

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

DISSERTATION

„Besteht ein Zusammenhang zwischen
einem erhöhten peripartalen Blutverlust und
erniedrigtem präpartalen maternalen
Fibrinogenspiegel?“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Niepraschk-von Dollen

aus Halle/Saale

Datum der Promotion: 25.06.2017

1. Zusammenfassung	3
1.1. Abstract	3
1.2. Einführung.....	5
1.3. Methodik.....	6
1.4. Ergebnisse	8
1.5. Diskussion.....	14
1.6. Literaturverzeichnis.....	18
2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	21
3. Publikationen	23
4. Lebenslauf	47
5. Komplette Publikationsliste.....	50
6. Danksagung	53

1. Zusammenfassung

1.1. Abstract

Hintergrund Blutungen unter der Geburt gehören zu gefährlichen Komplikationen in der Geburtsmedizin, die oft unerwartet auftreten und schnelles interdisziplinäres Handeln erfordern. Obwohl Risikofaktoren identifiziert wurden, gibt es bisher keine Möglichkeit einer prophylaktischen Behandlung. Die Beeinflussung der Gerinnung vor der Geburt ist ein möglicher präventiver Ansatz. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Schwere peripartaler Blutungen im Zusammenhang mit dem maternalen präpartalen Fibrinogenspiegel zu untersuchen und einen Vorhersagewert von präpartalem Fibrinogen für das Auftreten peripartaler Blutungen abzuleiten.

Methode 1019 schwangere Frauen mit geplanten vaginalen Entbindungen wurden in eine prospektive Studie eingeschlossen. Bei Aufnahme der Frauen zur Geburt wurden maternaler Fibrinogenspiegel, Hämoglobinwert und Blutgerinnungsparameter bestimmt. Der peripartale Blutverlust wurde systematisch mit einem kalibrierten Blutauffangbeutel gemessen. Mit univariaten und multivariaten Analysemethoden wurde der Einfluss möglicher Risikofaktoren für postpartale Blutungen (PPH; Blutverlust ≥ 500 mL) und schweren postpartalen Blutungen (S-PPH; Blutverlust ≥ 1000 mL) berechnet.

Ergebnisse 809 Frauen wurden vaginal entbunden. Davon waren für 689 Frauen Daten zu präpartalem Fibrinogen und gemessenem Blutverlust vorhanden. Der durchschnittliche Fibrinogenspiegel lag bei 4.65 ± 0.77 g/L vor der Geburt. 12 % der Frauen hatten eine PPH und 3.5 % eine S-PPH. Der mediane Blutverlust war 250 mL. Bei Frauen mit S-PPH war der Fibrinogenspiegel signifikant niedriger (4.22 ± 0.82 g/L) als bei Frauen ohne S-PPH (4.67 ± 0.75 g/L; $p=0.004$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bei Frauen mit PPH (4.67 ± 0.84 g/L) und ohne PPH (4.67 ± 0.75 g/L; $p=0.985$). Unabhängige Einflussfaktoren waren für S-PPH: präpartaler Fibrinogenspiegel, für PPH: Erstparität, Geburtsgewicht >4000 g, Geburtsverletzungen; für S-PPH und PPH: vaginal-operative Entbindung und Episiotomie.

Schlussfolgerung Ein erniedrigter Fibrinogenspiegel ist mit vermehrtem Blutverlust assoziierte. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für S-PPH bei vaginaler Entbindung je 1 g/L Anstieg des präpartalen Fibrinogenspiegels um den Faktor 0.405 (95 % CI 0.219–0.750; $p=0.004$) sinkt. Dennoch ist dieser Einfluss in der multifaktoriell bedingten Genese schwerer Blutungen zu gering, als dass es eine Empfehlung zur

prophylaktischen Substitution von Fibrinogen geben könnte.

Background Postpartum hemorrhage (PPH) is a leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide. Various risk factors have been identified, but it remains unpredictable in many cases. Thus it would be particularly helpful to have ways to identify patients at a high risk of PPH and to administer preventative therapy. One potential cause of bleeding—low coagulation factor levels—can be diagnosed before delivery and can potentially be corrected by substitution. The present study investigated whether fibrinogen level during the first stage of labor is associated with bleeding severity in the third stage of labor. The aim was further to determine the predictive value of prepartum fibrinogen for blood loss during labor.

Methods We prospectively enrolled 1019 pregnant women with planned vaginal delivery. Upon admission to delivery, maternal fibrinogen levels, hemoglobin content, and coagulation parameters were evaluated. Blood loss in the third stage of labor was systematically measured using a calibrated collecting drape. Univariate and multivariate analyses were performed to identify predictors of PPH (blood loss ≥ 500 mL) and S-PPH (blood loss ≥ 1000 mL).

Results There were 809 vaginal deliveries and 689 women with measured blood loss and fibrinogen levels before birth. The mean maternal predelivery fibrinogen was 4.65 ± 0.77 g/L, PPH incidence was 12 %, S-PPH incidence was 3.5 %, and median blood loss was 250 mL. Fibrinogen levels were significantly lower in women with S-PPH (4.22 ± 0.82 g/L) than without S-PPH (4.67 ± 0.75 g/L; $p=0.004$), but did not significantly differ between women with PPH (4.67 ± 0.84 g/L) and those without PPH (4.67 ± 0.75 g/L; $p=0.985$). Instrumental delivery, episiotomy and predelivery fibrinogen levels were independent predictors of S-PPH. Primiparous status, birth weight >4000 g, genital tract laceration, episiotomy and instrumental delivery were independent predictors of PPH.

Conclusion Association between decreased fibrinogen levels and bleeding could be shown. For each 1 g/L increase of predelivery fibrinogen level, the risk of S-PPH after vaginal delivery decreases by a factor of 0.405 (95 % CI 0.219–0.750; $p=0.004$) was found. But PPH and S-PPH are multifactorial influenced events and predelivery fibrinogen levels are to less important to give recommendation to substitute prophylactically.

Keywords Fibrinogen - Postpartum hemorrhage - Postpartum blood loss - Vaginal delivery

1.2. Einführung

Blutungen während der Geburt

Peri-/postpartale Blutungen (PPH) gehören zu den Hauptursachen für mütterliche Morbidität und Mortalität während der Geburt und sind für ein Viertel der schwangerschaftsassozierten Todesfälle weltweit verantwortlich (1, 2). Die WHO definiert PPH als Blutverlust >500 mL nach einer vaginalen Entbindung (3, 4). Schwere postpartale Blutungen (S-PPH) sind Blutungen >1000 mL. Sie sind verantwortlich für zahlreiche Komplikationen und Notfälle in der Geburtsmedizin und stellen nach wie vor weltweit eine große Herausforderung dar (5). Bei vaginalen Entbindungen muss in 15-20% der Fälle mit Blutverlusten über 500 mL gerechnet werden, bei 3-5% kommt es zur S-PPH (6). Die Hauptursache für peripartale Blutungen sind peripartale Uterusatonien. Daneben sind Geburtsverletzungen, Plazentalösungsstörungen und präexistente und erworbene Gerinnungsstörungen verantwortlich für die Entwicklung einer PPH. Es sind zahlreiche ante-, intra- und postpartale Risikofaktoren beschrieben (7, 8).

