

# Gerinnungstherapie bei postpartaler Hämorrhagie

*Pathologie der Geburtskomplikation und Behandlungsmassnahmen*

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Entbindung und fordert interdisziplinären Einsatz. Die Gerinnungstherapie basiert auf koordiniertem Einsatz von Blutprodukten und/oder Gerinnungskomponenten. Im Folgenden werden Hintergründe zur Physiologie der Gerinnung in der Schwangerschaft sowie der Behandlungspfad bei PPH aufgezeigt.

DIMITRIOS A. TSAKIRIS

## Physiologie der Gerinnung

Aus der Sicht der Physiologie versteht sich die Gerinnung als ein reguliertes System, in dem Blutzellen (Plättchen) und Proteine im Plasma (Gerinnungsfaktoren) auf eine orchestrierte Art miteinander interagieren und als Endresultat die Blutstillung durch die Bildung des Fibrin-Thrombus erreicht wird (*Abbildung*). Eine weitere Funktion, die plasmatische oder Gewebsfibrinolyse, übernimmt anschliessend die Ausräumung des überflüssigen Fibrins durch dessen systematische proteolytische Degradierung, woraus die Fibrinspaltprodukte entstehen (D-Dimere). Das System ist so organisiert, dass es nur dann aktiviert wird, wenn es notwendig wird, und nur dort sich einsetzt, wo es gebraucht wird. Diese feine Regulierung wird einerseits durch die molaren Verhältnisse der Gerinnungsfaktoren und andererseits durch die Intervention der natürlichen Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Proteine C und S) sichergestellt. Eine Triggerrolle dabei spielt der Gewebefaktor («tissue factor»), der normalerweise im Kreislauf nicht vor-

handen ist. Wenn er freigesetzt wird, setzt er sehr schnell die Gerinnungskaskade in Bewegung. Organe, in denen es nie bluten darf (z.B. das Gehirn), sind von Natur aus sehr reich an Gewebefaktor im Parenchym; andere wieder, wo es so wenig wie möglich gerinnen darf (z.B. die Muskeln), sind sehr arm daran. Weitere Organe, beispielsweise die Gebärmutter, zeichnen sich durch eine sehr starke endogene fibrinolytische Aktivität aus (starke Gewebsfibrinolyse durch eine hohe Konzentration von Gewebsplasminogenaktivator), da es in der Gebärmutter so wenig wie möglich koagulieren darf.

## Adaptation der Gerinnung in der Schwangerschaft

Im Verlauf der Schwangerschaft entsteht eine progrediente Veränderung der Gerinnung mit dem Ziel, eine sehr effiziente Blutstillung bei der Entbindung zu gewährleisten (1, 2). Funktionen, die sich anpassen, sind:

- alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Faktors XI. Sie steigen mit der Molarität an, während andere (Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Faktor VIII) sich verdoppeln oder verdreifachen.
- die gesamte fibrinolytische Kapazität. Diese sinkt durch Verminderung von Fibrinolyseaktivatoren und Erhöhung von Fibrinolysehemmern.
- die natürliche Gerinnungshemmung. Sie wird durch Erniedrigung von natürlichen Gerinnungsinhibitoren (z.B. Protein S) abgeschwächt.
- die primäre Hämostase. Sie wird durch die Zirkulation von Membranmikropartikeln aus aktivierten Plättchen und Endothelzellen verstärkt.

Die Veränderungen in der Schwangerschaft verstärken deutlich das Gerinnungspotenzial, schützen effizient gegen Blutungen, münden aber auch in einem bis zu vierfach erhöhten relativen Thromboserisiko

## Merkmale

- **Die PPH ist eine kritische Komplikation** der Entbindung, ihre rechtzeitige Erkennung ist ein erster wichtiger Schritt der Behandlung.
- **Die Behandlung der PPH** erfordert interdisziplinären Einsatz von spezialisierten Fachkräften.
- **Nationale und internationale Leitlinien** liefern die Basis der Behandlung der PPH; lokale Richtlinien sichern eine zeitnahe und effiziente Interaktion der Behandler.
- **Die Gerinnungstherapie der PPH** erfordert koordinierten Einsatz von Blutprodukten und/oder Gerinnungskomponenten. Die Thromboelastometrie als Präsenzanalytik kann hier wichtige Hinweise auf die eine oder die andere Behandlungsstrategie zeitnah und vor Ort liefern.

