglich der Geburtseinleitung in dieser Studie statistisch nicht feststellbar. Der Vergleich zwischen schweren und nicht-schweren PPH-Fällen konnte die Geburtseinleitung nicht als Prädiktor zur Vorhersage einer schweren Blutung innerhalb der Fallgruppe zeigen. Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis u. a. durch die kleine Fallzahl an schweren Fällen und den damit einhergehenden statistischen Einschränkungen erklären (siehe Punkt 4.1.5.). Vergleich man bei Vorliegen gleicher Risikofaktoren eine eingeleitete mit einer nicht-eingeleiteten Geburt, so zeigte sich, dass die Geburtseinleitung den postpartalen Blutverlust geschätzt um ein Volumen erhöhte, welches knapp über der physiologischen Menstruationsblutung liegt und durchschnittlich 35–50 ml beträgt [101]. Dieser geschätzte erhöhte Blutverlust ist als klinisch nicht-relevant einzuschätzen und relativiert das Risiko für einen schweren postpartalen Blutverlust.

Die Ergebnisse legen somit nahe, dass ein Zusammenhang zwischen Geburtseinleitung und der nicht-schweren PPH besteht. Hervorgehoben werden sollte jedoch, dass das Fallkollektiv insbesondere leichtere Blutungen aufwies, über zwei Drittel der Fälle präsentierten nämlich einen Blutverlust von < 1000 ml. Dieser Aspekt beeinflusste sicherlich den stärkeren Zusammenhang

der Geburtseinleitung mit der nicht-schweren PPH. Das Fallkollektiv mit eher gering erhöhten Blutverlusten beeinflusste somit auch den geschätzten Blutverlust. Bei höheren Blutverlusten im Fallkollektiv wäre demnach auch ein höherer Blutverlust durch die Geburtseinleitung zu erwarten.

Der Hb-Abfall ist ein guter objektiver Parameter zur Einschätzung des postpartalen Blutverlusts [68]. In dieser Stichprobe zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Geburtseinleitung kein Unterschied bezüglich postpartaler Abnahme des Hb (Hb-Differenz (ΔHb) oder $\Delta\text{Hb} \geq 4$ g/dl). Dies unterstreicht nochmals, dass eingeleitete Geburten durchaus häufiger von einer PPH betroffen waren. Die geringe Menge des Blutverlusts und der kaum vorhandene Hb-Abfall relativieren allerdings die Schwere der Blutung. Bezüglich des Hb-Abfalls stehen die vorliegenden Ergebnisse im Einklang mit der schweizerischen Studie von Brun et al., in der ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des klinisch relevanten Hb-Abfalls (≥ 3 g/dl) feststellbar war. In dieser Studie zeigte sich in der Gruppe der eingeleiteten Geburten sogar ein signifikant geringerer Hb-Abfall [68].

4.1.4. PPH-assoziierte Risikofaktoren – Einordnung der Ergebnisse

Die Entwicklung einer PPH beruht zum Teil auf ante-, intra- und postpartalen Risikofaktoren [102]. Somit war, neben einer möglichen Identifizierung bisher unerforschter Risikofaktoren, ein Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob die in der Literatur benannten Risikofaktoren auch auf die untersuchte Studienpopulation zutreffen.

Soziodemographische Faktoren

Alter, BMI und vermutliche ethnische Herkunft konnten nicht als unabhängige Risikofaktoren für die PPH identifiziert werden. Ältere Frauen haben mehr medizinische und geburtshilfliche Komorbiditäten [70, 103]. Demnach beobachteten einige Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhtem mütterlichem Alter und der PPH [7, 28, 37]. Dennoch war ein fortgeschrittenes mütterliches Alter in diesem Datensatz, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Mehrabadi et al. und Bais et al., kein unabhängiger Risikofaktor für die PPH [50, 80]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die mit dem erhöhten mütterlichen Alter einhergehende steigende PPH-Rate mit der Zunahme der damit verbundenen Risikofaktoren, Komplikationen und Interventionen zusammenhängt [70].

Das immer häufigere Vorkommen von adipösen Frauen in der Bevölkerung wird von einigen Autoren als möglicher Erklärungsansatz für die erhöhte PPH-Inzidenz in industrialisierten Ländern genannt [26]. Die meisten prospektiven Kohortenstudien scheinen den Zusammenhang eines erhöhten BMI mit dem Vorkommen einer PPH zu assoziieren [81, 104]. Im Gegensatz dazu bestehen Uneinigigkeiten in retrospektiven Studien, welche einerseits die Assoziation zur PPH zeigen [105], andererseits den Zusammenhang, wie auch in dieser Studie, nicht feststellen können [34].

In dem vorliegenden Datensatz war keine Assoziation zur vermutlichen ethnischen Herkunft feststellbar. Die Beziehung zwischen ethnischer Herkunft und PPH wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen wenigen Studien wird die Herkunft z. B. aus Westeuropa, Südostasien oder Schwarzafrika mit einem erhöhten Risiko für eine PPH assoziiert [7, 80, 92].

