

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med.
P. K. Mallmann

**Die Auswirkungen des Einsatzes von Chitosan
beschichteter Gaze beim Management der postpartalen
Hämorrhagie auf maternale Morbidität und Mortalität**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Johanna Viktoria Löhr
aus Osnabrück

promoviert am 16.05.2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. Dr. med. Y. Garnier
2. Gutachter: Professor Dr. med. I. Gottschalk

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Herr A. Wahabi

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde durch mich ohne Hilfe Dritter in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Marienhospital Osnabrück, Niels- Stensen- Kliniken erhoben. Der Datensatz wurde durch mich aufgearbeitet und mit Hilfe von Herrn Wahabi in der Software SPSS ausgewertet. Alles weitere wurde durch mich ohne Hilfe Dritter ausgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.12.2023

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank allen nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Hilfe diese Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Dr. Garnier, für die Betreuung dieser Arbeit, die freundliche Unterstützung, den fachlichen Diskurs und den regen Austausch wodurch der kritische Zugang zu diesem Thema deutlich leichter wurde.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Gottschalk für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter/in. Auch danke ich Herrn Dr. Menke für die Gewährung des Zugangs zu den benötigten Daten und die Unterstützung.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Mann Fabian, für die unermüdliche Unterstützung und das Verständnis für mich, sowie für die Korrektur dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Dr. Kristin Löhr und Dr. Christoph Löhr für die bedingungslose Liebe, die ihr mir entgegenbringt und die Unterstützung auf meinem Lebensweg, für die Motivation und dafür, dass ihr mir stets Vorbilder seid.

Gewidmet meinen wundervollen Kindern und meinem Mann,
meinen lieben Eltern, im Besonderen meiner unglaublich starken Mutter

Gender-Hinweis

Die in dieser Dissertationsschrift verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche, männliche und andersgeschlechtliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	12
2.1 ÄTIOLOGIE DER PPH	14
2.1.1 ATONIE – „TONUS“	14
2.1.2 PLAZENTA ASSOZIIERTE STÖRUNGEN – „TISSUE“	16
2.1.3 PLAZENTATIONSSTÖRUNGEN	17
2.1.4 PLAZENTA ACCRETA SPEKTRUM (PAS)	18
2.1.5 „TRAUMA“	20
2.1.6 KOAGULOPATHIE – „THROMBIN“	21
2.2 THERAPIEOPTIONEN UND HANDLUNGALGORITHMEN	22
2.2.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	24
2.2.2 INTERVENTIONELLE THERAPIE	27
2.2.3 PERIPARTALE HYSTEREKTOMIE	33
2.2.4 CHITOSAN BESCHICHTETE GAZE	34
2.3 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	36
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 MATERIAL	37
3.1.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	37
3.1.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	39
3.1.3 ERHOBENE PARAMETER	40
3.2 METHODEN	43
3.2.1 STATISTISCHE ANALYSE	43
4 ERGEBNISSE	45
4.1 GEBURTSMODI	46
4.2 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE PPH UND IHR ZUSAMMENHANG MIT DER PHE MIT UND OHNE DEN EINSATZ VON CHITOSAN BESCHICHTETER GAZE	48
4.3 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GEBURTSMODUS UND DER PHE	53
4.4 ÄTIOLOGIE DER PPH IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV	59

4.5	VERGLEICH DER PHE-RATE MIT UND OHNE UTERUSTAMPONADE DURCH CBG	64
4.6	UNTERSCHIEDE IM BLUTVERLUST UND DES BEDARFS AN BLUTPRODUKTEN	67
4.7	EINFLUSS DES EINSATZES VON CHITOSAN GAZE AUF KOMPLIKATIONEN UND DIE MATERNALE SEKUNDÄRE MORBIDITÄT	67
4.8	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN ZUR PPH FÜHRENDEN GRÜNDEN UND DER PHE	73
4.9	VERWEILDAUER AUF DER INTENSIVSTATION NACH PPH MIT UND OHNE CBG	84
4.10	GESAMTVERWEILDAUER	84
4.11	MORTALITÄT	86
5	DISKUSSION	87
5.1	LIMITATIONEN	95
5.2	AUSBLICK	96
6	LITERATURVERZEICHNIS	100
7	ANHANG	110
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	110
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	110
7.3	CURRICULUM VITAE	113
7.4	ETHIKVOTUM ÄRZTEKAMMER NIEDERSACHSEN	115
7.5	STELLUNGNAHME DATENSCHUTZBEAUFTRAGER NIELS-STENSEN KLINIKEN, GMBH	116

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Entsprechung
PPH	Peripartale Hämorrhagie
PAS	Plazenta Accreta Spektrum
aOR	Adjusted Odds Ratio
OR	Odds Ratio
95%-KI	95 % Konfidenzintervall
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
ARDS	Adultes Respiratorisches Disstress Syndrom
pHE	Peripartale Hysterektomie
UE	Uterusextirpation
Z.n	Zustand nach
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SGGG	schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OEGGG	österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
IUD	Intrauterin Device
EW-AIP	„European Working Group on Abnormal Invasive Placenta“
HELLP Syndrom	Haemolyse, Elevated Liver enzymes, low platelet count
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
PBOAA	prophylactic balloon occlusion Aorta Abdominalis
PBO-CIA/IIA	Prophylactic balloon occlusion Common iliac Artery/ Internal Iliac Artery
EUA	Embolisation der Ae Uterinae
CBG	Chitosan beschichtete Gaze
EK	Erythrozytenkonzentrat
TK	Thrombozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma Konzentrat
LAE	Lungenarterienembolie
sSI	Schwere systemische Infektion
Spp	Spontanpartus
IE	Internationale Einheit

1 Zusammenfassung

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) stellt Geburtshelfer weiterhin vor große Herausforderungen und gehört weltweit zu den Hauptgründen maternaler Morbidität und Mortalität. Die Behandlung inkludiert die Verwendung von Uterotonika, chirurgischen und radiologischen Verfahren sowie die Verwendung von intrauterinen Ballons und Tamponaden.

Die ultima Ratio zur Behandlung der PPH stellt die peripartale Hysterektomie (pHE) dar, welche zum einen mit einer hohen maternalen Morbidität und dem Verlust der Fertilität verbunden ist, zum anderen ist die pHE als solche mit einer hohen maternalen Mortalität verbunden.

Aktuell ist weltweit eine Zunahme an postpartalen Hämorrhagien zu verzeichnen. Die Gründe hierfür scheinen heterogen zu sein, wobei einer der wichtigsten Faktoren die Zunahme der Plazentaimplantationsstörungen aus dem Plazenta Accreta Spektrum (PAS) ist.

Eine seit 2022 neu zugelassene Therapieoption der PPH ist die intrauterine Insertion von Chitosan Gaze, welche zuvor aus der Notfallmedizin im Kriegseinsatz bekannt war. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss des uterinen Packings mit Chitosan Gaze auf die maternale Morbidität, insbesondere die Rate an pHE im Falle einer schweren PPH im Vergleich zu konventionell behandelten Patientinnen.

Sekundär wurden die Nebenwirkungen der Verwendung von Chitosan Gaze, die weiteren Komplikationen sowie postpartale Hämoglobin Werte, verwendete Blutprodukte, die Länge des stationären Aufenthalts sowie die Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Betreuung verglichen.

Es zeigt sich, dass die Verwendung von Chitosan Gaze zum Management der PPH einen großen Stellenwert hat und eine exzellente Therapieoption darstellt. So kann in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Reduktion der pHE-Rate im Vergleich zur konventionellen Therapie der PPH gezeigt werden.

Demgegenüber konnte keine Zunahme von schweren systemischen Infektionen und Sepsis durch den Einsatz von Chitosan Gaze festgestellt werden.

Ferner zeigt sich eine Tendenz zu einer reduzierten Krankenhausverweildauer, welche aufgrund des Studiendesigns allerdings nicht abschließend belegt werden kann. Diesbezüglich und auch in Bezug auf den Bedarf von Blutprodukten besteht die Notwendigkeit von weiteren Studien, bei denen alle Patientinnen eingeschlossen werden, die eine Chitosan Gaze erhalten, da im klinischen Alltag oft eine frühzeitige Verwendung von Chitosan Gaze stattfindet und die Patientinnen keinen Hb-Abfall $> 4 \text{ g/dl}$ aufweisen.

Weitergehend kann in der durchgeführten Untersuchung eine Verdopplung der schweren PPHs festgestellt werden. Die Uterusatonie war der Hauptgrund der postpartalen Hämorrhagie und für etwa ein Drittel der notwendigen pHEs verantwortlich. Das Plazenta Accreta Spektrum zeigt sich zwar insgesamt selten für die PPH aber am häufigsten für die pHE verantwortlich.

Als einer der Hauptgründe für die Zunahme der PPHs aber auch für das Auftreten des PAS konnte die steigende Sectiorate und die steigende Zahl an Mehrfach-Sectiones identifiziert werden.

Gleichzeitig verdeutlicht diese Studie eindrücklich den Zusammenhang zwischen der pHE und dem Geburtsmodus. Der Spontanpartus reduziert das Risiko auf eine pHE signifikant, wohingegen eine Sectio das Risiko auf eine pHE signifikant erhöht. Aufgrund der Tatsache, dass die vorrausgegangene Sectio als Hauptrisikofaktor für ein PAS aber auch das Auftreten einer Plazenta praevia gilt, sollte die stetig steigende Rate an Sectiones sehr kritisch betrachtet werden.

Primär sollte demnach ein Augenmerk auf der Reduktion der Sectiorate und einer strengeren Indikationsstellung liegen womit Geburtshelfer sich immer im Spannungsfeld zwischen mütterlicher Selbstbestimmung, knappen Personalressourcen und der Angst vor juristischen Konsequenzen befinden.

Weiter sollte in der geburtshilflichen Praxis der Fokus auf der Prävention der PPH und sekundär auf der stetigen Verbesserung ihres Managements liegen.

Mit dem Einsatz von Chitosan Gaze im Management der PPH ist ein großer Schritt in Richtung der Verbesserung der Versorgung entbindender Frauen, sowie der Reduktion maternaler Morbidität und Mortalität gegangen worden. Aufgrund der einfachen Anwendung, des geringen zusätzlichen Materialaufwandes und der platzsparenden, ungekühlten Lagerung der Chitosan Gaze ist sie eine ideale Therapieoption insbesondere für prekäre Situationen mit knappen Ressourcen. Dies

gilt insbesondere für Länder mit hoher maternaler Morbidität und Mortalität durch die PPH.

2 Einleitung

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) stellt Geburtshelfer weiterhin vor große Herausforderungen und gehört zu den Hauptgründen maternaler Morbidität und Mortalität.

Im deutschsprachigen Raum wird die postpartale Hämorrhagie als ein Blutverlust > 500 ml nach vaginaler Geburt und > 1000ml nach Sectio Cesarea, sowie drittens als Zeichen des hypovolämen Schocks binnen 24 h postpartum, definiert ¹⁻³.

Ihre Inzidenz wird je nach Quelle zwischen 1-6% aller Entbindungen angegeben und ist somit weltweit für etwa 150.000 maternale Todesfälle jährlich verantwortlich. Dies entspricht 25% der gesamten maternalen Mortalität weltweit ^{2,4}.

In entwickelten Ländern ist die PPH die Ursache für 8% aller maternalen Todesfälle, in Zweit- und Drittweltländern beläuft sich die Zahl auf ca. 30% ⁵. Die Wahrscheinlichkeit nach einer Sectio Cesarea durch eine PPH zu versterben ist für Frauen in diesen Ländern um den Faktor 100 erhöht ⁶.

Als besonders bedrohlich ist anzusehen, dass die visuelle Schätzung des Blutverlustes den reellen Verlust um 30-50 % unterschätzt. Dies führt zu einem verzögerten Handeln und zu verzögerter Initiierung adäquater therapeutischer Maßnahmen ⁷. Anders als oft angenommen werden die klassischen Zeichen der Hypovolämie, Tachykardie und Hypotension, erst bei einem Verlust von ca. 25% des gesamten Blutvolumens sichtbar ⁸. Dies unterstreicht die Notwendigkeit des frühzeitigen Erkennens und Handelns im Falle einer abnormen postpartalen Blutung um das Outcome der betroffenen Mütter zu verbessern.

Neben der Mortalität trägt die postpartale Hämorrhagie einen Großteil zur maternalen Morbidität bei. Basket et al. fanden heraus, dass 50% der schweren Morbidität post partum auf eine PPH zurückzuführen sind ⁹. Hierzu zählen unter anderem das Adult Respiratory Distress Syndrome, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Schock, akutes Nierenversagen, thrombotische Mikroangiopathien, Verlust der Fertilität und auch das Sheehan Syndrom ^{10,11}.

Des Weiteren stellt auch die Ultima Ratio Therapie der PPH, die postpartale Hysterektomie (pHE), ein großes Risiko für die Frauen dar. So bedeutet diese Maßnahme nicht nur den Verlust der Fertilität, sie ist auch mit einer erheblichen

Komplikationsrate verbunden. So ist beispielsweise die Rate an intraoperativen Blasenläsionen mit 9% verglichen mit 1% bei einer nicht-geburtshilflichen Hysterektomie (HE) signifikant erhöht ¹². Des Weiteren sind die Risiken für Ureterverletzungen, Blutungen, Gefäßverletzungen und Thromboembolien erhöht während der pHE. Die Mortalität der pHE beträgt 1%, wohingegen die der nicht geburtshilflichen HE bei 0,04% liegt ¹³.

Vergleicht man hier dann die peripartale Mortalität nach pHE zwischen hochspezialisierten Perinatalzentren und kleineren Krankenhäusern, so ist die Mortalität nach pHE 71% geringer, wenn diese an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde ¹⁴.

Es wird angenommen, dass etwa 60 - 80% der maternalen Todesfälle durch adäquate Behandlung vermeidbar wären ^{15,16}.

Trotz kontinuierlicher Bestrebungen zur Verbesserung des Managements und sinkender Mortalität in den entwickelten Ländern, ist eine steigende Inzidenz der PPH zu beobachten und rückt die Suche nach neuen Behandlungsoptionen, gezielte Schulung von Geburtshelfern und weiterentwickelte Handlungsalgorithmen in den Fokus ^{1,17,18}.

Die steigende Inzidenz der PPH ist unter anderem auf eine steigende Rate an Uterusatonien zurückzuführen ^{9,19,20}.

Die Gründe hierfür sind aktuell unklar bzw. ist die Studienlage nicht ausreichend. Kramer et al. beschrieben in Ihrer Kohorten Studie mit 103.776 Entbindungen neben den bereits bekannten Risikofaktoren für eine Uterusatonie eine signifikante Risikoerhöhung für eine PPH bei maternalem Alter < 20 (aOR 4,7), > 35 (aOR 2,9), vorbestehendem Hypertonus (aOR 4,8) und maternaler Adipositas mit einem BMI >30 (aOR 2,7). Des Weiteren beschrieben sie eine leicht erhöhte Rate an schweren PPHs durch Geburtseinleitung ¹⁹.

Einen starken Einfluss auf die steigende Inzidenz der PPH hat die Zunahme an Sectiones, welche bereits für sich genommen ein Risikofaktor darstellen aber auch durch den primär erhöhten Blutverlust eine unabhängige Risikoerhöhung für eine PPH bei Folgeschwangerschaften und Entbindung bedeuten ^{9,18,19}.

Neben den bereits seit langem bekannten Ätiologien der PPH rücken neue Faktoren in den Fokus der Wissenschaft. Eine besondere Aufmerksamkeit muss hierbei

aufgrund der Komplexität ihres Managements auf die Störungen des Plazenta Accreta Spektrums gelegt werden. Diese weisen eine direkte Korrelation zur seit den 1970er Jahren konstant gestiegenen Rate der Sectio Cesarea auf und wurden international erstmals vor 80 Jahren beschrieben ^{21 22}.

2.1 Ätiologie der PPH

Die Ätiologie der postpartalen Hämorrhagie ist heterogen und wird mit den „4 T`s“, „Tonus, Tissue, Trauma, Thrombin“, eingeteilt und zusammengefasst ²³:

Eine sichere Diagnose der Ursache der PPH ist erforderlich um eine gezielte Behandlung einzuleiten¹⁰. Hierbei ist es wichtig zu bedenken, dass oft eine Kombination aus den verschiedenen Faktoren vorliegt ^{24,25}.

2.1.1 Atonie – „Tonus“

Mit 60 – 80% aller postpartalen Blutungen ist die Uterusatonie, der mangelhafte „Tonus“, die mit Abstand häufigste Ursache für die PPH ^{26,27}. Sie beschreibt die nicht ausreichende globale oder fokale Kontraktion des Uterus Myometriums postpartum ²⁸.

Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist bis heute nicht ausreichend verstanden. So werden seit Jahrzehnten vor allem die uterine Überdehnung durch Multiparität, fetale Makrosomie, Mehrlingsschwangerschaften oder Polyhydramnion als Gründe angeführt ^{1,4,27}.

Des Weiteren steigt das Risiko einer postpartalen Atonie ebenfalls im Falle einer Sectio bzw. auch bei Spontanpartus(Spp) nach vorausgegangener Sectio²⁹.

So zeigten Kallianidis et al. in einer epidemiologischen-, länderübergreifenden Studie, dass das Relative Risiko einer pHE bei Sectio um 9,1 erhöht ist (OR = 8.0-10.4, KI-95%,). Bei Spontangeburt bei Z.n. Sectio lag das Relative Risiko sogar bei 10,6 (OR = 9.4-12.1,KI-95%). Dies zeigt eine starke Korrelation zwischen der Sectiorate sowie der pHE Rate auf ³⁰. Dem scheint u.a. eine eingeschränkte Kontraktilität des uterinen Myometriums zugrunde zu liegen.

Es ist erwähnenswert, dass sich das Risiko der erneuten Atonie um das 2-4-fache erhöht, wenn die Schwangere bereits einmal eine Uterusatonie erlitten hat gegenüber Frauen ohne Atonie in der Vorgeschichte ^{31,32}. Auch stellen eine langanhaltende Oxytocindauerinfusion subpartu, ein protrahierter Geburtsverlauf oder auch eine Geburtseinleitung weitere Risikofaktoren für die postpartale Uterusatonie dar.

Dem zu Grunde liegt die Desensitivierung der Oxytocinrezeptoren des Uterus, welche durch langanhaltende (protrahierte Geburt) und repetitive Stimulation dieser Rezeptoren eintritt. So sinkt die Konzentration der verfügbaren Rezeptoren bei Einsatz von Oxytocin zur Geburtseinleitung bzw. Geburtsaugmentation um das 60-300-fache ³³.

Trotz aller Risikostratifizierung ist das Auftreten einer Uterusatonie nicht sicher vorhersehbar. So zeigten Clark et al. in ihrer Studie, dass 26% der Frauen die im Rahmen der Studie eine postpartale Hysterektomie als Ultima Ratio bei Atonie benötigten keinerlei Risikofaktoren aufwiesen ³⁴. Eine so große Gruppe an Frauen, die ohne jedes erkennbare Risiko eine schwere PPH erleiden, welche bekanntermaßen maßgeblich zur maternalen Morbidität und Mortalität beiträgt, scheint nicht akzeptabel. So rücken neue Erklärungsansätze in den Fokus.

Zwei retrospektive Case-Control Studien von Jiang et al. und Gallo et al. befassen sich mit der Rolle der maternalen Plasma Zytokin Konzentration bei schwerer PPH ^{35,36}. Die Rolle der Chorioamnionitis in der Entstehung einer Atonie ist dahingegen hinlänglich bekannt ³⁷. So entwickelten in einer Studie von Zackler et al. 32% aller entbundenen Frauen mit Chorioamnionitis eine schwere PPH ³⁸. Ebenso bekannt ist die Überrepräsentation inflammatorischer Zellen wie Neutrophile, Makrophagen und Mastzellen sowie die Überexpression C5a-positiver Zellen im Myometrium bei Frauen, die eine PPH auf dem Boden einer Atonie entwickelt haben ^{39,40}.

In Gallos und Jiangs Ansatz hingegen erfolgt die Erhebung der Plasma Zytokine präpartal ohne den klinischen Hinweis auf eine Infektion. So zeigte sich in beiden Studien eine Erhöhung von IL-6, TNF- α and IL-1 β im Plasma der eingeschlossenen Frauen im dritten Trimester der Schwangerschaft, bei den Frauen, die im Anschluss eine Atonie entwickelten verglichen mit Frauen, die keine PPH entwickelten ^{35,36}.

Nichts destotrotz scheint die Rolle von Plasmazytokinen bimodal zu sein. Zum einen stimulieren proinflammatorische Zytokine die uterine Kontraktilität in Anwesenheit von

Infektion, Inflammation oder beidem und spielen eine große Rolle in Bezug auf Frühgeburtsbestrebungen und Frühgeburten ⁴¹⁻⁴³.

Im Kontrast hierzu konnte in weiteren Studien ein Zusammenhang zwischen einem protrahierten Geburtsverlauf in der Eröffnungsperiode und Erhöhung der Plasmakonzentrationen von IL-6 (hauptsächlich in der Latenzphase), TNF- α und IL-1 (in der aktiven Eröffnungsphase) nachgewiesen werden ⁴⁴.

2.1.2 Plazenta assoziierte Störungen – „Tissue“

Zweithäufigster Grund für die postpartale Blutung „Tissue“, stellvertretend für Störungen der Plazentarperiode.

Retention der gesamten Plazenta, Plazentaresiduen, Plazenta Praevia oder Störungen des Plazenta Accreta Spektrums (PAS) ^{1,21,45}.

Hierbei kann es sich zum einen um die unvollständige Entbindung der Plazenta handeln, wobei Residuen der Plazenta selber und oder der Eihäute in utero zurückbleiben. Zum anderen kann es sich um die Retention der Plazenta als Ganzes handeln ⁵.

Die häufigsten Gründe für eine Plazentaretention sind die Uterusatonie bzw. die nicht ausreichende Kontraktion des Myometriums, die „trapped Plazenta“, wobei die Plazenta zwar gelöst ist, der Muttermund sich nach Geburt des Babys wieder verschließt und so die adäquate Kontraktion des Uterus verhindert wird und die abnormale Adhäsion der Plazenta ⁴⁶.

Risikofaktoren für die Plazentaretention sind vorangegangene Uterusoperationen (z.B. Curettage), anatomische Uterusanomalien, frühere Plazentaretention sowie Frühgeburtlichkeit ⁴⁷⁻⁴⁹.

2.1.3 Plazentationsstörungen

2.1.3.1 Plazenta Praevia

Die Plazentalokalisation wird im deutschsprachigen Raum nach Oppenheimer et al. eingeteilt und beschreibt den Sitz der Plazenta in utero in Relation zum Muttermund⁵⁰.

So wird vaginalsonografisch die Distanz des tiefsten Pols der Plazenta zum inneren Muttermund gemessen:

- Tiefsitzende Plazenta: $\leq 2\text{cm}$ vom inneren Muttermund entfernt
- Plazenta praevia marginalis: Plazentarand reicht bis an den inneren Muttermund heran
- Plazenta praevia partialis: Die Plazenta überdeckt den inneren Muttermund
- Plazenta praevia totalis: Die Plazenta überdeckt den Muttermund vollständig

Risikofaktoren für das Auftreten einer Plazenta Praevia sind u.a. vorausgegangene Geburten via Sectio, therapeutische Curettage des Cavum Uteri sowie die assistierte Reproduktion⁵¹⁻⁵⁴.

Downes et al. zeigten, dass das Risiko einer Plazenta praevia nach vorrausgegangener primärer Kaiserschnittentbindung signifikant höher ist im Vergleich zu sekundären Kaiserschnitten (aOR 2.62, KI-95%). Hier zeigte sich kein Unterschied in der Risikoerhöhung im Vergleich zur vorausgegangenen vaginalen Entbindung⁵⁵. Das individuelle Risiko für eine schwere antenatale aber auch postpartale Blutung korreliert bei Vorliegen einer Plazenta Praevia mit der Zervixlänge⁵⁶.

So konnte gezeigt werden, dass bei Schwangeren mit einer Zervixlänge von $< 30\text{mm}$ das Risiko für eine Notsectio aufgrund von starker Blutung 16-fach erhöht ist. (OR 16,4; 3,4-75,9, KI-95%)⁵⁷.

Des Weiteren stellt eine Zervixverkürzung auf $< 25\text{mm}$ ein nochmals erhöhtes Risiko für eine schwere PPH im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Zervixlänge, dar. (RR 7.2; 2.3-22.3, KI-95%)⁵⁸.

2.1.4 Plazenta Accreta Spektrum (PAS)

Die Gruppe der Plazentaimplantationsstörungen wird international unter dem Begriff PAS „Palcenta Accreta Spektrum“ zusammengefasst. Sie beschreibt die partielle bzw. totale Invasion der Plazentatrophoblasten über die uterine junktionale Zone zwischen Dezidua und Myometrium hinaus und umfasst die adhärente sowie die invasive Plazenta^{59,60}.

PAS stellt ein vergleichsweise neues Krankheitsbild dar und wurde erstmals 1937 von Irving und Hertig beschrieben^{22,61}.

Aktuelle Daten legen eine vorausgegangene Uterus Operation mit konsekutiver Schädigung des Endometriums und eine abnorme Re-Dezidualisierung als Ätiologie nahe.

Die Einteilung der PAS erfolgt auf dem Boden der Eindringtiefe des Trophoblasten in das Myometrium⁶². Jauniaux et al. definieren das PAS in den FIGO Konsensus Leitlinien wie folgt²²:

1. Superfizielle Plazenta Accreta (Plazenta Creta, Plazenta Adhaerenta): Invasion des Trophoblasten über die Dezidua hinaus bis an die Myometrium Oberfläche.
2. Plazenta Increta: Invasion des Trophoblasten in das Myometrium hinein
3. Plazenta Percreta: Invasion des Trophoblasten über die Grenze des Myometriums hinaus in die Uterusserosa oder bzw. in die umliegenden Beckenorgane

Multiple Studien weltweit belegen die Korrelation zwischen vorrangegangenen Sectiones und der abnormen Implantation der Plazenta. So erklärt sich ebenfalls die steigende Inzidenz der Plazentaimplantationsstörungen bei seit den 1980er Jahren kontinuierlich gestiegenen Rate an Sectiones. Des Weiteren zeigt sie eine Risikoerhöhung bei jedem weiteren Kaiserschnitt⁶³⁻⁶⁶.

So erhöht sich das Risiko einer PAS nach einer Sectio um den Faktor 8 (OR 8,6; 95%-KI: 3,536-21,078)⁶⁴ bei 2 Sectiones um den Faktor 17 (OR 17,4; 95%-KI : 9,0-31,4) und nach drei oder mehr Sectiones um den Faktor 56 (OR 55,9; 95%-KI : 25,0-110,3)⁶⁷.