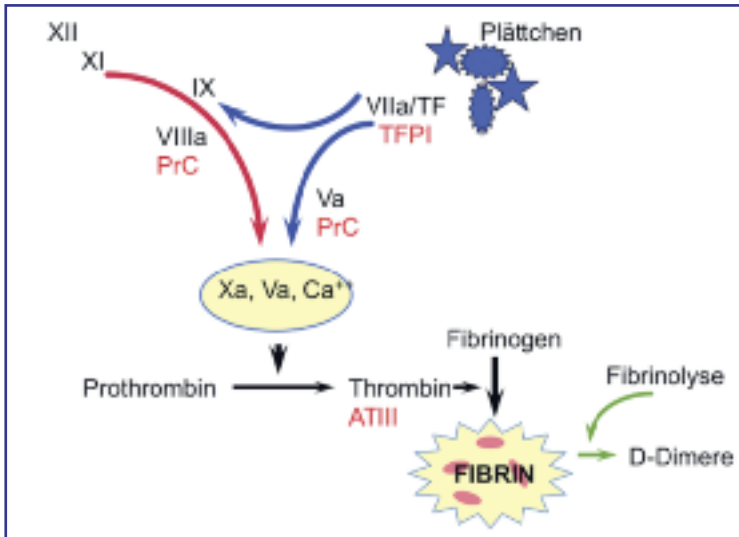


Abbildung: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade mit dem extrinsischen (blauer Pfeil) und intrinsischen Weg (roter Pfeil). XII, XI, IX, VIIIa, VIIa, Va, Xa: Gerinnungsfaktoren; Ca<sup>++</sup>: Kalziumionen; TF: Gewebefaktor («tissue factor»); TFPI: «Gewebefaktor-Inhibitor»; PrC: Protein C; ATIII: Antithrombin.

### Die postpartale Hämorrhagie (PPH)

Die PPH ist immer noch eine der schwerwiegenden Komplikationen am Ende der Schwangerschaft, tritt mit einer Häufigkeit von 0,5 bis 1,9% der Geburten auf und trägt wesentlich zur Müttersterblichkeit bei (3, 4). Die Definition der PPH beruht auf der Gesamtmenge an Blutverlust nach Vaginalgeburt (500 ml) oder Sectio caesarea (1000 ml Blutverlust). Die Ursache der PPH beruht auf einer Atonie und/oder einem Trauma des Uterus nach der Geburt und Plazentaablösung. In beiden Fällen initiieren die offenen Gefäßstümpfe den Blutverlust.

Parallel dazu aktiviert das initiale Trauma der Gefäße die plasmatische Gerinnung durch Freisetzung von Gewebefaktor. Thrombin wird vor Ort generiert, dieses wird aber schnell mit dem Blutverlust oder auch in den intravasalen Raum weggetragen. Das generierte Thrombin reicht nicht aus, eine effiziente Fibrinbildung zu sichern, einerseits weil es unter diesen starken Flussbedingungen weggetragen wird, andererseits weil die Gewebsfibrinolyse im Uterus als lokale Reflexreaktion zu stark aktiviert wird, um entstandene Thromben aufzulösen.

Durch den frustranen Versuch, Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln, werde das Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren verbraucht. Neben dem Effekt des Blutverlustes zeigt sich in dieser Phase das Bild einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) (Tabelle 2) (5). Die verbrauchten Gerinnungsproteine verstärken den Blutverlust, die (Dys-)Regulation gerät in einen Circulus vitiosus (6).

### Allgemeine Behandlung der PPH

Die Behandlung der PPH in diesem Kontext beinhaltet medikamentöse und invasive Interventionen und besteht in:

- allgemeinen kreislaufstabilisierenden Massnahmen sowie Uterotonika für die Uteruskontraktion
  - Applikation von lokalen interventionellen Massnahmen (Uteruskompressionsnähte, Ligierung oder Katheterembolisation von Uterusgefäßen, evtl. am Schluss Hysterektomie), und parallel dazu
  - Behandlung der Dysregulation der Gerinnung.
- Diese Massnahmen sollen zeitnah, koordiniert und zweckmässig appliziert werden. Das Vorliegen von adäquaten klinischen Daten und Studien hat es den Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Fachgesellschaften für Anästhesie ermöglicht, nationale und internationale Empfehlungen zu publizieren (3, 4, 7). Im Folgenden wird auf die Gerinnungstherapie der PPH fokussiert.