Der Blutverlust unter der Geburt wird routinemäßig meist geschätzt. Selbst von erfahrenen Klinikern durchgeführt, hat sich diese Methode als sehr ungenau erwiesen. Studien zufolge wird der Blutverlust dabei signifikant unterschätzt (9, 10). Dies legt nahe, dass die visuelle Schätzung des Blutverlusts nicht zur Feststellung einer PPH geeignet ist (10, 11) und die Unterschätzung der Blutverlustmenge neben einer verspäteten Diagnose der PPH auch zu einer verzögerten Behandlung führen kann. Die Diagnose einer S-PPH erfolgt zudem erst, wenn die Patientin große Blutverluste erlitten hat und hämodynamische Instabilität zeigt (12). Das Antizipieren von Risikofaktoren ist eine Präventionsmaßnahme, trotzdem bleibt die PPH in vielen Fällen ein oft unerwartetes Ereignis und nur 40% werden vorhergesagt (13). Aber auch gerade vermeintliche low-risk Schwangere können schwere Fälle postpartaler Blutungen entwickeln (14). Optimal wäre einen Parameter zu ermitteln, der bereits präpartal Frauen mit Risiko für die Entwicklung einer PPH identifiziert und diese Frauen bereits vor der Geburt präventiv durch Korrektur des Parameters behandeln zu können. Im Gegensatz zu allen anderen Risikofaktoren könnte ein Mangel an Gerinnungsfaktoren präpartal durch eine Blutabnahme diagnostiziert und durch Substitution therapiert werden.

Fibrinogen und postpartale Blutungen

In einer französischen Studie wurde der Zusammenhang von Gerinnungsfaktoren und der Schwere einer Blutung untersucht. Dabei waren niedrige Fibrinogenspiegel der einzige Parameter, der mit dem Fortschreiten einer PPH assoziiert werden konnte (15, 16). Die Blutabnahme erfolgte allerdings erst nach Diagnose einer PPH und der damit verbunden notwendigen intravenösen Prostaglandingabe. Es blieb also offen, ob die niedrigen Fibrinogenspiegel Ursache oder Folge der Blutung waren. Dennoch wird bei Patientinnen mit Afibrinogenämie oder Hypofibrinogenämie empfohlen den Fibrinogenspiegel über 1.5 g/L zu halten, um ein vergleichbares Risiko für PPH zu erreichen wie bei gesunden Frauen (17). Die hier vorgestellte Studie fokussiert auf den präpartalen maternalen Fibrinogenspiegel und die peripartale Blutungsmenge. Es soll die Frage beantwortet werden, ob ein präpartal verminderter Fibrinogenspiegel mit vermehrter peripartaler Blutung assoziiert ist und ein Grenzwert für Fibrinogen ermittelt werden, unter dem eine Substitution von Vorteil sein könnte.

1.3. Methodik

Studieneinschluss und Datenerhebung

In einem Zeitraum von 17 Monaten (Dezember 2011 bis Mai 2013) wurden schwangere Frauen, die sich zur vaginalen Entbindung im Kreißaal der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Universitätsmedizin in Berlin vorstellten, prospektive in eine klinische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Klinik, mit angeschlossenem Perinatalzentrum Level 1 und Präpartalstation, hat ein breites Patientinnenspektrum. Vor Studienbeginn gab die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Durchführung der Studie ihr positives Votum (EA 2118-11). Bei Aufnahme zur Geburt wurden die Studienteilnehmerinnen über Inhalt und Ziele der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Einschlusskriterien waren lebende Einlingsschwangerschaft nach der 37. Schwangerschaftswoche, keine geplante Sectio, ein Mindestalter von 18 Jahren oder das Einverständnis der Erziehungsberechtigten und die Fähigkeit die deutsche Sprache zu verstehen (siehe DRKS00007873 im Deutschen Register Klinischer Studien). Wurde eine sekundäre Sectio durchgeführt, der Blutverlust nicht gemessen oder war die Blutabnahme nicht vollständig oder mehr als 72 Stunden vor der Geburt erfolgt, wurden die Daten der Studienteilnehmerinnen von der Analyse ausgeschlossen (siehe Abb.1: Flow Chart Diagramm).

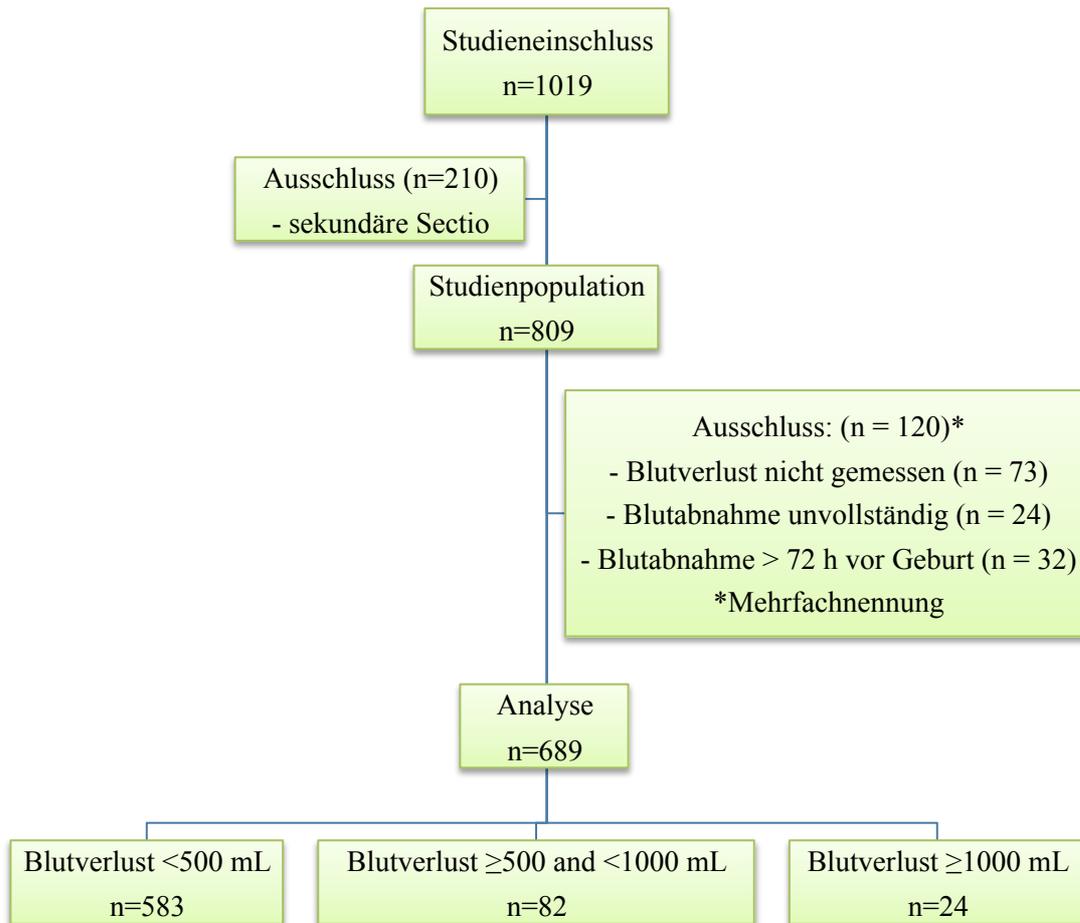


Abbildung 1: Flow Chart Diagramm

Bei Aufnahme zur Geburt in den Kreißsaal und Legen eines peripher-venösen Zugangs wurde jeder Studienteilnehmerin Blut als EDTA-Blut und Citrat-Blut entnommen. Hämoglobinwert (Hb), Hämatokrit (Hk), Thrombozytenzahl, partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit (TPZ) und Fibrinogenwert (Fbg) wurden bestimmt. Der Fibrinogenspiegel wurde nach der Clauss Methode (18) quantifiziert und STA Fibrinogen Reagent (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) verwendet.

