

Diplomarbeit

**Die Inzidenz der Hyperfibrinolyse postpartal in
Abhängigkeit von Pluriparität**

eingereicht von

Marissa Mandorfer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MBA MSc Helmar

Bornemann-Cimenti

und

Univ. FA Dr.med.univ. Philipp Zoidl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.05.2024

Marissa Mandorfer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit, aber auch im Laufe meines Studiums unterstützt und motiviert haben. Zuerst gebührt ein großer Dank meinem Betreuer Univ. FA Dr.med.univ. Philipp Zoidl, der mir bei dringenden Rückfragen und Anliegen stets zur Seite stand und mich mit seinen konstruktiven Anregungen im Schreibprozesses unterstützte. Ebenso möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MBA MSc Helmar Bornemann-Cimenti bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Studienteilnehmerinnen, die sich im Rahmen der Geburt ihres Kindes dazu bereitklärten, ihre Daten zur Beantwortung und Bearbeitung meiner Forschungsfrage zur Verfügung zu stellen.

Weiters möchte ich mich bei meinem Freund Christoph Mitterlehner bedanken, der mir bei der Erstellung einiger Abbildungen im Rahmen dieser Arbeit mit seinen technischen und grafischen Fertigkeiten zur Seite stand und mich auch sonst im Laufe der vergangenen Studienjahre durch Höhen und Tiefen begleitet und motiviert hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen engsten Studienkolleg*innen bedanken, die mich stets mit einem offenen Ohr unterstützt haben. Vor allem möchte ich meinem Kommilitonen Jonas Höller für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Berechnungen dieser Diplomarbeit danken.

Weiters gilt ein großer Dank meinen Eltern, ohne die die Absolvierung dieses Studium nicht möglich gewesen wäre und die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die postpartale Hämorrhagie (PPH) ist eine weltweit auftretende potenziell lebensbedrohliche Komplikation. Sie betrifft 5% aller gebärenden Frauen und ist für ein Viertel aller maternalen Todesfälle im Rahmen einer Geburt verantwortlich. In der Inzidenz der PPH kann ein Anstieg beobachtet werden, dies ist womöglich durch das vermehrte Auftreten von Uterusatonien, Plazentaimplantationsstörungen und der Zunahme an Sectiones caesareae zu erklären. Unklar ist jedoch wie häufig Gerinnungsstörungen, wie eine Hyperfibrinolyse, für das Auftreten und die Entwicklung einer PPH mit einem Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler und ≥ 1000 ml nach einer Sectio caesarea verantwortlich sind und ob es identifizierbare Risikofaktoren einer Hyperfibrinolyse gibt.

Methodik: Diese Substudie einer größeren prospektiven Beobachtungsstudie wurde vom 01.06.2023 bis 07.02.2024 an den gynäkologischen Geburtsstationen und dem Kreißsaal am LKH-Univ. Klinikum Graz durchgeführt und umfasste 201 Patientinnen. Unmittelbar postpartal wurde mittels Laboruntersuchungen der Gerinnungsstatus der Patientinnen erhoben und mit anamnestischen und biometrischen Daten von Mutter und Kind in Verbindung gebracht. Mittels dieser Arbeit soll das Kriterium „Pluriparität“ als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse untersucht werden.

Ergebnisse: Die Studienpopulation umfasste 201 Patientinnen, von denen 85 Frauen (42,3 %) erstgebärend waren und 116 Frauen (57,7 %) der Gruppe der Pluripara, mit mindestens einer zuvor durchlebten Geburt, zugeteilt werden konnten. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen lag bei 31 Jahren, 59 Frauen (29,4 %) entbanden im Zuge einer vaginalen Geburt und 142 Patientinnen (70,6 %) wurden einer Sectio caesarea unterzogen. Im Rahmen dieser Substudie konnte mittels Thrombelastographie kein Auftreten einer Hyperfibrinolyse ($LY30 \geq 15\%$) in der Studienpopulation detektiert und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen Nulli- und Pluripara festgestellt werden ($p = 0,799$). Dennoch ließ sich im Rahmen der Laboranalyse ein statistisch signifikanter Unterschied im Fibrinogen zwischen den Studienpopulationen feststellen ($p < 0,001$).

Conclusio: Laut den statistischen Ergebnissen dieser Substudie kann das Kriterium „Pluriparität“ nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse angenommen werden. Jedoch könnte aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede im Fibrinogen-Spiegel zwischen Nulli- und Pluripara ein unterschiedliches Blutungsrisiko diskutiert werden, da Fibrinogen bereits in weiteren Studien erfolgreich als prädiktiver

Blutungsmarker detektiert wurde. Um eine klinische Relevanz dieser Ergebnisse feststellen zu können, müssten weitere Studien mit größeren Studienpopulationen durchgeführt werden.