### Gerinnungstherapie der PPH

Die Deutsche, die Österreichische und die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG) haben kürzlich in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-

Tabelle 1:

### Physiologische Adaptation der Gerinnung in der Schwangerschaft\* (1, 2)

Evolutionsvorteil (!)

Endeffekt zirka 4 mal höheres relatives Thromboserisiko

- Prokoagulatorische Faktoren steigen an
  - Fibrinogen, Faktor V, VII, VIII, vWF, IX, X
- Fibrinolysekapazität sinkt
  - tiefer Gewebsplasminogenaktivator (tPA)
  - hoher Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1, PAI-2)
- Natürliche Gerinnungsinhibitoren sinken
  - Protein S
- Plättchen- und Endothelzellmikropartikel steigen an

\* Abkürzungen: tPA: tissue plasminogen activator; vWF: von-Willebrand-Faktor; PAI: Plasminogenaktivatorinhibitor

Tabelle 2:

### Ursachen der DIC und assoziierte, begleitende Grunderkrankungen nach ISTH\* (modifiziert nach [5])

- Sepsis
- Trauma (z.B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
- Organnekrose (z.B. Pankreas, Leber)
- Malignom (solide Tumoren, hämatologische maligne Erkrankungen)
- Schwangerschaftskomplikationen (abruptio placentae, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod)
- Vaskuläre Anomalien (ausgedehnte Angiodysplasien, Aneurysmen)
- Schwere Lebersynthesestörung
- Schwere toxische Wirkungen (Schlangenbisse, Amphetaminderivate)
- Schwere immunologische Wirkungen (Transfusionsreaktionen, Transplantatabstossung, Graft versus Host-Krankheit)

\* ISTH: International Society for Thrombosis and Haemostasis

sowohl prä- wie auch postpartal. Diese Adaptation in der Schwangerschaft versteht sich insgesamt als Evolutionsvorteil (Tabelle 1).

chen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und unter Beteiligung weiterer Anwenderzielgruppen eine ausführliche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der peripartalen Blutungen publiziert (3). Die Massnahmen für die Behandlung der Gerinnungsphänomene beinhalten die folgenden sechs Punkte (Tabelle 3). Im Weiteren werden diese Punkte aus dem Blickwinkel der Hämostaseologie erläutert:

### 1. Allgemeine stabilisierende Massnahmen

Die Voraussetzungen für eine einwandfreie Reaktivität und Funktionalität des Gerinnungssystems werden hier beschrieben: Die Hypothermie durch den Blutverlust und den Schock soll korrigiert werden (Zielkörpertemperatur > 33 °C). Die metabolische und/oder respiratorische Azidose soll korrigiert (Ziel-pH-Wert > 7,1) und eine Normokalzämie angestrebt werden (Zielwert für das ionisierte Ca<sup>++</sup> > 0,9 mmol/L). Adäquate Temperatur, normale pH- und Ca<sup>++</sup>-Werte gewährleisten einwandfreie und normale Reaktionsgeschwindigkeiten der Gerinnungsproteine.

Aus hämostaseologischer Sicht ist eine hohe Qualität der Substitutionslösungen (kristalloide oder kolloide) wesentlich für die hämodynamische Stabilisierung. Kolloide Lösungen induzieren eine Fibrinpolymerisierungsstörung sowie eine Plättchenfunktionsstörung und können bei blutenden Patienten kontraproduktiv sein (7).

### 2. Hemmung der Hyperfibrinolyse

Die Aufhebung der Fibrinolyse soll früh in der Behandlung der PPH durch Gabe von Tranexamsäure (1–2 g Bolus i.v., evtl. Wiederholung) eingesetzt werden. Adäquate Studien aus der Traumatologie und aus der Gynäkologie/Geburtshilfe haben den günstigen Effekt dieser Behandlung gegen die Blutung gezeigt (7–9).

Aus hämostaseologischer Sicht und bezogen auf die nötigen molaren Verhältnisse der Reaktionspartner der Fibrinolysereaktionen und auf die Halbwertszeit der Tranexamsäure von 2 Stunden würde eine Dosis von 10 mg/kg KG für 8 Stunden ausreichen. Ein anhaltender Hämodilutionseffekt soll hier natürlich immer zusätzlich berücksichtigt werden.