Parameter vor der Schwangerschaft

Eine bereits stattgefundene PPH (Z. n. PPH) in der Vorgeschichte konnte nach der „Plazentastörung“, als zweitstärkster unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur [40, 92]. Im Gegensatz dazu konnte ein Z. n. Sectio caesarea, welcher insbesondere im Zusammenhang mit der schweren PPH berichtet wird [7, 29], nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden, wobei sich tendenziell ein vermehrtes Vorkommen bei den schweren Fällen innerhalb der Fallgruppe zeigte. Inwiefern eine Sectio caesarea in der Anamnese das Risiko für eine schwere PPH innerhalb der Fallgruppe erhöht, müsste in einer adäquaten multiplen logistischen Regression mit ausreichend schweren Fällen kontrolliert werden. Weitere Befunde aus vorherigen Schwangerschaften (Z. n. Abort, Z. n. Abbruch, Z. n. EUG, Z. n. Todgeburt) und mütterliche Erkrankungen wie Myome, Diabetes Mellitus/Gestationsdiabetes, Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Gestationshypertonie, Präeklampsie und HELLP) und Gerinnungsstörungen konnten anhand der vorliegenden Daten nicht als PPH-Risikofaktoren dargestellt werden.

Insbesondere in Bezug auf eine schwere PPH wird ein Zusammenhang mit assistierter Reproduktion berichtet [81, 106]. In der Tat wurde das Vorkommen von Plazenta praevia, vorzeitiger Plazentalösung oder adhärenter Plazenta häufiger nach assistierter Reproduktion beschrieben [107]. Auch eine Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften nach künstlicher

Befruchtung könnte den Zusammenhang mit der PPH erklären [106, 108]. Ein häufigeres Vorkommen von assistierter Reproduktionstechnologie (ICSI/IVF) war nur bei den schweren Fällen im Vergleich zu den nicht-schweren Fällen feststellbar. Auch hier wäre eine adäquate multiple logistische Regression mit einer ausreichenden Anzahl an schweren Fällen interessant, um eine genauere Aussage zur Vorhersage einer schweren Blutung innerhalb der Fallgruppe treffen zu können.

Präpartale geburtshilfliche Parameter

Keiner der präpartalen Parameter konnte als unabhängiger Prädiktor zur PPH-Vorhersage bestätigt werden. Auch wenn der Nikotinkonsum nicht in der multiplen logistischen Analyse berücksichtigt wurde, war ein häufigeres Vorkommen von Rauchern in der Kontrollgruppe zu konstatieren. Kramer et al. und Mehrabadi et al. beschrieben einen leicht protektiven Effekt des Nikotinkonsums während der Schwangerschaft in Bezug auf das Auftreten einer PPH [34, 44]. In der Tat könnte das Rauchen durch Verminderung der uteroplazentaren Durchblutung einen protektiven Effekt hinsichtlich der PPH haben [109]. Interessant und ungeklärt ist allerdings der in den vorliegenden Resultaten nicht beobachtete Zusammenhang der PPH mit der Gemini-Schwangerschaft, welcher in der Literatur aufgrund der einhergehenden Uterusüberdehnung mit adjustierten ORs von 2,34 – 6,8 beschrieben wird [7, 29].

Subpartale und postpartale Risikofaktoren

In dieser Arbeit konnten letztlich folgende subpartale unabhängige Prädiktoren für die PPH identifiziert werden: Geburtseinleitung, protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Fieber unter der Geburt, Dammriss, Episiotomie, fetale Makrosomie sowie die übergreifende Variable „Plazentastörung“ (zusammenfassend für Plazentainsertionsstörung, Plazentaretention und Plazentalösungsstörung. Eine PDA/SPA zur Geburt und eine sekundäre Sectio caesarea im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt waren als protektive Faktoren für das Auftreten einer PPH anzusehen. Die „Plazentastörung“ konnte zusätzlich als Vorhersageparameter für eine schwere Blutung innerhalb der Fallgruppe beobachtet werden.

Die Multiparität führt möglicherweise über „uterine Überdehnung“ zu einem erhöhten Risiko für eine atonische Blutung [23, 24]. Aber auch die Erstparität scheint die PPH-Entwicklung in einigen

Studien negativ zu beeinflussen [34, 44]. Bezüglich Gravität und Parität konnten weder die Erstparität noch die Multiparität in dem gegebenen Datensatz mit der PPH assoziiert werden.

Eine protrahierte Austreibungsperiode/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode wird durch langandauernde Uteruskontraktionen im Zusammenhang mit der PPH erwähnt und konnte durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden [28, 43, 110].

Die Epiduralanästhesie wurde in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt [28, 34] und steht im Zusammenhang mit einer Verlängerung der Geburtsdauer [111], welche mit der PPH assoziiert ist [112]. Aus diesem Grund wurde die Epiduralanästhesie in einigen Studien als Risikofaktor für die PPH beschrieben [28]. Diese Aussage wird allerdings noch diskutiert, denn die Epiduralanästhesie wird sowohl ohne Einfluss [44] als auch protektiv hinsichtlich PPH-Entwicklung in der Literatur erwähnt [50]. Die Anwendung einer Regionalanästhesie (PDA/SPA) erwies sich in dieser Arbeit als protektiv. Allerdings hatte diese keinen statistischen Einfluss auf den geschätzten Blutverlust. Dabei ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie aufgrund des Einschlusses von vaginalen Geburten und Sectiones sowohl epidurale als auch spinale Verfahren unter der Variable Regionalanästhesie betrachtet wurden und dies den Vergleich mit Studien, welche beide Verfahren getrennt analysierten, erschwert. Betrachtet man die Häufigkeitsanalyse, so wird deutlich, dass sich die Fall- und Kontrollgruppe insbesondere bezüglich SPA unterschieden, wobei die PDA gleich häufig angewendet wurde. Der protektive Effekt entsteht somit am ehesten durch die Anwendung der SPA, welche fast ausschließlich bei Sectiones eingesetzt wird. Dies deckt sich mit den Resultaten zur sekundären Sectio caesarea, welche ebenfalls als protektiv in dieser Arbeit galt.