Das Vorliegen einer Plazenta Praevia wird in 50% der Fälle eines PAS berichtet²¹.

Als weitere Ätiologien zeigen sich die therapeutische Curettage des Cavum Uteri, manuelle Plazenta Lösung, hysteroskopische Operationen, Ashermann Syndrom

bzw. Z.n. Lösung von intrauterinen Adhäsionen und Endometritis puerperalis. Als weitere nicht chirurgische Risikofaktoren finden sich assistierte Reproduktion insbesondere IVF, Z.n. Chemotherapie, Z.n. intrauterinem Device (IUD) oder auch vorausgegangene Embolisation der A. uterina.

Als Rarität ist PAS bei Frauen ohne eine Vorgeschichte von Uterusoperationen anzusehen. Diesen sporadischen Fällen liegt allerdings eine Pathologie wie Adenomyosis uteri, Uterusmyome und anatomische Uteruspathologien wie Uterus bicornis zugrunde ^{60,62,64,68,69}.

Die klinische Relevanz des PAS begründet sich in vor allem im hohen Risiko der massiven postpartalen Blutung, den potentiellen Schäden an Nachbarorganen und der hohen maternalen Morbidität und Mortalität ⁷⁰.

In entwickelten Ländern stellt PAS den Hauptgrund für eine pHE dar und weist eine Mortalität von 7% auf ^{71,72}.

Insbesondere die präpartale Diagnose hat im Falle einer Plazentaimplantationsstörung einen hohen Stellenwert. So ist es essentiell Schwangere mit dem Verdacht auf eine abnormal invasive Plazenta aus dem PAS in einem Zentrum mit entsprechender Organisationsstruktur zu entbinden.

Der diagnostische Goldstandard ist hier ebenfalls die Sonographie. Zum Einsatz kommen die normale B-Bild Sonografie, Dopplersonographie und 3D Dopplersonographie⁶². So wurden in den letzten Jahren sonographische Befunde zusammengetragen und von der „European Working Group on Abnormal Invasive Placenta“ (EW-AIP) standardisiert um eine einheitliche Beschreibung der Befunde erreichen. Nach EW-AIP müssen nicht alle Befunde zugleich vorliegen ⁷³.

Sonographische Zeichen des PAS (modifiziert nach ^{73,74}):

Befund	Beschreibung
B-Bild	
Verlust der Grenzschicht „loss of clear zone“	Verlust oder Unterbrechung der hypoechogenen Schicht zwischen der Plazenta Basalplatte und dem Myometrium
Plazenta Lakunen	„mottenfraßartige“ Lakunen in der Plazenta typischer weise vertikal zur Grenzschicht. Oft mit turbulentem Flussbild
Myometrium Ausdünnung	Ausdünnung des Plazentabedeckenden Myometriums <1mm
Plazentavorwölbung „Placental bulge“	Hervorwölben der uterinen Serosa über die erwartete Ebene hinweg
Fokal exophytisches Wachstum	Exophytisches Wachstum von Plazentagewebe über die uterine Serosa hinaus
Unterbrechung der Blasenwand	Verlust oder Unterbrechung der hyperechogenen Trennwand zwischen Uterus und Blase
Farbdoppler	
Uterovesikale Hypervaskularität	Vermehrte Vaskularisation zwischen Uterus und posteriorer Blasenwand
Subplazentare Hypervaskularität	Vermehrte Vaskularität des Plazentabetts
Verbindungsgefäße „Bridging vessels“	Darstellung von Gefäßen ziehend von der Plazenta, durch das Myometrium bis in die Blase hinein
Lakunen zuführende Gefäße	Gefäße mit hoher Flußgeschwindigkeit die in die Lakunen münden
3D Sonographie	
Intraplazentare Hypervaskularität	Coplexe Gefäßvermehrung variierender Kaliber

2.1.5 „Trauma“

Trauma“ umfasst alle geburtsbedingten vulvovaginalen, zervikalen und Dammverletzungen sowie die Uterusruptur. Ferner werden auch die parametranen Blutungen während der Sectio Cesarea diesem Punkt zugeordnet ^{1,75}.

Obwohl Geburtsverletzungen nach vaginaler Geburt mit 53 – 79% sehr häufig sind, sind sie nur für ca. 10% der postpartalen Hämorrhagien verantwortlich ⁷⁶.

Besonders höhergradige Geburtsverletzungen wie Dammrisse III - und IV - Grades, hohe vaginale Lacerationen und Zervixrisse sind für starke Blutungen verantwortlich.

Risikofaktoren für höhergradige Geburtsverletzungen sind Nulliparität, vaginal operative Entbindung, fetale Makrosomie, Schulterdystokie, Fehleinstellungen des führenden Kindsteils sowie mediane Episiotomien ⁷⁷⁻⁸¹.

Die Uterusruptur stellt ein seltenes aber häufig katastrophales Ereignis in der Geburtshilfe dar und geht mit hoher maternaler Morbidität und Mortalität aber auch hoher fetaler Letalität einher ⁸².

Häufigster Risikofaktor für die Uterusruptur ist eine vorausgegangene Sectio. Die Ruptur des nicht operierten Uterus stellt heutzutage eine Rarität dar ^{83,84}.

Zu unterscheiden sind die komplette Ruptur und die gedeckte Ruptur des Uterus bzw. der uterinen Narbe. Während die komplette Ruptur der uterinen Wand mit einer klassischen klinischen Präsentation eines akuten Abdomens, eventueller vaginaler Blutung und fetalem Disstress einhergeht, zeigt sich die gedeckte Ruptur, welche noch vom Peritoneum viszerale „verdeckt“ wird, eher asymptomatisch. Sie wird häufig erst während der Sectio diagnostiziert und wird deshalb auch als „stille Ruptur“ bezeichnet ⁸².

2.1.6 Koagulopathie – „Thrombin“

Die Koagulopathien umfassen eine heterogene Gruppe der „4 Ts“ und sind zugleich auch die seltensten der bisher aufgeführten Gründe für die postpartale Hämorrhagie.

Sie können schwangerschaftsinduziert sowie -unabhängig sein. Zu den schwangerschaftsinduzierten Koagulopathien gehören die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), wie sie bei Patientinnen mit HELLP Syndrom, intrauterinem Fruchttod (IUFT), Fruchtwasserembolie und Abruption placentae auftritt ^{1,2,85,86}.

Schwangerschaftsunabhängige Koagulopathien können bei präexistenten Gerinnungsstörungen wie beispielsweise Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, Thrombopathien, Faktor VII Mangel, Hämophilie Konduktorinnen oder anderen Gerinnungsstörungen vorkommen. Frauen mit bekannten Erkrankungen dieses

Formenkreises sollten in der präpartalen Risikostratifizierung erkannt und an entsprechende Perinatalzentren verwiesen werden ^{87,88}.

Ferner kann es infolge eines hohen Blutverlustes im Rahmen der PPH zu einer Dekompensation der Gerinnung mit massiver Fibrinolyse kommen ^{89,90}.

2.2 Therapieoptionen und Handlungsalgorithmen

Im Jahr 2022 stellten 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) ihre gemeinsame, interdisziplinäre Leitlinie inklusive Behandlungsalgorithmus vor. Der so entwickelte Algorithmus bezieht im Besonderen das anästhesiologische Management mit ein.

Die medikamentöse Therapie ist immer die Erstlinienbehandlung der PPH. Sie inkludiert Uterotonika sowie Hämostatika. Bei persistierender Blutung kommen Uterustamponaden zur Prävention von operativen Methoden zum Einsatz. Die Ultima Ratio stellt die Hysterektomie dar ³⁹.

Interdisziplinärer PPH-Behandlungsalgorithmus: „PPH 2022“

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

anhaltende Blutung		Blutverlust >1000 ml		Blutverlust >1500 ml (<1/4 Blutvolumen)		Blutverlust >2000 ml	
HINZUZIEHEN Facharzt Geburtshilfe & INFO Anästhesiologie		HINZUZIEHEN Oberarzt Geburtshilfe & Anästhesiologie VERLEGUNG in Zentrum erwägen		Ausreichend Personal und Expertise (OA Geb. und OA Ana.) Hämostase- logischer / radiologischer Konsilienst?		Ausreichend Personal und Expertise? Hämostaseologischer Konsilienst? Embolisation verfügbar?	
<ul style="list-style-type: none"> • Patientin Kreislaufstabil • Blutung: <ul style="list-style-type: none"> – >500 ml nach vaginaler Geburt – >1000 ml nach Sectio caesarea CAVE: Blutverluste werden leicht unterschätzt! → messen statt schätzen!!!		<ul style="list-style-type: none"> • Patientin Kreislaufstabil • anhaltend schwere Blutung 		<ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabile Patientin (Schock-index HF / RRswj > 0,9) mit persistierend schwerer Blutung (Alarmzeichen: BE <6 mmol/l und Laktat >4 mmol/l) 		<ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schock 	
Klinische Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Blutverlust messen • Innere Blutung (z.B. Uterusruptur) ausschließen • 2.IV.-Zugänge (mög. großlumig) • Kreuzprobe / Notfalllabor (Blutbild, BGA, aPTT, Quick/INR und, sofern verfügbar, Fibrinogen, FXIII, VET). EK's bereitstellen • angepasste Volumengabe (Kristalloide) • Blase katheterisieren • rasche interdisziplinäre Klärung der Blutungsursache (4T's): <ul style="list-style-type: none"> – Töne: Uterustonus (Atonie?) – Tissue: Plazentainspektion (Plazentarest?) – Trauma: Spekuluminspektion (Geburtskanal?) – Thrombin: Gerinnung (Laborwerte? / VET?) • Uteruskompression – Ultraschall 		<ul style="list-style-type: none"> • ALARMIERUNG OP Team • Abschluss Uterusruptur <ul style="list-style-type: none"> – Nachastung / Ultraschall • bei V. a. Plazentarest (nach US oder Inspektion) <ul style="list-style-type: none"> – manuelle Nachastung – ggf. Curretage (US-Kontrolle) • HAMILTON-Handgriff / Aortenkompression erwägen • ggf. Tamponadeverfahren • zusätzliches Personal hinzuziehen 		<ul style="list-style-type: none"> • BLUTSTILLUNG <ul style="list-style-type: none"> – Laparotomie / Gefäßklemmen / Kompression – Kompressionsnähte / Ligaturen • TAMPONADEVERFAHREN <ul style="list-style-type: none"> – mit Hämostyptika (Celox®, off-label) / Streifen tamponade • BALLON-TAMPONADE des Uterus <ul style="list-style-type: none"> – Balloneinführung unter Ultraschallkontrolle (ausreichendes Auffüllen des Ballons, Sulproston weiten) – leichten Zug applizieren – Ballon-Deblockade / Entfernung nach 24 h 		<ul style="list-style-type: none"> • HYSTEREKTOMIE interdisziplinär erwägen • PERSISTIERENDE oder ERNEUTE BLUTUNG (bei liegender Ballon-Tamponade oder nach Deblockade) <ul style="list-style-type: none"> – ggf. erneute Ballon-Tamponade („briding“) – Packing – Ballonokklusion der Aorta – Embolisation (Radiologie) • NACH BLUTUNGSSTOP <ul style="list-style-type: none"> – Stabilisierung – Intensivüberwachung – Ballon-Deblockade nach 24 h (ggf. nach Transfer in Zentrum) 	
Anästhesiologie / Gerinnung <p>(falls noch nicht durch Geburtsmedizin erfolgt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OXYTOCIN <ul style="list-style-type: none"> – 3-5 IE als Kurzinfusion – ggf. dann 10-40 IE in 500-1000 ml als Dauertropfinfusion • TRANEXAMSÄURE <ul style="list-style-type: none"> – 1 g i.v. • ggf. MISOPROSTOL (zur Therapiesicherung) <ul style="list-style-type: none"> – 800-1000 µg rektal oder 600 µg oral – off-label! 		<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung 4 FFP / 4 EK / 1 TK (ggf. in Kreissaal / OP bringen lassen) • wenn > 25 IE Oxytocin: Wechsel auf SULPROSTON (dann Oxytocin absetzen; nur iv.; rascher Wechsel; Kreislaumonitoring): <ul style="list-style-type: none"> Dosierung: 500 µg in 500 ml als Dauertropfinfusion: deeskalierend, dh. 3 Min 8,3 ml/min bzw. 500 ml/h (8,3 µg/min), dann 7 Min 1,7 ml/min bzw. 100 ml/h (1,7 µg/min), dann weiter mit 0,2-0,4 ml/min bzw. 10-20 ml/h; max. 1500 µg/d • O₂-Gabe • großlumiger Zugang (≥14-16 G) • angepasste Volumen- / Blutproduktgabe • MAT & Massivtransfusionsgerät erwägen 		<ul style="list-style-type: none"> • O₂-Verorgung sicherstellen, endotracheale Intubation erwägen • Spaldon-Kath. (ggf. US) arterielle Druckmessung vorbereiten • MAT & Massivtransfusionsgerät ausbauen und anschließen • ggf. VASOPRESSOR (z.B. NORADRENALIN, PHENYLEPHRIN oder THEOPHYLLIN / CAFEDIN) • Start der Gerinnungstherapie nach Bedingungen und Vorhaltungen der jeweiligen Klinik • GERINNUNG wenn entsprechende Werte erniedrigt: <ul style="list-style-type: none"> • ggf. FERRIMONER 30-60 mg/kgKG; Ziel: 22-2,5 g/l (A₅ap >12mm) und / oder • ggf. FXIII 20 E/kgKG; Ziel: FXIII-Aktivität >90% • ggf. PPSB initial 25 E/kgKG • zum Ersatz des Plasmaproteins FFP 300 ml/kgKG (EK:FFP:TK = 4:4:1) • ggf. TRANEXAMSÄURE 1 g wiederholen • evtl. (bei V. a.) evorogene Thrombozytopenie; nur nach Anabelung) DDAVP 0,3 µg/kgKG über 30 Minuten 		<ul style="list-style-type: none"> • endotracheale Intubation • Spaldon-Kath. (ggf. Ultraschall) / arterielle Druckmessung legen • MAT bei Sammelvolumen >1000 ml aufbereiten • möglichst „hybrid approach“ (initial EK:FFP:TK = 4:4:1, dann schneist-möglich zielgerichtet, Gerinnungslabor- / VET-gesteuert) • „damage control“ mit permissiver Hypotonie 	
ZIELE DER THERAPIE: <p>Blutungsstopp Hämodynamische Stabilisierung Optimierung der Gerinnung</p> <p>Hämoglobin 7-9 g/dl (4,3-5,5 mmol/l), Thrombozyten ≥70-100 Gpdl, MAD ≥55-65 mmHg, pH ≥7,2, Temperatur ≥34°C, Calcium ≥0,9 mmol/l, BE → -6 mEq/l, Laktat <4 mmol/l.</p> <p>BGA Blutgasanalyse; MAT maschinelle Autotransfusion (z.B. Cell Saver®); VET viskoelastische Tests (z.B. ROTEM®, TEG®, CidPro® Quantra®)</p> <p>Version: 11 Juli 2022</p>							

Abb 1.nach: PPH-Leitlinie 2022 AWMF Register 015/063 der BfV, DGGG (AGG), DeGIR, DEGUM, DGAI, DGHWI, DGKL, DGPM, DGPGM, DHV, DIVI, EFCNI (Pat.), GTH, OEGARI, OEGGG, SGGG, SSAPM (alphabetische Listung) ⁹¹

2.2.1 Medikamentöse Therapie

2.2.1.1 Oxytocin

Synthetisches Oxytocin ist ein Analogon des natürlich vorkommenden Hormons des posterioren Hypophysenlappens mit einer kurzen Halbwertszeit. Es ist ein kurzes Polypeptid, welches auf die G-Protein-Rezeptoren im uterinen Myometrium wirkt und die Kontraktilität des Myometriums durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration bewirkt ^{92,93}.

Der limitierende Faktor der Oxytocinwirkung ist die Anwesenheit von Oxytocin-Rezeptoren, welche sich ab der ca. 13 Schwangerschaftswoche entwickeln. Sie befinden sich hauptsächlich in den oberen 2/3 und im Fundus des Uterus, weniger im unteren Uterinsegment bzw. in der Zervix ⁹⁴.

Des Weiteren kommt es zur Rezeptordesensibilisierung bei wiederholter Gabe, Geburtseinleitung oder Geburtsaugmentation ⁹⁵.

Oxytocin ist weltweit das Medikament der 1.Wahl zur Prävention und Behandlung der PPH.

2.2.1.2 Carbetocin

Carbetocin ist ein synthetisches, langanhaltendes Oxytocin Analogon welches im Unterschied zu Oxytocin hitzestabil ist. ⁹² Es zeigt sich weiterhin wirksam nach 3

Jahren bei 30 °C, 6 Monate bei 40 °C und sogar 1 Monat bei 50 °C. Diese Eigenschaft macht Carbetocin theoretisch besonders für Entwicklungs- und Schwellenländer mit hoher Umgebungstemperatur und geringem Zugang zu adäquaten Kühlketten, zu dem Medikament der Wahl in der Prävention und Behandlung der PPH ⁹⁶. Obgleich die Eigenschaften von Carbetocin es für bestimmte Länder zur überlegenen Wahl im Vergleich zu Oxytocin machen, ist der Preis

pro verabreichter Dosis 100-fach höher (0,18 USD vs.18,20 USD) und macht es so kaum erschwinglich für Entwicklungs- und Schwellenländer ⁹².

In Deutschland war Carbetocin primär zunächst nach Sectio zugelassen. Eine Cochrane Analyse konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit weitere Uterotonika und andere Maßnahmen zur Behandlung der PPH zu benötigen signifikant geringer war, wenn die Frauen primär Carbetocin anstatt Oxytocin erhalten haben⁹⁷.

Für die vaginale Geburt konnte in einer großen Metaanalyse von Jin et al. kein Unterschied im Blutverlust, der Notwendigkeit anderer Kontraktionsmittel, der Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Nebenwirkungen festgestellt werden^{92,98}.

2.2.1.3 Sulproston

Sulproston, ein Prostaglandin-E₂-Analogon wird als Zweitlinien-Therapie der PPH empfohlen⁹¹.

Prostaglandine (PG) spielen im Geburtsprozess eine große Rolle. So können sie zur Zervixreifung im Rahmen der Gebursteinleitung, zur Termination von (gestörten) Schwangerschaften aber auch zur Behandlung der Uterusatonie genutzt werden⁹⁹.

Während der Geburt steigt die Konzentration der endogenen Prostaglandine graduell an und findet ihren Höhepunkt fünf Minuten nach Plazentalösung¹⁰⁰.

Auch stimulieren endogene Prostaglandine und ihre Metabolite die Ausbildung von

Oxytocin Rezeptoren auf dem uterinen Myometrium.

Schlussfolgernd aus diesen Erkenntnissen vermuten Ravanis et al. einen insuffizienten Anstieg der endogenen PG-Konzentration als Faktor in der Entstehung der PPH¹⁰¹.

Das Nebenwirkungsprofil synthetischer Prostaglandine fällt deutlich negativer als das von Oxytocin und seinen Analoga aus. Aus diesem Grund ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz nur noch Sulproston als PGE₂ Analogon zur Therapie der PPH zugelassen.

Das Auftreten der meisten Nebenwirkungen ist durch die Wirkung auf die glatte Muskulatur außerhalb des Uterus zurückzuführen. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Bronchospasmen, gastrointestinale Spasmen mit Diarrhoen, Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Fieber, Hypotonie mit Tachykardie sowie Myokardischämien¹⁰².

2.2.1.4 Tranexamsäure

Tranexamsäure ist ein Antifibrinolytikum, welches in der Erstlinien-Therapie der PPH verwendet wird⁹¹.

Es wirkt durch die Inhibition der Konversion von Plasminogen zu Plasmin und verhindert somit den Abbau von Fibrin und erreicht schlussendlich eine Hämostase¹⁰³. Viele große Studien haben sich bereits mit der Wirksamkeit von Tranexamsäure in der Behandlung der PPH beschäftigt.

Die wohl bekannteste und meist zitierte ist die „WOMAN“ – World Maternal Antifibrinolytic - Studie. In dieser doppelblinden Studie wurden 20.000 Frauen aus 21 Ländern eingeschlossen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität in dem mit Tranexamsäure behandelten Arm (RR 0.69 95%-KI:0.52-0.91, p=0.008). Auf die pHE-Rate konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden¹⁰⁵.

Eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2018 bestätigte die Ergebnisse der WOMAN Studie und zeigte zudem eine Reduktion der Rate an explorativen Laparotomien zur Blutungskontrolle (RR 0.64, 95%-KI: 0.49 -0.85). Ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse konnte nicht festgestellt werden¹⁰⁶.

Aus diesen Ergebnissen resultiert die Empfehlung der Autoren sowie der PPH Konsensus Gruppe Tranexamsäure im Falle einer PPH so früh wie möglich zu verabreichen⁹¹.

2.2.2 Interventionelle Therapie

2.2.2.1 Ballon Tamponade

Intrauterine Ballon Tamponaden (UBT) wurden bereits zu Beginn der 1980er Jahre beschrieben. Zunächst beschrieb Goldrath die Uterustamponade mittels Foleykatheter im Falle der PPH durch Atonie¹⁰⁷. Anfang der 2000er stellte Bakri dann den von ihm selbst entwickelten Bakri-Ballon vor und zeigte in einer kleinen Fallstudie die Wirksamkeit seines Ballons zur Minimierung der Blutung an der Plazentaimplantationsstelle¹⁰⁸. Hierbei handelt es sich um einen Silikonballon mit Silikonkatheter, welcher unter sonographischer Kontrolle in den Uterus eingeführt wird

und mit NaCl bzw. sterilem Wasser befüllt werden kann, um das Uteruscavum zu tamponieren.

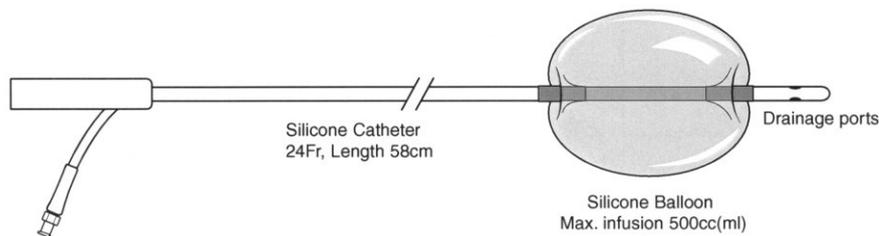


Abb 2. Schematische Darstellung der Ballon Tamponade nach Bakri ¹⁰⁸

Suarez et al. zeigten 2019 in einer Metaanalyse eine Erfolgsrate von 85,9% bei Verwendung einer UBT im Falle einer PPH. Den höchsten Erfolg konnten sie in den 91 untersuchten Studien bei PPH's auf dem Boden einer Atonie und Plazenta Praevia sehen. Weniger erfolgreich war die UBT im Falle einer PPH aufgrund von Plazentaresiduen oder Plazenta Accreta Spektrum.

Es zeigt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein Einfluss auf die weitere Fertilität¹⁰⁹.

Die WHO empfiehlt in ihrer „Recommendation for using Uterine Balloon Tamponade to treat Postpartum Hemorrhage“ den Einsatz einer UBT nach Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie der PPH unter bestimmten Bedingungen:

1. Sofortige Chirurgische Maßnahmen möglich
2. Direkter Zugang zu Blutprodukten
3. Ausschluss anderer Ursachen der PPH außer Uterusatonie
4. Kontinuierliches maternales Monitoring

Des Weiteren merken sie an, dass in der Metaanalyse von Suarez et al. ausschließlich nicht randomisierte Studien eingeschlossen wurden¹¹⁰.

Eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2020 weckt größere Zweifel an den positiven Ergebnissen von Suarez et al. So bewerteten sie alle analysierten Studien mit „very low certinity“ und fanden eine Studie, die sogar erhöhten Blutverlust > 1000 ml durch Verwendung eines Kondomkatheters feststellte¹¹¹.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint die Verwendung eines UBT in Ländern mit geringen Ressourcen ohne Verbesserung der grundsätzlichen Infrastruktur nicht zu einer Verbesserung der maternalen Morbidität und Mortalität beizutragen.

In Gegebenheiten, die alle von der WHO vorgegeben Standards erfüllen, kann die UBT eine geeignete Maßnahme sein und wird in der aktuellen Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ als dritte Therapielinie, zu gleichem Evidenzgrad wie Uteruskompressionsnähte und intrauterine Chitosan Tamponade, empfohlen⁹¹.

2.2.2.2 Uteruskompressionsnähte

Die ersten Uteruskompressionsnähte zur Kontrolle schwerer postpartaler Blutungen wurde im Jahr 1997 durch B. Lynch et al. beschreiben^{112,113}. Seither wurde eine Vielzahl von Techniken beschrieben, die jeweils nach ihren Entwicklern benannt wurden. Nicht alle erfordern die Uterotomie des unteren Uterinsegments, wie die B-Lynch Nähte. Dies stellt einen besonderen Vorteil bei persistierender Blutung nach Spontanpartus dar. Trotzdem ist die Technik nach B-Lynch die weiterhin meist angewandte Technik¹¹⁴.

In verschiedenen Studien werden Erfolgsraten von ca. 75% durch den Einsatz von Uteruskompressionsnähten beschrieben bei Erhalt der Fertilität der Patientinnen. Auch unkomplizierte Folgeschwangerschaften werden beschrieben¹¹⁵.

Im Falle des Versagens der B-Lynch Nähte beschreiben Kaya et al. eine Erfolgsrate von 94,4% durch zusätzlich bilaterale Ligation der A. iliaca interna¹¹⁶.

Die Technik der Uteruskompressionsnähte nach B-Lynch ist relativ simpel, erfordert keine zusätzliche Expertise und ist auch in Geburtskliniken mit wenig Ressourcen durchzuführen. Nichts desto trotz erfordert sie, wie alle chirurgischen Techniken, spezialisiertes Training¹¹³.