### 3. Erythrozytentransfusion

Minimale Hämoglobinwerte von Hb 70 bis 90 g/L (Hkt > 0,30 l/l) sollen hier angestrebt werden. Die adäquate Sauerstoffversorgung vitaler Organe soll gesichert werden. Die ausgeprägte Anämie resultiert in einen belastenden vasoaktiven Stress mit negativer Wirkung auf die Mortalität (7).

### 4. Substitution von Gerinnungsfaktoren

Die fehlenden respektive die verbrauchten Gerinnungsfaktoren sollen rechtzeitig adäquat substituiert werden in der Form von GFP (FFP: «fresh frozen

plasma») (Zieldosis 30 ml/kg KG) und/oder Fibrinogenkonzentrat (Zieldosis 4 g, Range 2–8 g). Eine Erweiterung der Komponententherapie mit 4fPCC (Prothrombinkomplexfaktoren, Zieldosis 25 IE/kg KG) und Faktor XIII (Zieldosis 15–20 IE/kg KG) soll je nach Verlauf in Erwägung gezogen werden. Dazu kann die Verabreichung von Desmopressin in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG als Kurzinfusion über 30 Minuten eine unterstützende Wirkung auf die Aktivierbarkeit der Plättchen haben.

Aus hämostaseologischer Sicht und aus der Erfahrung der Behandlung der DIC ist die Substitution des FFP als Proteinlösung mit allen verbrauchten Gerinnungsproteinen ein logischer Ersatz. Studien aus der Traumatologie haben aber gezeigt, dass die Komponententherapie (Substitution von isolierten Gerinnungsproteinen) auch einen besseren Effekt bezüglich Blutung und Mortalität haben kann (10–12). Die aktuellen Empfehlungen nationaler und internationalen Dachorganisationen der Anästhesie zur Trauma-koagulopathie sehen für die leichte oder kontrollierte Blutung keinen Platz für FFP.

Allerdings wird für die massive Blutung ein Transfusionschlüssel von 1:1:1 bezüglich Einheiten für Erythrozyten : Plasma : Thrombozyten (EC:FFP:TC) empfohlen (7, 13). Die Indikation für dieses Verfahren wird zurzeit aufgrund von klinischen Kriterien gestellt, da der konventionelle Zugang zu den nötigen Laborresultaten immer noch zeitaufwendig ist. Allerdings erlaubt die Technologie der Thromboelastometrie im Sinne der Präsenzanalytic («Point of Care Testing»; POCT) eine zuverlässige, zeitnahe Abschätzung der Kapazität der Gerinnung (11, 12). Eine richtige Interpretation dieser Tests vor Ort würde die Massentransfusions- und Substitutionsstrategie spürbar optimieren (13).

### 5. Substitution von Thrombozyten

Die Thrombozyten als wichtige Elemente der primären Hämostase sollen zunächst adäquat vorhanden sein (empfohlener Zielbereich 100 Giga/L). Diese Empfehlung ist als Grad C einzustufen (Evidenz ungenügender Qualität) (7).

Aus hämatologischer Sicht würden auch Thrombozytenzahlen von 50 Giga/L für die perioperative Hämostase ausreichend sein. Dies ist aber im Setting der PPH schwierig, in klinischen Studien zu beweisen. Es gibt nur Hinweise darauf, dass tiefere Thrombozytenzahlen mit erhöhtem Risiko für PPH assoziiert sind. In der Phase der fortgeschrittenen Verbrauchskoagulopathie mit tiefen Thrombozytenzahlen ist es transfusionstechnisch nicht realistisch, das gesetzte Ziel von 100 Giga/L zu erreichen.