Die Wehenunterstützung mit Oxytocin führt zu einem kürzeren Geburtsablauf [113] und könnte somit das Risiko einer PPH vermindern. Dennoch impliziert die Desensibilisierung der Oxytocin-Rezeptoren mangelnde Uteruskontraktionen und folglich das Risiko einer Uterusatonie [114], und ist mit höheren Blutungsrisiken verbunden [43, 113, 115]. Die Gabe von Oxytocin zur Wehenunterstützung konnte in diesem Datensatz, trotz häufigerem Vorkommen in der Fallgruppe, nicht unabhängig mit der PPH assoziiert werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die mit der Oxytocin-Anwendung assoziierten Zustände, wie z. B. verlängerte Geburtsverläufe, das PPH-Risiko eher beeinflussen als die Oxytocingabe selbst.

Bezüglich des Entbindungsmodus ergaben sich im Widerspruch zur Literatur stehende, interessante Erkenntnisse. Die häufig mit der PPH assoziierte vaginal-operative Entbindung [37, 43] konnte im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt nicht mit der PPH in Zusammenhang gebracht werden, was sich mit den Ergebnissen von Rossen et al. deckt [29]. In der Fallgruppe wurden deutlich mehr Frauen vaginal-spontan entbunden als in der Kontrollgruppe. Dies impliziert einen höheren Blutverlust nach spontaner vaginaler Entbindung im Vergleich zur vaginal-operativen Entbindung, auch wenn dieser Effekt in der multiplen Regression nicht bestätigt werden konnte.

Im Gegensatz zu den meisten Studien war die sekundäre Sectio caesarea im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt allerdings als protektiv anzusehen, was sich mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie von Kaelin et al. deckt [28]. Die Sectorate hat sich in dieser schweizerischen Studie im Zeitraum von 1993–2014 fast verdoppelt (13,5–30,9 %). Die häufigere Durchführung von Sectiones wird durch einige Autoren als möglichen Erklärungsansatz für die steigende PPH-Rate genutzt [44]. Die Sectio caesarea wird per se als Risikofaktor für die PPH erwähnt und erhöht nach Al-Zirqi et al. unabhängig davon, ob sie geplant ist oder nicht, das Risiko für eine PPH [95]. Dabei wird die Sectio caesarea insbesondere mit einer schweren PPH assoziiert [44]. Sie verdoppelt laut Rossen et al. das Risiko im Vergleich zur vaginalen Spontangeburt [29]. Das größte Risiko hätten Frauen, bei denen eine Notsectio durchgeführt wird [95].

Interessanterweise führte die sekundäre Sectio caesarea in dieser Arbeit trotz „protektivem Effekt“ zu einer eindeutigen Erhöhung des Blutverlusts. Diese Diskrepanz könnte sich neben der oben genannten visuellen Fehleinschätzung des geschätzten Blutverlusts am ehesten dadurch erklären lassen, dass die Schwelle für die Diagnose einer PPH bei einer Sectio caesarea bei einem Blutverlust von ≥ 1000 ml lag und der Vergleich mit vaginalen Geburten mit niedrigerer Diagnose-Schwelle (500 ml) somit erschwert ist. Die sekundäre Sectio caesarea kann also eine Erhöhung des Blutverlusts in ml verursachen, ohne dass die 1000 ml-Schwelle erreicht wird, und folglich mit geringeren Chancen für eine PPH einhergehen.

Fieber unter der Geburt ≥ 38 °C konnte übereinstimmend mit einigen Berichten als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, obgleich dieses nicht wesentlich häufiger in der Fallgruppe vorkam [28, 45, 92].

Aufgrund der Überschneidungen der Variablen Plazentainsertionsstörung, Plazentaretention und Plazentalösungsstörung wurden diese zur Durchführung der statistischen Analysen als „Plazentastörung“ zusammengefasst. Der enge Zusammenhang zur PPH konnte übereinstimmend mit den Literaturangaben bestätigt werden [43, 80, 92]. Dabei ist die Assoziation so hoch, dass die oben genannten Diagnosen eher Ursachen als Risikofaktoren für die PPH darstellen.

Geburtsverletzungen sind weitläufig bekannte Risikofaktoren in der Literatur [43, 81, 116]. Somit ist es nicht verwunderlich, dass Dammriss und Episiotomie das Risiko für eine PPH erhöhten. Laut Kettle et al. erleiden sogar über 85 % der Frauen, die vaginal entbunden werden einen Dammriss [117]. Weitere Rissverletzungen der Geburtswege wie Scheidenriss, Cervixriss und ähnlich (u. ä.) galten in dieser Arbeit nicht als unabhängige Prädiktoren, waren aber häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe.

Zuletzt ist auch die fetale Makrosomie (definiert als Geburtsgewicht von 4000 g und aufwärts) kein vernachlässigbarer Prädiktor für die PPH und konnte auch in der vorliegenden Studie eindeutig als Risikofaktor bestätigt werden [43, 80, 92].

4.1.5. Vergleich der Frauen mit schwerer PPH und nicht-schwerer PPH

Zur Vorhersage einer schweren Blutung innerhalb der Fallgruppe konnte in dieser Arbeit beim Vergleich der beiden Blutungsgruppen (PPH mit Blutverlust ≤ 1500 ml vs. PPH mit Blutverlust > 1500 ml) nur das Vorkommen einer „Plazentastörung“ zur Vorhersage einer schweren PPH identifiziert werden. Weitere Parameter konnten nicht als unabhängige Prädiktoren für einer schwere PPH innerhalb der Fallgruppe festgestellt werden. Es sollte unterstrichen werden, dass ein allgemein geringes Vorkommen der untersuchten Variablen und die kleine Stichprobengröße der schweren PPH ($n = 33$) mit einer systematischen Fehleinschätzung für diesen Gruppenvergleich einhergehen. Basierend auf der „Rule of ten“, welche besagt, dass pro Variable im logistischen Regressionsmodell etwa 10 Fälle berücksichtigt werden sollten [118], ermöglicht eine multiple logistische Regression mit 20 Prädiktoren in einem kleinen Datensatz keine sinnvolle Produktion von ORs und führt zur Überanpassung („Overfitting“) durch Berücksichtigung von zu vielen unabhängigen Variablen [119].