Von jeder Studienteilnehmerin wurden Daten zu Alter, Parität, Body Mass Index (BMI) am Ende der Schwangerschaft und Gestationsalter zur Geburt, anamnestische Daten zu Erkrankungen und vorangegangenen Geburten (Gestationsdiabetes, Zustand nach Kürettage, Zustand nach Sectio und Zustand nach Atonie) und Daten zur Geburt (Geburtseinleitung, Geburtsmodus, Geburtsdauer >12 h, Geburtsgewicht >4000 g, Geburtsverletzungen und Episiotomie) erhoben und dokumentiert.

Messung des Blutverlusts

Der peripartale Blutverlust wurde mit einem kalibrierten, transparenten Blutauffangbeutel (OP-Tuch-Set, Brenner Medical München, Germany) gemessen. Nach der Geburt des Kindes wurde der Blutauffangbeutel von der Hebamme oder dem Kreißsaalarzt unter das Gesäß der Frau gelegt. Jede Frau erhielt im Rahmen des „Third stage managements“ als Atonieprophylaxe einen Bolus 3 IU Oxytocin intravenös verabreicht. Nach Versiegen der Blutung bzw. nach Versorgung der Geburtsverletzungen wurde das Tuch samt Blutauffangbeutel von der Hebamme oder dem Kreißsaalarzt unter der Wöchnerin entfernt, der Blutverlust abgelesen und dokumentiert. In der Regel wurden die Frauen zwei Stunden postpartal im Kreißsaal beobachtet, bevor sie auf die Wöchnerinnen-Station verlegt wurden. In Anlehnung an die WHO Guidelines wurde PPH als Blutverlust ≥ 500 mL und S-PPH als Blutverlust ≥ 1000 mL definiert (19). Im Fall einer PPH wurde ein auf internationalem Konsens beruhendes multidisziplinäres Managementprotokoll verwendet (20).

Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden auf Normalverteilung geprüft und abhängig davon als Mittelwert \pm SD, Median (Spannweite) und Häufigkeit (%) angegeben. Mithilfe von t-Test oder Mann-Whitney-U-Test wurden statistische Vergleiche zwischen zwei Gruppen durchgeführt, zwischen drei Gruppen mit Kruskal-Wallis Test. Um den prädiktiven Wert von Fibrinogen für PPH oder S-PPH zu berechnen, wurden logistische Regressionsverfahren angewendet. Ebenso wurden ROC-Kurven und AUC einerseits zur Berechnung des prädiktiven Werts von Fibrinogen genutzt und andererseits um mögliche Cut-off-Werte zu identifizieren. Mit Chi-Quadrat-Test und Kendall's tau wurde der Zusammenhang von PPH und S-PPH mit anderen mögliche Risikofaktoren abgeschätzt. Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalls wurden berechnet und $p < 0.05$ als signifikant definiert. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics Version 22.0 (SPSS, Inc. An IBM Company, Chicago, Illinois, USA).

1.4. Ergebnisse

Merkmale des Studienkollektivs

Von Dezember 2011 bis Mai 2013 wurden 2935 Frauen in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin vaginal entbunden. 1019 Frauen, die vaginal gebären wollten und in die Nutzung ihrer persönlichen Daten zu Studienzwecken

Zusammenfassung

einwilligten, wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. 210 Frauen (20.6%) erhielten sekundäre Kaiserschnitte und wurden vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen. 809 Frauen hatten eine vaginale Entbindung und bildeten das Studienkollektiv. Die Merkmale des Studienkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Merkmale des Studienkollektivs (n=809)

Merkmal	Ausprägung
Alter, Jahre	29 ±6
Gravität, n	2 (1–13)
Parität, n	1 (1–8)
Gestationsalter zur Geburt, Wochen	39.5 ±1.1
Geburtseinleitung, n	328 (40%)
Spontangeburt, n	671 (83.1%)
Vakuumentextraktion, n	135 (16.6%)
Forseps, n	3 (0.3%)
Episiotomie, n	212 (26%)
Geburtsgewicht, g	3420 ±465

Angaben in Mittelwert ±Standardabweichung bzw. Median (Spannweite) oder Häufigkeit (in %)

Präpartaler Fibrinogenspiegel und Blutverlust

Zur Datenanalyse wurden die Daten von 689 Frauen (67.6%) mit vaginaler oder vaginal-operativer Geburt, präpartalem Fibrinogenspiegel und gemessenem Blutverlust herangezogen. Der durchschnittliche Fibrinogenspiegel lag bei 4.65 ± 0.77 g/L und der mediane gemessene Blutverlust betrug 250 mL (30-3000 mL). Ausgehend vom peripartal gemessenem Blutverlust wurden drei Gruppen gebildet: 583 Frauen (84.6 %) hatten einen Blutverlust ≤ 500 mL (Gruppe I), 82 Frauen (11.9%) hatten einen Blutverlust ≥ 500 mL und < 1000 (Gruppe II) und 24 Frauen (3.5%) hatten einen Blutverlust ≥ 1000 mL (Gruppe III). In Tabelle 2 und 3 sind die Ausprägungen von mütterlichen Merkmalen und Risikofaktoren für PPH sowohl für die gesamte Analysengruppe als auch für die einzelnen Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 2 Merkmale der Analysegruppe

	Total (n=689)	Gruppe I (n=583)	Gruppe II (n=82)	Gruppe III (n=24)	p-Wert
Parität, n	2 (1–8)	2 (1–8)	1 (1–4)	2 (1–6)	<0.001
Alter, Jahre	29 ±6	29 ±6	29 ±5	27 ±5	0.269
BMI, kg/m ²	29 ±4	29 ±4	29 ±3	28 ±4.0	0.631
Gestationsalter bei					
Geburt, Tage	278 ±8	278 ±8	280 ±8	279 ±8	0.209
Fibrinogen, g/L	4.65 ±0.77	4.67 ±0.75	4.67 ±0.84	4.22 ±0.82	0.023
TPZ, %	108 ±10	108 ±11	108 ±10	107 ±14	0.977
PTT, s	30.4 (22–54.9)	30.6 (22.0–54.9)	30.2 (25.7–38.3)	31.1 (26.5–35.0)	0.261
Thromboztenzahl,					
Tsd/μL	213 (48–555)	215 (48–510)	211 (123–555)	187 (136–330)	0.84
Ht, L/L	0.36 ±0.03	0.36 ±0.03	0.36 ±0.03	0.36 ±0.03	0.986
Hb, g/dL	12.0 (1.1	12.0 ±1.1	11.9 ±1.0	12.1 ±1.0	0.682

Gruppe I vs. Gruppe II vs. Gruppe III (Kruskal-Wallis). Gruppe I: Blutverlust <500 mL, Gruppe II: Blutverlust ≥500 mL und <1000 mL, Gruppe III: Blutverlust ≥1000 mL. Daten sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung bzw. Median (Spannweite).