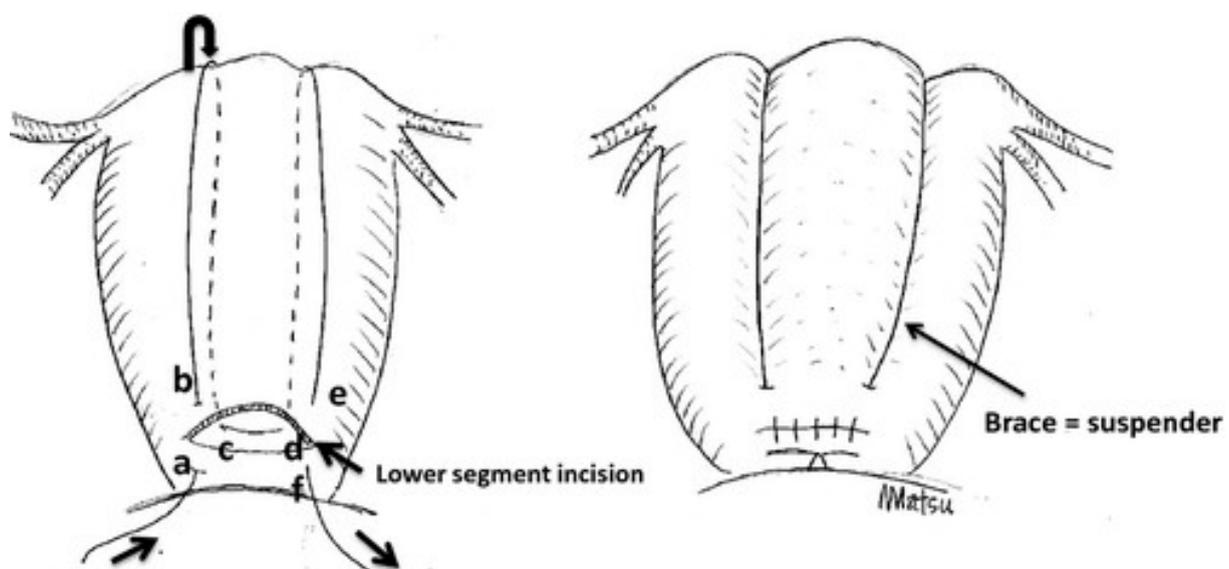


Abb 3: B-Lynch Naht. A-F zeigen die Einstichstellen der Nadel¹¹⁴

Komplikationen nach Uteruskompressionsnähten scheinen selten zu sein. Genaue Daten hierzu fehlen jedoch. Zu den Komplikationen zählen totale oder partielle Uterusnekrose, Pyometra, uterine Erosionen und Synechie des Uteruscavums. Komplikationen scheinen am geringsten durch die Nahttechnik nach B-Lynch im Vergleich zu anderen Methoden¹¹⁷⁻¹¹⁹.

2.2.2.3 Kombination von Uteruskompressionsnähten und Uterustamponade – Sandwich Technik

„Uterus Sandwich Technik“ beschreibt eine recht neue Methode, zu der es bislang wenig Studien gibt.

Wong et al. fassen in Ihrer Metaanalyse fünf verschiedene Studien zusammen, die die Methode ohne Komplikationen angewendet haben.

Bis auf einen beschreiben alle Autoren die Verwendung von B-Lynch Nähten gefolgt von einer Tamponade des Uterus entweder mittels Bakri Ballon oder einer Gaze¹¹⁹.

Die Erfolgsrate dieser Methode liegt bei sehr kleiner Fallzahl in den vorliegenden Studien bei 96,4%¹²⁰⁻¹²³.

2.2.2.4 Interventionelle Radiologie

Der Einsatz interventioneller radiologischer Methoden im Rahmen der Behandlung der PPH kann prophylaktisch sowie kurativ sein. Zu den prophylaktischen Methoden gehören der Ballonverschluss der A. iliaca (Communis oder Interna) (PBO-CIA/IIA) sowie der Aorta abdominalis (PBOAA). Beide finden Anwendung im Falle einer vorliegenden Plazenta Increta oder Percreta. Als kurative Maßnahme empfiehlt die WHO die Embolisation der A. uterina bei hämodynamisch stabilen Patientinnen¹²⁴. Eine Metaanalyse von Shahin et al. zeigte einen deutlichen Vorteil der Okklusion der Aorta Abdominalis im Vergleich zur Okklusion der A. iliaca. Patientinnen hatten eine signifikant geringere Rate an Hysterektomien und der Blutverlust war ebenfalls signifikant geringer. Ein weiterer Vorteil des PBOAA ist der Zugang über eine

unilaterale Punktionsstelle vs. bilaterale Punktion der A. femoralis. Des Weiteren postulieren Shahin et al. die geringere Strahlendosis sowie die einfachere Platzierung des PBOAA und empfehlen ihn somit als erste Wahl zur Blutungsprophylaxe während Sectio bei vorliegendem PAS¹²⁵.

Die Embolisation der Aa. uterinae (EUA) stellt eine additive Therapie im Falle persistierender Blutung im Rahmen der konventionellen Therapie zur Vermeidung der pHE oder zur Reduktion des Blutverlustes bei notwendiger pHE dar¹²⁶.

EUA ist in der Lage schwere postpartale Blutungen in 80 – 90% zu kontrollieren.

Kontraindikationen stellen ein bekanntes DIC, schwere Kontrastmittelallergie, akutes Nierenversagen oder die hämodynamisch instabile Patientin dar.

Die Okklusion der Aa. uterinae erfolgt mittels resorbierbarer Materialien, welche ca. 2 -4 Wochen eine suffiziente Okklusion erzeugen. Dies schützt vor weiteren späten Blutungen nach erfolgreicher primärer Therapie ¹²⁷.

Komplikationslose Folgeschwangerschaften mit gutem fetalen Outcome nach EUA werden regelhaft beschreiben^{128,129}.

2.2.3 Peripartale Hysterektomie

Die pHE stellt heutzutage die Ultima Ratio in der Behandlung der PPH dar und ist eine lebensrettende Maßnahme, welche mit einer hohen maternalen Morbidität verbunden ist. Sie nimmt der Patientin nicht nur die Fertilität, auch ist sie mit einer hohen Inzidenz von Verletzungen der ableitenden Harnwege verbunden¹³⁰.

Die Hauptgründe für die pHE sind die Atonie sowie das Plazenta Accreta Spektrum.

Weitere Gründe stellen die postpartale Sepsis oder die Uterusruptur dar^{30,131,132}

Anzumerken sei die Erhöhung des relativen Risikos einer pHE durch jede weitere Sectio (OR 0,7-15,2 von der ersten bis sechsten Sectio)⁶³.

Die erste erfolgreich durchgeführte pHE, bei der Mutter und Kind überlebten, erfolgte 1871 durch den Mailänder E. Porro¹³³.

Weltweit gibt es keine einheitliche Definition der pHE. Einige Autoren definieren sie als Hysterektomie direkt während der Entbindung bis zur Entlassung aus dem stationären Aufenthalt, andere definieren sie als Hysterektomie binnen 48h nach Entbindung oder bis 6 Wochen postpartum. Wieder andere akzeptieren nur die Hysterektomie während der Schwangerschaft und direkt bei der Geburt als pHE^{12,134,135}.

Aufgrund dieser heterogenen Definitionen einigte sich das „International Network of Obstetric Survey Systems“, kurz INOSS im Jahr 2020 auf den Begriff „pregnancy related Hysterektomie“ und definierte ihn als Hysterektomie ab 22 Schwangerschaftswochen bis 42 Tage post Partum ³⁰.

Die Inzidenz der pHE in entwickelten Ländern ist relativ gering. Sie reicht von 0,26/1000 Geburten in Dänemark bis 1,06/1000 Geburten in Italien.

Die WHO klassifiziert die pHE als „maternal near miss event“, ein Ereignis welches so drastisch ist, dass es leicht hätte fatal ausgehen können und dient somit als Evaluationskriterium für die Überwachung geburtshilflicher Statistik und Qualität. ³⁰

Grundsätzlich stellt die pHE eine Operation dar, welche große chirurgische Expertise und Erfahrung bedarf.

Die DGGG empfiehlt den Uterus suprazervikal abzusetzen, um erstens die Inzidenz der Ureter Verletzungen zu reduzieren und zum zweiten die Scheide nicht unnötig zu verkürzen und zu einer zusätzlichen Reduktion von Lebensqualität zu führen ⁹¹.

So erleiden bis zu 12% der Patientinnen eine Blasenverletzung. Die Rate an Ureter Verletzungen variiert stark von 0,4% bis zu 41%. Es ist mit einem zusätzlichen Blutverlust von 2000-3000 ml zu rechnen. Die gesamte Mortalität wird mit 1% angegeben. Hinzu kommt der Verlust der Fertilität ^{10,136}.

Besonders zu beachten ist der zusätzliche Blutverlust. Eine notwendige Hysterektomie sollte demnach nicht verzögert werden ¹³⁷.

2.2.4 Chitosan beschichtete Gaze

Das Ursprungsmolekül Chitin ist das in der Natur am zweithäufigsten vorkommende Biopolymere nach Zellulose. Es ist Hauptpolymer des Exoskeletts von Krustentieren, Schrimps und Insekten sowie Teil der Zellwand von Pilzen. Aufgrund seiner komplexen Struktur sowie seiner Unlöslichkeit in wässriger Lösung ist die Forschung an diesem Molekül sowie sein Einsatz erst seit den 1980er Jahren möglich ^{138,139}.

Chitosan ist ein hydrophiles Biopolymer, welches durch die Deacetylierung von Chitin gewonnen wird und ein hervorragendes Hämostyptikum darstellt. Es besteht aus β -1,4-glycosidisch verknüpften N-Acetylglucosaminresten. Durch die Deacetylisierung

entsteht ein Molekül, welches aus 2000 linear miteinander verbundenen 2-Amino-2-desoxy- β -D-glucopyranose- bzw. Glucosamin-Monomeren besteht ¹⁴⁰.

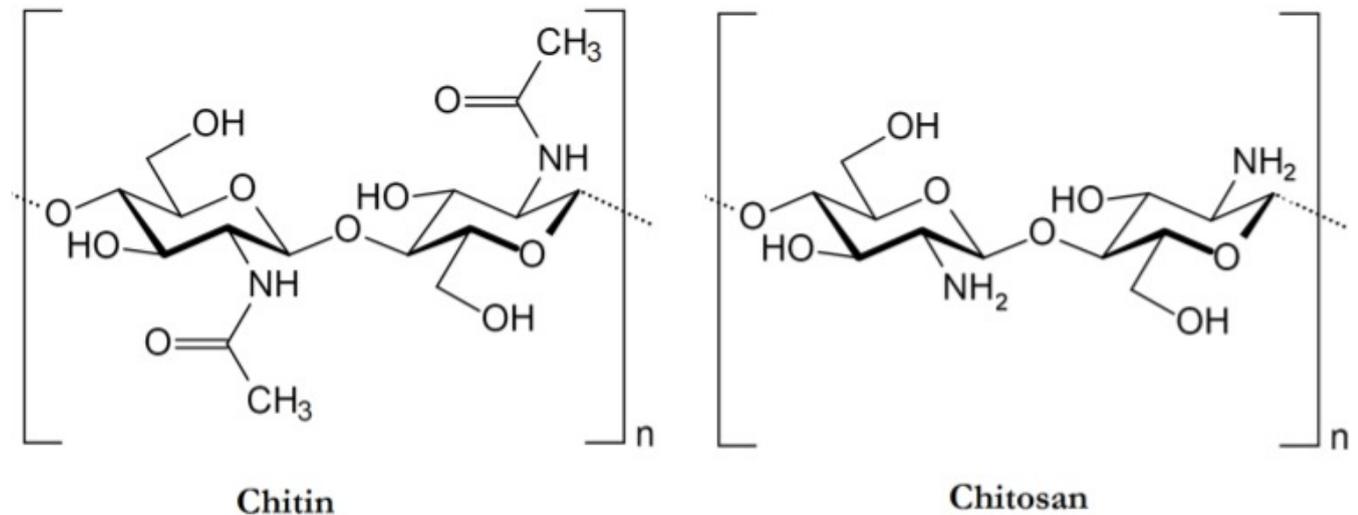


Abb 4: Molekulare Struktur von Chitin und Chitosan ¹⁴¹

Die Eigenschaften von Chitin Polymeren sind vielseitig. Zu ihnen zählen neben hämostyptischer Wirkung auch antimikrobielle-, antitumorale-, antiinflammatorische sowie antioxidante Wirkungen ¹⁴². Diese multiplen Eigenschaften von Chitosan sorgen für das große industrielle Interesse an diesem Molekül. Es zeichnet sich durch ein heterogenes Anwendungsspektrum aus und wird in vielen medizinischen aber auch nicht medizinischen Bereichen verwendet. So beispielsweise in der Pharmaindustrie als Wirkstoff Carrier, Gen Carrier oder Medikamentenkapsel Komponente, zur Beschichtung von Zahnimplantaten, als Kontaktlinsen Komponente oder auch in der Textil- sowie Lebensmittelindustrie ¹⁴³.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit von Chitosan ist die Blutstillung als Hämostyptikum. Zunächst fanden Chitosan beschichtete Gazen Einsatz beim Militär u.a. im Kriegseinsatz ¹⁴⁴.

Im Jahr 2011 wurde erstmals eine Chitosan beschichtete Gaze zur Behandlung von schweren postpartalen Blutungen eingesetzt. Dies erfolgte zunächst im „Off Label use“¹⁴⁵. Seit 2022 gibt es eine Zulassung für die Anwendung der Chitosan beschichteten Gaze zur Kontrolle und Behandlung peripartaler Blutungen ex uteri.

Die hämostyptische Wirkung ist auf elektrostatische Interaktionen zwischen dem Chitosan und der Erythrozytenmembran zurückzuführen. Dies sorgt dafür, dass die

Wirkung unabhängig von der Koagulationskaskade, Temperatur und auch in Gegenwart von Heparin eintritt^{146 147}.

Die Insertion der Gaze erfolgt nach Spontanpartus transvaginal und nach Sectio transabdominal. In beiden Fällen wird das Ende der Gaze durch die Cervix in die Scheide ausgeleitet. Die Entfernung erfolgt ebenfalls transvaginal¹⁴⁸.

Eben diese Eigenschaften machen Chitosan zu einem optimalen Hämostyptikum für den Einsatz in der Geburtshilfe bzw. in der Therapie der postpartalen Hämorrhagie.

2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die hier vorliegende Dissertation untersucht die Auswirkungen des Einsatzes von Chitosan beschichteter Gaze beim Management der schweren PPH nach Ausschöpfen der leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

Es soll analysiert werden ob sich das Outcome von Frauen durch den Einsatz der Chitosan Gaze verändert im Vergleich zu Frauen, die ausschließlich konventionell, medikamentös aber auch interventionell, behandelt werden.

In der aktuellen interdisziplinären Leitlinien-Fassung der DGGG zum Management der PPH aus dem Jahr 2022 wird der Einsatz von Chitosan Gaze in der dritten Linie aufgeführt. Es ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Leitlinienpublikation noch keine Zulassung für Chitosan Gaze in der Geburtshilfe vorlag, welche nun aber gegeben ist.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es zu untersuchen wie sich die Verwendung von Chitosan Gaze auf die Rate der peripartalen Hysterektomien (pHE) im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe auswirkt und ob sich die Rate von sekundären Komplikationen wie Sepsis, Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Ileus, Lungenarterienembolien und chirurgischen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen unterscheiden.

Des Weiteren soll analysiert werden ob sich ein Unterschied in der Länge des Krankenhausaufenthalts sowie in der Notwendigkeit und Länge der intensivmedizinischen Behandlung zwischen den beiden Gruppen zeigt.

Ferner wird untersucht ob die Verwendung von Chitosan Gaze den Bedarf an Fremdblutprodukten (Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma, Thrombozytenkonzentrate) senkt.

Außerdem soll diese Arbeit den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Geburtsmodi und dem Risiko einer pHE analysieren. Des Weiteren wird untersucht in wie weit spezifische Risikofaktoren wie eine Plazenta aus dem Plazenta Accreta Spektrum (PAS), fetale Makrosomie, Multiparität, ein vorzeitiger Blasensprung, ein intrauteriner Fruchttod und das Vorliegen einer Plazenta praevia einen Einfluss auf das Risiko einer pHE haben.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Patientinnenkollektiv

Das für diese Untersuchung erfasste Patientinnenkollektiv stammt aus dem Marienhospital Osnabrück, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, ein Perinatalzentrum Level 1. Alle Patientinnen wurden zwischen dem 01.01.2003 und dem 15.03.2023 im Marienhospital Osnabrück entbunden und wiesen eine PPH auf. Die Gesamtzahl der Geburten im definierten Zeitraum beträgt 29.120.

Erfasst wurden die Patientinnen mit dem hauseigenen Patientensystem „ORBIS“. Aus diesem konnten die Patientinnen, die für die Untersuchung in Frage kamen, unter Verwendung des ICD-10 Codes sowie der OPS-Schlüssel extrahiert werden.

Hierbei wurden die ICD-10 Codes 0-72.0 – „Blutung in der Nachgeburtsperiode“, 0-71.1 – „Sonstige unmittelbar postpartal auftretende Blutung“, 0-72.2 – „Spätblutung und späte Nachgeburtsblutung“, 0-72-3 – „Postpartale Gerinnungsstörung“ benutzt. Relevante OPS Schlüssel waren „Uterusexstirpation [Hysterektomie]“ - 5-683.0, „Geburtshilfliche Uterusexstirpation“ - 5-757 und „subtotale Uterusextirpation suprazervikal“ – 5-682.0

Aus den so extrahierten Patientinnen, die im definierten Zeitraum entbunden wurden,

sind schließlich nach Anwendung der definierten Einschlusskriterien 211 Patientinnen in die statistische Auswertung aufgenommen worden. Die Datenerhebung erfolgte aus den Geburtenprotokollen, welche teilweise digitalisiert und teilweise physisch archiviert sind. Des Weiteren wurde das hauseigene Dokumentationsprogramm „ViewPoint“, sowie das Krankenhausinformationssystem „ORBIS“ verwendet. Die benötigten Informationen wurden aus Patientenakten, Laborblättern, Geburtenprotokollen, intensivmedizinischen Berichten, Operationsberichten sowie Verlaufskurven extrahiert und zur Auswertung aufgearbeitet.

Die Sammlung der qualitativen, sowie quantitativen Primärdaten erfolgte anonymisiert im Tabellenkalkulationsprogramm „Excel“ (Microsoft Office professionell Plus 2021). Ein positives Ethik Votum der Ärztekammer Niedersachsen liegt vor.

Bei dem beschriebenen Patientinnennkollektiv wurde zur Uterustamponade mit Chitosan Gaze ausschließlich Celox™ verwendet. Der Entschluss zur Anwendung der Chitosan Gaze wurde immer durch den diensthabenden Oberarzt bzw. Chefarzt getroffen.

3.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die :

1. im definierten Zeitraum in der Klinik entbunden haben und eine PPH aufwiesen
2. bei welchen postpartal ein signifikanter Hb-Abfall von mindestens 4 g/dl dokumentiert wurde
3. bei denen eine PPH vorgelegen hat, die Maßnahmen über STEP 1, der PPH- Konsensus Gruppe erforderlich machte

Letzteres bedeutet, dass bei dieser Patientinnengruppe Maßnahmen über die Gabe von Oxytocin i.v und Misoprostol rektal (off Label use) hinaus ergriffen werden mussten. Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an den Handlungsalgorithmus „Management der postpartalen Blutung“¹⁴⁹. Des Weiteren wurde eine 'lückenlose Dokumentation' als Einschlusskriterium formuliert.

3.1.3 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden aus den Patientenunterlagen gewonnen und zur Auswertung herangezogen:

- Administrative und demografische Daten:
 - Fallnummer
 - Entbindungsdatum
 - Gravidität und Parität
 - Gestationsalter
 - Anzahl der Feten

- Entbindungsmodus:
 - Spontanpartus
 - Vaginal operative Entbindung
 - Sectio
 - Primär
 - Sekundär
 - Notsectio

- Risikofaktoren für eine PPH:
 - Makrosomie (Geburtsgewicht >4000 g am Termin)
 - Vorzeitiger Blasensprung
 - Intrauteriner Fruchttod
 - Plazenta Praevia mit und ohne aktive Blutung
 - Plazenta Accreta Spektrum
 - Mehrlingsschwangerschaft

- Geschätzter Blutverlust

- Postpartaler Hämoglobinwert in g/dl

- Therapie der PPH
 - Medikamentös:
 - Oxytocin i.v.
 - Misoprostol rektal/oral/buccal
 - Nalador i.v.
 - Prostaglandin F2 Alpha i.m./i.v.
 - Tranexamsäure i.v.
 - Gerinnungsfaktoren i.v. (Fibrinogen, PPSB, Faktor V, Faktor VII)
 - Interventionell:
 - Manuelle Plazentalösung
 - Instrumentelle Nachtastung
 - Manuelle Fundusauspressung
 - Versorgung von Geburtsverletzungen
 - Chirurgische Versorgung von Blutungsquellen im Rahmen der Laparotomie (z.B. Parametrane Lazerationen)
 - Intrauterine Ballontamponade
 - Uterus Kompressionsnähte
 - Chitosan Gaze (Celox™)
 - REBOA – Resuscitative endovascular balloon occlusion of the Aorta
 - pHE

- Grund der PPH:
 - Uterus- / Cervixatonie
 - Plazentaretention
 - Plazentaresiduen
 - Chirurgische Komplikationen
 - Parametrane Verletzungen
 - Cervixverletzungen
 - Uterusruptur
 - Vorzeitige Plazentalösung
 - Plazentationsstörungen des Plazenta Accreta Spektrum

- HELLP Syndrom
- Hämatome
 - Subfaszial
 - Parakolpisch
- Leberuptur

- Anzahl benötigter Blutprodukte
 - Erythrozytenkonzentrate
 - Fresh Frozen Plasma
 - Thrombozytenkonzentrate

- Liegedauer Intensivstation
- Krankenhausverweildauer gesamt

- Sekundäre Morbidität
 - aHus/TTP und weitere aus dem Spektrum der gestationsinduzierten Mikroangiopathien
 - Paralytischer Ileus
 - Sepsis bzw. schwere systemische Infektion
 - Nierenversagen
 - DIC
 - Bilaterale Adnektomie

3.2 Methoden

3.2.1 Statistische Analyse

Alle Daten wurden zunächst im Programm „Excel“ (Microsoft Office Professionell Plus 2021) zusammengetragen, aufbereitet und doppelt auf Dopplungen und Plausibilität geprüft. Anschließend erfolgte der Import der Daten in das Softwarepaket IBM SPSS inc. 29.0 in dem alle Analysen durchgeführt wurden.

Abbildungen wurden sowohl mit Excel als auch mit SPSS erstellt.

Weiterhin wurden alle statistischen Tests zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Somit ergibt sich ein signifikantes Ergebnis, falls der p-Wert kleiner α ist. In Zeichen: $p < 0,05$.

Odds-Ratio

Das Odds-Ratio ist ein Assoziationsmaß zur Verwendung bei Kontingenztafeln. Es gibt den Grad des Zusammenhangs zwischen zwei Alternativmerkmalen an. Ein Wert von 1 spricht für keinen Zusammenhang. Im vorliegenden Falle bedeutet $OR > 1$, dass die Chance, das Merkmal 1 vorhanden ist, um das OR-fache höher ist, wenn Merkmal 2 vorhanden ist. $OR < 1$ bedeutet, dass die Chance, dass das Merkmal 1 vorhanden ist, im Falle des Vorhandenseins von Merkmal 2, um das OR-fache geringer ist, als wenn Merkmal 2 nicht vorhanden wäre. Das Odds-Ratio berechnet sich bei einer Kontingenztafel, wie folgt:

		Merkmal 2	
		nein	ja
Merkmal 1	nein	a	b
	ja	c	d

$$OR = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}$$

Ein Problem, welches sich bei der Berechnung der Odds-Ratio ergeben kann, ist, dass

$c = 0$ oder $b = 0$. Dann ergibt sich nämlich ein Odds-Ratio von ∞ .
Im Falle von $a = 0$ oder $d = 0$ ergibt sich ein Odds-Ratio von 0. ¹⁵⁰

Exakt Test nach Fisher

Zur Untersuchung von zwei nominalen Merkmalen mit jeweils zwei Ausprägungen eignet sich der exakte Test nach Fisher. Der exakte Test nach Fisher wird in diesem Zusammenhang bei Kreuztabellen verwendet. Es kann so geprüft werden, ob die beiden Merkmale voneinander abhängig sind bzw. ob Unterschiede im Antwortverhalten zweier Gruppen vorliegen. Liefert er ein signifikantes Ergebnis, so spricht dies für eine Abhängigkeit bzw. für Unterschiede.¹⁵¹

t-Test für unabhängige Gruppen

Für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen ist der t-Test verwendet worden. Dieser eignet sich bei Variablen, die in Ihrer Grundgesamtheit normalverteilt sind. Diese Annahme wird in den vorliegenden Analysen als gegeben angenommen, da Gruppengrößen größer 30 vorliegen (zentraler Grenzwertsatz). Weiterhin existieren Varianten des t-Tests für den Fall, dass die Gruppenvarianzen gleich bzw. ungleich sind. Die Varianzgleichheit wurde in diesem Falle mittels Levene-Test überprüft. Liefert dieser ein signifikantes Ergebnis, so muss von ungleichen Varianzen ausgegangen werden.¹⁵²

Als Effektstärke wird Cohen's d verwendet. Dabei gelten Werte über 0,2 als kleine, über 0,5 als mittlere und über 0,8 als große Effekte.¹⁵³

Kaplan-Meier Schätzer

Nicht-parametrische Methode zur Schätzung der Überlebenszeit. Schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer Versuchsperson ein Ereignis (innerhalb eines vorgegebenen Zeitintervalls) nicht eintritt.¹⁵⁴

Log-Rank-Test

Mittels des Log-Rank-Test können zwei Überlebenszeitkurven auf Unterschiede untersucht werden. Liefert der Test ein signifikantes Ergebnis, so bestehen signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen den Gruppen.¹⁵

4 Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden 29.120 Geburten analysiert. Davon erfüllten 211 Fälle die Einschlusskriterien und wurden eingeschlossen (n=211).

Dies entspricht einem Anteil von schweren postpartalen Hämorrhagien (PPHs) von 0,72% (0,4% 2003-2010, 0,9% 2011-2022).

Anzumerken sei, dass die Geburtenzahlen nach der Einführung von Celox™ Gaze mit 20.266 (69,6%) Geburten deutlich höher waren als mit 8.854 (30,4 %) Geburten im Zeitraum davor.

Die Sectiorate veränderte sich von 20% im Jahr 2003 auf 41% im Jahr 2022.

In den durchgeführten Analysen wurde die pHE-Rate immer in Bezug auf die schweren

PPHs und nicht auf die Gesamtgeburten ausgewertet.