Abstract

Background: Postpartum haemorrhage (PPH) is a potentially life-threatening complication affecting 5% of all women giving birth worldwide and is responsible for a quarter of all maternal deaths during childbirth. An increase in the incidence of PPH can be observed, possibly due to the increased incidence of uterine atony, placental implantation disorders and the increase in sectiones caesareae. However, it is unclear how frequently coagulation disorders such as hyperfibrinolysis are responsible for the occurrence and development of PPH with blood loss of $\geq 500\text{ml}$ after vaginal and $\geq 1000\text{ml}$ after a caesarean section and whether there are identifiable risk factors for hyperfibrinolysis.

Methods: This sub-study of a larger prospective observational study was conducted from 01.06.2023 to 07.02.2024 at the gynaecological maternity wards and the delivery room at Graz University Hospital and included 201 patients. Immediately postpartum, the coagulation status of the patients was determined by means of laboratory tests and linked to anamnestic and biometric data of mother and child. The aim of this study is to analyse the criterion of "pluriparity" as a risk factor for the occurrence of hyperfibrinolysis.

Results: The study population comprised 201 patients, of whom 85 women (42,3 %) were first-time mothers and 116 women (57, 7%) could be assigned to the pluriparous group, with at least one previous labour. The average age of the participants was 31 years, 59 women (29,4 %) gave birth vaginally and 142 patients (70,6 %) underwent a caesarean section. In this sub-study, no occurrence of hyperfibrinolysis ($\text{LY30} \geq 15\%$) was detected in the study population using thrombelastography and therefore no statistically significant difference was found between the Nullipara and Pluripara comparison groups ($p = 0,799$). Nevertheless, the laboratory analysis revealed a statistically significant difference in fibrinogen between the study populations ($p < 0,001$).

Conclusion: According to the statistical results of this sub-study, the criterion "pluriparity" cannot be assumed to be a risk factor for the occurrence of hyperfibrinolysis. However, due to the statistically significant differences in fibrinogen levels between nulliparous and pluriparous, a different bleeding risk could be discussed, as fibrinogen has already been successfully detected as a predictive bleeding marker in other studies. In order to determine the clinical relevance of these results, further studies with larger study populations would have to be conducted.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	I
Zusammenfassung	II
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VII
Glossar	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines zur Hämostase	1
1.1.1 Aufgaben der Hämostase.....	1
1.1.2 Primäre, zelluläre Hämostase	2
1.1.3 Sekundäre, plasmatische Hämostase	3
1.1.4 Fibrinolyse	10
1.2 Hyperfibrinolyse.....	14
1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse	14
1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse	15
1.2.3 Lokale Hyperfibrinolyse.....	15
1.3 Physiologische Adaptierung der Gerinnung in der Schwangerschaft	16
1.4 Peri- und Postpartale Hämorrhagie (PPH).....	19
1.4.1 Definition und Einteilung	19
1.4.2 Bedeutung und Epidemiologie	20
1.4.3 Ursachen: „4 T´s“	20
1.4.4 Pathophysiologie der DIC	22
1.4.5 Gerinnungsdiagnostik.....	23
1.4.6 Risikofaktoren und Risikostratifizierung einer PPH	26
1.4.7 Prävention der PPH	27
1.4.8 Therapie der PPH	28
1.5 Forschungsfrage: Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse zwischen Nullipara und Pluripara?	34
1.5.1 Bisherige Forschungsergebnisse und Studienlage.....	34

2	Material und Methoden	36
2.1	Studiendesign	36
2.2	Ethikvotum	36
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.4	Einverständniserklärung	37
2.5	Datenerhebung.....	37
2.5.1	Parameter	37
2.6	Statistische Analyse.....	38
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	40
3.1	Verteilung Nullipara und Pluripara	40
3.2	Altersverteilung der Patientinnen	40
3.3	Geburtsmodus.....	41
3.4	BMI.....	42
3.5	Laborwerte.....	42
3.6	Statistische Auswertung der Forschungsfrage.....	43
4	Diskussion	47
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen	47
4.2	Vergleichende Erläuterungen	47
4.3	Schlussfolgerungen.....	52
4.4	Kritische Reflexion/Einschränkungen zu Inhalt und Methode	54
4.5	Implikationen für Theorie und Praxis und Anregungen für weiterführende Arbeiten	55
5	Literaturverzeichnis	56
6	Anhang	59
6.1	Ethikvotum	59
6.2	Studienprotokoll	61
6.3	Aufklärungsbogen	68