Tabelle 3 Risikofaktoren für postpartale Blutungen

	Total (n=689)	Gruppe I (n=583)	Gruppe II (n=82)	Gruppe III (n=24)	p-Wert
Geburtsgewicht >4000g	74 (10.7%)	58 (9.9%)	15 (18.3%)	1 (4.2%)	0.042
Geburtsdauer >12h	27 (3.9%)	22 (3.8%)	3 (3.7%)	2 (8.3%)	0.150
Geburtsverletzungen	473 (68.7%)	383 (65.7%)	71 (86.6%)	19 (79.2%)	<0.001
Polyhydramnion	11 (1.6%)	11 (1.9%)	0	0	0.362
Vaginal-operative Entbindung	108 (15.7)	74 (12.7%)	26 (31.7%)	8 (33.3%)	<0.001
Einleitungen	254 (36.9%)	203 (34.8%)	38 (46.3%)	13 (54.2%)	0.115
Episiotomie	190 (27.6%)	140 (24.0%)	39 (47.6%)	11 (45.8%)	<0.001
Zustand nach Kürettage	157 (22.8%)	130 (22.3%)	21 (25.5%)	6 (25.0%)	0.772
Zustand nach Atonie	9 (1.3%)	6 (1.0%)	3 (3.7%)	0	0.123
Zustand nach Sectio	33 (4.8%)	28 (4.8%)	4 (4.9%)	1 (4.2%)	0.989

Gruppe I vs. Gruppe II vs. Gruppe III (Kruskal-Wallis). Gruppe I: Blutverlust <500 mL, Gruppe II: Blutverlust ≥500 mL und <1000 mL, Gruppe III: Blutverlust ≥1000 mL. Daten sind angegeben als prozentualer Anteil an jeweiliger Gruppe (Häufigkeit in %).

Signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen konnten für Parität ($p < 0.001$), Fibrinogenspiegel ($p = 0.023$), Geburtsgewicht > 4000 g ($p = 0.042$), Geburtsverletzungen ($p < 0.001$), Episiotomie ($p < 0.001$) und vaginal-operative Entbindung ($p < 0.001$) gefunden werden. Der präpartale Fibrinogenspiegel bei Frauen mit Blutverlust ≥ 1000 mL (Gruppe III: 4.22 ± 0.82 g/L) war signifikant niedriger als bei Frauen mit Blutverlust < 1000 mL (Gruppe I und Gruppe II: 4.67 ± 0.75 g/L ($p = 0.004$)). Bei Frauen mit Blutverlust ≤ 500 mL und Frauen mit Blutverlust ≥ 500 mL und < 1000 hingegen unterschieden sich die Fibrinogenspiegel nicht signifikant voneinander (4.67 ± 0.75 g/L vs. 4.67 ± 0.84 g/L; $p = 0.985$).

Zusammenhang von Risikofaktoren und PPH bzw. S-PPH

Neben dem Fibrinogenspiegel wurden mütterliche Merkmale, schwangerschafts- und geburtsbezogene Parameter ausgewertet. Dabei wurden folgende Zusammenhänge sichtbar: Blutverlust ≥ 500 mL und < 1000 mL war signifikant assoziiert mit Erstparität ($p < 0.001$), Geburtsverletzungen ($p < 0.001$), Geburtsgewicht > 4000 g ($p = 0.036$), Episiotomie ($p < 0.001$) und vaginal-operativen Entbindungen ($p < 0.001$). Für Blutverlust ≥ 1000 mL zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Fibrinogen ($p = 0.004$), Episiotomien ($p = 0.027$) und vaginal-operativen Entbindungen ($p = 0.009$). Anders betrachtet gab es keinen signifikanten Einfluss von mütterlichem Alter, BMI, Zustand nach Kürettage, Zustand nach Sectio oder Zustand nach Atonie, Gestationsdiabetes, Geburtsdauer > 12 h und Geburtseinleitung auf den Blutverlust ≥ 500 mL und < 1000 mL und Blutverlust ≥ 1000 mL. Zusätzlich waren Parität, Geburtsgewicht > 4000 g und Geburtsverletzungen ohne signifikanten Einfluss für den Blutverlust ≥ 1000 mL (Daten nicht dargestellt). Keine der Frauen mit Blutverlust ≥ 1000 mL hatte eine Atonie in ihrer Anamnese. Je 1 g/L Anstieg des Fibrinogenspiegel wurde die Verringerung des Risikos für einen Blutverlust ≥ 1000 mL um den Faktor 0.405 (OR; 0.405; CI 95 %; 0.219-0.750; $p = 0.005$) gefunden. Tabelle 4 fasst die Daten zu Risikofaktoren mit Einfluss auf Blutverlust ≥ 500 mL und < 1000 und Blutverlust ≥ 1000 zusammen.

Einfluss von präpartalem Fibrinogenspiegel und Risikofaktoren auf die Entwicklung von PPH oder S-PPH

Mithilfe multivariabler Analysen wurde die Bedeutung vom präpartalen Fibrinogenspiegel in Coexistenz mit anderen möglichen Risikofaktoren für PPH und S-PPH untersucht. Vaginal-operative Entbindungen und Episiotomien erhöhten zusätzlich

Zusammenfassung

zu niedrigen Fibrinogenspiegeln sowohl das Risiko für eine PPH als auch für S-PPH. Atonien bei vorangegangenen Geburten und die erste Geburt erhöhen außerdem zusätzlich das Risiko für Blutung ≥ 500 mL (Tabelle 5).

Tabelle 4 Einfluss von Risikofaktoren und Fibrinogen auf den Blutverlust (univariate Analyse)

	Model 1: n=82		Model 2: n=24	
	n	<i>p</i> -Wert OR (95 % CI)	n	<i>p</i> -Wert OR (95 % CI)
Fibrinogen (g/L)	82	0.985 1.003 (0.740-1.360)	24	0.004 0.405 (0.219-0.750)
Parität				
1	56 (68.3 %)	<0.001		
2	20 (24.4 %)			
>3	6 (7.3 %)			
Geburtsgewicht > 4000 g	15 (18.3 %)	0.036		
Geburtsverletzungen	71 (86.6 %)	<0.001		
Vaginal-operative Entbindung	26 (31.7 %)	<0.001	8 (33.3 %)	0.009
Episiotomie	39 (47.6 %)	<0.001	11 (45.8 %)	0.027

Odds ratio (OR) und Signifikanz (*p*) für Blutverlust ≥ 500 mL und <1000mL (Model 1) und Blutverlust ≥ 1000 mL (Model 2) mit univariater Analyse: nominale Daten mit Chi-Quadrat Test; ordinale Daten mit Kendalls tau; Fibrinogenspiegel mit logistischer Regression.