Alle Patientinnen erhielten prophylaktisch 3 internationale Einheiten (IE) Oxytocin und 20 IE Oxytocin als primäre Behandlung. Die sekundäre Behandlung unterschied sich je nach Behandler und vermutetem Grund der PPH.

Angewandte Behandlungsmethoden sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Angewendete Therapien zur Behandlung der PPH im untersuchten Kollektiv

Maßnahmen zur PPH-Behandlung	Häufigkeit	
	n	Prozent %
Oxytocin	211	100
Misoprostol rektal	61	28,9
Sulproston	90	42,7
Carbetocin	9	4,3
Prostaglandin F2 alpha	15	7,1
Tranexamsäure	158	74,9
Fibrinogen/PSBS 52,6	111	
Instrumentelle Nachtastung	75	35,5
Manuelle Plazentalösung	50	23,7
Chirurgische Interventionen	28	13,3
B-Lynch Nähte	3	1,4
Bakri Balloon	2	0,9
Manuelle Fundusauspressung	41	19,4
REBOA	3	1,4
Celox Gaze	51	24,1

4.1 Geburtsmodi

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Geburtsmodi im untersuchten Kollektiv. Es zeigte sich, dass insgesamt 125 (59%) Frauen vaginal entbunden wurden. 102

Frauen gebären spontan, 23 wurden vaginal operativ entbunden und 86 (41%) bekamen eine Sectio. 28 (32,6%) davon waren primäre Sectiones und 58 (67.4 %) sekundäre Sectiones.

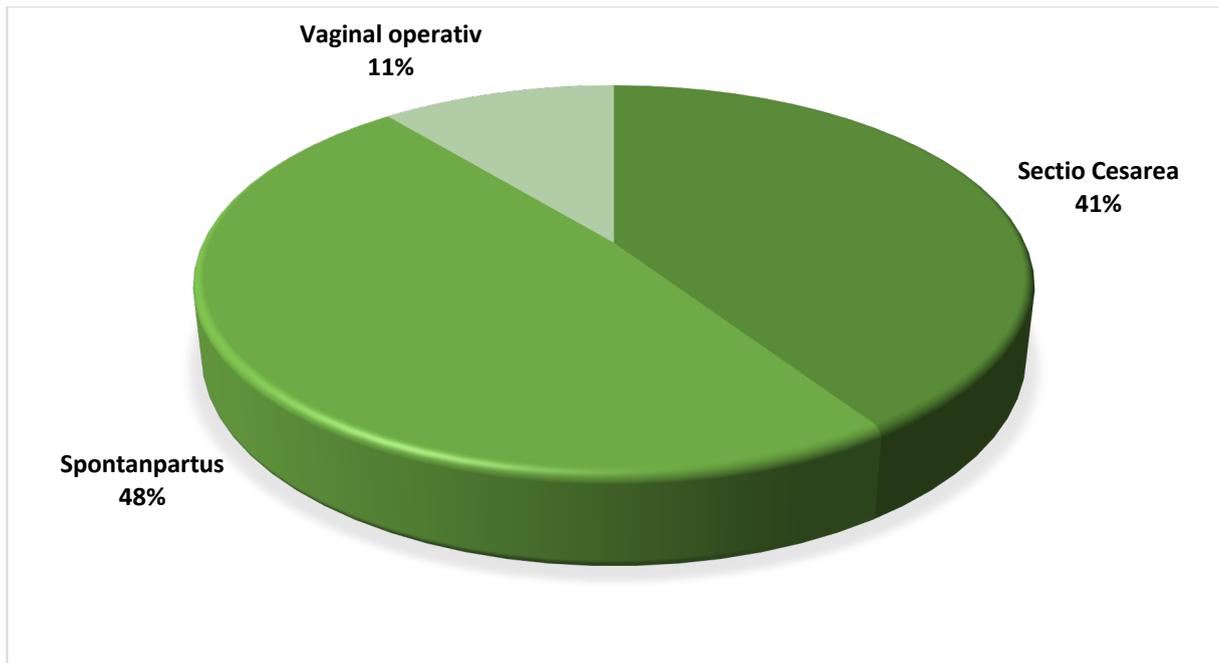


Abb 5: Verteilung der Geburtsmodi im Untersuchten Kollektiv

Im folgenden Diagramm wird die Rate der Sectio als Geburtsmodus anteilig an allen Geburten in den Jahren 2003-2022 gezeigt.

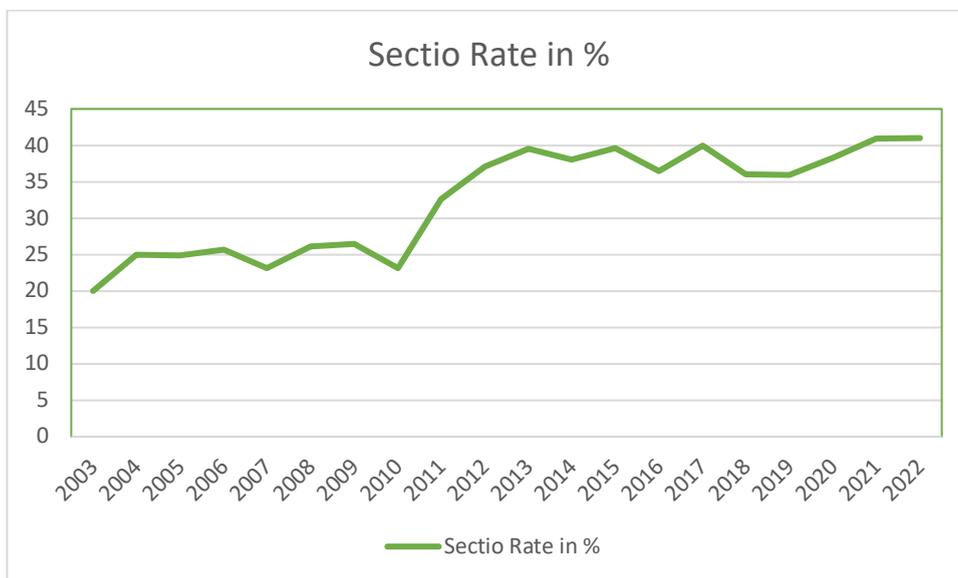


Abb 6: Rate des Geburtsmodus Sectio gesamt

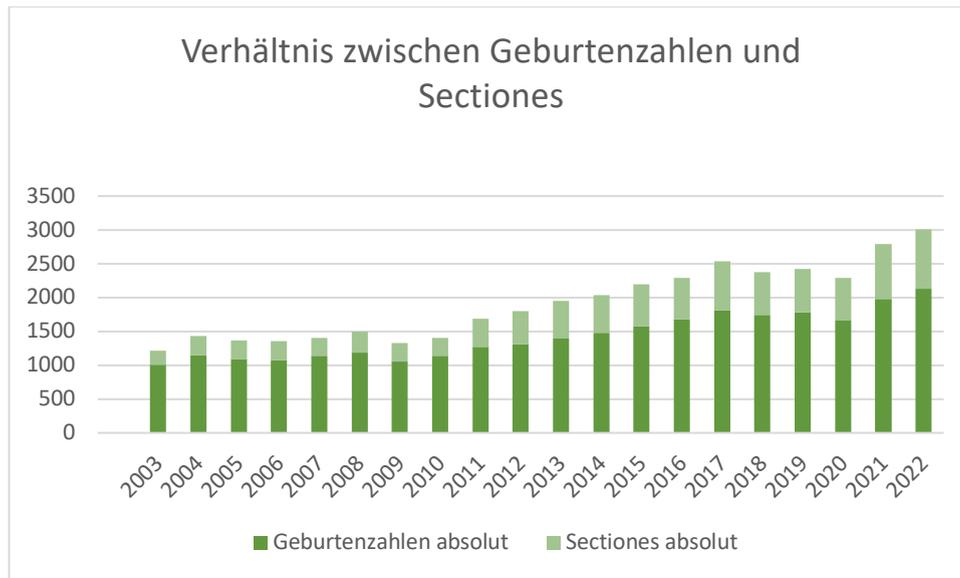


Abb 7: Verhältnis der absoluten Geburtenzahlen zu Sectiones

4.2 Risikofaktoren für eine PPH und ihr Zusammenhang mit der pHE mit und ohne den Einsatz von Chitosan beschichteter Gaze

Multipartät

In der folgenden Tabelle ist der Risikofaktor Multipartität in Bezug auf eine pHE dargestellt. Multiparae, die eine PPH erleiden, zeigten eine pHE-Rate von 28,6%. Lag keine Multipartität vor, so beträgt die pHE Rate 11,7%.

Das Risiko für eine pHE im Rahmen der PPH ist bei Multiparae 3-fach erhöht (OR = 3,03, $p=0,086$, KI-95%).

Der Fisher-Test deutet bei kleiner Fallzahl auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und Multipartität hin.

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Multiparität und der pHE-Rate bei Vorliegen einer PPH

		Multiparität		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	174	10	184
		% von Multipara	88,3 %	71,4 %	87,2 %
	ja	Anzahl	23	4	27
		% von Multipara	11,7 %	28,6 %	12,8 %
Gesamt	Anzahl	197	14	211	
	% von Multipara	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Fetale Makrosomie

Im Folgenden wird die fetale Makrosomie als Risikofaktor für eine pHE im Rahmen der schweren PPH analysiert. Lag eine Makrosomie vor, so beträgt die pHE-Rate 8,8%. Lag keine Makrosomie vor, so beträgt sie 13,6%. Die Chance auf einen pHE ist bei fetaler Makrosomie um 38% geringer (OR = 0,62, p = 0,582, KI-95%) Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und Makrosomie hin.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen fetaler Makrosomie und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH

		Fetale Makrosomie		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	153	31	184
		% von Makrosomie	86,4 %	91,2 %	87,2 %
	ja	Anzahl	24	3	27
		% von Makrosomie	13,6 %	8,8 %	12,8 %
Gesamt	Anzahl	177	34	211	
	% von Makrosomie	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Intrauteriner Fruchttod:

Tabelle 17 zeigt den Zusammenhang zwischen einem IUFT und der pHE. Lag ein IUFT vor, so betrug die HE-Rate 33,3%. Lag kein IUFT vor, so beträgt sie 12,2%. Das Risiko für eine pHE ist bei Patientinnen mit IUFT um das 4-fache höher (OR = 3,60, p=0,171, KI-95%).

Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen HE-Rate und IUFT hin.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen IUFT und der pHE-Rate bei Vorliegen einer PPH

		IUFT		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	180	4	184
		% von IUFT	87,8 %	66,7 %	87,2 %
	ja	Anzahl	25	2	27
		% von IUFT	12,2 %	33,3 %	12,8 %
Gesamt		Anzahl	205	6	211
		% von IUFT	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Vorzeitiger Blasensprung:

Im Folgenden wird der VBS als Risikofaktor für eine pHE im Rahmen der schweren PPH analysiert. Lag ein VBS vor, so beträgt die pHE-Rate 11,6%. Lag kein VBS vor, so beträgt sie 13,1%. Die Chance auf einen HE ist bei Patientinnen mit VBS um 13% geringer (OR = 0,87, p = 1,000, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen HE-Rate und VBS hin.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen VBS und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH

		VBS		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	146	38	184
		% von VBS	86,9 %	88,4 %	87,2 %
	ja	Anzahl	22	5	27
		% von VBS	13,1 %	11,6 %	12,8
% Gesamt		Anzahl	168	43	211
		% von VBS	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Plazenta Accreta Spektrum:

Die folgende Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen dem Plazenta Accreta Spektrum (PAS) und der pHE

Lag ein PAS vor, so beträgt die pHE-Rate 47,8%. Ohne beträgt sie 8,5%. Das Risiko für eine pHE ist bei Patientinnen mit einer Plazenta aus dem PAS um das 10-fache höher (OR = 9,85, p < 0,001, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und PAS hin.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen PAS und der pHE-Rate bei Vorliegen einer PPH

			PAS		Gesamt
			nein	ja	
pHE	nein	Anzahl	172	12	184
		% von PAS	91,5 %	52,2 %	87,2 %
	ja	Anzahl	16	11	27
		% von PAS	8,5 %	47,8 %	12,8
% Gesamt	Anzahl		188	23	211
	% von PAS		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines PAS und dem Risiko einer mit konventioneller Therapie und nach Einführung der CBG analysiert. Anzumerken ist in dieser Analyse die Zunahme der Inzidenz des PAS.

Konventionelle Therapie vor Einführung der CBG

Lag eine Plazenta aus dem PAS vor, so beträgt die pHE-Rate 66,7%. Ohne beträgt sie 27,6%. Das Risiko einer pHE ist bei Patientinnen mit PAS um das 6-fache höher (OR = 5,25, $p=0,151$, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und PAS hin.

Seit Einführung der CBG :

Bei vorliegendem PAS beträgt die pHE-Rate 41,2%. Lag kein PAS vor, so beträgt sie 5,0%. Das Risiko für eine pHE ist im Falle eines PAS um das 13-fache höher (OR = 13,21, $p < 0,001$, KI-95%).

Der Fisher-Test deutet auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und vorliegendem PAS hin.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen PAS und der pHE-Rate bei Vorliegen einer PPH vor und nach der Einführung der CBG

				PAS		Gesamt
				nein	ja	
vor CBG	pHE	nein	Anzahl	21	2	23
			% von PAS	72,4 %	33,3 %	65,7 %
		ja	Anzahl	8	4	12
			% von PAS	27,6 %	66,7 %	34,3 %
	Gesamt	Anzahl		29	6	35
		% von PAS		100,0 %	100,0 %	100,0 %
Seit CBG	pHE	nein	Anzahl	151	10	161
			% von PAS	95,0 %	58,8 %	91,5 %
		ja	Anzahl	8	7	15
			% von PAS	5,0 %	41,2 %	8,5 %
	Gesamt	Anzahl		159	17	176
		% von PAS		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Plazenta Praevia:

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Plazenta Praevia und der pHE analysiert. Lag eine Plazenta Praevia vor, so beträgt die pHE-Rate 45,5%. Lag keine Plazenta Praevia vor, so beträgt sie 11,0%. Das Risiko für eine pHE ist bei Patientinnen mit Plazenta Praevia um das 7-fache höher (OR = 6,85, p = 0,006, KI-95 %).

Der Fisher-Test deutet auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen pHE-Rate und Plazenta Praevia hin.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Plazenta Praevia und der pHE-Rate bei Vorliegen einer PPH

		Plazenta Praevia		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	178	6	184
		% von Plazenta Praevia	89,0 %	54,5 %	87,2 %
	ja	Anzahl	22	5	27
		% von Plazenta Praevia	11,0 %	45,5 %	12,8 %
Gesamt	Anzahl	200	11	211	
	% von Plazenta Praevia	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Risikofaktoren für eine PPH

In der folgenden Tabelle werden die Risikofaktoren für eine PPH zusammengefasst.

Tabelle 9: Risikofaktoren für eine pHE zusammengefasst, signifikante p Werte dickgedruckt

Risikofaktor	% pHE	OR	p-Wert
Multiparität	28,6	3,03	p=0,086
IUFT	33,3	3,60	P=0,171
Vorzeitiger Blasensprung	11,6	0,87	p=1,000
Fetale Makrosomie	8,8	0,62	p=0,582
Plazenta Praevia	45,5	6,85	p=0,006
PAS	41,2	13,21	p<0,001

4.3 Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und der pHE

Im Folgenden werden die verschiedenen Geburtsmodi im Zusammenhang mit der Rate der pHE analysiert. Zunächst gesamt und anschließend vor und seit der Verwendung Chitosan beschichteter Gaze.

Sectio :

Tabelle 21 zeigt die pHE-Rate in Abhängigkeit der Sectio Cesarea.

Im Falle einer Sectio beträgt die pHE-Rate im Rahmen der schweren PPH 22,4%. Liegt keine Sectio vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 6,3%. Hierbei haben Patientinnen mit einer Sectio eine um das 5-fache höhere Risiko für eine pHE (OR = 4,25, $p < 0,001$, KI- 95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test signifikant.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Sectio Cesarea und der pHE

			Sectio		Gesamt
			nein	ja	
pHE	nein	Anzahl	118	66	184
		% von Sectio	93,7 %	77,6 %	87,2 %
	ja	Anzahl	8	19	27
		% von Sectio	6,3 %	22,4 %	12,8
% Gesamt	Anzahl		126	85	211
	% von Sectio		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Im Weiteren werden nun diese Zusammenhänge für vor und nach der Einführung der CBG untersucht

Vor Einführung der CBG und Sectiorate <35%:

Im Folgenden wird die pHE-Rate in Abhängigkeit zur Sectio vor der Einführung der CBG analysiert.

Im Falle der schweren PPH bei einer Sectio beträgt die pHE-Rate 40,0%. Liegt keine Sectio vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 30,0%. Hierbei haben Patientinnen mit einer Sectio eine 2-fach höheres Risiko für eine pHE (OR = 1,56, p = 0,721, KI-95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test nicht-signifikant.

Seit Einführung der CBG & Sectiorate >35%:

Kommende Tabelle zeigt die pHE-Rate bei schwerer PPH nach Sectio Cesarea seit Einführung der CBG.

Im Falle der PPH bei Sectio Cesarea beträgt die pHE-Rate 18,6%. Liegt keine Sectio vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 1,9%.

Hierbei haben Patientinnen mit einer Sectio eine 12-fach höheres Risiko für eine pHE (OR = 11,86, p < 0,001, KI-95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test signifikant.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Sectio Cesarea und der pHE vor und nach Einführung der CBG

			Sectio		Gesamt	
			nein	ja		
vor CBG	pHE	nein	Anzahl	14	9	23
			% von Sectio	70,0 %	60,0 %	65,7 %
		ja	Anzahl	6	6	12
			% von Sectio	30,0 %	40,0 %	34,3 %
	Gesamt		Anzahl	20	15	35
			% von Sectio	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Seit CBG	pHE	nein	Anzahl	104	57	161
			% von Sectio	98,1 %	81,4 %	91,5 %
		ja	Anzahl	2	13	15
			% von Sectio	1,9 %	18,6 %	8,5 %
	Gesamt		Anzahl	106	70	176
			% von Sectio	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Spontanpartus:

Im Folgenden wurde die pHE-Rate bei schwerer PPH nach Spp untersucht.

Im Falle eines Spp beträgt die pHE-Rate 7,8%. Liegt keine Spp vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 17,8%. Hierbei ist das Risiko für Patientinnen mit einem Spp 66% geringer (OR = 0,34, p = 0,039, KI-95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test signifikant.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen PPH nach Spontanpartus und der pHE

		<u>Spontanpartus</u>			
		nein	ja	Gesamt	
pHE	nein	Anzahl	88	94	182
		% von Spontanpartus	82,2 %	92,2 %	87,1 %
	ja	Anzahl	19	8	27
		% von Spontanpartus	17,8 %	7,8 %	12,9 %
Gesamt		Anzahl	107	102	209
		% von Spontanpartus	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Im Weiteren werden nun diese Zusammenhänge für vor und nach der Einführung der Chitosan Gaze untersucht

Vor Einführung der CBG & Sectiorate <35%:

Im Folgenden wurde die pHE Rate bei schwerer PPH nach Spp vor Verwendung der CBG untersucht.

Nach Spontanpartus beträgt die pHE-Rate 35,3%. Liegt kein Spp vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 33,3%. Hierbei haben Patientinnen mit einem Spp ein gleich hohes Risiko für eine pHE (OR = 1,09, p = 1,000, KI-95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test nicht-signifikant.

Seit Einführung der CBG & Sectiorate >35%:

Im Falle einer schweren PPH nach Spp beträgt die pHE-Rate 2,4%. Liegt keine Spp vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 14,6%. Hierbei haben Patientinnen mit einem Spontanpartus eine 86% geringeres Risiko für eine pHE (OR = 0,14, p = 0,005, KI-95%). Der Effekt ist gemäß Fisher-Test signifikant.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen PPH nach Spontanpartus und der pHE vor und nach Einführung der CBG

			Spontanpartus		Gesamt	
			nein	ja		
Vor CBG	pHE	nein	Anzahl	12	11	23
			% von Spp	66,7 %	64,7 %	65,7 %
		ja	Anzahl	6	6	12
			% von Spp	33,3 %	35,3 %	34,3 %
		Gesamt	Anzahl	18	17	35
			% von Spp	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Seit CBG	pHE	nein	Anzahl	76	83	159
			% von Spp	85,4 %	97,6 %	91,4 %
		ja	Anzahl	13	2	15
			% von Spp	14,6 %	2,4 %	8,6 %
		Gesamt	Anzahl	89	85	174
			% von Spp	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Vaginal Operativ:

Im Folgenden wurden die Zusammenhänge zwischen der vaginal operativen Entbindung und der pHE-Rate untersucht. Im Einzelnen wurde nicht zwischen einer Vakuum- bzw. Zangengeburt unterschieden.

Im Falle einer PPH nach vaginal operativer Entbindung beträgt die pHE-Rate 0,0%. Liegt keine vaginal operative Entbindung vor, so zeigt sich eine pHE-Rate von 14,6%. Das Odds-Ratio kann hier auf Grund der Zelle mit der 0 nicht berechnet werden. Der Effekt ist gemäß Fisher-Test signifikant ($p = 0,030$, KI-95%).

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen PPH nach vaginal operativer Entbindung und der pHE

		<u>Vaginal Operativ</u>		Gesamt pHE
		nein	ja	
nein	Anzahl	158	26	184
	% von Vaginal Operativ	85,4 %	100,0 %	87,2 %
ja	Anzahl	27	0	27
	% von Vaginal Operativ	14,6 %	0,0 %	12,8 %
Gesamt	Anzahl	185	26	211
	% von Vaginal Operativ	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Aufgrund der pHE-Rate von 0% im analysierten Kollektiv nach vaginal operativer Entbindung wurde keine gezielte Analyse des Geburtsmodus für vor und nach Einführung der CBG angefertigt.

In Tabelle 15 wird eine Übersicht der oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Geburtsmodus und des Risikos einer pHE gezeigt.

Tabelle 15: Übersicht Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und pHE

Geburtsmodus	pHE Rate		
	nach PPH	OR	p-Wert
Sectio	22,4 %	4,25	p<0,001
<i>Sectiorate >35 %</i>	18,6 %	11,86	p<0,001
Spontanpartus	7,38 %	0,34	p=0,039
<i>Sectiorate >35 %</i>	2,4 %	0,14	p=0,005
Vaginal operativ	0 %	–	p=0,030

4.4 Ätiologie der PPH im untersuchten Kollektiv

Im Folgenden wurden die Gründe der aufgetretenen PPHs des analysierten Kollektivs zusammengefasst und analysiert. Häufig zeigt sich eine multifaktorielle Ursache der PPH.

Im gesamten ergibt sich folgendes: Eine Uterus Atonie trat bei 119 (56,4%) der Frauen auf, bei 92 (43,6%) trat keine Uterus Atonie auf. Eine Cervix Atonie konnte bei 3 (1,4%) der Frauen beobachtet werden. Bei dem Großteil 207 (98,6 %) trat diese nicht auf. Weiterhin lag bei 55 (26,1%) der Frauen eine Plazentaretention vor. Bei 156 (73,9%) nicht.

Plazentaresiduen zeigten sich bei 36 (17,1%) der Frauen. Bei 175 (82,9%) lagen diese nicht vor.

Parametrane Lacerationen erlitten 10 (4,7%) Frauen. Bei 201 (95,3%) war dies nicht der Fall.

Ein Cervixriss zeigte sich bei 12 (5,7%) der Patientinnen. 199 (94,3%) waren hiervon frei.

Ein parakolpisches Hämatom zeigte sich bei 2 (0,9%) der Frauen. 209 (99,1%) blieben hiervon frei. Ein subfasziales Hämatom konnte bei 7 (3,3%) Frauen beobachtet werden. Bei 204 (96,7%) nicht.

Eine Uterusruptur zeigte sich bei 3 (1,4%) der Patientinnen. Bei 208 (98,6%) trat dies nicht auf.

Ebenfalls war bei 3 (1,4%) Frauen der Grund für eine PPH ein HELLP-Syndrom. 208 (98,6%) hatten kein HELLP.

Eine Plazenta aus dem PAS lag bei 23 (10,9%) der Frauen vor. 188 (89,1%) wiesen dies nicht auf.

Eine Geburtsverletzung als Grund für die PPH lag bei 30 (14,2%) der Frauen vor. Bei 181 (85,8%) lag diese nicht vor.

Unklar war der Grund für PPH bei 3 (1,4%) der Frauen. Bei 207 (98,6%) war der Grund klar. Bei 10 (4,7%) Frauen war der Grund für eine PPH eine vorzeitige Plazenta Lösung. Bei 201 (95,3%) war dies nicht der Fall.

Ätiologie der PPH vor Einführung der CBG

In der folgenden Tabelle wird die Ätiologie der PPH vor Einführung der CBG dargestellt und zusammengefasst.

Tabelle 16: Gründe für die PPH vor Einführung der CBG

Ätiologie der PPH vor Einführung der CBG	Häufigkeit		
	n	Prozent	Prozent der
Fälle Uterus Atonie	6	24,0 %	46,2 %
Plazentaretention	6	24,0 %	46,2 %
Plazentaresiduen	1	4,0 %	7,7 %
Parametrien Lazeration	3	12,0 %	23,1 %
Cervixriss	1	4,0 %	7,7 %
PAS	6	24,0 %	46,2
% Unklar	1	4,0 %	7,7
% Vorzeitige Lösung	1	4,0 %	7,7
%			
Gesamt	25	100,0 %	192,3 %

Ätiologie der PPH seit Einführung der CBG

Die folgende Tabelle zeigt die Ätiologie der PPH seit Einführung der CBG.

Tabelle 17: Gründe für die PPH nach Einführung der CBG

Ätiologie der PPH seit Einführung der CBG	Häufigkeit		
	n	Prozent	Prozent der Fälle
Uterus Atonie	96	37,1 %	55,2 %
Cervix Atonie	1	0,4 %	0,6 %
Plazentaretention	46	17,8 %	26,4
% Plazentaresiduen	27	10,4 %	
15,5 % Parametrane Lazeration	10	3,9 %	
5,7 % Cervixriss	9	3,5 %	
5,2 % subfasciales Hämatom	5	1,9 %	
2,9 % Uterusruptur	2	0,8 %	
1,1 % PAS	16	6,2 %	
9,2 % Parakolpisches Hämatom	3	1,2%	
1,7% HELLP	3	1,2 %	
1,7 % Geburtsverletzungen	28	10,8 %	
16,1 % Unklar	3	1,2 %	
1,7 % Vorzeitige Lösung	7	2,7 %	
4,0 % Leberruptur (subkapsulär)	3	1,2 %	
1,7 %			
Gesamt	259	100,0 %	148,9 %

Das folgende Diagramm zeigt den Hauptgrund der stattgehabten PPH ohne mehrfache

Auswahl von Faktoren.