4.2. Limitationen

Die Studie ist retrospektiv und monozentrisch, wodurch sich Einschränkungen hinsichtlich Repräsentativität und Verallgemeinerbarkeit der Auswertungsergebnisse ergeben.

Die Fälle wurden auf alleiniger Basis des dokumentierten visuell geschätzten Blutverlusts ausgewählt. Wie oben beschrieben, werden visuell geschätzte Blutverluste häufig unter- oder überschätzt und die klinische Symptomatik bzw. die durchgeführten Maßnahmen zur Blutstillung wurden für die PPH-Diagnosestellung nicht berücksichtigt. Eine Über- oder Unterdiagnostik der PPH ist also nicht auszuschließen, auch wenn die angegebenen Prävalenzen mit der Literatur vereinbar sind.

Bezüglich der Datenerhebung stellen ein nicht einheitliches Dokumentationssystem, die noch weitestgehend auf Papier erfassten Daten sowie Diskrepanzen zwischen elektronischer und Papierakte Schwächen dar. Dennoch konnte mit der Durchsicht beider Dokumentationsakten ein Abgleich der Daten erfolgen, um eine möglichst gute Datenerfassung zu gewährleisten. Die Durchsicht beider Dokumentationssysteme ermöglichte außerdem das Erheben von diversen klinischen Daten, wie z. B. die Dokumentation der Blutungsursache oder Informationen zu Plazentainsertionsstörungen aus sonographischen Befunden. Alle Daten wurden durch eine einzelne Person erhoben, dokumentiert und ausgewertet. Trotz Prüfung der Daten auf Kohärenz sind potenzielle Fehlerquellen nicht auszuschließen.

Eine weitere Limitation stellt die Berücksichtigung von Patientinnen in der Fallgruppe dar, bei denen der Blutverlust um oder bei 500 ml lag. Patientinnen mit einem Blutverlust von 500 ml erhielten gemäß AWMF-S2k-Leitlinie die Diagnose einer PPH und wurden demzufolge als Fälle betrachtet [24]. In dem Fallkollektiv hatten die Hälfte der Frauen einen Blutverlust von 500–700 ml und etwa ein Fünftel einen Blutverlust von exakt 500 ml. Insgesamt sind also relativ geringe Blutverluste in der Fallgruppe zu vermerken. Allerdings nähert sich der durchschnittliche Blutverlust bei einer unkomplizierten Geburt den Schwellenwerten von 500 ml nach vaginaler Geburt und 1000 ml nach Sectio caesarea [13, 120]. Ein Blutverlust von ca. 600 ml wird schnell erreicht, ohne dass eine entsprechende klinische Symptomatik besteht [42]. Die gewählte Definition ist insofern schwierig, da weder Zeichen der Hypovolämie noch bereits eingeleitete Maßnahmen zur Blutstillung berücksichtigt werden. Aufgrund von Über- oder Unterschätzungen

bei visueller Schätzung des Blutverlusts, mit fraglicher Zuverlässigkeit bezüglich genauer Blutverlust-Angabe [18, 91], kann die Diagnose der PPH bei einigen Fällen mit grenzwertigem Blutverlust hinterfragt werden; insbesondere wenn keine eindeutige Blutungsursache identifiziert bzw. eine verstärkte Lösungsblutung ursächlich war. Dementsprechend könnte die adaptierte Definition eine Limitation darstellen. Eine leichte Verzerrung der Ergebnisse mit Fehleinschätzung der Einflussgröße der Variablen wäre die Folge, wenn einige Frauen in der Fallgruppe berücksichtigt wurden, ohne eine PPH zu präsentieren.

Zudem sollte der erschwerte Vergleich zwischen schweren und nicht-schweren Fällen als Limitation genannt werden. Aufgrund der geringen Anzahl an schweren Fällen und der unter Punkt 4.1.5. erwähnten statistischen Einschränkungen, sind die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression dieses Gruppenvergleichs mit Vorsicht zu interpretieren. Die Relevanz der Risikofaktoren für die schwere PPH kann demzufolge innerhalb der Fallgruppe nur eingeschränkt beurteilt werden. Aufgrund der geringen Prävalenz der schweren PPH wäre eine noch größere Stichprobe nötig gewesen.

Eine Stärke und gleichzeitige Limitation stellt das recht heterogene Patientinnenkollektiv dar. Für die vorliegende Analyse wurden sowohl vaginale Geburten als auch sekundäre Sectiones und Mehrlingsschwangerschaften berücksichtigt. Es erfolgte kein Ausschluss von Hochrisikopatientinnen, um möglichst viele Faktoren betrachten zu können. Der Vergleich in solch einem heterogenen Kollektiv ist durchaus erschwert. Dennoch waren die Vergleichsgruppen bzgl. Alter und BMI ähnlich zusammengesetzt und die Patientinnen wurden alle in dem gleichen Krankenhaus mit einheitlichen Richtlinien und Standardverfahren betreut. Außerdem wurde die multiple logistische Regression unter Kontrolle vieler „Confounder“ durchgeführt.