Abkürzungen und deren Erklärung

a	aktiviert (a wird als Abkürzung an die Bezeichnung von Gerinnungsfaktoren angehängt, um ihren aktivierten Zustand zu verdeutlichen)
ADP	Adenosindiphosphat
AMTSL	Active Management of Third Stage of Labour
AOC	Acute Obstetric Coagulopathy
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ATC	Acute Traumatic Coagulopathy
AUC	Area under the Curve
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EPCR	Endothel-Protein-C-Rezeptor
EPL	estimated percentage of clot lysis 30 minutes after MA
et al.	et alii
etc.	et cetera
F	Faktor
FFP	fresh frozen plasma
FPA	Fibrinopeptid A
FPB	Fibrinopeptid B
GP	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
hs-D-Dimer	high sensitive D-Dimer
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
K-Zeit	Kinetische Zeit in Sekunden
LKH	Landeskrankenhaus
LY30	Lyse-Index nach 30 Minuten
LY60	Lyse-Index nach 60 Minuten

MA	maximale Amplitude
MD	Median
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
PAI-1	Plasminogen-Aktivator Inhibitor 1
PAI-2	Plasminogen-Aktivator Inhibitor 2
PAS	Placenta accreta Spektrum
PPH	peri- und postpartale Hämorrhagie
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrate
PZ	Prothrombinzeit
r	rekombinant
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
R-Zeit	Reaktionszeit in Sekunden
SD	Standard Deviation
SpHb	nichtinvasiv gemessene Hämoglobin-Konzentration
TAFI	Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor
TEG	Thrombelastographie
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
t-PA	Gewebespezifischer (Tissue-type) Plasminogen Aktivator
TXA	Tranexamsäure
TXA2	Thromboxan A2
Univ.	Universität
u-PA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
WHO	World Health Organization

Glossar

FI/FIa	Faktor I beschreibt Fibrinogen und Faktor Ia beschreibt als aktivierten Faktor I das Fibrin. (1)
FII/FIIa	Faktor II beschreibt die Vitamin-K-abhängige Serinprotease Prothrombin und Faktor IIa als aktivierter Faktor II das Thrombin. (1,2)
FIII	Als Faktor III wurde früher der Gewebefaktor/Tissue Factor bezeichnet, welcher heute nicht mehr als eigener Gerinnungsfaktor gelistet wird. Tissue Faktor dient als Akzelerator der Serinprotease FVIIa und gelangt erst bei Gewebeschädigung ins Blut. (1,2)
FIV	Als Faktor IV wurden früher Kalzium-Ionen bezeichnet, die jedoch heute nicht mehr zu den Gerinnungsfaktoren gezählt werden. (1)
FV/FVa	Faktor V beschreibt den Kofaktor Proakzelerin und Faktor Va als aktivierter Faktor V das Akzelerin und dient als Akzelerator für die Serinproteasen FXa und FIXa. (1,2)
FVII	Faktor VII beschreibt die Vitamin-K-abhängige Serinprotease Proconvertin. (1,2)
FVIIa/TF	Dieser Faktorenkomplex aus Faktor VIIa und Tissue-Faktor wird gemeinsam mit Phospholipiden und Kalzium-Ionen als extrinsische Tenase bezeichnet und kann Faktor X in kleinen Mengen aktivieren. (2)
FVIII	Faktor VIII beschreibt den Cofaktor Antihämophilen Faktor und dient als Akzelerator für die Serinproteasen FXa und FIXa. (1,2)
FVIIIa/IXa	Dieser Faktorenkomplex aus Faktor VIIIa und IXa wird gemeinsam mit Phospholipiden und Kalzium-Ionen als

intrinsische Tenase bezeichnet und kann Faktor X in ausreichender Menge aktivieren.(2)

FX

Faktor X beschreibt eine Vitamin-K-abhängige Serinprotease. (1,2)

FXa/FVa

Dieser Faktorenkomplex aus Faktor Xa und Va wird gemeinsam mit Phospholipiden und Kalzium als Prothrombinase-Komplex bezeichnet. (2)

FXIII

Faktor XIII beschreibt eine Transglutaminase und ist ein Fibrin-stabilisierender Faktor. (1)

Nulliparität/Nullipara

Als Nullipara werden Patientinnen bezeichnet, die bisher noch keine vorangegangenen Geburten vorweisen. (3)