Tabelle 5 Einfluss von Risikofaktoren und Fibrinogen auf den Blutverlust (multivariate Analyse)

	Model 1		Model 2	
	<i>p</i> -Wert	OR (95 % CI)	<i>p</i> -Wert	OR (95 % CI)
Fibrinogen (g/L)			0.003	0.338 (0.167–0.684)
Parität	0.025	0.667 (0.469–0.951)		
Zustand nach Atonie	0.016	6.121 (1.407–26.634)		
Vaginal-operative Entbindung	0.009	2.201 (1.222–3.965)	0.011	3.501 (1.336–9.177)
Episiotomie	0.013	1.975 (1.158–3.371)	0.025	2.874 (1.143–7.227)

Odds ratio (OR) und Signifikanz (*p*) für Blutverlust ≥ 500 mL und <1000mL (Model 1) und Blutverlust ≥ 1000 mL (Model 2) mit „schrittweise vorwärts“ logistischer Regression.

Prädiktiver Wert und Cut-off-Werte von präpartalem Fibrinogen

Mit univariaten logistischen Regressionverfahren wurde der Vorhersagewert von Fibrinogen für PPH (OR; 1.003; 95% CI, 0.740-1.360; $p=0.985$) und S-PPH (OR; 0.405; 95% CI, 0.219-0.750; $p=0.004$) berechnet. Die ROC-Analyse bestätigte einen signifikanten prädiktiven Wert von Fibrinogen für S-PPH (AUC, 0.665; 95% CI, 0.548-0.782; $p=0.006$). Aus der ROC-Kurve wurden zwei Cut-off-Werte für die Vorhersage einer Blutung ≥ 1000 mL unter der Geburt abgeleitet: Fibrinogenwert von 4.080 g/L mit einer Spezifität von 78.2 % und einer Sensitivität von 54.2 % (positiver prädiktiver Wert, 8.2; negativer prädiktiver Wert, 97.9) und Fibrinogenwert von 4.465 g/L mit einer Sensitivität von 70.8 % und einer Spezifität von 58.6 % (positiver prädiktiver Wert, 5.8; negativer prädiktiver Wert, 98.2). Im Gegensatz dazu ergab die ROC-Analyse keinen Vorhersagewert für den Fibrinogenspiegel bei Blutungen ≥ 500 mL (AUC, 0.539; 95% CI, 0.477-0.601; $p=0.204$). In Abbildung 2 sind beide ROC-Kurven dargestellt. Die entsprechenden Daten zu Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert (ppW) und negativem prädiktiven Wert (npW) für die möglichen Cut-off-Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Abbildung 2: ROC-Kurven für PPH und S-PPH

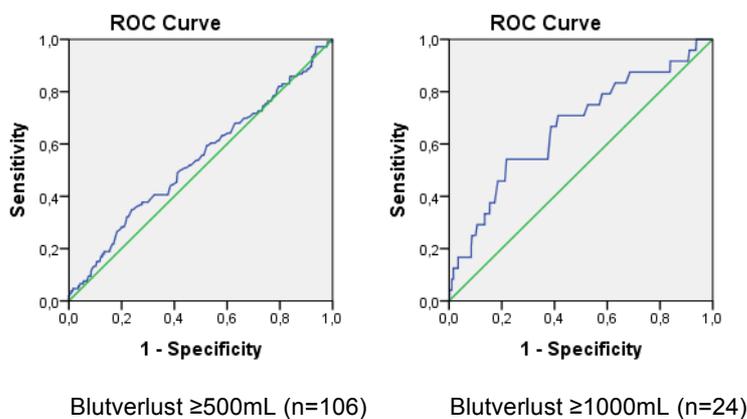


Tabelle 6: Mögliche Cut-off-Werte für Blutverlust ≥ 500 mL und Blutverlust ≥ 1000 mL

	Fibrinogen g/L	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
Blutverlust ≥ 500 mL	4.020	26.4%	81.8%	20.9	85.9
	4.135	34.9%	76.2%	21.0	86.5
	4.205	36.8%	72.4%	19.5	86.3
Blutverlust ≥ 1000 mL	4.080	54.2%	78.2%	8.2	97.9
	4.465	70.8%	58.6%	5.8	98.2

Blutverlust ≥ 500 mL (n=106), AUC: 0.539 (0.477-0.601), $p=0.204$; Blutverlust ≥ 1000 mL (n=24), AUC: 0.665 (0.548-0.782), $p=0.006$

1.5. Diskussion

Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang des maternalen Fibrinogenspiegels vor der Geburt und dem direkt nach einer vaginalen Geburt gemessenem Blutverlust. Dafür wurde eine monozentrische prospektive klinische Beobachtungsstudie mit 1019 Frauen durchgeführt. Dabei war die große Studienteilnehmerzahl eine Stärke dieser Studie. Und obwohl es übliche Klinikroutine ist den Blutverlust unter der Geburt zu schätzen, wurde die Blutungsmenge in dieser Studie direkt nach der Geburt des Kindes mithilfe eines kalibrierten Blutauffangbeutels gemessen. Es hatte sich in früheren Studien gezeigt, dass das Schätzen des Blutverlustes zum einen unpräzise und nicht vergleichbare Ergebnisse liefert und zum anderen mit steigender Blutungsmenge der Blutverlust stärker unterschätzt wird (9, 10, 21). Weiter war ein Vorteil dieser Studie die in monozentrischen Studien sehr einheitliche Durchführung über den gesamten Studienzeitraum aufgrund der sich nahezu nicht voneinander unterscheidenden Abläufe und Prozesse im Klinikalltag. Außerdem wurde bei der Diagnose einer PPH, wie an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Universitätsmedizin üblich, gemäß eines standardisierten Handlungsalgorithmus interveniert. Begrenzend war für die Untersuchungen, dass bei der Blutverlustmenge neben Blut auch Fruchtwasser und Urin in den Auffangbeutel gelangen konnte und so versehentlich höhere Mengen resultierten. Der Blutverlust wurde während der Plazentarperiode bis spätestens zwei Stunden nach der Geburt gemessen. Primäre PPH aber schließt per definitionem einen Zeitraum bis 24 h nach der Geburt des Kindes ein (3). Blutungen, die nach Verlassen des Kreißsaals begannen, wurden dennoch bei dieser Arbeit zugunsten einer exakten Messung nicht berücksichtigt. Auch mussten 21 % der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Frauen aufgrund sekundärer Kaiserschnitte von der Analyse der Studiendaten ausgeschlossen werden.