Des Weiteren wurden viele geburtshilfliche und soziodemographische Parameter in diesem Datensatz berücksichtigt. Dennoch existieren einige weitere Parameter, wie z. B. der sozioökonomische Status, Bildungsstand, Fertigkeiten und Ausbildung der Ärzte, die Geburtslage oder die Steroidverabreichung aus fetalen Gründen, die durchaus einen Einfluss auf die Entwicklung einer PPH haben könnten [44, 92]. In dieser Studie konnten allerdings einige Parameter, u. a. aufgrund fehlender Dokumentation, nicht berücksichtigt werden.

Außerdem sollte erwähnt werden, dass die hier vorliegenden Ergebnisse für die untersuchte Studienpopulation gelten und es sich bei dieser Analyse um ein ausgewähltes statistisches Modell handelt. Das explorative Studiendesign ohne Korrektur für multiples Testen und die folglich deskriptive Interpretation der Ergebnisse machen eine weitere Bestätigung bzw. Widerlegung der Ergebnisse erforderlich. Darüber hinaus sind retrospektive Studien wie diese, mit Vergleich von Frauen mit und ohne PPH und allgemeiner Identifikation von Risikofaktoren sicherlich relevant zur Planung prospektiver Studien. Um den isolierten Einfluss eines Risikofaktors auf die PPH zu untersuchen, ist eine Kohortenstudie allerdings aussagekräftiger. Dennoch implizieren die Untersuchungen der vorliegenden Studie in dem großen Fallkollektiv richtungsweisende Ergebnisse.

4.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie beleuchtet in einem großen Berliner Studienkollektiv den Einfluss der Geburtseinleitung auf die PPH und unterstreicht die Bedeutung einzelner Risikofaktoren für die mögliche Entwicklung einer PPH.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen liefert die Studie folgende wesentliche Erkenntnisse: Die Ergebnisse legen insgesamt eine Assoziation zwischen Geburtseinleitung und Risiko für die Entwicklung einer PPH nahe, sodass die Geburtseinleitung prinzipiell als iatrogener unabhängiger Risikofaktor anzusehen ist. Dabei scheint der Zusammenhang insbesondere zur nicht-schweren PPH zu bestehen. Im Vergleich zu einer Geburt ohne Geburtseinleitung erhöht die Geburtseinleitung bei Vorliegen gleicher Risikofaktoren den Blutverlust allerdings nur gering. Da dieses Fallkollektiv aber vor allem aus Fällen mit gering erhöhten Blutverlusten bestand, sind weitere, insbesondere prospektive Untersuchungen in einem Kollektiv mit schweren und klinisch relevanteren PPH-Blutungen erforderlich, um den Einfluss der Geburtseinleitung und weiterer potenzieller Risikofaktoren näher untersuchen zu können. Insbesondere schwerere Blutverluste ≥ 1000 ml oder > 1500 ml führen zu einer klinisch hämodynamischen Symptomatik und damit einhergehenden Gefährdung der mütterlichen Gesundheit. Es sollten bei der Auswahl der Patientinnen auch hämodynamische Zeichen bzw. bereits eingeleitete Blutstillungsmaßnahmen betrachtet werden. Weiterhin erscheint die quantitative Messung von Blutverlusten essenziell, um visuellen Über- und Unterschätzungen entgegenzuwirken. Eine Einteilung in ein Niedrig- und Hochrisikokollektiv wäre darüber hinaus relevant mit dem Ziel, homogenere Gruppen zu

vergleichen und um herauszufinden, inwiefern die Geburtseinleitung insbesondere in einem Hochrisikokollektiv zu einem höheren peripartalen Blutverlust führt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abir G, Mhyre J. Maternal mortality and the role of the obstetric anesthesiologist. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017;31(1):91-105.
2. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung beim statistischen Bundesamt. Müttersterblichkeit. 2017. Verfügbar unter: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/S43-Muettersterblichkeit-ab-1892.html>. [Zugriff am 27.06.2020]
3. Rath W, Tsikouras P. Müttersterbefälle weltweit rückläufig, aber häufig vermeidbar! *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2018;222(04):143-151.
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-e333.
5. Haeri S, Dildy GA. Maternal Mortality From Hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):48-55.
6. Nathan LM. An overview of obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2019;43(1):2-4.
7. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008;115(10):1265-72.
8. Lübke M. Die regelrechte Geburt. In: Debus G, Eberle C, Gätje R, Kissler S, Lato K, Lübke M, Muschel K, Scholz C, Schuhmacher I, Siedentopf F, Solbach C, Sänger N, Weissenbacher T, editors. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
9. Chalubinski K. Normale Geburt. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, editors. *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 663-686.
10. ACOG. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and Augmentation of Labor. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1445-1454.
11. IQWiG. Definitionen der Geburtsphasen. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v16-01a-unterstuetzung-bei-der-erstellung-einer-s3-ii-zur-natuerlichen-geburt-definition-geburtsperioden.11006.html>. [Zugriff am 26.07.2020]
12. Henrich W. Pathologie der Plazentarperiode – peripartale Blutungen (I). 2010 [cited 1.12.2020]. In: *Geburtshilfe und Perinatalmedizin* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. [Zugriff am 1.12.2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-86612>.
13. Pritchard JA. Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery. *Anesthesiology*. 1965;26:393-9.
14. Theobald GW. Post-partum Haemorrhage. *Br Med J*. 1950;1(4654):659-661.
15. Newton M, Mosey LM, Egli GE, Gifford WB, Hull CT. Blood loss during and immediately after delivery. *Obstet Gynecol*. 1961;17:9-18.