### 6. Proaktive Thrombingenerierung

In ausgewählten Fällen kann als Zweitlinientherapie humaner rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)

Tabelle 3:

**Massnahmenplan der Gerinnungstherapie der PPH**

(modifiziert nach Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG 2016)\* (3)

1. Allgemeine Massnahmen
  - Korrektur der Hypothermie (> 33 °C), Azidose (pH > 7,1), Hypokalziämie
2. Hemmung der Hyperfibrinolyse
  - Tranexamsäure 1-2 g, immer vor Gabe von Gerinnungsfaktoren
3. Erythrozytentransfusion
  - Zielhämoglobin: 70-90 g/L, Zielhämatokrit: > 0,30 l/L
4. Substitution von Gerinnungsfaktoren
  - Gefrorenes frisches Plasma (GFP, FFP) 30 ml/kg KG
  - Fibrinogenkonzentrat 4 g (Fibrinogen-Ziel: > 1,9 g/L)
  - Eventuell 4fPCC 25 IE/kg KG
  - Eventuell Faktor-XIII-Konzentrat 1250 IE
  - Eventuell Desmopressin 0,3 µg/kg KG über 30 min
5. Substitution von Thrombozyten
  - Bei Blutung: Zielthrombozytenzahl 100 Giga/L
6. Proaktive Thrombingenerierung
  - Eventuell rekombinanter aktivierter Faktor VII (90 µg/kg KG)

\* DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, OEGGG: Oesterreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG: Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, FFP: «fresh frozen plasma», 4fPCC: «four factor prothrombin complex concentrate»

als Hämostatikum gegeben werden (Initialdosis 90 µg/kg KG, Bolus i.v.).

Aus hämostaseologischer Sicht hat sich rFVIIa in verschiedenen Fallberichten und Fallserien bei Trauma-patienten oder perioperativer Blutung inklusive PPH einen günstigen Effekt bezüglich Blutstillung gezeigt (14, 15). Allerdings setzt dieser Einsatz die Korrektur der Hypothermie und der Azidose sowie adäquaten Plättchenbestand von > 50 G/L für eine effiziente Wirkung voraus. rFVIIa soll additiv zu den anderen Therapien verabreicht werden. Bei grossen chirurgischen Läsionen (z.B. extensive Gefässtraumata) ist die Wirkung meistens ungenügend.

**Schussfolgerung**

Die PPH ist eine kritische Komplikation der Entbindung. Ihre Behandlung erfordert interdisziplinären Einsatz von spezialisierten Fachkräften. Nationale und internationale Leitlinien liefern die Basis der Behandlung, und lokale Richtlinien sichern eine zeit-

nahe und effiziente Reaktion. Die Gerinnungstherapie erfordert koordinierten Einsatz von Blutprodukten und/oder Gerinnungskomponenten. Die Thromboelastometrie als Präsenzanalytik kann hier wichtige Hinweise auf die eine oder andere Behandlungsstrategie zeitnah und vor Ort liefern. ■



Prof. Dr. med. D. A. Tsakiris  
 Diagnostische Hämatologie  
 Universitätsspital Basel  
 4031 Basel  
 E-Mail: dimitrios.tsakiris@usb.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Franchini M: Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost. Germany* 2006; 95(3): 401-413.
2. Brenner B, Aharon A, Lanir N: Hemostasis in normal pregnancy. *Thrombosis research. United States* 2005; 115: 6-10.
3. DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), OEGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), SGGG (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. Version 1. DGGG, OEGG S, editor. AWMF 015/063; 2016. 3-128 p.
4. Likis FE, Sathé NA, Morgans AK, Hartmann KE, et al.: Management of postpartum hemorrhage. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.*
5. Taylor FBJ, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost. Germany; 2001 Nov; 86(5): 1327-1330.*
6. Levi M, van der Poll T: Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med. Italy; 2013; 8(1): 23-32.*
7. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol. England; 2017; 34(6): 332-395.*
8. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, et al.: High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care. England; 2011; 15(2): R117.*
9. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C: Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev. England; 2015 Jun;(6):CD007872.*
10. Levy JH, Grottke O, Fries D, Kozek-Langenecker S: Therapeutic Plasma Transfusion in Bleeding Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg. United States; 2017; 124(4): 1268-1276.*
11. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al.: Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth. England; 2017; 119(3): 422-434.*
12. Collins PW, Cannings-John R, et al.: Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth. England; 2017; 119(3): 411-421.*
13. Figueiredo S, Benhamou D: Use of fresh frozen plasma: from the 2012 French guidelines to recent advances. *Transfus Apher Sci. England; 2017; 56(1): 20-25.*
14. Huber AW, Raio L, Alberio L, Ghezzi F, Surbek DV: Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med. Germany; 2011; 40(1): 43-49.*
15. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, et al.: The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol. United States; 2010; 53(1): 219-227.*