Der durchschnittliche präpartale Fibrinogenspiegel der 689 Frauen die vaginal entbunden hatten war 4.65 ± 0.77 g/L und deckt sich mit früheren Veröffentlichungen (22-24). In der Schwangerschaft steigt der Fibrinogenspiegel kontinuierlich an. Zum Ende einer normalen Schwangerschaft erreicht er Werte von 3.5-6.5 g/L. Verglichen mit den Fibrinogenwerten nicht-schwangerer Frauen von 2.0-4.0 g/L verdoppelt bzw. verdreifacht sich der Fibrinogenspiegel. Uchikova et al. (25) untersuchten Gerinnungsfaktoren während der Schwangerschaft und berichteten durchschnittliche Fibrinogenspiegel von 4.73 ± 0.72 g/L bei schwangeren Frauen zwischen der 35.-42. Schwangerschaftswoche. Peyvandi et al. (26) werteten retrospektiv 4461 Frauen mit

vaginaler Geburt aus und fanden einen durchschnittlichen Fibrinogenwert von 4.8 ± 0.9 g/L.

Das Auftreten von Blutungen unter der Geburt und die Entwicklung einer PPH werden von vielen verschiedenen klinischen Faktoren beeinflusst (5, 13, 27). In Übereinstimmung mit anderen Studien wurde auch bei dieser Analyse der vaginal-operative Geburtsmodus als Risikofaktor für PPH und S-PPH gefunden (28-32). Andere Studien bestätigen auch die Ergebnisse, dass das Risiko für PPH assoziiert ist mit Geburtsgewicht >4000 g (30), Geburtsverletzungen (7, 30, 31) und Episiotomien (7, 30). Auch die Erstschwangerschaft war in unserer geburtshilflichen Population ein Prädiktor für PPH. Die kontroversen Ergebnissen anderer Studien dazu sind bei Briley et al. zusammengefasst (8).

Der präpartale Fibrinogenspiegel erwies sich als signifikant niedriger bei Frauen mit einem Blutverlust ≥ 1000 (4.22 ± 0.82 g/L) als bei Frauen mit Blutverlust < 1000 mL (4.67 ± 0.75 g/L; $p=0.004$). In einer prospektiven multizentrischen klinische Studie fanden Karlsson et al. (28) keine unterschiedlichen präpartalen Fibrinogenspiegel bei Frauen mit Blutverlust > 1000 mL (5.35 ± 0.84 g/L) und Frauen mit Blutverlust ≤ 1000 mL (5.34 ± 0.82 g/L; $p=0.71$). Es wurde geschlussfolgert, dass Fibrinogen keinen prädiktiven Wert besitzt und damit keine Aussage vor der Geburt über das Eintreten einer S-PPH unter der Geburt getroffen werden kann. Allerdings unterschieden Karlsson et al. nicht zwischen Frauen mit vaginaler Entbindung und Kaiserschnitt und der Blutverlust wurde nicht gemessen, sondern geschätzt. Yamada et al. (33) unterteilten ihre Studienteilnehmerinnen nach Geburtsmodi in zwei Gruppen. Nur in der Gruppe der vaginalen Geburten gab es bei Frauen mit PPH signifikant niedrigere präpartale Fibrinogenspiegel im Vergleich zu Frauen die keine PPH entwickelten: 3.93 ($2.57-5.71$) g/L vs. 4.18 ($2.08-6.30$) g/L; ($p=0.025$). Sie definierten PPH als geschätzten Blutverlust ≥ 700 mL und untersuchten nicht, ob ein niedriger Fibrinogenspiegel ein unabhängiger Risikofaktor war.

Bisher gibt es nur eine weitere Studie, die den Zusammenhang von Fibrinogen vor der Geburt und gemessenem Blutverlust unter der Geburt untersuchte und im Studiendesign der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie ähnelt. Peyvandi et al. (26) werteten retrospektiv 4461 Frauen mit vaginalen Geburten und gemessenem Blutverlust aus und berichteten von identischen Fibrinogenspiegeln bei Frauen mit (4.8 ± 0.9 g/L) und ohne PPH (4.8 ± 0.9 g/L). Sie definierten PPH als Blutverlust ≥ 500 mL und schlussfolgerten, dass der Fibrinogenwert vor der Geburt keinen Vorhersagewert besitzt

(AUC, 0.51; 95 % CI, 0.49-0.53;). Die hier vorgestellten Ergebnisse stützen diese These: der präpartale Fibrinogenspiegel bei Frauen mit Blutverlust <500mL war 4.67 ± 0.75 g/L und bei Frauen mit Blutverlust ≥ 500 mL und <1000 mL war 4.67 ± 0.84 g/L ($p=0.985$). Außerdem konnte kein prädiktiver Wert für Blutverlust ≥ 500 mL gefunden werden (AUC, 0.539; 95 %CI, 0.477-0.601; $p=0.204$).

Gesunde Schwangere können akute Blutverluste bis 1000 mL sehr gut ohne bedeutende hämostatische Probleme tolerieren (2). Schwerwiegende Komplikationen beginnen meist erst mit der Entwicklung einer S-PPH. Die hier dargestellten Untersuchungen sollten auch Ergebnisse auf der Suche nach präpartalen Cut-off-Werten liefern, um prophylaktisch durch Korrektur des Fibrinogenspiegels das Auftreten einer PPH bzw. S-PPH verhindern zu können. Ein erhöhtes Risiko für Blutverluste ≥ 1000 mL war in dieser Studie mit niedrigen Fibrinogenwerten assoziiert (AUC, 0.665; 95 % CI, 0.548-0.782; $p=0.006$).

Frühere Studien haben gezeigt, dass niedrige Fibrinogenwerte zu Beginn einer PPH mit einem weiteren starken vaginalen Blutvolumenverlust assoziiert waren (15, 16). Dabei konnte ein positiver prädiktiver Wert von 100 % für Fibrinogenwerte ≤ 2 g/L gefunden werden (15). Dies wurde durch andere Studien bestätigt (16, 34, 35). Beim Absinken von Fibrinogenspiegel unter 1.0 g/L wurde außerdem die Substitution von Fibrinogen empfohlen (36). Auch konnten Blutungen in der Geburtshilfe verbunden mit Hypofibrinogenämie erfolgreich mit der Gabe von Fibrinogenkonzentraten behandelt werden (37). In einer anderen Studie wurden sogar schwere Blutungen unter der Geburt verbunden mit Gerinnungsfaktorenmangel durch Substitution von Fibrinogen verbessert (38). Einschlusskriterium dabei war ein Fibrinogenwert ≤ 2 g/L. Allerdings waren alle Fibrinogenspiegel erst nach Einsetzen einer Blutung gemessen worden.

Yamada et al. (33) berichteten von einem Cut-off-Wert bei einem vorgeburtlichen Fibrinogenspiegel von <3.3 g/L als Indikator für eine Blutverlust ≥ 700 mL. Die Auswertung der hier vorgestellten Ergebnisse ergab zwei Cut-off-Werte, ausgewählt aufgrund der höchsten Sensitivität bzw. Spezifität: 4.080 g/L und 4.465 g/L. Frühere Forschungen hatten gezeigt, dass präventive Behandlung mit Fibrinogenkonzentraten bei Frauen mit normalen Fibrinogenspiegeln (4.5 ± 1.1 g/L) zu keiner Minimierung des PPH-Risikos führten (26, 39). Die beiden Cut-off-Werte befinden sich in diesem Bereich und sowohl ihre Sensitivität und Spezifität als auch ihr positiver prädiktiver Wert sind nicht hoch genug um die Empfehlungen zugunsten eines neuen Substitutionslevels zu ändern.