16. Husslein P, Sinzinger H. Concentration of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 in the maternal peripheral plasma during labour of spontaneous onset. *BJOG*. 1984;91(3):228-231.
17. Schneider K-TM, Gnirs J, Schiermeier S. Antepartuale Überwachung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, editors. *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 217-253.
18. Rath W, Schneider M. Definitionen und Diagnostik postpartaler Blutungen (PPH): Unterschätzte Probleme! *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2010;70(01):36-40.
19. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(1):1-18.
20. Lier H., D. S, W. K, C. VH. Die neue deutsche Leitlinie zur peripartalen Hämorrhagie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2016:526–535.
21. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva; 2012. Verfügbar unter: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/. [Zugriff am 24.06.2020]
22. Mavrides E, Allard S, Chandraharan E, Collins P GL, Hunt BJ RS, Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2016;124:e106-e149.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168-e186.
24. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Peripartale Hämorrhagie, diagnosis and therapy. Guideline of the German Society of Gynaecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/063) 2016. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-063.html>. [Zugriff am 26.09.2020]
25. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(6):999-1012.
26. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, Joseph KS, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, Oats J, Walker J. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:55.
27. Lutomski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG*. 2012;119(3):306-14.
28. Kaelin Agten A, Passweg D, von Orelli S, Ringel N, Tschudi R, Tutschek B. Temporal trends of postpartum haemorrhage in Switzerland: a 22-year retrospective population-based cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14551.
29. Rossen J, Okland I, Nilsen OB, Eggebo TM. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(10):1248-55.
30. Heublein S, Hübener C, Harst K, Deppe C, Delius M, Mahner S, Hasbargen U, Hecht S. Die Häufigkeit einer verstärkten postpartalen Blutung – eine Erhebung an 13186 Geburten der LMU Frauenklinik. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(10):P468.

31. 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;294(4):745-51.
32. Nyflot LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, Jacobsen AF, Vangen S. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):17.
33. Weissenbacher T. Genitale Blutung in der Nachgeburtsperiode. In: Debus G, Eberle C, Gätje R, Kissler S, Lato K, Lübke M, Muschel K, Scholz C, Schuhmacher I, Siedentopf F, Solbach C, Sängler N, Weissenbacher T, editors. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
34. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG.* 2013;120(7):853-62.
35. Schlembach D, Mortl MG, Girard T, Arzt W, Beinder E, Brezinka C, Chalubinski K, Fries D, Gogarten W, Hackeloer BJ, Helmer H, Henrich W, Hosli I, Husslein P, Kainer F, Lang U, Pfanner G, Rath W, Schleussner E, Steiner H, Surbek D, Zimmermann R. Management of postpartum hemorrhage (PPH): algorithm of the interdisciplinary D-A-CH consensus group PPH (Germany - Austria - Switzerland). *Anaesthesist.* 2014;63(3):234-42.
36. Welker C. Postpartale Hämorrhagie – PPH. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW, editors. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 243-248.
37. 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;209(5):449 e1-7.
38. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance S. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG.* 2007;114(6):751-9.
39. Grotegut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):56 e1-6.
40. Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Almqvist C, Bateman BT. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):229.e1-229.e2298.
41. Rath W, Bohlmann MK. Postpartale Hämorrhagie. *Der Gynäkologe.* 2011;44(7):538-548.
42. Brezinka C, Henrich W. Pathologie der Plazentarperiode. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, editors. *Die Geburtshilfe.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 955-970.
43. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(3):149-54.
44. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk Factors for Postpartum Hemorrhage: Can We Explain the Recent Temporal Increase? *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(8):810-819.

45. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Leduc D, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, Duperron L, Girard I, Jones D, Lee LS-Y, Shepherd D, Wilson K. Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2009;31(10):980-993.
46. World Health Organization. WHO recommendations for Induction of labour. Geneva; 2011. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131963/>. [Zugriff am 18.09.2020]
47. Kehl S. Geburtseinleitung. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(07):R41-R54.
48. Rath W, Zahradnik HP. Die medikamentöse Geburtseinleitung: Spiegelbild der aktuellen Geburtshilfe zwischen Evidence-based Medicine, klinischen Empfehlungen und Wunsch der Schwangeren. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2004;64(03):245-249.
49. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2006;55(1):1-101.
50. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS. Temporal Trends in Postpartum Hemorrhage and Severe Postpartum Hemorrhage in Canada From 2003 to 2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(1):21-33.
51. Walker S, van Rijn BB, Macklon NS, Howe DT. PLD.31 The rising rate of labour induction: what is causing the trend? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014;99(Suppl 1):A115.
52. Christiaens W, Nieuwenhuijze MJ, de Vries R. Trends in the medicalisation of childbirth in Flanders and the Netherlands. *Midwifery*. 2013;29(1):e1-8.
53. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe. 2017. Verfügbar unter: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf. [Zugriff am 30.06.2020]
54. Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. (S2k, AWMF Registry No. 015- 088, December 2020) 2020. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html>. [Zugriff am 7.12.2020]
55. Surbek D, Husslein P, Egarter C. Geburtseinleitung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, editors. *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 749-760.
56. Crane JMG. Factors Predicting Labor Induction Success: A Critical Analysis. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):573-584.
57. Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):475-82.
58. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Induction of Labour*. London: RCOG Press; 2008.
59. Nabi HA, Aflaifel NB, Weeks AD. A hundred years of induction of labour methods. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;179:236-239.
60. Elsedek M, Awad Ee, ElSebaey S. Evaluation of postpartum blood loss after misoprostol-induced labour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116:431-5.