Das folgende Diagramm zeigt den Hauptgrund der stattgehabten PPH ohne mehrfache Auswahl von Faktoren.

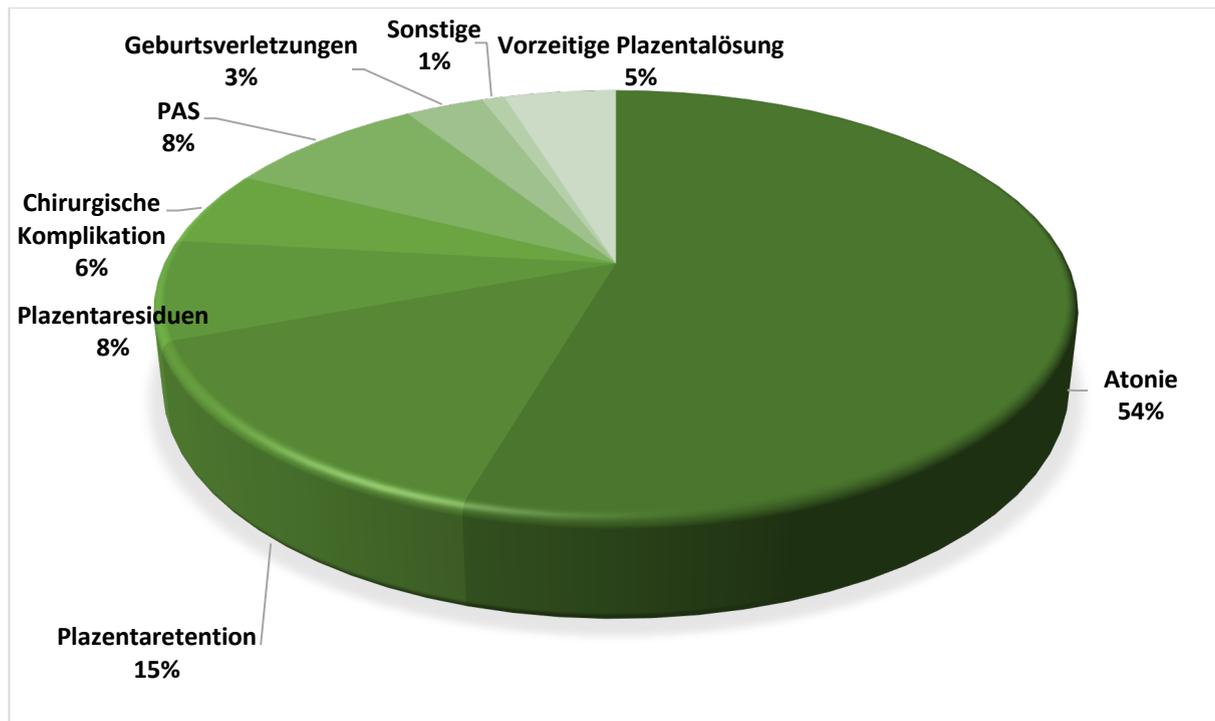


Abb. 8: Hauptätiologie der PPH im analysierten Kollektiv

Es zeigt sich, dass mit 54% aller Fälle der Hauptgrund der PPH im analysierten Kollektiv die Uterusatonie ist. Zweithäufigster Grund ist die Plazentaretention der nicht invasiven Plazenta mit 15%. Die abnormal invasive Plazenta aus dem Plazenta accreta Spektrum lag in 8% der Fälle vor. Plazentaresiduen machen 6% der PPHs aus. Eine vorzeitige Plazentalösung lag in 5% der Fälle vor.

Am seltensten war die PPH durch Geburtsverletzungen mit 3%. Unter die 1% fallen sonstige Gründe wie HELLP und Leberruptur.

Es zeigt sich, dass mit 54% aller Fälle der Hauptgrund der PPH im analysierten Kollektiv die Uterusatonie ist. Zweithäufigster Grund ist die Plazentaretention der nicht invasiven Plazenta mit 15%. Die abnormal invasive Plazenta aus dem Plazenta

accreta Spektrum lag in 8% der Fälle vor. Plazentaresiduen machen 6% der PPHs aus. Eine vorzeitige Plazentalösung lag in 5% der Fälle vor. Am seltensten war die PPH durch Geburtsverletzungen mit 3%. Unter die 1% fallen sonstige Gründe wie HELLP und Leberruptur.

4.5 Vergleich der pHE-Rate mit und ohne Uterustamponade durch CBG

Der Unterschied der pHE-Rate mit und ohne Uterustamponade durch Chitosan beschichtete Gaze (CBG) wird in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Veränderung der pHE-Rate durch den Einsatz von chitosanbeschichteter Gaze im Management der PPH

		CBG			
		Ohne CBG	Mit CBG	Gesamt	
pHE	nein	Anzahl	23	48	71
		%	65,7 %	94,1 %	82,6 %
	ja	Anzahl	12	3	16
		%	34,3 %	5,9 %	17,4 %
Gesamt		Anzahl	35	52	86
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es zeigt sich, dass die pHE-Rate mit 34,3% ohne CBG deutlich höher ist als bei der Verwendung von CBG, 5,9%. Das Risiko einer pHE ist mit CBG 88% geringer (OR = 0,12, p=0,001, KI-95%). Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test signifikant.

Dies entspricht einer Reduktion der pHE-Rate bei Verwendung CBG um 82,8%.

Im Folgenden wird in Tabelle 19 die gesamte Veränderung der pHE-Rate durch das veränderte Management der PPH seit Einführung von CBG in der untersuchten Stichprobe gezeigt.

Tabelle 19: Veränderung der gesamten Rate an pHE seit Einführung von CBG

			CBG		
			Vor CBG	Seit CBG	Gesamt
pHE	nein	Anzahl	23	163	184
		% von Jahr	65,7 %	92,5 %	88,0 %
	ja	Anzahl	12	13	25
		% von Jahr	34,3 %	7,5 %	12,0 %
Gesamt		Anzahl	35	176	211
		% von Jahr	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es zeigt sich, dass die pHE-Rate mit 34,3% vor der Verwendung von CBG deutlich höher ist als mit 7,5% nach ihrer Einführung.

Das Risiko auf eine pHE ist durch Einführung der CBG um 88% geringer (OR = 0,12, $p < 0,001$, KI-95%). Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test signifikant.

Dies entspricht einer Gesamtreduktion von 78,3% der pHE-Rate im Falle einer schweren PPH.

In der Folgenden Abbildung ist der Effekt der CBG noch einmal grafisch zusammengefasst.

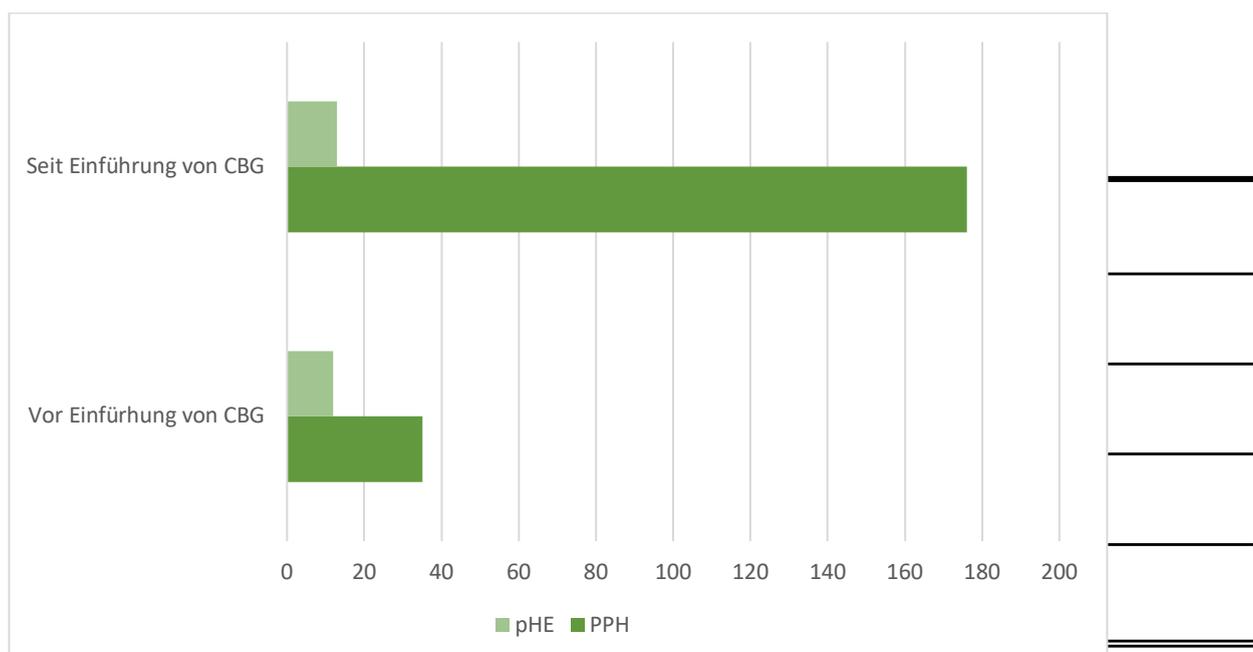


Abb 9: Anteilige Veränderung der pHEs an den PPHs seit Einführung der Chitosan Gaze.

4.6 Unterschiede im Blutverlust und des Bedarfs an Blutprodukten

Im Folgenden wurden die deskriptiven Ergebnisse zu den Parametern geschätzter Blutverlust in Milliliter, postpartaler Hämoglobinwert in g/dl, benötigte Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma Konzentrate (FFP) sowie Thrombozytenkonzentrate (TK) in Hinblick auf die Verwendung von CBG während der PPH verglichen.

Bei den Patientinnen die eine CBG erhielten war bei 74,5% die Transfusion von mindestens 1 EK notwendig. Bei den Patientinnen die keine CBG erhielten benötigten

60,6% die Transfusion von min. 1 EK. TKs benötigten 3,8% der Patientinnen ohne CBG und 5,9% mit CBG. FFPs erhielten 5,2% der Patientinnen ohne CBG und 1,9% mit CBG.

Bei den Patientinnen die eine CBG erhalten haben liegt ein im Mittel um 200 ml höherer geschätzter Blutverlust vor und der postpartale Hb ist im Mittel um etwa 0,1 g/dl geringer. Die Gesamtzahl an EKs ist bei den Frauen im Kollektiv, die eine CBG erhielten, im Mittel 0,26 höher. Die Gesamtzahl der benötigten FFPs ist bei den Patientinnen ohne CBG im Durchschnitt bei 1,41 mit CBG bei 0,12. Die Menge an TKs beträgt im Mittel 0,13 ohne und 0 mit CBG.

In der folgenden Tabelle 20 werden diese Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 20: Unterschiede im Blutverlust und des Bedarfs an Blutprodukten mit und ohne Chitosan Gaze

	CBG	n	M	SD
Geschätzter Blutverlust in ml	nein	158	1678,80	869,041
	ja	51	1890,20	967,265
Hb in g/dL	nein	158	6,244	1,1741
	ja	51	6,155	1,0086
EK	nein	158	2,11	2,405
	ja	51	2,41	2,640
FFP	nein	158	1,42	8,959
	ja	51	0,12	0,840
TK	nein	157	0,13	0,914
	ja	51	0,00	0,000

Die Unterschiede im Hinblick auf den geschätzten Blutverlust sind nicht-signifikant ($t(207) = -1,47$, $p = 0,143$, $d = 0,24$), der Effekt ist schwach.

Weiterhin unterscheidet sich der Hb-Wert nicht-signifikant ($t(207) = 0,49$, $p = 0,626$, $d = 0,08$)

Auch bezüglich der Eks kann kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($t(207) = -0,75$, $p = 0,454$, $d = 0,12$). Bei den benötigten FFP Konzentraten zeigt sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen, die eine CBG bekamen und jenen die es nicht bekamen ($t(207) = 1,803$, $p = 0,303$, $d = 0,17$).

Im Hinblick auf die Zahl an TKs zeigt sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($t(156) = 1,835$, $p = 0,068$, $d = 0,17$).

Der folgende Boxplot zeigt die postpartalen Hämoglobinwerte nach konventioneller Therapie sowie nach CBG Einsatz. Es fallen weniger extrem niedrige Werte auf. Der Unterschied ist, wie oben beschrieben, nicht signifikant.

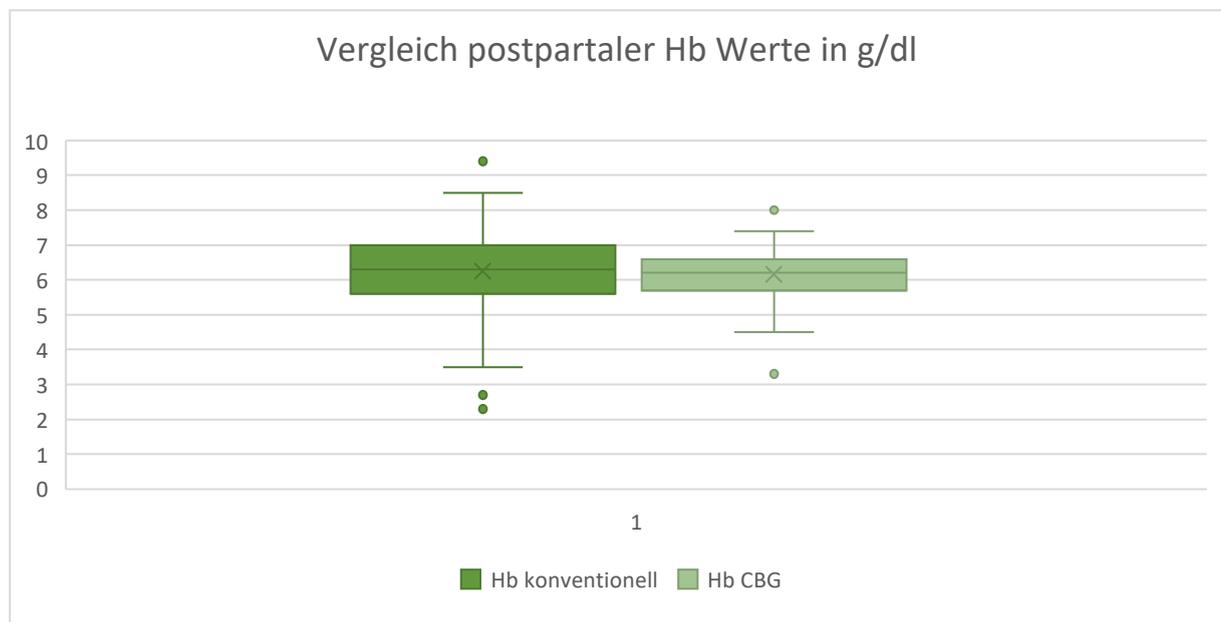


Abb. 10: Postpartale Hb Unterschiede mit CBG und konventioneller Therapie

4.7 Einfluss des Einsatzes von Chitosan Gaze auf Komplikationen und die maternale sekundäre Morbidität

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen Komplikationen und sekundärer maternaler Morbidität bei Vergabe bzw. nicht Vergabe von CBG analysiert.

Allgemeine Komplikationen:

Von den Patientinnen, die CBG zum Management ihrer PPH erhalten haben, weisen in 17,6% eine sekundäre Komplikation auf. Ohne CBG beträgt die Komplikationsrate 19,6%.

Beim Einsatz einer CBG ist das Risiko einer Komplikation 12% geringer (OR = 0,88, p=0,840, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen CBG und einer geringeren Komplikationsrate hin.

In Tabelle 21 wird dies dargestellt.

Tabelle 21: Komplikationsrate beim Management der PPH mit und ohne CBG

			CBG		Gesamt
			nein	ja	
Komplikation	nein	Anzahl	129	42	169
		% von CBG	80,4 %	82,4 %	80,9 %
	ja	Anzahl	31	9	40
		% von CBG	19,6 %	17,6 %	19,1
% Gesamt	Anzahl		160	51	211
	% von CBG		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Chirurgische Komplikationen:

Es wurde das Auftreten chirurgischer Komplikationen beim Management der PPH mit und ohne CBG untersucht und in Tabelle 22 dargestellt.

Mit CBG liegt die Komplikationsrate bei 0%. Wurde keine CBG vergeben, so beträgt sie 3,8%. Das Odds-Ratio lässt sich hier wegen der Zelle mit der Null in der Kreuztabelle nicht berechnen. Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten

Zusammenhang zwischen CBG und weniger chirurgischen Komplikationen hin, $p = 0,340$.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Chirurgischen Komplikationen und der Verwendung von CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
Chirurgische Komplikationen	nein	Anzahl	153	52	205
		% von CBG	96,2 %	100,0 %	97,2 %
	ja	Anzahl	6	0	6
		% von CBG	3,8 %	0,0 %	2,8 %
Gesamt	Anzahl	159	52	211	
	% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Bilaterale Adnektomie:

Im Folgenden wurde die Notwendigkeit der bilateralen Adnektomie während des Managements der PPH mit und ohne CBG verglichen und in Tabelle 23 dargestellt. Die Indikation zur Adnektomie im Rahmen der PPH ist stets die unstillbare Blutung der Ovarialgefäße.

Im analysierten Patientenkollektiv liegt die Rate der bilateralen Adnektomie bei Vergabe von CBG bei 0%. Bei Patientinnen die ohne CBG behandelt wurden beträgt sie 0,6%.

Das Odds-Ratio lässt sich hier wegen der Zelle mit der Null in der Kreuztabelle nicht berechnen. Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung von CBG und dem Risiko der bilateralen Adnektomie hin, $p = 1,000$.

Auch zeigt sich, dass es sich um eine selten auftretende Komplikation handelt.

Tabelle 23: Zusammenhang von der Notwendigkeit der bilateraler Adnektomie und Erhalt von CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
Bil.Adnektomie	nein	Anzahl	159	52	211
		% von CBG	99,4 %	100,0 %	99,5 %
	ja	Anzahl	1	0	1
		% von CBG	0,6 %	0,0 %	0,5
% Gesamt		Anzahl	159	52	
211					
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Respiratorische Komplikationen:

Tabelle 24 zeigt das Auftreten von respiratorischen Komplikationen bei konventioneller

Therapie und dem Einsatz von CBG.

Bei Vergabe von CBG liegt die Rate von respiratorischen Komplikationen bei 1,9%, bei der konventionellen Therapie beträgt sie ebenfalls 1,9%. Die OR beträgt 1,02 (p = 1,000, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang

hin.

Tabelle 24: Zusammenhang von respiratorischen Komplikationen nach PPH und Erhalt von CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
Respiratorische Komplikationen	nein	Anzahl	156	51	207
		% von CBG	98,1 %	98,1 %	98,1 %
	ja	Anzahl	3	1	4
		% von CBG	1,9 %	1,9 %	1,9 %
Gesamt		Anzahl	159	52	211
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Nierenversagen:

Tabelle 25 zeigt das Auftreten von akutem Nierenversagen bei Patientinnen bei denen eine CBG verwendet wurde und bei denen die konventionell behandelt wurden.

Mit CBG lag die Nierenversagen-Rate bei 0,0%. In der Gruppe der konventionell behandelten Patientinnen beträgt sie 1,9%. Das Odds-Ratio lässt sich hier wegen der Zelle mit der Null in der Kreuztabelle nicht berechnen. Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen einer geringeren Rate von akutem Nierenversagen und der Verwendung von CBG hin, $p = 1,000$.

Tabelle 25: Auftreten eines akuten Nierenversagens nach PPH bei Patientinnen mit und ohne CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
Akutes Nierenversagen	nein	Anzahl	156	52	208
		% von CBG	98,1 %	100,0 %	98,6 %
	ja	Anzahl	3	0	3
		% von CBG	1,9 %	0,0 %	1,4 %
Gesamt		Anzahl	159	52	211
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Lungenembolie:

Im Folgenden wurde das Auftreten einer Lungenembolie (LAE) bei Erhalt einer CBG bzw. bei konventioneller Therapie analysiert und in Tabelle 26 dargestellt.

Bei Erhalt einer CBG lag die LAE-Rate bei 0,0%, bei konventionell behandelten Patientinnen beträgt sie 1,3%. Das Odds-Ratio lässt sich hier wegen der Zelle mit der Null in der Kreuztabelle nicht berechnen. Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen Risikoreduktion durch CBG und LAE hin ($p = 1,000$, KI- 95%).

Tabelle 26: Auftreten einer LAE nach PPH bei Patientinnen mit und ohne CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
LAE	nein	Anzahl	157	52	209
		% von CBG	98,7 %	100,0 %	99,1 %
	ja	Anzahl	2	0	2
		% von CBG	1,3 %	0,0%	0,9
% Gesamt		Anzahl	159	52	
211					
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Disseminierte intravasale Gerinnung:

Im Folgenden wurde das Auftreten einer DIC bei Patientinnen mit CBG und konventionell behandelten Patientinnen analysiert und in Tabelle 27 dargestellt. Bei Erhalt einer CBG lag die DIC-Rate bei 1,9 %. Bei Patientinnen, die konventionell behandelt wurden beträgt sie 2,5%.

Das Risiko der Entwicklung eines DIC ist bei Patientinnen die CBG erhalten um 24% geringer (OR = 0,76, p=1,000, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen geringeren DIC-Raten und CBG hin.

Tabelle 27: Auftreten eines DIC bei Patientinnen mit und ohne CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
DIC	nein	Anzahl	155	51	206
		% von CBG	97,5 %	98,1 %	97,6 %
	ja	Anzahl	4	1	5
		% von CBG	2,5 %	1,9 %	2,4
% Gesamt		Anzahl	159	52	
211					
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Paralytischer Ileus:

Tabelle 28 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines paralytischen Ileus und dem Erhalt einer CBG bzw. konventioneller Therapie.

Die Rate des paralytischen Ileus lag bei Patientinnen, die eine CBG erhalten haben, bei 1,9%, ohne CBG beträgt sie 0,0%.

Das Odds-Ratio lässt sich hier wegen der Zelle mit der Null in der Kreuztabelle nicht berechnen. Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen CBG und der Entstehung eines paralytischen Ileus hin ($p = 0,246$, KI-95%).

Tabelle 28: Auftreten eines paralytischen Ileus bei Patientinnen mit und ohne CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
paralytischer Ileus	nein	Anzahl	159	51	210
		% von CBG	100,0 %	98,1 %	99,5 %
	ja	Anzahl	0	1	1
		% von CBG	0,0 %	1,9 %	0,5
% Gesamt	Anzahl	159	52		
211					
	% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Schwere systemische Infektion / Sepsis:

Im Folgenden wurde die Rate des Auftretens schwerer systemischer Infektionen (sSI) bis hin zur Sepsis im Zusammenhang mit dem Erhalt einer CBG untersucht und in Tabelle 29 dargestellt.

Bei Patientinnen mit einer CBG liegt die Rate bei 13,5%. Wurde kein CBG verwendet so beträgt sie 11,9%.

Das Risiko einer sSI oder Sepsis ist bei Patientinnen mit CBG nicht erhöht ($OR = 1,15$, $p = 0,809$, KI-95%). Der Fisher-Test deutet auf einen nicht-signifikanten Zusammenhang zwischen der Erhöhung der sSI/Sepsis Wahrscheinlichkeit und CBG hin.

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen sSI/ Sepsis und CBG

		CBG		Gesamt	
		nein	ja		
Sepsis/sSI	nein	Anzahl	140	45	185
		% von CBG	88,1 %	86,5 %	87,7 %
	ja	Anzahl	19	7	26
		% von CBG	11,9 %	13,5 %	12,3
% Gesamt		Anzahl	159	52	211
		% von CBG	100,0 %	100,0 %	100,0 %

4.8 Zusammenhang zwischen den zur PPH führenden Gründen und der pHE

Im Folgenden wurden die Gründe für die pHE im untersuchten Kollektiv analysiert. In Abbildung 7 sieht man die monokausale Häufigkeitsverteilung mit dem Hauptgrund der PPH, welcher schließlich zur pHE führte. Dies stellt zunächst eine vereinfachte Darstellung zum Zweck der Übersichtlichkeit dar.

Der Hauptgrund für die PPH, welche zur pHE führte, war mit 39% (n=9) die Plazenta aus dem Plazenta Accreta Spektrum. Fast genauso häufig lag eine Uterusatonie vor 35% (n=8).

Deutlich seltener war mit 18% (n=4) die alleinige Plazentaretention der normalen Plazenta der Grund für die pHE. Am seltensten war im analysierten Patientenkollektiv eine vorzeitige Plazentalösung mit 4% (n=1) sowie chirurgische Komplikationen im Sinne von parametranen und cervikalen Lazerationen, 4% (n=1).

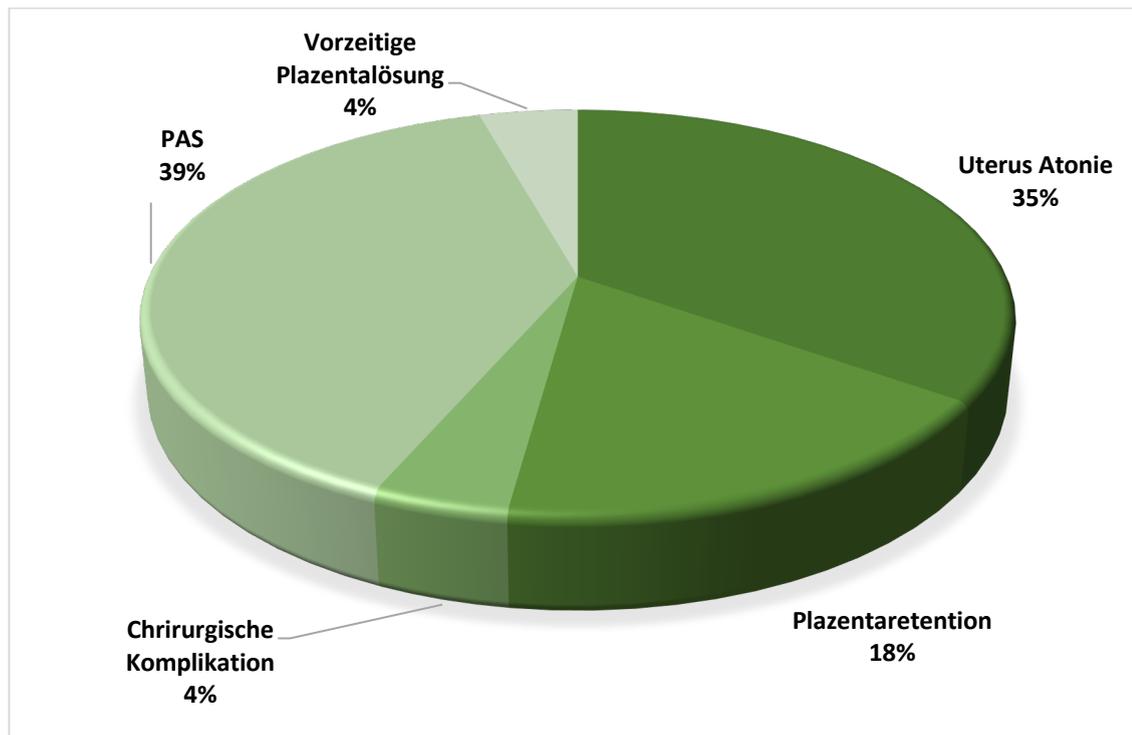


Abb. 11: Gründe der zur pHE führenden PPH im analysierten Kollektiv

Zusammenhang zwischen dem Grund der PPH und der pHE:

Uterusatonie:

In der folgenden Tabelle 30 wird der Zusammenhang zwischen der Uterusatonie und dem Risiko einer pHE gezeigt.