Schlussfolgerung

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass Frauen mit peripartalem Blutverlusten ≥ 1000 mL signifikant niedrigere Fibrinogenspiegel vor der Geburt haben als Frauen mit peripartalem Blutverlust < 1000 mL. Das Risiko für S-PPH wird zusätzlich noch durch vaginal-operative Entbindungen und Episiotomien erhöht. Ein Anstieg des Fibrinogenspiegels wiederum um 1g/L senkt das Risiko für eine Blutung ≥ 1000 mL (S-PPH) um den Faktor 0.405. Dennoch ist die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse nur von untergeordneter Bedeutung. Die Entwicklung einer PPH wird durch ante-, intra- und postpartale Risikofaktoren beeinflusst (5). Die Hauptursachen sind Atonien (14), gefolgt von Geburtsverletzungen, Plazentalösungsstörungen und Gerinnungsstörungen (5, 8, 20). In unserer Studienpopulationen traten PPH mit einer Inzidenz von 12% und S-PPH mit 3.5% auf. Wenn man davon ausgeht, dass 70-90% der PPH durch Atonien (12) verursacht sind und nur ca. 1% durch präexistente Gerinnungsstörungen, würde man nur einen sehr geringen Anteil an Patientinnen mit einer prophylaktischen Substitution tatsächlich erreichen. Auch die Ergebnisse der parallel durchgeführten Pilotstudie mit Messung der Blutgerinselfähigkeit mithilfe der Thromboelastometrie weisen darauf hin, dass Fibrinogen nicht allein als Auslöser für S-PPH gesehen werden kann (40). Die Erkenntnisse unserer Untersuchungen werden daher nicht zu einer Ergänzung oder gar Änderung des derzeitigen Behandlungs-Algorithmus für postpartale Blutungen führen.

1.6. Literaturverzeichnis

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
2. Bouwmeester FW, Bolte AC, van Geijn HP. Pharmacological and surgical therapy for primary postpartum hemorrhage. *Curr Pharm Des*. 2005;11(6):759-73.
3. Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M, Organization WH. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(3):254-6.
4. Gynecologists ACoOa. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):1039-47.
5. Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottko O, Hopp H, Kiesewetter H, et al. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J Perinat Med*. 2008;36(6):467-78.
6. Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, Mickley L, Henkelmann A, Hinkson L, Kaufner L, et al. Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. *J Perinat Med*. 2016;44(4):433-9.
7. Biguzzi E, Franchi F, Ambrogi F, Ibrahim B, Bucciarelli P, Acaia B, et al. Risk factors for postpartum hemorrhage in a cohort of 6011 Italian women. *Thromb Res*. 2012;129(4):e1-7.
8. Briley A, Seed PT, Tydeman G, Ballard H, Waterstone M, Sandall J, et al. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG*. 2014;121(7):876-88.
9. 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.
10. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1):69-70.
11. Lertbunnaphong T, Lapthanapat N, Leetheeragul J, Hakularb P, Ownon A. Postpartum blood loss: visual estimation versus objective quantification with a novel birthing drape. *Singapore Med J*. 2016;57(6):325-8.
12. Rath W, Bohlmann MK. Postpartale Hämorrhagien - Prävention und Therapie. *Der Gynäkologe*. 2011;Band 44(Heft 7):538-48.
13. Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(11):967-73.
14. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(1):147-56.
15. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):266-73.
16. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):984-9.
17. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:236-45.
18. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957;17(4):237-46.
19. Organization WH. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. 2012.

20. Schlembach D, Mörtl MG, Girard T, Arzt W, Beinder E, Brezinka C, et al. [Management of postpartum hemorrhage (PPH): algorithm of the interdisciplinary D-A-CH consensus group PPH (Germany - Austria - Switzerland)]. *Anaesthesist*. 2014;63(3):234-42.
21. Conner SN, Tuuli MG, Colvin R, Shanks AL, Macones GA, Cahill AG. Accuracy of Estimated Blood Loss in Predicting Need for Transfusion after Delivery. *Am J Perinatol*. 2015.
22. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718-27.
23. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-31.
24. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-68.
25. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(2):185-8.
26. Peyvandi F, Biguzzi E, Franchi F, Bucciarelli P, Acaia B, Zaina B, et al. Elevated prepartum fibrinogen levels are not associated with a reduced risk of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1451-3.
27. Ekin A, Gezer C, Solmaz U, Taner CE, Dogan A, Ozeren M. Predictors of severity in primary postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1247-54.
28. Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, Lafrenz H, Rådström M, Hellgren M. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2015.
29. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008;115(10):1265-72.
30. 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.
31. 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.
32. Helman S, Drukker L, Fruchtman H, Ioscovich A, Farkash R, Avitan T, et al. Revisit of risk factors for major obstetric hemorrhage: insights from a large medical center. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):819-28.
33. Yamada T, Akaishi R, Oda Y, Nishida R, Ishikawa S, Morikawa M, et al. Antenatal fibrinogen concentrations and postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2014;23(4):365-70.
34. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1816-25.
35. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(2):135-41.
36. Mercier FJ, Bonnet MP. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(3):310-6.
37. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(2):218-23.

Zusammenfassung

38. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015;70(2):166-75.
39. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial†. *Br J Anaesth*. 2015;114(4):623-33.
40. Kaufner L, Henkelmann A, von Heymann C, Feldheiser A, Micklely L, Niepraschk-von Dollen K, et al. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *J Perinat Med*. 2016.

2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Niepraschk-von Dollen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Besteht ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten peripartalen Blutverlust und erniedrigtem präpartalen maternalen Fibrinogenspiegel?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Katja Niepraschk-von Dollen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Niepraschk-von Dollen K*, Bamberg C*, Henkelmann A, Mickley L, Kaufner L, Henrich W, Pauly F (2016): *Predelivery maternal fibrinogen as a predictor of blood loss after vaginal delivery*. Arch Gynecol Obstet. 2016 *geteilte Erstautorenschaft Beitrag im Einzelnen: konzeptionelle Umsetzung und Datenerhebung, Entwicklung von Analysestrategien, Interpretation der Ergebnisse, Manuskripterstellung

Publikation 2: Bamberg C, **Niepraschk-von Dollen K**, Mickley L, Henkelmann A, Hinkson L, Kaufner L, von Heymann C, Henrich W, Pauly F (2015): Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. J Perinat Med. 2015

Beitrag im Einzelnen: konzeptionelle Umsetzung und Datenerhebung, Unterstützung bei der Entwicklung von Analysestrategien, Interpretation der Ergebnisse und der Manuskripterstellung