61. World Health Organization. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization; 2018. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277233/9789241550413-eng.pdf?ua=1>. [Zugriff am 6.07.2020]
62. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:Cd004945.
63. Schäffer L. Geburtseinleitung. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2014;162(1):75-84.
64. Phillip H, Fletcher H, Reid M. The impact of induced labour on postpartum blood loss. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(1):12-5.
65. Brinsden PR, Clark AD. Postpartum haemorrhage after induced and spontaneous labour. *Br Med J.* 1978;2(6141):855-856.
66. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk Factors for Postpartum Hemorrhage in Vaginal Deliveries in a Latin-American Population. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1313-1319.
67. Kearney L, Kynn M, Reed R, Davenport L, Young J, Schafer K. Identifying the risk: a prospective cohort study examining postpartum haemorrhage in a regional Australian health service. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):214.
68. Brun R, Spoerri E, Schaffer L, Zimmermann R, Haslinger C. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):265.
69. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva; 2000. Verfügbar unter: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO TRS 894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/). [Zugriff am 30.08.2019]
70. Lao TT, Sahota DS, Cheng YK, Law LW, Leung TY. Advanced maternal age and postpartum hemorrhage - risk factor or red herring? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(3):243-6.
71. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018). March 2019. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>. [Zugriff am 7.05.2020]
72. Kiss H, Reisenberger K. Früher vorzeitiger Blasensprung. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, editors. *Die Geburtshilfe.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-18.
73. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1372-1378.
74. Akin Y, Comert S, Turan C, Picak A, Agzikuru T, Telatar B. Macrosomic newborns: a 3-year review. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):378-83.
75. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
76. Kubinger KD, Rasch D, Moder K. Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. *Psychologische Rundschau.* 2009;60(1):26-27.

77. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 5th ed. Los Angeles ; London ; New Delhi ; Singapore ; Washington DC ; Melbourne: SAGE Publications; 2018. p. 197-263.
78. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-159.
79. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. p. 407-465.
80. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1000 ml) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(2):166-72.
81. Fukami T, Koga H, Goto M, Ando M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Koyanagi T, To Y, Kondo H, Eguchi F, Tsujioka H. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage among transvaginal deliveries at a tertiary perinatal medical facility in Japan. *PLoS One.* 2019;14(1):e0208873-e0208873.
82. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, Wagner KS, Adler AJ, Filippi V. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(7):e41114.
83. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, Durocher J, Blumenthal PD, Winikoff B. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):162-168.
84. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S, James AH, Kouides PA, Paidas MJ, Peyvandi F, Winikoff R. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion.* 2014;54(7):1756-68.
85. Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B. How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? *PLoS One.* 2019;14(8):e0221216.
86. *Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors – 2nd ed.* Geneva: World Health Organization; 2017. Verfügbar unter: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/managing-complications-pregnancy-childbirth/en/. [Zugriff am 11.10.2020]
87. McCormick ML, Sanghvi HCG, Kinzie B, McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2002;77(3):267-275.
88. World Health Organization. *Evaluating the Quality of Care for Severe Pregnancy Complications: the WHO Near-miss Approach for Maternal Health*. 2011. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1. [Zugriff am 18.09.2020]
89. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG.* 2006;113(8):919-24.
90. Postpartum hemorrhage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1998;61(1):79-86.
91. ACOG. Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage: ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY, Number 794. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1368-1369.

92. Briley A, Seed PT, Tydeman G, Ballard H, Waterstone M, Sandall J, Poston L, Tribe RM, Bewley S. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG*. 2014;121(7):876-88.
93. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1368-73.
94. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician*. 2007;75(6):875-82.
95. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(3):273.e1-9.
96. Selo-Ojeme D, Rogers C, Mohanty A, Zaidi N, Villar R, Shangaris P. Is induced labour in the nullipara associated with more maternal and perinatal morbidity? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(2):337-41.
97. Hiersch L, Bergel-Bson R, Asher D, Aviram A, Gabby-Benziv R, Yogev Y, Ashwal E. Risk factors for post-partum hemorrhage following vacuum assisted vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):75-80.
98. Souter V, Painter I, Sitcov K, Caughey AB. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):273.e1-273.e11.
99. Bailit JL, Grobman W, Zhao Y, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Tita AT, Saade G, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE, VanDorsten JP. Nonmedically indicated induction vs expectant treatment in term nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):103.e1-7.
100. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PLoS One*. 2013;8(1):e54858.
101. Group TMR, Warrilow G, Kirkham C, Ismail KM, Wyatt K, Dimmock P, O'Brien S. Quantification of menstrual blood loss. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2004;6(2):88-92.
102. Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottko 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(6):467-78.
103. Kenyon A, Bewley S. The effect of age on obstetric (maternal and fetal) outcomes. In: Nikolaou D, Bewley S, Ledger W, editors. *Reproductive Ageing*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Study Group. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 125-140.
104. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):561-8.
105. Butwick AJ, Abreo A, Bateman BT, Lee HC, El-Sayed YY, Stephansson O, Flood P. Effect of Maternal Body Mass Index on Postpartum Hemorrhage. *Anesthesiology*. 2018;128(4):774-783.
106. Nyfløt LT, Sandven I, Oldereid NB, Stray-Pedersen B, Vangen S. Assisted reproductive technology and severe postpartum haemorrhage: a case-control study. *BJOG*. 2017;124(8):1198-1205.

107. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, Liu F, Li M, Sun S, Xing L, Zhu Y, Chen Y, Xu L, Zhou L, Huang H, Zhang D. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6(1):35141.
108. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2681-7.
109. Pintican D, Poienar AA, Strilciuc S, Miha D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(4):454-459.
110. Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Maternal and neonatal outcomes following a prolonged second stage of labor: A meta-analysis of observational studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;252:62-69.
111. Cheng YW, Shaffer BL, Nicholson JM, Caughey AB. Second Stage of Labor and Epidural Use: A Larger Effect Than Previously Suggested. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):527-535.
112. Nyflot LT, Stray-Pedersen B, Forsen L, Vangen S. Duration of labor and the risk of severe postpartum hemorrhage: A case-control study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175306.
113. Mansy A. Does Labor Augmentation with Oxytocin Increase the Risk of Postpartum Hemorrhage? A Randomized Controlled Trial. *Clinics in Mother and Child Health*. 2017;14(3).
114. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):497-502.
115. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000514.
116. Biguzzi E, Franchi F, Ambrogi F, Ibrahim B, Bucciarelli P, Acaia B, Radaelli T, Biganzoli E, Mannucci PM. Risk factors for postpartum hemorrhage in a cohort of 6011 Italian women. *Thromb Res*. 2012;129(4):e1-7.
117. Kettle C, Tohill S. Perineal care. *BMJ Clin Evid*. 2008;2008.
118. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-1379.
119. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Logistische Regression. Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 267-336.
120. Hänggi W, Schwaller K, Mueller MD. Intra- und postoperative Komplikationen bei Sectio caesarea. *Der Gynäkologe*. 1997;30(10):762-768.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Klara Béchet, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Postpartale Hämorrhagie – Einfluss von Geburtseinleitung und Identifikation anderer Risikofaktoren: eine retrospektive Studie“, „Postpartum haemorrhage – investigation of the influence of labour induction and identification of other risk factors in a retrospective study“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN PUBLIKATIONEN

Klara Béchet hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Retrospektive Fall-Kontroll-Studie: Risikofaktoren für die postpartale Hämorrhagie. Z Geburtshilfe Neonatol. 2019;223(S 01):P 2.3-2.

Publikation eines Abstracts im Rahmen einer Posterpräsentation auf dem 29. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, 28.–30. November 2019 in Berlin

Beitrag im Einzelnen: Eigenständige Sammlung der retrospektiven Perinataldaten im St. Joseph Krankenhaus Berlin und Erstellung eines Datensatzes in SPSS, Statistische Analyse der gleichen Daten mit Bezug auf die Fragestellungen, Verfassung eines Abstracts, Erstellung eines Posters mit graphischen und tabellarischen Darstellungen der Ergebnisse, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse, Präsentation des Posters auf dem Kongress.

Publikation 2: Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Geburtseinleitung – ein möglicher Prädiktor zur Vorhersage einer postpartalen Hämorrhagie? Ergebnisse einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(10):P175.

Publikation eines Abstracts im Rahmen einer Posterpräsentation auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 7.–10. Oktober 2020 in München

Beitrag im Einzelnen: Eigenständige Sammlung der retrospektiven Perinataldaten im St. Joseph Krankenhaus Berlin und Erstellung eines Datensatzes in SPSS, Statistische Analyse der gleichen Daten mit Bezug auf die Fragestellungen, Verfassung eines Abstracts, Erstellung eines Posters mit graphischen und tabellarischen Darstellungen der Ergebnisse, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse, Präsentation des Posters auf dem Kongress.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Ort, Datum, Unterschrift des Doktoranden/ der Doktorandin

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Kongressbeiträge

1. Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Retrospektive Fall-Kontroll-Studie: Risikofaktoren für die postpartale Hämorrhagie. 29. *Deutscher Kongress für Perinatale Medizin in Berlin. November 2019 (Posterpräsentation).*
2. Béchet K, David M, Abou-Dakn M. Geburtseinleitung – ein möglicher Prädiktor zur Vorhersage einer postpartalen Hämorrhagie? Ergebnisse einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. 63. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in München. Oktober 2020 (Posterpräsentation)*

DANKSAGUNG

Diese Arbeit wäre nicht ohne die Beteiligung und Unterstützung vieler Menschen entstanden, bei denen ich mich herzlich bedanken möchte.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias David für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die engmaschige Betreuung. Die stetige Erreichbarkeit bei Fragen sowie die konstruktiven Anregungen und die professionelle Beratung bei der Auswertung und dem Verfassen der Arbeit waren mir von großer Hilfe und Bedeutung. Ich möchte mich bei ihm auch für die Möglichkeiten, die Arbeit auf nationalen Kongressen vorzustellen, bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Michael Abou-Dakn möchte ich mich sehr herzlich für die Bereitstellung wichtiger Daten und die Hilfsbereitschaft bei Rückfragen bedanken. Vom St. Joseph Krankenhaus möchte ich auch Marlene Lee für die Beantwortung sämtlicher Fragen sowie den Mitarbeiterinnen vom Archiv für die Bereitstellung der Akten meinen Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Simone Byrne für die Durchsicht meiner Arbeit und Mathilde Grimée für die Unterstützung in statistischen Themen. Danke für die vielen Hinweise, die zur Vollendung dieser Arbeit hilfreich waren.

Des Weiteren danke ich all meinen lieben Freunden für die emotionale Unterstützung, aber auch für das fleißige Korrekturlesen, die stetige Hilfsbereitschaft und Geduld. Danke Pierre, Nora, Franca, Carla, Jori, Markus und all meinen Freunden, die mich auf dem bisherigen Weg unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ich danke meinen Schwestern Sibylle und Lena und insbesondere meinen Eltern Claudine und Marc-André für deren Vertrauen und bedingungslose Unterstützung, ohne die ich diesen Weg nicht hätte vollziehen können.