Pluriparität/Pluripara

Als Pluripara wird in der Literatur am häufigsten eine Patientin mit zwei bis fünf vorausgegangenen Schwangerschaften bezeichnet. Für Patientinnen, die nur eine vorausgegangene Geburt vorweisen, ist der Begriff „Primigravida“ vorbehalten. Da die Nomenklatur in diesem Fall in der bestehenden Literatur nicht eindeutig geklärt ist, wird im Rahmen dieser Arbeit der Begriff „Pluriparität/Pluripara“ sowohl für Frauen mit einer als auch mehreren vorausgegangenen Geburten verwendet. (3)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick plasmatische Gerinnung.....	5
Abbildung 2: Fibrinbildung.....	7
Abbildung 3: Überblick Gerinnungshemmung	10
Abbildung 4: Überblick über die Fibrinolyse	13
Abbildung 5: Thrombelastographie (TEG)	24
Abbildung 6 Parität.....	40
Abbildung 7: Altersverteilung.....	41
Abbildung 8: Geburtsmodus	41
Abbildung 9: BMI.....	42
Abbildung 10: Fibrinogen in Abhängigkeit der Parität	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter zum Zeitpunkt der Geburt.....	40
Tabelle 2: BMI	42
Tabelle 3: Überblick Laborwerte	43
Tabelle 4: Test auf Normalverteilung.....	43
Tabelle 5: Vergleich der Gerinnungs- und TEG-Laborwerte zwischen Nulli- und Pluripara	44
Tabelle 6: Fibrinogen	45

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur Hämostase

Im medizinischen Alltag sind Ärzt*innen tagtäglich mit Hämostaseologie und Fragen rund um ihre Störungen konfrontiert und gefordert. Von perioperativer Thromboseprophylaxe, der Einnahme von oralen Antikoagulanzen bis hin zu unzähligen Blutgerinnungsuntersuchungen und ihrer Interpretation erreicht das Thema Hämostaseologie nahezu sämtliche medizinische Fachbereiche. Eine intensive Auseinandersetzung mit dem Ablauf der Gerinnung sowie dem Funktionsprinzip gängiger Gerinnungstests und deren Einflussfaktoren ist notwendig, um eine adäquate und korrekte Behandlung betroffener Patient*innen gewährleisten zu können. (2)

1.1.1 Aufgaben der Hämostase

Der Hämostase obliegen im Grunde zwei wichtige Mechanismen. Einerseits muss eine ständige Antikoagulation aufrechterhalten werden, um einen kontinuierlichen Blutfluss zu gewährleisten und andererseits sollte im Bedarfsfall eine rasche und ortsbeschränkte Blutstillung erfolgen. (2)

Die physiologische Antikoagulation wird unter anderem durch die Intaktheit des Endothels, die Flusseigenschaften des Blutes und die nicht aggregierenden Thrombozyten ermöglicht. Eine weitere Rolle spielen die inaktiven Gerinnungsenzyme, die im Blut in ihrer Proenzym-Form vorliegen und erst bei Bedarf in ihre aktive Form überführt werden sowie die extravasale beziehungsweise intrazelluläre Lage der Hämostase-Aktivatoren. Die rasche lokale Blutstillung dient dem Vermeiden größerer Blutverluste und dem Aufrechterhalten wichtiger Kreislauffunktionen. Ermöglicht wird dies unter anderem durch Kontraktion der Gefäßwände und lokaler Stase des Blutes. Wichtig für den Ablauf der intakten Blutstillung ist das Freilegen von Rezeptoren auf aktivierten Thrombozyten sowie verletzen Gefäßwänden, um eine Verbindung zwischen den Zellen zu schaffen. Gerinnungsaktive Substanzen können aus dem geschädigten Gewebe sowie aus Thrombozyten freigesetzt werden und somit den Gerinnungsprozess in Gang setzen. Mithilfe zahlreicher Regulations- und Gegenregulationsmechanismen wird in vivo ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Substanzen hergestellt. (2)

Dem Gerinnungssystem gegenüber steht das fibrinolytische System, das den Abbau von intravasalen Thromben koordiniert (2).

1.1.2 Primäre, zelluläre Hämostase

Die zelluläre Hämostase erfolgt über Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten, deren Bildung durch das in der Leber produzierte Hormon Thrombopoetin gesteuert wird. Es handelt sich bei den kernlosen Thrombozyten um die kleinsten Zellen des Blutes mit einem Durchmesser von 2-4 μm und einer Halbwertszeit von 7-10 Tagen. Unter physiologischen Bedingungen liegt im Blut eine Thrombozytenzahl von 150.000-350.0000/ μl vor, welche im Zuge einer Entzündung oder eines Blutverlusts ansteigen kann. Thrombozyten besitzen eine diskoide Gestalt, die durch deren Aktin-Netzwerk im Zytoplasma gewährleistet wird und speichern im Zellinneren unterschiedliche Granula, die im Rahmen der Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden kann. Der Großteil dieser Granula wird als α -Granula bezeichnet und umfasst Adhäsionsmoleküle wie Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, prokoagulatorische Faktoren (Faktor XIII, Faktor V, Faktor XI) sowie auch antikoagulatorische Faktoren (Protein C, Protein S, α 2-Makroglobulin), Komponenten des fibrinolytischen Systems (Plasminogen und Plasmin-Inhibitor), Membranproteine und Entzündungsmodulatoren. Zusätzlich sind in den Thrombozyten ADP und Serotonin enthalten, die weitere Plättchen aktivieren können, als auch Kalzium, das im Ablauf der Gerinnung eine wichtige Rolle spielt. Inhalte der Granula werden teilweise bereits in den Vorläuferzellen, den Megakaryozyten, produziert oder mittels Endozytose von den Thrombozyten aufgenommen. (2,4)