Publikation 3: Kaufner L*, Henkelmann A*, von Heymann C, Feldheiser A, Mickley L, **Niepraschk-von Dollen K**, Grittner U, Henrich W, Bamberg C. (2016): Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? J Perinat Med. 2016 *geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen: konzeptionelle Umsetzung und Datenerhebung, Unterstützung bei der Entwicklung von Analysestrategien, Interpretation der Ergebnisse und der Manuskripterstellung

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

3. Publikationen

URL Publikation 1: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2015-0200>

URL Publikation 2: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4031-z>

URL Publikation 3: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2016-0009>

4. Lebenslauf

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

5. Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

- Kaufner L*, Henkelmann A* , von Heymann C, Feldheiser A, Mickley L, **Niepraschk-von Dollen K**, Grittner U, Henrich W, Bamberg C. (2016): Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? J Perinat Med. 2016 Jul 21. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2016-0009/jpm-2016-0009.xml. doi: 10.1515/jpm-2016-0009

- **Niepraschk-von Dollen K***, Bamberg C*, Henkelmann A, Mickley L, Kaufner L, Henrich W, Pauly F (2016): Predelivery maternal fibrinogen as a predictor of blood loss after vaginal delivery. Arch Gynecol Obstet. 2016 Oct;294(4):745-51. doi: 10.1007/s00404-016-4031-z. Epub 2016 Feb 22.

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

Kongressbeiträge

- Pauly F., Bamberg C., **Niepraschk von Dollen K.**, Mickley L., Henrich W. (2014): Der präpartale maternale Fibrinogenwert ist ein Prädiktor für das Auftreten peripartaler Blutungen (60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München, Oktober 2014, Poster)

- **Katja Niepraschk-von Dollen** (2014): Hebammenforschung in der Praxis - Erste Erfahrungen mit der modellhaften Einführung des Expertinnenstandards zur „Förderung der physiologischen Geburt“ an der Charité Berlin (32. Dermatologische Fachtagung für Hebammen, März 2014, Vortrag)

- Kaufner L, Henkelmann A. Bamberg C, **Niepraschk-von Dollen K**, Feldheiser A, von Heymann C (2014): Do prepartum fibrinogen levels and thromboelastometry derived parameters correlate with hemorrhage after vaginal delivery? A prospective

observational clinical pilot trial (Euroanaesthesia 2014, the 10th European Anaesthesiology Congress, Stockholm, Juni 2014, Poster)

- Lutz Kaufner; Anne Henkelmann; Christian Bamberg; Arne Feldheiser; **Katja Niepraschk-von Dollen**; Laura Mickley; Christian von Heymann (2014): Einfluss des präpartalen Fibrinogenspiegels und der Gerinnselfestigkeit in der Thrombelastometrie auf den gemessenen Blutverlust sub partu – eine prospektive Pilotstudie (Deutschen Anästhesiecongresses 2014, Leipzig, Mai 2014, Vortrag)

- Pauly F., Bamberg C., **Niepraschk von Dollen K.**, Mickley L., Henrich W. (2013): Ist der präpartale maternale Fibrinogenwert ein Prädiktor für das Auftreten peripartaler Blutungen? (26. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, Dezember 2013, Vortrag)

- Bamberg C., Pauly F., **Niepraschk-von Dollen K.**, Mickley L., Henkelmann A., Kaufner L., Henrich W.(2013): Bestimmung des maternalen Faktor XIII Spiegels im Blutplasma zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter der Geburt (26. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, Dezember 2013, Vortrag)

- Christian Bamberg, Franziska Pauly, Laura Mickley, **Katja Niepraschk v. Dollen**, Anne Henkelmann, Wolfgang Henrich (2013): Predelivery maternal fibrinogen but not factor XIII levels predict the blood loss during childbirth (1st European Congress on Intrapartum Care, Amsterdam, Mai 2013, Poster)

- Pauly F, Bamberg C, **von Dollen K**, Mickley L, Henrich W (2012): "Präpartaler maternaler Fibrinogenwert als Prädiktor für das Auftreten postpartaler Blutungen" (59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, München, Oktober 2012, Poster)

Buchbeiträge

- **Katja Niepraschk-von Dollen**, Julia Schaufler, Anette Zawinell (2016): Kapitel 50 - Arzneimittelverordnungen nach Regionen. In Ulrich Schwabe/Dieter Paffrath (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016 (pp. 775-782).

Publikationsliste

- Uwe Fricke, Judith Günther, **Katja Niepraschk-von Dollen**, Anette Zawinell (2016): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Beschlussvorlage vom 23. September 2016, GKV-Arzneimittelindex. Hrsg: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin September 2016.
- Uwe Fricke, Judith Günther, **Katja Niepraschk-von Dollen**, Anette Zawinell (2016): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2016. 15. überarbeitete Auflage. Hrsg: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin 2016.
- Uwe Fricke, Judith Günther, **Katja Niepraschk-von Dollen**, Anette Zawinell (2016): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2016. 15. überarbeitete Auflage. Hrsg: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin 2016.

6. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Betreuer PD Dr. C. Bamberg bedanken für die Vergabe des interessanten Themas und die Bereitschaft mich als fachfremde Doktorandin zu betreuen, bei Herr Prof. Henrich für die Möglichkeit diese Arbeit an der Klinik für Geburtsmedizin durchführen zu können und bei Frau Dr. Pauly für ihr Engagement unsere Daten immerzu irgendwo vorzustellen. Mein Dank gilt ebenso dem gesamten Team der Klinik für Geburtsmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin im Besonderen dem Hebammenteam, das uns im Rahmen seiner Möglichkeiten sehr unterstützt hat. Außerdem möchte ich mich besonders bei Herrn PD Dr. Aarne Feldheiser für die stets bereitwillige Beantwortung aller Fragen bedanken und bei Frau Anne Henkelmann und auch bei Frau Laura Mickley für die gute Zusammenarbeit und den konstruktiven Gedankenaustausch.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Michaela Kolbe von der ETH Zürich für ihre mentale wie inhaltliche Unterstützung und die Bereitschaft jederzeit auf meine Fragen Antworten zu finden, egal in welcher Zeitzone sie sich gerade befand. Ebenso möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für ihr Interesse, ihre Unterstützung und ihre Nachsicht bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kollegen des Forschungsbereichs Arzneimittel des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) für ihre kollegiale Unterstützung bedanken und ganz besonders bei Frau Dr. Anette Zawinell und Dr. Carsten Telschow, für die gute Zusammenarbeit und die mir jederzeit entgegengebrachte Anerkennung.

Und schließlich möchte ich mich endlich bei Graham Bremer und PD Dr. Jack Fisher von der School of Biological Sciences der Portsmouth University, UK, bedanken für Ihre intensive Betreuung und die wunderbare Art mir in ihre Welt der Wissenschaft Einblicke zu gewähren, so dass mich die Erinnerungen daran stets angespornt haben nicht die Neugier und den Mut zu verlieren. (Finally I would like to thank very much Graham Bremer and Jack Fisher who taught me how to research and opened my eyes for a world of wonder still inspiring me not to lose interest and courage and still motivating me to look forward).