Es zeigt sich, dass die pHE-Rate bei vorliegender Uterusatonie 14,3% beträgt. Falls kein Uterusatonie vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 10,9%. Das Risiko auf eine pHE ist im Falle einer Uterusatonie um das 1,4-fache höher (OR = 1,37 ,p = 0,536, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen PPH durch Uterusatonie und pHE

		Uterus Atonie		Gesam	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	82	102	184
		% von Uterus Atonie	89,1 %	85,7 %	87,2 %
	ja	Anzahl	10	17	27
		% von Uterus Atonie	10,9 %	14,3 %	12,8 %
Gesamt		Anzahl	92	119	211
		% von Uterus Atonie	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Cervix Atonie:

Tabelle 31 zeigt den Zusammenhang zwischen pHE-Rate und Cervix Atonie.

Es zeigt sich, dass im Falle einer Cervix Atonie die pHE-Rate 66,7% beträgt. Falls keine Cervix Atonie vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 11,6%. Das Risiko für eine pHE ist im Falle einer Cervix Atonie um das 17-fache erhöht (OR = 16,25, p= 0,041, KI-95%). Der Effekt ist signifikant.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen PPH durch Cervix Atonie und pHE

		Cervix Atonie		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	183	1	184
		% von Cervix Atonie	88,4 %	33,3 %	87,6 %
	ja	Anzahl	24	2	26
		% von Cervix Atonie	11,6 %	66,7 %	12,4 %
Gesamt		Anzahl	207	3	210
		% von Cervix Atonie	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Plazentaretention:

Tabelle 32 zeigt den Zusammenhang zwischen pHE-Rate und der Plazentaretention. Es zeigt sich, dass die pHE-Rate bei Vorliegen einer Plazentaretention 20,0% beträgt. Falls keine Plazentaretention vorliegt, beträgt die pHE-Rate 10,3%. Das Risiko auf eine pHE ist im Falle einer Plazentaretention um das 2-fache erhöht (OR = 2,17, p = 0,098, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 32: Zusammenhang zwischen PPH durch Plazentaretention und pHE

		Plazentaretention		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	140	44	184
		% von Plazentaretention	89,7 %	30,0 %	37,2 %
	ja	Anzahl	16	11	27
		% von Plazentaretention	10,3	20,0 %	12,8 %
% Gesamt		Anzahl	156	55	211
		% von Plazentaretention	100,0	100,0 %	100,0 %

Plazentaresiduen:

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen pHE-Rate und Plazentaresiduen analysiert und in Tabelle 33 dargestellt.

Es zeigt sich, dass bei Plazentaresiduen die pHE-Rate 5,6% beträgt. Falls keine Plazentaresiduen vorliegen, so beträgt die pHE-Rate 14,3%. Das Risiko auf eine pHE ist im Falle von Plazentaresiduen um 65% geringer (OR = 0,35, p=0,182, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 33: Zusammenhang zwischen PPH durch Plazentaresiduen und pHE

		Plazentaresiduen		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	150	34	184
		% von Plazentaresiduen	85,7 %	94,4 %	87,2 %
	ja	Anzahl	25	2	27
		% von Plazentaresiduen	14,3	5,6 %	12,8 %
% Gesamt		Anzahl	175	36	211
		% von Plazentaresiduen %	100,0	100,0 %	100,0 %

Chirurgische Komplikationen:

Die folgenden Tabellen 34 und 35 zeigen den Zusammenhang zwischen pHE-Rate und parametranen sowie zervikalen Lazerationen.

Es zeigt sich, dass falls parametranne Lazerationen vorliegen die pHE-Rate 30,0%

beträgt. Falls keine parametranne Lazerationen vorlagen, so betrug die pHE-Rate 11,9%. Das Risiko für eine pHE ist im Falle von parametranne Lazerationen 3-fach erhöht (OR = 3,16, p = 0,121, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen PPH durch parametrale Lazerationen und pHE

		parametrale Lazerationen		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	177	7	184
		% von parametrale Lazerationen	88,1 %	70,0 %	87,2 %
	ja	Anzahl	24	3	27
		% von parametrale Lazerationen	11,9 %	30,0 %	12,8 %
Gesamt		Anzahl	201	10	211
		% von parametrale Lazerationen	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Die nächste Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen pHE-Rate und zervikalen Lazerationen. Es zeigt sich, dass bei Vorliegen von zervikalen Lazerationen die pHE-Rate 16,7% beträgt. Falls keine zervikalen Lazerationen vorliegen, so beträgt die pHE-Rate 12,6%. Das Risiko für eine pHE ist im Falle von zervikalen Lazerationen um das 1,4-fache höher (OR = 1,39 p = 0,655, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 35: Zusammenhang zwischen PPH durch zervikalen Lazerationen und pHE

		zervikalen Lazerationen		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	174	10	184
		% von zervikalen Lazerationen	87,4 %	83,3 %	87,2 %
	ja	Anzahl	25	2	27
		% von zervikalen Lazerationen	12,6%	16,7%	12,8%
Gesamt		Anzahl	199	12	211
		% von zervikalen Lazerationen	100,0%	100,0%	100,0%

Plazenta Accreta Spektrum:

Tabelle 36 zeigt Zusammenhang zwischen pHE-Rate und PAS über einen Zeitraum von 20 Jahren. Es zeigt sich, dass im Falle eines PAS die pHE-Rate 47,8 % beträgt. Falls kein PAS vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 8,5%. Das Risiko einer pHE im Falle eines PAS ist damit um das 10-fache höher (OR = 9,85, $p < 0,001$, KI-95%). Der Effekt ist signifikant.

Tabelle 36: Gesamtzusammenhang zwischen PAS und pHE der letzten 20 Jahre

		PAS		Gesamt	
		nein	ja		
pHE	nein	Anzahl	172	12	184
		% von PAS	91,5 %	52,2 %	87,2 %
	ja	Anzahl	16	11	27
		% von PAS	8,5 %	47,8 %	12,8 %
Gesamt		Anzahl	188	23	211
		% von PAS	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Die Tabelle 37 stellt die pHE Rate bei vorliegendem PAS vor und nach Einführung der CBG dar. Betrachtet man nur den Zeitraum ab Einführung der CBG so zeigt sich, dass bei vorliegendem PAS die pHE-Rate 41,2% beträgt. Falls kein PAS vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 5,0%. Das Risiko einer pHE ist im Falle eines PAS um das 13-fache erhöht (OR = 13,21, $p < 0,001$, KI-95%). Der Effekt ist signifikant.

Tabelle 37: Zusammenhang zwischen PAS und pHE-Rate vor und nach Einführung der CBG

Jahr				PAS		Gesamt
				nein	ja	
vor CBG	pHE	nein	Anzahl	21	2	23
			% von PAS	72,4 %	33,3 %	65,7 %
		ja	Anzahl	8	4	12
		% von PAS	27,6%	66,7 %	34,3 %	
	Gesamt		Anzahl	29	6	35
			% von PAS	100,0 %	100,0 %	100,0 %
seit CBG	pHE	nein	Anzahl	151	10	161
			% von PAS	95,0%	58,8 %	91,5 %
		ja	Anzahl	8	7	15
		% von PAS	5,0 %	41,2 %	8,5 %	
	Gesamt		Anzahl	159	17	176
			% von PAS	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Vorzeitige Plazentalösung:

Tabelle 38 zeigt den Zusammenhang zwischen der pHE-Rate und vorzeitiger Plazentalösung. Es zeigt sich, dass die pHE-Rate bei PPH mit Ursache einer vorzeitigen Plazentalösung 10,0% beträgt. Falls dies nicht der Grund ist, so beträgt die pHE-Rate 12,9%. Das Risiko einer pHE ist bei vorzeitiger Lösung um 25% geringer (OR = 0,75, p = 1,000, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 38: Zusammenhang pHE-Rate und vorzeitige Plazentalösung

		Vorzeitige Plazentalösung		Gesamt	
		0	1		
pHE	nein	Anzahl	175	9	184
		% von Vorzeitige Plazenta Lösung	87,1 %	90,0 %	87,2 %
	ja	Anzahl	26	1	27
		% von Vorzeitige Plazenta Lösung	12,9 %	10,0 %	12,8 %
Gesamt		Anzahl	201	10	211
		% von Vorzeitige Plazenta Lösung	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Im Folgenden wurde gezielt der Unterschied zwischen der pHE-Rate und der vorzeitigen Plazentalösung im Zeitraum 2003-2010, vor der der Einführung von CBG, sowie seit der Einführung der CBG analysiert.

Vor CBG gab es keine pHE aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung, die pHE-Rate betrug 0,0%. Falls keine vorzeitige Plazentalösung vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 37,5%. Das Odds-Ratio lässt sich nicht berechnen. Der Effekt ist nicht-signifikant ($p = 0,536$, KI-95%)

vor CBG

Es zeigt sich bei vorliegender vorzeitiger Plazentalösung eine pHE-Rate von 14,3%. Falls keine vorzeitige Lösung vorliegt, so beträgt die pHE-Rate 7,2%. Das Risiko für eine pHE ist im Falle einer vorzeitigen Plazentalösung 2-fach höher (OR = 2,15, $p = 0,425$, KI-95%). Der Effekt ist nicht-signifikant.

Tabelle 39: Zusammenhang zwischen vorzeitiger Plazentalösung und pHE-Rate vor der Einführung der CBG und seit der Einführung der CBG

			Vorzeitige Plazenta Lösung			
			nein	ja	Gesamt	
vor CBG	pHE	nein	Anzahl	20	3	23
			% von vorzeitige Plazenta Lösung	62,5 %	100,0 %	65,7 %
		ja	Anzahl	12	0	12
		% von vorzeitige Plazenta Lösung	37,5 %	0,0 %	34,3 %	
	Gesamt	Anzahl	32	3	35	
		% von vorzeitige Plazenta Lösung	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
seit CBG	pHE	nein	Anzahl	155	6	161
			% von vorzeitige Plazenta Lösung	92,8 %	85,7 %	92,5 %
		ja	Anzahl	12	1	13
		% von vorzeitige Plazenta Lösung	7,2 %	14,3 %	7,5 %	
	Gesamt	Anzahl	167	7	174	
		% von vorzeitige Plazenta Lösung	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

4.9 Verweildauer auf der Intensivstation nach PPH mit und ohne CBG

Die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation (ITS) beträgt bei Einsatz einer CBG 1,55 Tage. Wurde keine CBG verwendet, so beträgt die durchschnittliche ITS- Verweildauer 1,31 Tage. Die Unterschiede in der Liegedauer sind gemäß Log-Rank- Test nicht signifikant ($\chi^2(1) = 0,78$, $p = 0,376$). Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Liegedauer. Zunächst fällt auf, dass bei den nicht-CBG-Patientinnen mehr Patientinnen 0 Tage liegen als bei den Frauen denen CBG erhielten. Ab einem Tag Liegedauer sind die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gruppen jedoch sehr ähnlich.

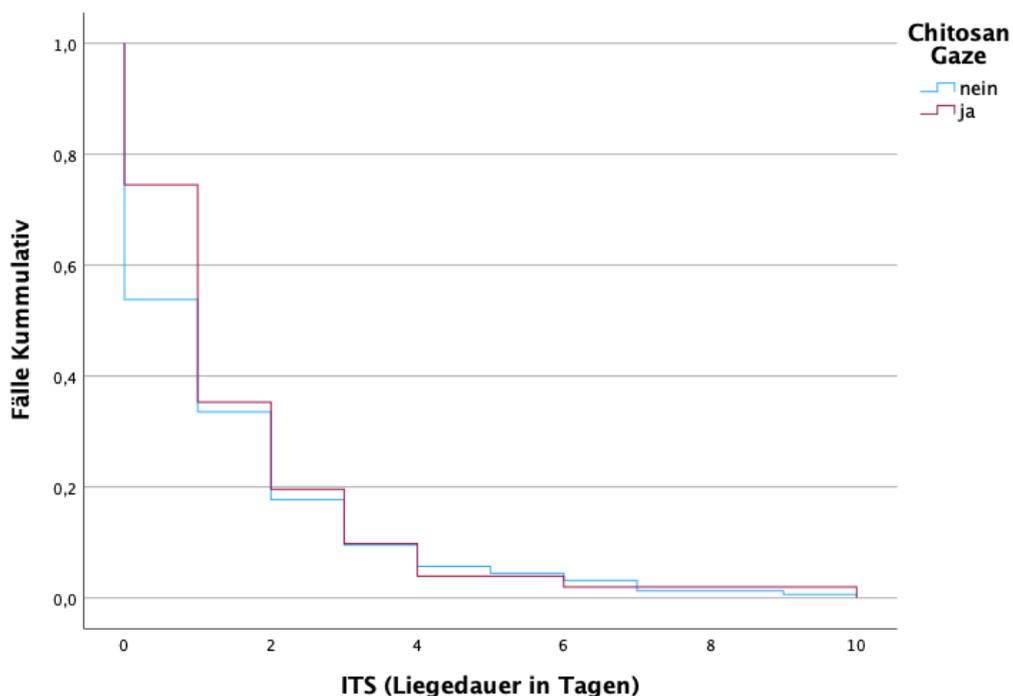


Abb 12: ITS-Verweildauer mit und ohne CBG

4.10 Gesamtverweildauer

Die durchschnittliche Gesamtliegedauer beträgt 6,88 Tage, wenn Patientinnen eine CBG erhalten. Wurde keine CBG verwendet, so

beträgt die durchschnittliche Gesamtliegedauer 7,49. Die Unterschiede in der Liegedauer sind gemäß Log-Rank-Test nicht signifikant ($\chi^2(1) = 1,37$, $p = 0,241$).

Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Liegedauer. Bis acht Tage

Liegedauer sind die Verläufe sehr ähnlich.

Nach neun Tagen, liegen dann nur etwa 15% der Frauen, welche eine CBG erhalten haben. Bei den Frauen ohne CBG sind dies etwa 30%. Aus den Kaplan-Meier-Kurven ist ersichtlich, dass die Frauen, die keine CBG bekamen tendenziell längere Liegezeiten vorweisen.

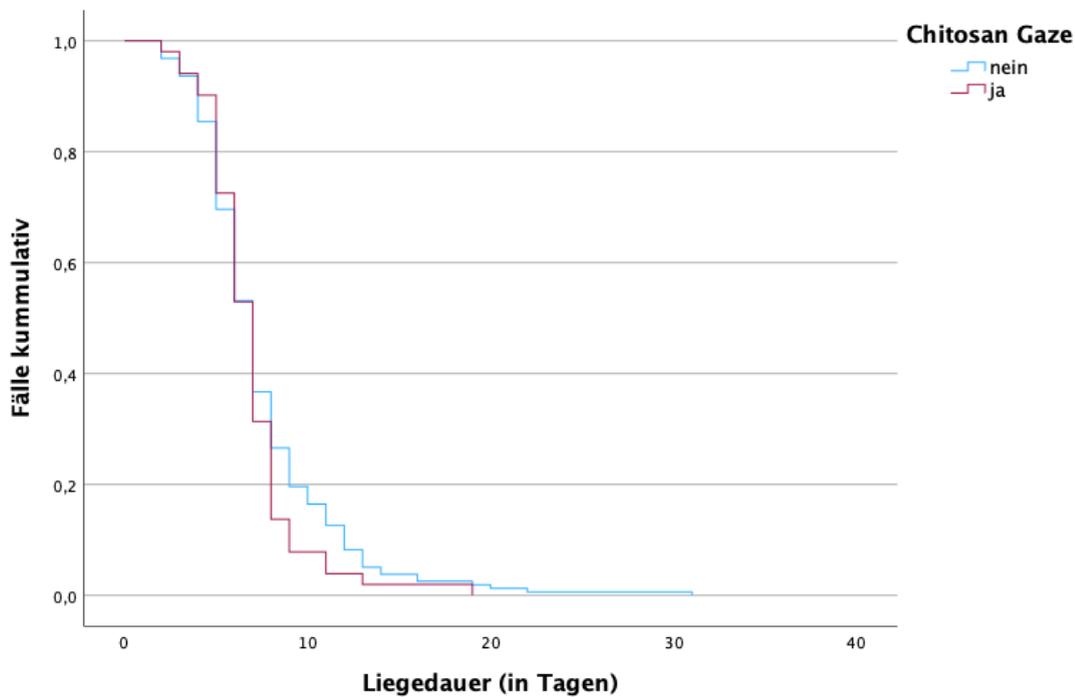


Abb 13: Gesamtverweildauer mit und ohne CBG

4.11 Mortalität

Im gesamten Beobachtungszeitraum trat kein Todesfall durch die Folgen einer PPH auf.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des uterinen Packings mit Chitosan Gaze auf die maternale Morbidität, insbesondere die Rate an pHEs im Falle einer schweren PPH untersucht. In dem untersuchten Kollektiv wurde ausschließlich Celox™ Gaze verwendet.

Es wurde zwei Gruppen miteinander verglichen, zum einen die, die mit der konventionellen medikamentösen sowie chirurgischen Therapie behandelt wurden mit denen, die eine Chitosan Gaze erhalten haben. Der primäre Endpunkt der Beobachtung war die Notwendigkeit zur Hysterektomie oder die erfolgreiche Therapie der PPH. Sekundär wurden die Nebenwirkungen, die weiteren Komplikationen, sowie Hb-Werte, verwendete Blutprodukte, die Länge des stationären Aufenthalts, sowie die Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Betreuung verglichen. Die Untersuchung fand im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenanalyse statt.

Auf der Grundlage der Ergebnisse wird der Stellenwert der Chitosan Gaze im Management der schweren PPH evaluiert, sowie der Effekt im Vergleich zum herkömmlichen Management dargestellt und bewertet.

Zunahme an schweren postpartalen Hämorrhagien:

Anhand der analysierten Daten zeigte sich eine Zunahme der schweren PPHs. Während die Rate der schweren PPHs 2003-2010 bei 0,4% lag, nahm sie seit 2011 mit 0,9% deutlich zu. Dieser Trend bestätigt die internationale Beobachtung der Zunahme der PPHs in den letzten Jahren besonders in „High Resource Countries“. So berichten die Niederlande, Australien, Norwegen, die USA sowie Canada jeweils von einer deutlichen Zunahme bis hin zu einer Verdopplung der PPH-Fälle, wie es auch in dieser Studie gezeigt werden konnte. ¹⁵⁶⁻¹⁶⁰

Der hier identifizierte Hauptgrund für eine PPH ist mit 54% der Fälle die Atonie, welche wiederum für 34% der pHEs verantwortlich ist. Dahingegen ist das PAS nur für 8% der PPHs, allerdings für 38% der pHEs verantwortlich.

Die Ursachen für die steigende Rate an PPHs scheinen zu einem großen Teil in der stetig steigenden Rate an Sectiones aber auch an der Zunahme der Mehrfach-Sectiones > 3 zu liegen. So verringert sich zum einen die Kontraktilität des Uterus durch die bestehende Narbe, zum anderen steigt das Risiko der Plazenta Implantationsstörungen und somit die Rate der Plazentopathologien aus dem Kreis des PAS sowie der Plazenta Praevia.

Betrachtet man die Entwicklung der Sectiorate in der untersuchten Klinik, so zeigt sich eine stetige Zunahme der Sectiorate von 20% im Jahr 2003 auf 41% im Jahre 2022. Jauniaux et al. zufolge zeigte sich in den letzten 40 Jahren global eine Zunahme der Rate an Sectiones von 10% auf über 30%. Im gleichen Zeitraum konnte eine 10-fache Zunahme an PAS-Fällen beobachtet werden¹⁶¹.

Die etwas höhere Sectiorate in der untersuchten Klinik ist am ehesten durch ihren Status als Level 1 Perinatalzentrum zu erklären. Beziehen sich die Zahlen von Jauniaux et al. auf alle Arten von Geburtszentren, so ist in dem Hochrisikosetting des Level 1 Perinatalzentrum durch die hohe Anzahl an Frühgeburten sowie an anderen Risikogeburten per se eine höhere Sectiorate zu erwarten.

Der in der untersuchten Klinik festgestellte Anstieg der Sectiones um 50% scheint sich ebenfalls im Anstieg der schweren PPHs widerzuspiegeln.

Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Notwendigkeit zur pHE

In der vorliegenden Studie konnte nicht nur ein Zusammenhang zwischen der Sectio und der PPH, sondern auch zwischen dem Geburtsmodus Sectio und der pHE gezeigt werden.

Im Falle einer Sectio stieg das Risiko für eine pHE um das 4-fache (OR= 4,25, $p < 0,001$, KI-95%) an. Betrachtet man die Daten differenziert nur für die Jahre mit einer Sectiorate von > 35%, so kommt es zu einer 12-fachen Erhöhung des Risikos für eine pHE (OR = 11,86, $p < 0,001$, KI-95%).

Der Spontanpartus hingegen reduziert das Risiko einer pHE um 66% (OR = 0,34, $p = 0,039$, KI-95 %). Für die Jahre mit einer Sectiorate von > 35% ist das Ergebnis noch eindrücklicher mit einer Risikoreduktion von 86 % (OR = 0,14, $p = 0,005$, KI-95%). Die vaginal operative Entbindung geht ebenfalls mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für eine pHE einher ($p = 0,030$, KI-95%).

Die Ergebnisse demonstrieren in imponierender Weise das steigende Risiko einer pHE durch den Geburtsmodus Sectio. Vergleichbare Studien zeigen ebenfalls eine Risikoerhöhung um das 7-12-fache (OR = 7,13-11,6, $p < 0,05$, KI-95 %), sodass sich die hier gezeigten Ergebnisse kohärent zu den bereits bestehenden Studien einreihen^{162,163}.

Diese Zahlen verdeutlichen mit hoher Prägnanz die Notwendigkeit der strengen Identifikationsstellung zur Entbindung via Sectio und werfen auch die Frage auf, wie nicht medizinisch-indizierte Sectiones zu rechtfertigen sind.

Plazenta Accreta Spektrum und Plazenta Praevia – Risikoerhöhung durch hohe Sectionen

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurden multiple Risikofaktoren für eine PPH identifiziert und ihr Zusammenhang mit dem Risiko der Notwendigkeit einer pHE untersucht. Auch wenn Multiparität (OR 3,03, $p = 0,086$, KI-95%), der vorzeitige Blasensprung (OR = 0,87, $p = 1,000$, KI-95%), der IUFT (OR = 3,60, $p = 0,171$, KI-95%) sowie die fetale Makrosomie (OR = 0,86, $p = 0,582$, KI-95%) als Gründe für eine PPH hinlänglich bekannt sind, konnte hier kein signifikanter Zusammenhang zum Risiko der pHE identifiziert werden. Einzig im Falle der Plazenta Praevia sowie des PAS konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

So zeigten sich eine signifikante Erhöhung des Risikos der Notwendigkeit einer pHE durch eine schwere Blutung bei Plazenta Praevia um den Faktor 7 (OR= 6,85, $p = 0,006$, KI-95%). Im Falle des Vorliegens einer Plazentapathologie aus dem Plazenta Accreta Spektrum zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Erhöhung des Risikos einer pHE. um das 10-fache (OR = 9,85, $p < 0,001$, KI-95%). Trotz der Einführung der Chitosan Gaze erhöhte sich das Risiko um den Faktor 13 (OR = 13,25, $p < 0,001$, KI-95%).

Der Trend lässt sich zunächst nicht einfach erklären. Zum einen muss von einer steigenden Inzidenz des PAS ausgegangen werden, die wiederum durch die steigende Anzahl an Frauen mit multiplen Sectiones und das damit steigende Risiko eines PAS verbunden ist. Auch wenn es heterogene Gründe für die Entstehung eines PAS gibt, bleibt die vorausgegangene Sectio der Hauptrisikofaktor. Das Risiko einer abnormal invasiven Plazenta im Sinne des PAS beim Vorliegen einer Plazenta Praevia steigt

einer Multicenter Studie aus den USA um 3 %, 11 %, 40 %, 61 % und 67 % nach der ersten, zweiten, dritten, vierten und fünften Sectio ⁷⁰.

Demzufolge sollte jede Plazenta Praevia nach vorausgegangener Sectio bis zum Beweis des Gegenteils als PAS gehandhabt werden.

Zum anderen waren die Definitionskriterien des PAS lange sehr heterogen, die Terminologie war unklar und verschiedene klinische Kriterien zur Diagnose fanden Verwendung. Erst seit 2019 gibt es eine einheitliche Klassifikation der „International Federation of Gynecology and Obstetrics“ (FIGO) ¹⁶¹.

Dies trägt vermutlich dazu bei, dass einige Fälle der Adhärenten Plazenta bzw. der einfachen Plazentaretention nicht mehr als PAS klassifiziert werden. Somit aber gleichzeitig die Korrelation zur pHE stärker wurde. So sind es eben diese Fälle des „echten PAS“, die Gynäkologen vor die große chirurgische Herausforderung des Managements stellen.

Die erzielten Ergebnisse zeigen einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines PAS und der Notwendigkeit der pHE. Des Weiteren zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Chitosan Gaze auf das Outcome.

So war der Häufigste Grund der pHE im analysierten Kollektiv das PAS mit 39% der Fälle. Die therapierefraktäre Atonie hingegen war für 34 % der Fälle verantwortlich. 18% der pHEs wurden durch eine Plazentaretention der normalen Plazenta verursacht. Mit 4% waren die vorzeitige Plazentalösung und chirurgische Komplikationen während der Sectio die seltensten Gründe für die pHE.