1.1.2.1 Thrombozytenadhäsion

Im ersten Schritt der zellulären Hämostase erfolgt im Zuge einer Verletzung und Freilegung des Subendothels die Thrombozytenadhäsion, bei der die Thrombozyten an den endothelständigen von-Willebrand-Faktor (vWF) binden. Der vWF wird von Endothelzellen synthetisiert und kann bei Gefäßverletzungen an Kollagen Typ I und III in der subendothelialen Matrix binden. Dieser stellt wiederum Bindungsstellen für Thrombozyten zur Verfügung. Thrombozyten sind auch dazu in der Lage, direkt mit dem Kollagen der Gefäßwand eine Bindung über den Glykoprotein-Ia/IIa-Rezeptor einzugehen. Dadurch können die Plättchen an die Wundfläche binden und es kommt zur Aktivierung der Thrombozyten. (2,4)

1.1.2.2 Thrombozytenaktivierung

Die Plättchenaktivierung hat zur Folge, dass sich die Zelloberfläche durch Modifikation der Plättchenform und des zytoplasmatischen Aktin-Netzwerks vergrößert und kleine Füßchen, sogenannte Pseudopodien, die dem Wundverschluss dienen, ausgebildet werden. Zusätzlich kommt es zur Freisetzung verschiedenster Granula, wie dem Adenosindiphosphat (ADP), das an ADP-Rezeptoren auf Thrombozyten binden kann und über intrazelluläre Signalwege den Einbau von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren (GPIIb/IIIa-Rezeptoren) gewährleistet. Weiters wird im Rahmen der Thrombozytenaktivierung die Thromboxan-A₂-Bildung (TXA₂) gefördert. Dabei handelt es sich um ein Prostaglandin aus der Gruppe der Eicosanoide, das von Thrombozyten mithilfe der Cyclooxygenase-1 (COX-1) aus Arachidonsäure produziert wird. TXA₂ wird während der Thrombozytenaggregation freigesetzt, wirkt stark vasokonstriktorisch und besitzt eine agonistische Wirkung auf die Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Im Zuge der Plättchenaktivierung kommt es auch zu einer Veränderung der Phospholipid-Anordnung in der Zellmembran, wodurch saure Phospholipide (z.B. Phosphatidylserin), die im Normalfall nur an der Innenseite der Zellmembran vorkommen, nach außen verlagert werden („Flip-Flop“-Mechanismus). Dadurch wird wiederum die Bindung von Gerinnungsfaktoren an der Thrombozytenoberfläche und die Bildung von Thrombin, als Teil der plasmatischen Hämostase, ermöglicht. (2,4)

1.1.2.3 Thrombozytenaggregation

Die Thrombozyten aggregieren, indem sie über die GPIIb/IIIa-Rezeptoren Fibrinogenbrücken untereinander ausbilden und über den vWF die bereits bestehende Adhäsion mit dem Subendothel stabilisieren (2).

1.1.3 Sekundäre, plasmatische Hämostase

Durch die Aktivierung des Gerinnungssystems sollen Gewebsdefekte und Wundflächen mit einer festen Substanz, dem Fibrin, bedeckt werden, bis es zu einer Heilung des Gewebes durch Einwanderung von Fibroblasten kommt. Die Bildung von Fibrin wird durch das Enzym Thrombin gesteuert. Die Thrombinbildung erfolgt mithilfe von Multikomponenten-Enzymkomplexen in zwei Prozessen: der Amplifikation und der Propagation. Im Rahmen der Amplifikation werden kleinste Mengen an Thrombin auf Zelloberflächen gebildet, die Verstärkermechanismen auslösen und dadurch die Propagation und umfassende Thrombinbildung initiieren können. Das Gerinnungssystem

wird durch eine Kette proteolytischer Reaktionen in Gang gesetzt. Verschiedene Proenzyme werden durch Abspaltung bestimmter Fragmente in ihre aktive Form überführt und können somit das jeweils nächste Proenzym aktivieren. Die Proteolyse per se hat im Gegensatz zur Synthese einen zeitlichen Vorteil und kann bei lokalen Verletzungen rasch und bedarfsgerecht eintreten. Multikomponenten-Enzymkomplexe bestehen unter anderem aus dem aktivierten Enzym, einem Akzelerator beziehungsweise Kofaktor und Kalzium-Ionen. Sie liegen gebunden an Phospholipide, die im Rahmen der Plättchenaktivierung an die Oberfläche von Thrombozyten wandern, vor, wodurch eine ortsbegrenzte lokale Thrombinaktivierung erfolgen kann. (2)