Es zeigt sich, dass die Pathologien aus dem PAS mittlerweile der Hauptgrund für die notfallmäßige pHE sind. Diese Daten decken sich mit multiplen anderen Studien, die alle jeweils das PAS als Hauptgrund für die pHE mit einem Anteil zwischen 28-50% an allen Fällen identifiziert haben ¹⁶⁴⁻¹⁶⁸.

Aufgrund der Komplexität des Managements von PAS-Fällen und der hohen maternalen Morbidität und unter Umständen sogar Mortalität, ist die präpartale Diagnose essentiell um die betroffenen Schwangeren Perinatalzentren mit entsprechenden Organisationsstrukturen zuzuweisen.

Hier fällt die Hauptverantwortung den betreuenden Gynäkologen zu. Diese sollten bei Verdachtsfällen die Patientinnen in Zentren mit versierten Untersuchern vorstellen.

Betrachtet man die Ätiologie des PAS, so scheint es empfehlenswert, dass die vorausgegangene Sectio als Hauptrisikofaktor in den Fokus eines jedes Gynäkologen

rückt und diese insbesondere im Falle von nicht medizinisch indizierten Sectiones als Risiko für kommende Schwangerschaften mit den Patientinnen zu diskutieren.

Risikofaktor Geburtseinleitung – Im Spannungsfeld zwischen Selbstbestimmung und dem Risiko schwerer postpartaler Blutungen

Einen weiteren Risikofaktor für eine PPH stellt die Geburtseinleitung dar, wie Van

Stralen et al. sowie Kramer et al. beschreiben^{19,156}.

Betrachtet man nun die steigende Anzahl Schwangerer > 40 Jahre, übergewichtiger Schwangerer, Patientinnen mit Gestationsdiabetes sowie Schwangere mit vorbestehendem Diabetes mellitus als auch die steigende Anzahl hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, welche eine leitliniengerechte Indikation zur Einleitung zwischen 38+0 und 40+0 SSW haben, lässt sich schließen, dass die so steigende Zahl an Geburtseinleitungen ein Risikofaktor ist, der zur Zunahme der PPHs beiträgt.

An dieser Stelle sei darauf hinzuweisen, dass mit Ausnahme des maternalen Alters und des Diabetes mellitus Typ 1, alle diese Faktoren durch den Lebensstil der Patientinnen zumindest begünstigt werden und mit der gesamtgesellschaftlichen Zunahme von Herz-Kreislauf-erkrankungen und Adipositas bedingten Erkrankungen korrelieren.

Dies legt die Notwendigkeit der sekundären aber auch der tertiären Prävention am besten vor Planung einer Schwangerschaft, spätestens aber präkonzeptionell nahe. Des Weiteren sollte im Gesamtkontext darüber nachgedacht werden Fröhschwangere mit Adipositas eine Ernährungsberatung sowie fundierte psychologische Beratung anzubieten um die Effekte der Adipositas abzuschwächen. Die Implementierung solcher Programme würde zum einen das Risiko der einzelnen Schwangeren auf schwere Schwangerschaftskomplikationen und Geburtskomplikationen verringern. Zum anderen würde es, besonders im Falle von diabetischen Manifestationen während der Schwangerschaft oder aber auch im Falle von Frühgeburtlichkeit durch hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, zu einem deutlich besseren fetalen Outcome führen und in der Gesamtsicht die Belastung des Gesundheitssystems mindern.

Zu diesen Ansätzen sind weitere Studien notwendig und in der Zusammenschau der gesellschaftlichen Entwicklung zu empfehlen.

Veränderung der pHE-Rate durch den Einsatz von Chitosan Gaze

Insgesamt zeigte sich die Rate der pHEs im untersuchten Kollektiv mit 0,08% (0,8/1000 Geburten) an allen Geburten vergleichbar zu den Zahlen aus anderen Studien bzw. aus dem internationalen Vergleich³⁰. Betrachtet man den Zeitraum ab der Einführung der Chitosan Gaze, liegt der Anteil an pHEs nur noch bei 0,02% (0,2/1000 Geburten).

Vergleicht man diese Zahlen mit der großen Metaanalyse von Kalliandidis et al. aus dem Jahre 2021, zeigt sich die Rate der pHE vergleichsweise gering. Hier wurden 154 Studien aus 42 Ländern analysiert und es zeigte sich eine pHE-Rate von 0,07% (0,7/1000 Geburten, KI-95% 0,5-0,8) für die entwickelten Länder¹⁶⁹.

Die Gründe hierfür scheinen im angewandten Behandlungsalgorithmus zu liegen. Während in der Metaanalyse keine Chitosan Gaze verwendet wurde, fand diese in dem hier analysierten Kollektiv ab dem Jahre 2011 zunächst „off Label“, später dann auch für die PPH zugelassene, Verwendung.

Betrachtet man die gesamte pHE-Rate des hier untersuchten Kollektivs, so zeigt sich diese auf ähnlichem Niveau mit Kallinidis et al., während die pHE-Rate seit der Einführung des uterinen Packings mit Chitosan Gaze deutlich darunter liegt.

Der Vergleich dieser Daten unterstützt die Zielsetzung der durchgeführten Studie zum Stellenwert der Verwendung von Chitosan Gaze beim Management der PPH.

So konnte in der untersuchten Klinik eine Reduktion der pHE-Rate um 82,9 % durch den Einsatz von Chitosan Gaze erreicht werden. Das Risiko der pHE als primärer Endpunkt der PPH sank um 88% (OR = 0,12 p = 0,001, KI-95%). In dieser Studie benötigten lediglich 3 Frauen trotz Chitosan Gaze eine pHE.

Diese Zahlen reihen sich nahtlos in die bereits durchgeführten Studien über die Wirkung der Chitosan Gaze zur Prävention der pHE ein und zeigen im Ganzen sogar ein noch besseres Ergebnis.

Im Jahr 2022 zeigten Biele et al. eine Reduktion der pHE-Rate um 77,8%, Schmidt et al. konnten in ihrer Pionier Studie aus dem Jahr 2013 eine Reduktion der pHE-Rate um 75% feststellen und Dueckelmann et al. zeigten 2018 eine Gesamtreduktion der pHE-Rate seit Einführung der Chitosan Gaze um 50%, wobei keine Patientin aus der Chitosan-Gruppe eine pHE benötigte^{145,148,170}.

Einfluss der Chitosan Gaze auf Komplikationen – Unerwünschte Wirkungen

Beim Einsatz der Chitosan Gaze zeigten sich in unserer Kohorte keine unerwünschten Wirkungen – auch nicht bei Patientinnen mit Krustentierallergie.

Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung an schweren systemischen Infektionen oder Sepsis durch die Verwendung der Chitosan Gaze. (OR = 1,15, p = 0,809, KI-95%)

Im Allgemeinen zeigte sich eine Reduktion von sekundären Komplikationen um 12% bei Verwendung von Chitosan Gaze im Falle einer PPH. Das Ergebnis ist bei geringer Komplikationsrate nicht signifikant. (OR=0,88, p= 0,840, KI-95%).

Es sei anzumerken, dass keine der Patientinnen aus der Chitosan Gruppe eine uni- oder bilaterale Adnektomie benötigte, auch weitere chirurgische Komplikationen wie z.B. Blasenläsionen oder Uretherverletzungen sowie postoperatives Nierenversagen oder eine Lungenarterienembolie traten ebenso nicht auf.

Lediglich eine Patientin aus der Chitosan Gruppe wies ein DIC auf, wobei 4 konventionell behandelte Patientinnen ein DIC erlitten. (OR = 0,76, p = 1,000, KI-95%).

Bei grundsätzlich geringer Zahl an sekundären Komplikationen ist keine eindeutige Aussage möglich. Vergleichbare Studien stehen nicht zur Verfügung.

Betrachtet man aber erneut die eindrückliche Reduktion der pHE-Rate von 82,9% geht damit auch eine Reduktion der sekundären Morbidität einher, welche bei der pHE hoch ist. So erleiden bis zu 12% der Patientinnen eine Blasenverletzung. Die Rate an Uretherverletzungen variiert stark von 0,4% bis zu 41%. Es ist mit einem zusätzlichen Blutverlust von 2000-3000 ml zu rechnen. Die gesamte Mortalität wird mit 1% angegeben. Hinzu kommt der Verlust der Fertilität ^{10,136}.

Dies ist neben dem Fertilitätserhalt ein weiteres Argument für den Einsatz uteruserhaltender Maßnahmen.

Grenzen der Chitosan Gaze – welche Kombinationsmöglichkeiten gibt es?

Trotz der guten Wirksamkeit der Chitosan Gaze bei Blutungen im Plazentabett ist im Falle einer schweren, medikamentenrefraktären Atonie die alleinige Blutstillung an der Wundoberfläche oft nicht ausreichend.

Um weitere fertilitätserhaltende Maßnahmen zu ergreifen, sind „Sandwich-Methoden“ vorstellbar. So beschreiben Seidel et al. in ihrem Case Report den erfolgreichen simultanen Einsatz von Chitosan Gaze und einer Ballon Tamponade ¹⁷¹.

Weitere Sandwich-Methoden, die in der Literatur beschrieben sind, ist die Kombination aus Uteruskompressionsnähten und einer Ballon Tamponade. Bei sehr kleiner Fallzahl zeigt sich eine hervorragende Erfolgsrate von 96,4%¹²⁰⁻¹²³. Alleinig Kaplanoğlu beschreibt in einem Case Report den Einsatz von B-Lynch Nähten und einer intrauterinen Cellulose-Gaze¹²².

Weiter denkbar ist der simultane Einsatz einer Chitosan Gaze mit Uteruskompressionsnähten. Dieses wurden in der untersuchten Klinik bereits mehrfach erfolgreich angewendet. Weitere Studien zu dieser Methode sind nötig. Besonders bei der steigenden Anzahl schwerer PPHs ist die weitere Suche nach fertilitätserhaltenden Maßnahmen essentiell um stetig die maternale Versorgung zu optimieren.

Einfluss von Chitosan Gaze auf die Notwendigkeiten von Blutprodukten

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Bedarf an Blutprodukten. Trotz des Einsatzes von Chitosan Gaze benötigten 74,5% der Patientinnen mindestens ein Erythrozytenkonzentrat. Bei den Patientinnen, die eine Chitosan Gaze erhielten, lag ein im Mittel um 200 ml höherer geschätzter Blutverlust vor und der postpartale Hämoglobinwert war im Mittel um 0,1 g/dl geringer. Die Effekte sind allesamt nicht signifikant.

Dies deckt sich mit den Daten von Biele et al. bei denen sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte¹⁴⁸. Es existieren keine weiteren vergleichbaren Arbeiten.

In der durchgeführten Studie ist der Grund hierfür am wahrscheinlichsten im Studiendesign zu sehen, da keine Patientinnen mit einer PPH Grad 1 eingeschlossen wurden. Durch die Praxis des frühen Einsatzes der Chitosan Gaze in unserer Klinik zeigt sich oft kein Abfall des postpartalen Hämoglobins von > 4 g/dl. Um den Vorteil der Gaze auf den Bedarf von Blutprodukten zu ermitteln, müssen weitere Studien erfolgen, die alle Patientinnen einschließen, die eine Chitosan Gaze erhielten. Sollte der frühzeitige Einsatz der Chitosan Gaze den Bedarf an Blutprodukten reduzieren, so würde dies zum einen wirtschaftliche Vorteile zum anderen die Reduktion des Risikos transfusionsbedingter Reaktionen aber auch Infektionen bedeuten, auch wenn diese in Deutschland vergleichsweise selten sind.

Einfluss von Chitosan Gaze auf die Verweildauer im Krankenhaus und der Intensivstation

Des Weiteren wurde der Einfluss der Verwendung von Chitosan Gaze auf die Verweildauer im Krankenhaus sowie auf die Liegedauer in intensivmedizinischer Betreuung analysiert.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung. Im Schnitt verbrachten die Frauen aus der Nicht-Chitosan Gruppe 1,31 Tage auf der Intensivstation, wohingegen die Patientinnen aus der Chitosan-Gruppe 1,55 Tage Betreuung benötigten. Die Gesamtverweildauer unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. Interessant ist jedoch, dass nach 9 Tagen nur noch 15% der Patientinnen aus der Chitosan Gruppe stationäre Betreuung benötigten wohingegen noch 30% der Patientinnen aus der konventionell behandelten Gruppe stationäre Betreuung benötigten. Dies zeigt eine deutliche Tendenz der kürzeren Verweildauer bei Verwendung der Chitosan Gaze beim Management der PPH und müsste erneut evaluiert werden. Sollte sich in der Tat eine signifikante Reduktion der Liegedauer bzw. der Intensivliegedauer zeigen, so würde dies einen immensen wirtschaftlichen Vorteil im Sinne von Kostenreduktion darstellen. So betragen die Kosten für ein Intensivbett laut einer Studie aus dem Jahre 2008 im Durchschnitt 1145-1426 € pro Tag, der Aufenthalt auf einer Normalstation kostet ca.

200 € pro Tag¹⁷². Es ist davon auszugehen, dass die Kosten heute durch steigende Energiekosten, sowie Personal- und Sachkosten am ehesten noch höher sind. Neuere Studien für Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Hier zeigt sich ein großes Einsparpotential bei kürzeren Verweildauern durch den Einsatz von Chitosan Gaze.

5.1 Limitationen

Die Hauptlimitation der hier durchgeführten Studie ist, dass diese nicht randomisiert durchgeführt wurde. Die Entscheidung zum Einsatz der Chitosan Gaze wurde immer vom verantwortlichen Oberarzt bzw. dem Chefarzt getroffen, was eine subjektive

Entscheidung impliziert. Es kann somit nicht mit Bestimmtheit eine Überlegenheit der Chitosan Gaze bestätigt werden.

Aus ethischen Gründen ist eine randomisierte prospektive Studie kaum zu rechtfertigen, sodass die vorliegenden Ergebnisse sowie die Ergebnisse der zuvor erwähnten Studien das aussagekräftigste sind, was zur Wirkung des uterinen Packings mit Chitosan Gaze möglich ist.

Des Weiteren wurden ausschließlich Patientinnen mit einer PPH zweiten Grades oder höher eingeschlossen sowie einem Hb Abfall von mindestens 4 g/dl. Dies hat zur Folge, dass jene Fälle, in denen ein frühzeitiger Einsatz der Chitosan Gaze erfolgte, nicht eingeschlossen wurden. Somit ergab sich ein großer Effekt auf die untersuchten Parameter Krankenhausverweildauer, intensivmedizinische Behandlungsdauer und Notwendigkeit von Fremdblutprodukten, sodass keine Aussage über den Einfluss der Chitosan Gaze auf diese getroffen werden konnte.

5.2 Ausblick

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie anderer Studien ist die Zunahme der Plazentaimplantationsstörungen aus dem Plazenta Accreta Spektrum besorgniserregend. Bei stetiger Zunahme ist eine Steigerung an maternaler Morbidität und international auch Mortalität zu erwarten. Insbesondere die hohen Raten an Sectiones geben Grund zur Sorge und sollten diskutiert und analysiert werden.

Von dieser Diskussion ausgenommen sind selbstverständlich medizinisch absolut indizierte Sectiones, welche der S3 Leitlinie zur Sectio zur Folge nur ca. 10 % aller Sectiones ausmachen¹⁷³. Diese Zahl beinhaltet allerdings nicht die relativen Indikationen für einen Kaiserschnitt, sodass die sehr geringe Zahl nicht unbedingt aussagekräftig erscheint.

Denn insbesondere bei relativen Indikationen wie unkomplizierten Mehrlingsschwangerschaften, Beckenendlage (bei prima-sowie multipara) oder Zustand nach Sectio ist die Erfahrung der anwesenden Geburtshelfer maßgeblich für die Entscheidungsfindung.

Neben medizinischen Indikationen beeinflussen zeitlicher Druck, Personalmangel, sowie die Angst vor juristischen Auseinandersetzungen oft die Entscheidung zur Entbindung per Sectio.

Trotz allem befinden sich Ärzte und Patientinnen oft in einem Spannungsfeld zwischen medizinischen Risiken und maternaler Selbstbestimmung. Dieses Recht auf Selbstbestimmung sollte Frauen in keinem Fall abgesprochen werden; weder präpartal noch subpartu. Nichtsdestotrotz stellt sich die Frage nach strengerer Indikationsstellung sowie einer fundierten, risikoadaptierten Patientenaufklärung.

Es ist davon auszugehen, dass das Risiko der massiven Komplikationen eines PAS den Patientinnen nicht bewusst sein kann. Demnach obliegt es der Verantwortung des aufklärenden Arztes, dies der Patientin ausführlich zu erläutern.

So sollte das Augenmerk der weiteren geburtshilflichen Praxis auf der Prävention der PPH und sekundär auf der stetigen Verbesserung ihres Managements liegen.

Mit der Verwendung von Chitosan Gaze und ihrer kürzlichen Zulassung ist ein großer Schritt in Richtung der Optimierung der Versorgung entbindender Frauen, sowie der Reduktion maternaler Morbidität und Mortalität gegangen worden.

Das uterine Packing mit Chitosan Gaze stellt eine exzellente Therapieoption der schweren postpartalen Hämorrhagie dar und reduziert die Rate an notwendigen pHEs eindrücklich um bis zu 83%.

So sorgt sie für hervorragende Blutstillung im Plazentabett außerhalb der physiologischen Hämostase durch elektrostatische Wechselwirkungen mit der Erythrozytenmembran und ist so wirksam bei heparinisierten Patientinnen sowie im Falle eines DIC oder auch bei vorbestehenden Koagulopathien.

Die Anwendung ist einfach zu erlernen und bedarf lediglich minimalen Equipments. So kann die Gaze im Falle der Sectio durch die Uterotomie in das Uteruscavum eingebracht werden und durch die Cervix uteri in die Scheide ausgeleitet werden oder nach vaginaler Geburt durch die Scheide mittels eines langen stumpfen Instruments, beispielsweise einer Kornzange oder Waffelklemme, in das Uteruscavum eingebracht werden. Das zunächst recht spröde Material wird durch den Kontakt mit Blut weich und passt sich gut dem Uteruscavum sowie der Scheide an.

Eine Lagekontrolle kann mittels Ultraschalls erfolgen, ist aber nicht zwingend erforderlich.

Die Länge der Gaze ist individuell anpassbar.

Des Weiteren sind die Kosten der Celox Gaze (120 €) im Vergleich zum Bakri Ballon (250 €) deutlich geringer. Außerdem zeigt sich die Tendenz der kürzeren Gesamtverweildauer im Krankenhaus, was zusätzlich einen gesamtgesellschaftlichen Nutzen bedeuten würde.

Die Lagerung der Gaze kann platzsparend, ungekühlt und auch bei hohen Temperaturen erfolgen.

Besonders diese Eigenschaften machen das uterine Packing mit Chitosan Gaze eine Option der ersten Wahl bei Versagen der medikamentösen Therapien der PPH nicht nur in entwickelten Ländern, sondern besonders für Schwellen- und auch Drittwelt Länder, in denen die maternale Morbidität und Mortalität aufgrund schwerer PPHs besonders hoch ist. Gerade in diesen Umgebungen sind Ressourcen an ausgebildetem Personal sowie Material oft knapp, Kühlketten für Medikamente können nicht eingehalten werden, was ihre Wirksamkeit mindert oder gar aufhebt. Hitzebeständige Alternativen wie Carbetocin schlagen mit dem hundertfachen Preis im Vergleich zu Oxytocin zu Buche und sind so zumeist keine Alternative in prekären Situationen.

Gerade in den Gegenden wie Sub Sahara Afrika mit der höchsten maternalen Morbidität und Mortalität sollte über die Möglichkeit der Verwendung von Chitosan Gaze informiert und aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollte Unterstützung bei der Beschaffung und der Erlernung der Anwendung durch einschlägige Organisationen erfolgen. Insbesondere in Ländern mit exorbitant hoher maternaler Mortalität nach pHE wie z.B. in Nigeria. Hier liegt die Mortalität nach pHE bei 60%¹¹⁰.

Trotz der exzellenten Wirksamkeit der Chitosan Gaze besteht der Bedarf an ergänzenden fertilitätserhaltenden Therapieoptionen. So ist die Kombination zwischen Chitosan Gaze und Uteruskompressionsnähten eine denkbare Option, die weiterer Forschung bedarf.

Nichtsdestotrotz muss der Zeitpunkt des Entschlusses zur pHE immer im Kontext der jeweiligen Ressourcen und Expertise erfolgen. So kann in einem großen Zentrum mit vollem Zugang zu interventioneller Radiologie und der Möglichkeit des interdisziplinären Managements der Entschluss später getroffen werden als in Umgebungen mit beschränkten Ressourcen.

Zusammenfassend sollte primär eine Reduktion der steigenden PPH-Raten

angestrebt werden. Dies beinhaltet unweigerlich Bemühungen um die Reduktion von nicht medizinisch indizierten Sectiones. Des Weiteren sollte eine flächendeckende, frühzeitige Verwendung von Chitosan Gaze propagiert werden, denn allen aktuellen Studien zur Folge gibt es keine effektivere Maßnahme zur Verringerung der pHE-Rate bei Versagen der medikamentösen Therapie. Prospektiv sind weitere Studien zum Einfluss von Chitosan Gaze auf die Faktoren Notwendigkeit von Fremdblutprodukten sowie Krankenhaus- und intensivmedizinische Verweildauer wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, et al. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; **78**(4): 382-99.
2. Wormer KC, Jamil RT, Bryant SB. Acute Postpartum Hemorrhage. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
3. Hösli I, Büchel J. Stellenwert von Kontraktionsmitteln bei der postpartalen Hämorrhagie. *Der Gynäkologe* 2019; **52**(6): 408-15.
4. Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Sztark F, Brun S, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol* 2016; **9**(11): 1043-61.
5. Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med* 2021; **384**(17): 1635-45.
6. Makris GC, Byrne G. Post-partum Hemorrhage and Maternal Mortality in Low-Income Countries and the Forgotten Role of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; **42**(12): 1810-1.
7. Dildy GA, 3rd, Paine AR, George NC, Velasco C. Estimating blood loss: can teaching significantly improve visual estimation? *Obstet Gynecol* 2004; **104**(3): 601-6.
8. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**(1): 1-18.
9. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG* 2007; **114**(6): 751-9.
10. Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; **130**(4): e168-e86.
11. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005; **106**(6): 1228-34.
12. Huls CK. Cesarean Hysterectomy and Uterine-Preserving Alternatives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016; **43**(3): 517-38.
13. Wright JD, Devine P, Shah M, et al. Morbidity and mortality of peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2010; **115**(6): 1187-93.
14. Wright JD, Herzog TJ, Shah M, et al. Regionalization of care for obstetric hemorrhage and its effect on maternal mortality. *Obstet Gynecol* 2010; **115**(6): 1194-200.
15. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; **118 Suppl 1**: 1-203.
16. Bouvier-Colle MH, Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Cnem. [The confidential enquiries into maternal deaths, 1996-2006 in France: what consequences for the obstetrical care?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; **40**(2): 87-102.
17. Dupont C, Touzet S, Colin C, et al. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth* 2009; **18**(4): 320-7.

18. Knight M, Callaghan WM, Berg C, et al. 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.
19. 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): 810-9.
20. 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.
21. Morlando M, Collins S. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. *Int J Womens Health* 2020; **12**: 1033-45.
22. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J, Diagnosis FPA, Management Expert Consensus P. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; **140**(3): 265-73.
23. Giouleka S, Tsakiridis I, Kalogiannidis I, et al. Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2022; **77**(11): 665-82.
24. Tuncalp O, Souza JP, Gulmezoglu M, World Health O. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; **123**(3): 254-6.
25. Fawcus S, Moodley J. Postpartum haemorrhage associated with caesarean section and caesarean hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; **27**(2): 233-49.
26. Montufar-Rueda C, Rodriguez L, Jarquin JD, et al. Severe postpartum hemorrhage from uterine atony: a multicentric study. *J Pregnancy* 2013; **2013**: 525914.
27. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**(1): 51 e1-6.
28. Breathnach F, Geary M. Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade. *Semin Perinatol* 2009; **33**(2): 82-7.
29. Liu CN, Yu FB, Xu YZ, et al. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; **21**(1): 332.
30. Kallianidis AF, Maraschini A, Danis J, et al. Epidemiological analysis of peripartum hysterectomy across nine European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; **99**(10): 1364-73.
31. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001; **322**(7294): 1089-93; discussion 93-4.
32. Hall MH, Halliwell R, Carr-Hill R. Concomitant and repeated happenings of complications of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; **92**(7): 732-8.
33. Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000; **120**(1): 91-7.
34. Clark SL, Yeh SY, Phelan JP, Bruce S, Paul RH. Emergency hysterectomy for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1984; **64**(3): 376-80.
35. Gallo DM, Romero R, Bosco M, et al. Maternal plasma cytokines and the subsequent risk of uterine atony and postpartum hemorrhage. *J Perinat Med* 2023; **51**(2): 219-32.
36. Jiang H, Shi H, Chen L, et al. Is there a relationship between plasma, cytokine concentrations, and the subsequent risk of postpartum hemorrhage? *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226**(6): 835 e1- e17.

37. Hernandez JS, Nuangchamnong N, Ziadie M, Wendel GD, Jr., Sheffield JS. Placental and uterine pathology in women undergoing peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2012; **119**(6): 1137-42.
38. Zackler A, Flood P, Dajao R, Maramara L, Goetzl L. Suspected Chorioamnionitis and Myometrial Contractility: Mechanisms for Increased Risk of Cesarean Delivery and Postpartum Hemorrhage. *Reprod Sci* 2019; **26**(2): 178-83.
39. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**(2): 162-8.
40. Jain D, Oda T, Kohmura-Kobayashi Y, et al. Acute inflammation in the uterine isthmus coincides with postpartum acute myometritis in the uterine body involving refractory postpartum hemorrhage of unknown etiology after cesarean delivery. *J Reprod Immunol* 2020; **139**: 103116.
41. Bhatti G, Romero R, Rice GE, et al. Compartmentalized profiling of amniotic fluid cytokines in women with preterm labor. *PLoS One* 2020; **15**(1): e0227881.
42. Gomez-Lopez N, Romero R, Galaz J, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation. *Am J Reprod Immunol* 2019; **82**(5): e13171.
43. Faro J, Romero R, Schwenkel G, et al. Intra-amniotic inflammation induces preterm birth by activating the NLRP3 inflammasome. *Biol Reprod* 2019; **100**(5): 1290-305.
44. Cierny JT, Unal ER, Flood P, et al. Maternal inflammatory markers and term labor performance. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **210**(5): 447 e1-6.
45. Linde LE, Rasmussen S, Moster D, et al. Risk factors and recurrence of cause-specific postpartum hemorrhage: A population-based study. *PLoS One* 2022; **17**(10): e0275879.
46. Jauniaux E, Putri A, Vasireddy A, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. The role of ultrasound imaging in the management of partial placental retention after third trimester livebirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; **35**(11): 2063-9.
47. Weeks AD. The retained placenta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; **22**(6): 1103-17.
48. Perlman NC, Carusi DA. Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *Int J Womens Health* 2019; **11**: 527-34.
49. Nikolajsen S, Lokkegaard EC, Bergholt T. Reoccurrence of retained placenta at vaginal delivery: an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; **92**(4): 421-5.
50. Oppenheimer LW, Farine D, Ritchie JW, Lewinsky RM, Telford J, Fairbanks LA. What is a low-lying placenta? *Am J Obstet Gynecol* 1991; **165**(4 Pt 1): 1036-8.
51. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**(5): 1071-8.
52. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; **107**(4): 771-8.
53. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; **97**(2): 324-31.
54. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 431797.
55. Downes KL, Hinkle SN, Sjaarda LA, Albert PS, Grantz KL. Previous prelabor or intrapartum cesarean delivery and risk of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**(5): 669 e1-6.

56. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2019; **126**(1): e1-e48.
57. Ghi T, Contro E, Martina T, et al. Cervical length and risk of antepartum bleeding in women with complete placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**(2): 209-12.
58. Mimura T, Hasegawa J, Nakamura M, et al. Correlation between the cervical length and the amount of bleeding during cesarean section in placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; **37**(7): 830-5.
59. Collins SL, Chantraine F, Morgan TK, Jauniaux E. Abnormally adherent and invasive placenta: a spectrum disorder in need of a name. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**(2): 165-6.
60. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012; **33**(4): 244-51.
61. Quinlivan WL. Placenta previa accreta. *JAMA* 1961; **176**: 1035-6.
62. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**(1): 75-87.
63. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006; **107**(6): 1226-32.
64. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**(5): 1458-61.
65. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One* 2012; **7**(12): e52893.
66. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; **92**(4): 457-60.
67. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG* 2016; **123**(8): 1348-55.
68. Jauniaux E, Toplis PJ, Nicolaides KH. Sonographic diagnosis of a non-previa placenta accreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**(1): 58-60.
69. Parra-Herran C, Djordjevic B. Histopathology of Placenta Creta: Chorionic Villi Intrusion into Myometrial Vascular Spaces and Extravillous Trophoblast Proliferation are Frequent and Specific Findings With Implications for Diagnosis and Pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2016; **35**(6): 497-508.
70. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol* 2015; **126**(3): 654-68.
71. Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, et al. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2009; **114**(2 Pt 1): 224-9.
72. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **175**(6): 1632-8.
73. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**(3): 271-5.
74. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; **140**(3): 274-80.
75. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol* 2010; **53**(1): 147-56.

76. Smith LA, Price N, Simonite V, Burns EE. Incidence of and risk factors for perineal trauma: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; **13**: 59.
77. Ugwu EO, Iferikigwe ES, Obi SN, Eleje GU, Ozumba BC. Effectiveness of antenatal perineal massage in reducing perineal trauma and post-partum morbidities: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; **44**(7): 1252-8.
78. Vieira F, Guimaraes JV, Souza MCS, Sousa PML, Santos RF, Cavalcante A. Scientific evidence on perineal trauma during labor: Integrative review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; **223**: 18-25.
79. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol* 2018; **132**(3): e87-e102.
80. Vale de Castro Monteiro M, Pereira GM, Aguiar RA, Azevedo RL, Correia-Junior MD, Reis ZS. Risk factors for severe obstetric perineal lacerations. *Int Urogynecol J* 2016; **27**(1): 61-7.
81. Grobman W. Shoulder dystocia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; **40**(1): 59-67.
82. Turner MJ. Uterine rupture. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; **16**(1): 69-79.
83. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**(5): 1176-9.
84. Gardeil F, Daly S, Turner MJ. Uterine rupture in pregnancy reviewed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **56**(2): 107-10.
85. Neuhaus S, Neuhaus C, Weigand MA, Bremerich D. [Special pathologies of pregnant patients in intensive care medicine]. *Anaesthesist* 2021; **70**(8): 717-30.
86. Nyflot LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; **17**(1): 17.
87. Govorov I, Lofgren S, Chaireti R, Holmstrom M, Bremme K, Mints M. Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease - A Retrospective Observational Study. *PLoS One* 2016; **11**(10): e0164683.
88. Feduniw S, Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage - a systematic review. *Ginekol Pol* 2020; **91**(1): 38-44.
89. de Lloyd L, Jenkins PV, Bell SF, et al. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(4): 862-79.
90. Hofer S, Blaha J, Collins PW, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol* 2023; **40**(1): 29-38.
91. Annecke T, Lier H, Girard T, et al. [Peripartum hemorrhage, diagnostics and treatment : Update of the S2k guidelines AWMF 015/063 from August 2022]. *Anaesthesiologie* 2022; **71**(12): 952-8.
92. Jin XH, Li D, Li X. Carbetocin vs oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**(47): e17911.
93. Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiol Clin* 2017; **35**(2): 207-19.
94. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol* 2000; **43**(3): 455-68.
95. Govind N. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage: A Cochrane review summary. *Int J Nurs Stud* 2021; **121**: 103712.

96. Malm M, Madsen I, Kjellstrom J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci* 2018; **24**(6): e3082.
97. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD005457.
98. Soon JA, Costescu D, Guilbert E. Medications Used in Evidence-Based Regimens for Medical Abortion: An Overview. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; **38**(7): 636-45.
99. Tuncalp O, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(8): CD000494.
100. Noort WA, van Bulck B, Vereecken A, de Zwart FA, Keirse MJ. Changes in plasma levels of PGF2 alpha and PGI2 metabolites at and after delivery at term. *Prostaglandins* 1989; **37**(1): 3-12.
101. Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. *Gynecol Endocrinol* 2015; **31**(9): 679-83.
102. Chen Y, Jiang W, Zhao Y, et al. Prostaglandins for Postpartum Hemorrhage: Pharmacology, Application, and Current Opinion. *Pharmacology* 2021; **106**(9-10): 477-87.
103. Shander A, Javidroozi M, Sentilhes L. Tranexamic acid and obstetric hemorrhage: give empirically or selectively? *Int J Obstet Anesth* 2021; **48**: 103206.
104. Goodnough LT, Shander A. Current status of pharmacologic therapies in patient blood management. *Anesth Analg* 2013; **116**(1): 15-34.
105. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; **389**(10084): 2105-16.
106. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **2**(2): CD012964.
107. Goldrath MH. Uterine tamponade for the control of acute uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1983; **147**(8): 869-72.
108. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **74**(2): 139-42.
109. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; **222**(4): 293 e1- e52.
110. Weeks AD, Akinola OI, Amorim M, et al. World Health Organization Recommendation for Using Uterine Balloon Tamponade to Treat Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2022; **139**(3): 458-62.
111. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA, Weeks AD. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; **7**(7): CD013663.
112. Price N, C BL. Technical description of the B-Lynch brace suture for treatment of massive postpartum hemorrhage and review of published cases. *Int J Fertil Womens Med* 2005; **50**(4): 148-63.
113. El-Hamamy E, Wright A, C BL. The B-Lynch suture technique for postpartum haemorrhage: a decade of experience and outcome. *J Obstet Gynaecol* 2009; **29**(4): 278-83.

114. Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Suzuki M. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; **92**(4): 378-85.
115. Moleiro ML, Braga J, Machado MJ, Guedes-Martins L. Uterine Compression Sutures in Controlling Postpartum Haemorrhage: A Narrative Review. *Acta Med Port* 2022; **35**(1): 51-8.
116. Kaya B, Tuten A, Daglar K, et al. B-Lynch uterine compression sutures in the conservative surgical management of uterine atony. *Arch Gynecol Obstet* 2015; **291**(5): 1005-14.
117. Wu HH, Yeh GP. Uterine cavity synechiae after hemostatic square suturing technique. *Obstet Gynecol* 2005; **105**(5 Pt 2): 1176-8.
118. Ochoa M, Allaire AD, Stitely ML. Pyometria after hemostatic square suture technique. *Obstet Gynecol* 2002; **99**(3): 506-9.
119. Joshi VM, Shrivastava M. Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *BJOG* 2004; **111**(3): 279-80.
120. Yoong W, Ridout A, Memtsa M, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; **91**(1): 147-51.
121. Nelson WL, O'Brien JM. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**(5): e9-10.
122. Kaplanoglu M. The uterine sandwich method for placenta previa accreta in mullerian anomaly: combining the B-lynch compression suture and an intrauterine gauze tampon. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; **2013**: 236069.
123. Diemert A, Ortmeier G, Hollwitz B, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**(1): 65 e1-4.
124. Lambrecht S, Van De Velde M. Interventional radiology for the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020; **33**(4): 566-70.
125. Shahin Y, Pang CL. Endovascular interventional modalities for haemorrhage control in abnormal placental implantation deliveries: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018; **28**(7): 2713-26.
126. Brown M, Hong M, Jr., Lindquist J. Uterine Artery Embolization for Primary Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2021; **24**(1): 100727.
127. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017; **20**(4): 266-73.
128. Berkane N, Moutafoff-Borie C. Impact of previous uterine artery embolization on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; **22**(3): 242-7.
129. Gonsalves M, Belli A. The role of interventional radiology in obstetric hemorrhage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; **33**(5): 887-95.
130. Thonet RG. Obstetric hysterectomy--an 11-year experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; **93**(8): 794-8.
131. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; **115**(3): 637-44.
132. Pettersen S, Falk RS, Vangen S, Nyflot LT. Peripartum hysterectomy due to severe postpartum hemorrhage: A hospital-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; **101**(7): 819-26.
133. Mesleh R, Ayoub H, Algwiser A, Kurdi A. Emergency peripartum hysterectomy. *J Obstet Gynaecol* 1998; **18**(6): 533-7.

134. Huque S, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, Arulkumaran S, Shakur-Still H. Risk factors for peripartum hysterectomy among women with postpartum haemorrhage: analysis of data from the WOMAN trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; **18**(1): 186.
135. Schaap T, Bloemenkamp K, Deneux-Tharaux C, et al. Defining definitions: a Delphi study to develop a core outcome set for conditions of severe maternal morbidity. *BJOG* 2019; **126**(3): 394-401.
136. Kommission Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und G. [Current treatment options in postpartum hemorrhage. Expert correspondence no. 26 of 26 May 2009.]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2009; **49**(4): 337-40.
137. Forna F, Miles AM, Jamieson DJ. Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**(5): 1440-4.
138. Cheung RC, Ng TB, Wong JH, Chan WY. Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Mar Drugs* 2015; **13**(8): 5156-86.
139. Chandy T, Sharma CP. Chitosan--as a biomaterial. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; **18**(1): 1-24.
140. Moreno JAS, Mendes AC, Stephansen K, et al. Development of electrosprayed mucoadhesive chitosan microparticles. *Carbohydr Polym* 2018; **190**: 240-7.
141. Barbosa AI, Coutinho AJ, Costa Lima SA, Reis S. Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: Fucoidan and Chitosan as Key Players in the Drug Delivery Match Field. *Mar Drugs* 2019; **17**(12).
142. Aranaz I, Alcantara AR, Civera MC, et al. Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. *Polymers (Basel)* 2021; **13**(19).
143. Shariatnia Z. Pharmaceutical applications of chitosan. *Adv Colloid Interface Sci* 2019; **263**: 131-94.
144. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma* 2006; **60**(3): 655-8.
145. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Saade G, Gebauer G, Maul H. Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**(3): 225 e1-5.
146. Muzzarelli RA. Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives. *Cell Mol Life Sci* 1997; **53**(2): 131-40.
147. Klokkevold PR, Fukayama H, Sung EC, Bertolami CN. The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; **57**(1): 49-52.
148. Biele C, Radtke L, Kaufner L, et al. Does the use of chitosan covered gauze for postpartum hemorrhage reduce the need for surgical therapy including hysterectomy? A databased historical cohort study. *J Perinat Med* 2022; **50**(8): 1078-86.
149. Schlembach D, Mortl MG, Girard T, 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.
150. Wei C, SpringerLink. Basiswissen medizinische statistik. 6th 2013. ed. Place of publication not identified
Berlin, Heidelberg: Springer
Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2013.
151. Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H. Statistik : Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. 15., überarb. und wesentlich erw. Aufl. ed. Berlin ; Boston: Oldenbourg Wissenschaftsverlag; 2012.

152. Field AP. *Discovering statistics using IBM SPSS : and sex and drugs and rock'n'roll*. 4th ed. London: SAGE; 2013.
153. Cohen J, Ebl. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second edition ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988.
154. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data : extending the Cox model*. New York ; London: Springer; 2010.
155. Broström Gr. *Event History Analysis with R*. 1st edition ed. Place of publication not identified: CRC Press; 2016.
156. van Stralen G, von Schmidt Auf Altenstadt JF, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J, Hukkelhoven CW. Increasing incidence of postpartum hemorrhage: the Dutch piece of the puzzle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; **95**(10): 1104-10.
157. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Bell JC, Simpson JM, Morris JM. Trends in adverse maternal outcomes during childbirth: a population-based study of severe maternal morbidity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 7.
158. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; **98**(3): 237-43.
159. Cameron CA, Roberts CL, Olive EC, Ford JB, Fischer WE. Trends in postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Public Health* 2006; **30**(2): 151-6.
160. 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.
161. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; **146**(1): 20-4.
162. Whiteman MK, Kuklina E, Hillis SD, et al. Incidence and determinants of peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2006; **108**(6): 1486-92.
163. Selo-Ojeme DO, Bhattacharjee P, Izuwa-Njoku NF, Kadir RA. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary London hospital. *Arch Gynecol Obstet* 2005; **271**(2): 154-9.
164. Kastner ES, Figueroa R, Garry D, Maulik D. Emergency peripartum hysterectomy: experience at a community teaching hospital. *Obstet Gynecol* 2002; **99**(6): 971-5.
165. Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: A prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **124**(2): 187-92.
166. Smith J, Mousa HA. Peripartum hysterectomy for primary postpartum haemorrhage: incidence and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol* 2007; **27**(1): 44-7.
167. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**(1): 210-4.
168. Flood KM, Said S, Geary M, Robson M, Fitzpatrick C, Malone FD. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**(6): 632 e1-6.
169. Kallianidis AF, Rijntjes D, Brobbel C, Dekkers OM, Bloemenkamp KWM, van den Akker T. Incidence, Indications, Risk Factors, and Outcomes of Emergency Peripartum Hysterectomy Worldwide: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2023; **141**(1): 35-48.
170. Dueckelmann AM, Hinkson L, Nonnenmacher A, et al. Uterine packing with chitosan-covered gauze compared to balloon tamponade for managing postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; **240**: 151-5.
171. Seidel V, Braun T, Weizsacker K, Henrich W. Application of chitosan-covered gauze in combination with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage treatment - Case report of a novel "uterine sandwich" approach. *Int J Surg Case Rep* 2018; **48**: 101-3.

172. Martin J, Neurohr C, Bauer M, Weiss M, Schleppers A. [Cost of intensive care in a German hospital: cost-unit accounting based on the InEK matrix]. *Anaesthesist* 2008; **57**(5): 505-12.
173. Louwen F, Wagner U, Abou-Dakn M, et al. Caesarean Section. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/084, June 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; **81**(8): 896-921.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb 1: nach: PPH-Leitlinie 2022 AWMF Register 015/063 der BVF, DGGG (AGG), DeGIR, DEGUM, DGAI, DGHWI, DGKL, DGPM, DGPGM, DHV, DIVI, EFCNI (Pat.), GTH, OEGARI, OEGGG, SGGG, SSAPM (alphabetische Listung) (91)
- Abb 2 Schematische Darstellung der Ballon Tamponade nach Bakri ¹⁰⁸
- Abb 3: B-Lynch Naht. A-F zeigen die Einstichstellen der Nadel ¹¹⁴
- Abb 4: Molekulare Struktur von Chitin und Chitosan ¹⁴¹
- Abb. 5: Verteilung der Geburtsmodi im Untersuchten Kollektiv
- Abb 6: Rate des Geburtsmodus Sectio gesamt
- Abb 7: Verhältnis der absoluten Geburtenzahlen zu Sectiones
- Abb 8: Anteilige Veränderung der pHEs an den PPHs seit Einführung CBG
- Abb 9: Hauptätiologie der PPH im analysierten Kollektiv
- Abb 10: Postpartale Hb Unterschiede mit CBG und konventioneller Therapie
- Abb. 11: Gründe der zur pHE führenden PPH im analysierten Kollektiv
- Abb 12: ITS Verweildauer mit und ohne CBG
- Abb 13: Gesamtverweildauer mit und ohne CBG

7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Angewendete Therapien zur Behandlung der PPH im untersuchten Kollektiv
- Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Multiparität und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH
- Tabelle 3: Zusammenhang zwischen fetaler Makrosomie und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH

- Tabelle 4: Zusammenhang zwischen IUFT und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH
- Tabelle 5: Zusammenhang zwischen VBS und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH
- Tabelle 6 Zusammenhang zwischen PAS und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH
- Tabelle 7: Zusammenhang zwischen PAS und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH vor und nach der Einführung der CBG
- Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Plazenta Praevia und der pHE Rate bei Vorliegen einer PPH
- Tabelle 9: Risikofaktoren für eine pHE zusammengefasst, signifikante p Werte dickgedruckt
- Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Sectio Cesarea und der pHE
- Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Sectio Cesarea und der pHE vor und nach Einführung der CBG
- Tabelle 12: Zusammenhang zwischen PPH nach Spontanpartus und der pHE
- Tabelle 13: Zusammenhang zwischen PPH nach Spontanpartus und der pHE vor und nach Einführung der CBG
- Tabelle 14: Zusammenhang zwischen PPH nach vaginal operativer Entbindung und der pHE
- Tabelle 15: Tabelle 15: Übersicht Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und pHE
- Tabelle 16: Gründe für die PPH vor Einführung der CBG
- Tabelle 17: Gründe für die PPH nach Einführung der CBG
- Tabelle 18: Veränderung der peripartalen Hysterektomie Rate durch den Einsatz von chitosanbeschichteter Gaze im Management der schweren postpartalen Hämorrhagie
- Tabelle 19: Veränderung der gesamten Rate an peripartalen Hysterektomien seit Einführung von CBG
- Tabelle 20: Unterschiede im Blutverlust und des Bedarfs an Blutprodukten mit und ohne CBG
- Tabelle 21: Komplikationsrate beim Management der PPH mit und ohne CBG
- Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Chirurgischen Komplikationen und der Verwendung von CBG

- Tabelle 23: Zusammenhang von der Notwendigkeit der bilateraler Adnektomie und Erhalt von CBG
- Tabelle 24: Zusammenhang von respiratorischen Komplikationen nach PPH und Erhalt von CBG
- Tabelle 25: Auftreten eines akuten Nierenversagens nach PPH bei Patientinnen mit und ohne CBG
- Tabelle 26: Auftreten einer LAE nach PPH bei Patientinnen mit und ohne CBG
- Tabelle 27: Auftreten eines DIC bei Patientinnen mit und ohne CBG
- Tabelle 28: Auftreten eines paralytischen Ileus bei Patientinnen mit und ohne CBG
- Tabelle 29: Zusammenhang zwischen sSi/ Sepsis und CBG
- Tabelle 30: Zusammenhang zwischen PPH durch Uterusatonie und pHE
- Tabelle 31: Zusammenhang zwischen PPH durch Cervix Atonie und pHE
- Tabelle 32: Zusammenhang zwischen PPH durch Plazentaretention und pH
- Tabelle 33: Zusammenhang zwischen PPH durch Plazentaresiduen und pHE
- Tabelle 34: Zusammenhang zwischen PPH durch parametranen Lazerationen und pHE
- Tabelle 35: Zusammenhang zwischen PPH durch cervicalen Lazerationen und pHE
- Tabelle 36: Gesamtzusammenhang zwischen PAS und pHE der letzten 20 Jahre
- Tabelle 37: Zusammenhang zwischen PAS und pHE Rate vor und seit der Einführung von CBG
- Tabelle 38: Zusammenhang pHe Rate und vorzeitige Plazenta Lösung
- Tabelle 39: Zusammenhang zwischen vorzeitiger Plazentalösung und pHE-Rate vor der Einführung der CBG und seit der Einführung der CBG

7.3 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Johanna Viktoria Löhr
Geburtsdatum: 29.12.1992 in Osnabrück
Adresse: Martinistraße 85, 49080 Osnabrück
Telefonnummer: +49 01626489184
Email: loehr.johanna@web.de

Beruflicher Werdegang

01/2020 – jetzt Niels-Stensen-Kliniken, Marienhospital Osnabrück
Weiterbildung Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Dr. G. Menke
03/2023 – jetzt Promotionsstudentin der Universität zu Köln
09/2013 – 09/2019 Studium der Humanmedizin
„Medical University Varna, Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“, Bulgarien
Abschlussnote „Suma cum Laude“ (1,12)
11/2012 – 02/2013 Vorsemester Medizin
Rheinisches Bildungszentrum Köln gGmbH, Köln
08/2009 – 06/2012 Allgemeine Hochschulreife
Berufliches Gymnasium für Gesundheit und soziales, Osnabrück

Weiterbildung

01/2023 – Jetzt Promotion zum Dr. med.
„Die Auswirkungen des Einsatzes von Chitosan beschichteter Gaze beim Management der postpartalen Hämorrhagie auf maternale Morbidität und Mortalität “
04/2023 – jetzt Beginn Weiterbildung Fetomaternale Dopplersonografie
01/2023 DEGUM I Gynäkologie und Geburtshilfe
01/2022 – 06/2022 Weiterbildung Naturheilverfahren in der Frauenheilkunde
01/2019 – 03/2020 Ehrenamtliche Arbeit im Hospitz Osnabrück und Sterbebegleitung
11/2016 Chirurgie Kurs
Essential Skills in the Management of Surgical Cases“ (ESMSC) of hellenic medical schools and Kings college, London in Athens, Greece

Auszeichnungen und Publikationen

Stipendien:

- ”
- „Eurostipendii Programm“
Für herausragende Leistungen im Fach Humanmedizin
 - ·Sommersemester 2014
 - ·Wintersemester 2014/ 2015
 - ·Sommersemester 2015
 - ·Wintersemester 2015/ 2016

Publikationen:

- “Rhesus incompatibility in early medical abortion, a case study“,
Poster
Black sea Symposium for young scientist in Biomedicine 2017
- "Rhesus incompatibility in early medical abortion up to 8 weeks of
gestation (article review)“, Poster
Black sea Symposium for young scientist in Biomedicine 2017

Weitere Kenntnisse

Sprachen:

- Deutsch – Muttersprache
- Englisch – Verhandlungssicher, exzellente Fachsprache
- Bulgarisch – gut
- Französisch – Basis Wissen

Software:

- MS Office – sehr gut
- SPSS – gut

Sonstiges:

- Führerschein Klasse B, BE, A

7.4 Ethikvotum Ärztekammer Niedersachsen

äkn ärztekammer niedersachsen
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Geschäftsstelle der Ethikkommission
Karl-Wiechert-Allee 18-22
30625 Hannover
Tel.: 0511 380-2208
Fax: 0511 380-2119
E-Mail: ethikkommission@aekn.de
Ansprechpartner
Kai Bogs

Ärztekammer Niedersachsen Postfach 307 30003 Hannover
Frau
Johanna Viktoria Lühr
Martinistraße 85
49080 Osnabrück

Ihr Zeichen, Ihr Schreiben vom
21. Juni 2023
7. Juli 2023

Bitte in der Antwort angeben
Unser Zeichen
Bo/24/2023

Datum
9. August 2023

**Ihr Antrag an die Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen;
Studientitel: Die Auswirkungen des Einsatzes von beschichteter Gaze beim
Management der postpartalen Hämorrhagie auf maternale Morbidität
und Mortalität**

Sehr geehrte Frau Lühr,

Ihr Antrag wurde auf der Sitzung der Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen der Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen am 3. August 2023 beraten. Sie nahmen per Videokonferenz an der Antragsberatung teil und beantworteten der Kommission zusätzliche Fragen.

Im Namen des Vorsitzenden der Kommission, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, teile ich Ihnen mit, dass unter der Voraussetzung, dass die Datenverarbeitung im Rahmen des Forschungsvorhabens nur mit anonymisierten Daten erfolgt, keine Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Studie ohne Einwilligung der Betroffenen bestehen.

Die Kommission empfiehlt, zu diesem Zweck auf eine Pseudonymisierung der Daten zu verzichten und alle Informationen, die sich auf eine identifizierte oder identifizierbare lebende Person beziehen, vor der weiteren Datenverarbeitung aus den Datensätzen zu löschen.

Der Bewertung liegen die im Anhang aufgeführten Unterlagen zugrunde.

Es wird darauf hingewiesen, dass datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft werden. Dieses Votum ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

...

 Die Datenschutzerklärung der Ärztekammer Niedersachsen finden Sie online unter www.aekn.de/datenschutz

Konto: Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG Hannover
IBAN: DE 10 3006 0601 0101 1921 24
BIC (Swift Code): DAAEED33XXX

7.5 Stellungnahme Datenschutzbeauftragter Niels-Stensen Kliniken, GmbH

Stellungnahme des Datenschutzbeauftragten des Marienhospital Osnabrück, Niels-Stensen- Kliniken GmbH

-
Sehr geehrte Frau Löhr,

ich beziehe mich auf das mit Ihnen geführte Telefonat.

Sie haben mir glaubhaft versichert die von Ihnen zur Erstellung der Studie verwandten personenbezogenen Daten vermittels eines technisch geeigneten Verfahrens anonymisiert zu haben.

Von daher bestehen von meiner Seite keine Einwände.

Mit freundlichen Grüßen

Bert Fleddermann

Bert Fleddermann

Beauftragter für den betrieblichen Datenschutz

Niels-Stensen-Kliniken

GmbH Detmarstr. 6 – 8

49074 Osnabrück

Tel.: 0541 / 326 - 2030

Mobil: 0170 / 66 23 131

Fax: 0541 / 326 – 2117

E-Mail: bert.fleddermann@niels-stensen-kliniken.de

Internet: www.niels-stensen-kliniken.de

Niels-Stensen-Kliniken Marienhospital Osnabrück
GmbH Bischofsstraße 1, 49074 Osnabrück
info@niels-stensen-kliniken.de - www.niels-stensen-kliniken.de
Geschäftsführer: Werner Lullmann, Dr. Bernd Runde

Aufsichtsratsvorsitzender: Domkapitular Theo Paul
Amtsgericht Osnabrück HRB 21226 - USt-ID-Nr. DE235695278