1.1.3.1 Amplifikation

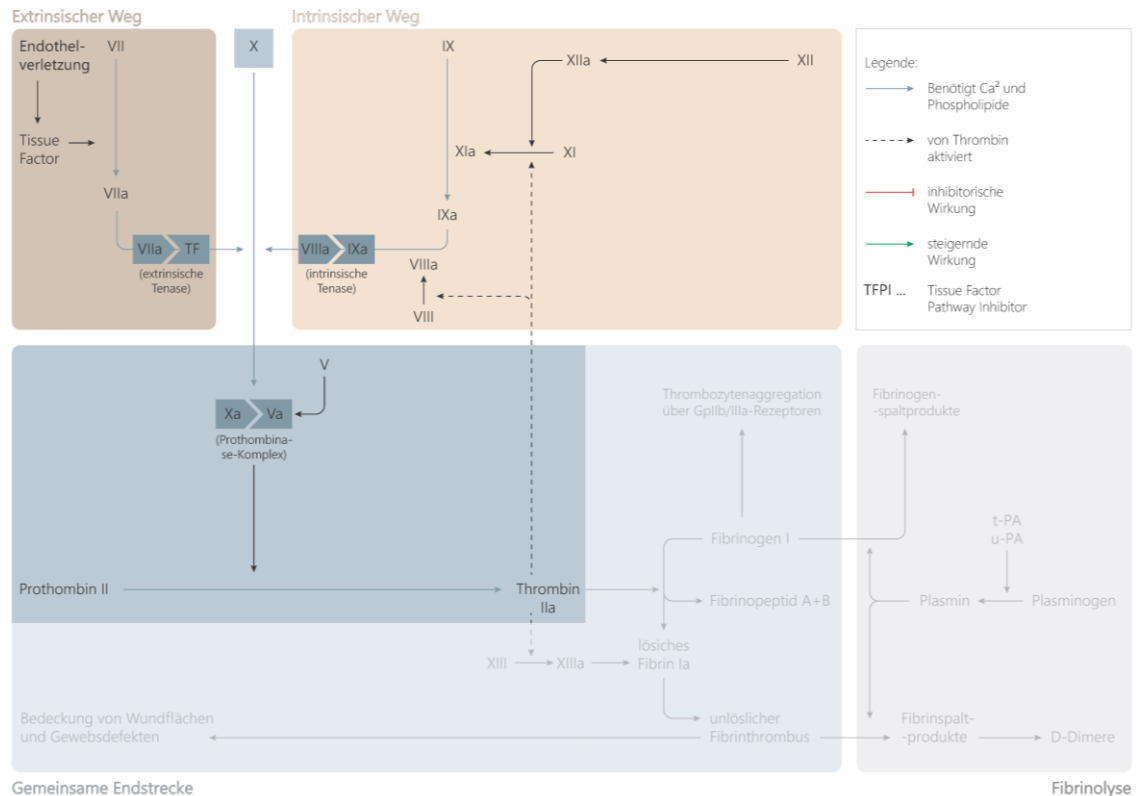
Zu Beginn der Thrombinbildung kommt es durch eine Gefäß- oder Gewebsverletzung zur Freisetzung des Tissue-Faktors (TF). Dieser Faktor liegt vor allem intrazellulär vor und gelangt erst im Zuge einer Gewebschädigung ins Gefäßsystem. Im Blut kann der TF als nichtenzymatischer Kofaktor mit dem Proenzym Faktor VII, einer Serinprotease, in Kontakt treten, wodurch dieses in seine aktive Form überführt wird. Gemeinsam mit Kalzium-Ionen bilden Faktor VIIa und TF, an Phospholipiden der Thrombozytenzellmembran gebunden, einen Multikomponenten-Enzymkomplex. Abgeleitet von der extravasalen Herkunft des TF entspricht dieser Enzymkomplex FVIIa/TF der sogenannten extrinsischen Tenase und ist dazu in der Lage, das Proenzym Faktor X zu Faktor Xa zu aktivieren wie in Abbildung 1 dargestellt. Faktor Xa liegt ebenso an Phospholipide gebunden auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten vor und kann mit seinem Kofaktor Va, einem Akzelerator, gemeinsam mit Kalzium-Ionen den Prothrombinase-Komplex bilden. Dieser spaltet mittels Proteolyse inaktives Prothrombin (FII) zum aktiven fibrinbildenden Thrombin (FIIa). Die dabei entstehenden geringen Mengen an Faktor IIa reichen jedoch nicht für eine umfassende Fibrinbildung aus, weshalb die Hauptaufgabe dieser Thrombin-Spuren die weitere Aktivierung von Thrombozyten, Gerinnungsproteine und folglich amplifizierender ortsgebundener Fibrinbildung ist. (2)

1.1.3.2 Propagation

Die im Rahmen der Amplifikation aktivierten geringen Mengen an Thrombin können in Folge weitere Thrombozyten aktivieren, auf deren Oberfläche anschließend Faktor IIa in großen Mengen gebildet werden kann. Thrombin ist dazu in der Lage, die Akzeleratoren FV und FVIII in deren aktive Formen, FVa und FVIIIa, zu überführen, sowie FXI zu FXIa

zu aktivieren, wie in Abbildung 1 verdeutlicht. FXIa kann folglich mit seinem Kofaktor, dem hochmolekularen Kininogen, FIX aktivieren. Dieser bildet gemeinsam mit FVIIIa, gebunden an der Zellmembran von Thrombozyten, den intrinsischen Tenase-Komplex, wodurch ausreichend FX in FXa umgewandelt wird. Gemeinsam mit seinem Akzelerator FVa bildet FXa den Prothrombinase-Komplex und Thrombin (FIIa) kann in ausreichenden Mengen bereitgestellt werden. (2)

Abbildung 1: Überblick plasmatische Gerinnung



Legende: Überblick plasmatische Gerinnung; t-PA... Plasminogenaktivator vom Gewebe-Typ (tissue-type). u-PA... Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (Eigenwerk)

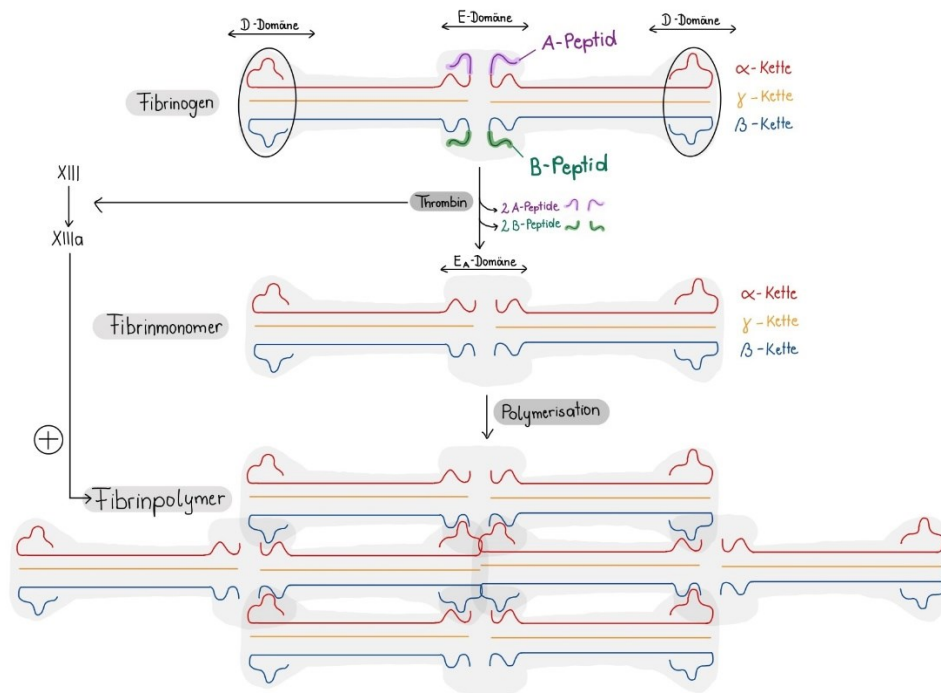
1.1.3.3 Fibrinbildung

Thrombin kann als Serinprotease in weiterer Folge wasserlösliches Fibrinogen in festes Fibrin umwandeln, um Gewebsdefekte zu bedecken. Fibrinogen ist außerdem dazu in der Lage, Thrombozyten über den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor miteinander zu verbinden. Beim Fibrinogen handelt es sich um ein Makromolekül und Akute-Phase-Protein, das in der Leber produziert wird und ein Dimer mit drei identischen Polypeptidketten bildet: den A α -Ketten, B β -Ketten und γ -Ketten, wie in Abbildung 2 verbildlicht. A und B bilden dabei die N-ständigen Fibrinopeptide, die durch Thrombin im Rahmen der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin abgespalten werden. Die N-terminalen

Regionen der sechs Ketten werden in der sogenannten E-Domäne, dem N-terminalen Disulfid-Knoten, mittels fünf Disulfid-Brücken verbunden. Der E-Domäne gegenüber steht die D-Domäne des Fibrinogens, die durch die freien Carboxyl-Enden der β - und γ -Ketten gebildet wird. In der Abbildung 2 ist sichtbar, dass zuerst die Fibrinopeptide A (FPA) von der $A\alpha$ -Kette des Fibrinogens und später auch die Fibrinopeptide B (FPB) von der $B\beta$ -Kette abgespalten werden. Erhöhte FPA-Spiegel lassen sich beispielsweise auch im Zuge thromboembolischer Ereignisse im Plasma nachweisen. Nach der Abspaltung der Fibrinopeptide liegen neue Bindungsstellen am Fibrin frei, an denen lösliches Fibrinogen binden kann. Man spricht nach der Bindung vom sogenannten löslichen Fibrin, das bei ausgeprägter intravasaler Gerinnung, wie etwa der disseminierten intravasalen Koagulopathie, vermehrt vorliegen kann. (2)

Infolge der FPA-Abspaltung kommt es weiters zu Strukturveränderungen in der E-Domäne, die folglich als E_A -Domäne bezeichnet wird. Die E_A -Domäne kann sich mit der D-Domäne benachbarter Fibrinmoleküle verbinden, wodurch sich lange Fasern überlappender Fibrinketten ausbilden. Dieser Prozess wird als Polymerisation bezeichnet und ist ebenso in Abbildung 2 veranschaulicht. Gemeinsam mit lateral-verbindenden Fibrillen entsteht ein Netzwerk mit weiten Zwischenräumen. (2)

Abbildung 2: Fibrinbildung



Legende: Eigenwerk

Neben der Fibrinopeptid-Abspaltung ist das Thrombin auch dazu in der Lage, Faktor XIII zu aktivieren. Faktor XIIIa ist eine Transglutaminase und verhindert, dass gebildetes Fibrin vorzeitig durch fibrinolytische Enzyme wie Plasmin aufgelöst wird. Dies wird gewährleistet, indem Faktor XIIIa Querverbindungen stärkt und Fibrinolyse-Inhibitoren, vor allem Plasmininhibitor sowie Urokinase- und PAI-2 bindet. Die Fibrinquervernetzung durch Faktor XIIIa erfolgt an den C-terminalen Enden benachbarter γ - und α -Ketten zwischen Lysin und Glutamin. (2)

1.1.3.4 Physiologische Gerinnungshemmung

Eine physiologische Hemmung der Gerinnung ist notwendig, um gezielt und ortsbeschränkt Blutungen zu stillen und eine überschießende systemische Hämostase zu vermeiden. Die bedeutendste Gruppe physiologischer Gerinnungshemmer stellen die Serin-Protease-Hemmer dar, welche auch als Serpine bezeichnet werden. Allen voran ist Antithrombin zu nennen, aber auch Protein C und Protein S spielen eine entscheidende Rolle. Serpine sind dazu in der Lage, Proteasen des Gerinnungssystems irreversibel zu hemmen, indem sie sogenannte „Suicid-Substrate“ für die aktiven Enzyme bilden. Der dabei entstehende Enzym-Inhibitor-Komplex kann im Plasma an Vitronektin gebunden und in der Leber abgebaut oder im Endothel gespeichert werden. (2)

1.1.3.4.1 Antithrombin

Antithrombin ist der mitunter wichtigste physiologisch vorkommende Serin-Protease-Inhibitor und hemmt vor allem das Thrombin sowie den Faktor Xa, wie in Abbildung 3 sichtbar. Ebenso ist es dazu in der Lage Plasmin, als Teil des fibrinolytischen Systems, zu hemmen. Die Hemmung der Proteasen durch Antithrombin erfolgt in der Regel langsam, da das aktive Zentrum des Enzyms im Gegensatz zu anderen Serpinen verborgen ist und erst durch Bindung am Endothel aktiviert wird. Verantwortlich für die Wirkungssteigerung des Antithrombins sind endothelständige Polysaccharide, sogenannten Heparansulfate, die zu einer Konformationsänderung der Serpine führen und dadurch das aktive Zentrum der Enzyme besser zugänglich machen. Somit ist eine rasche Inaktivierung von Faktor Xa möglich. Um Thrombin hemmen zu können, müssen zusätzlich zum Antithrombin auch bestimmte Sequenzen der Heparansulfate am Thrombin binden.

Antithrombin ist lediglich dazu im Stande, freies Thrombin oder freien Faktor Xa zu binden und zu inaktivieren. Es besteht keine Wirkung bei an Phospholipiden- oder Fibrin-gebundenem Thrombin oder Faktor Xa. Die entstandenen Thrombin-Antithrombin-Komplexe können im Plasma quantitativ gemessen werden, wodurch die Menge an inaktiviertem Thrombin abgeschätzt werden kann. (2,4)

1.1.3.4.2 Protein C und Protein S

Das Protein-C-System dient einerseits als Inhibitor im Gerinnungssystem und andererseits spielt es eine Rolle bei der zellulären Regulation von Entzündungsprozessen. Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Proenzym, das mithilfe von Kalzium-Ionen an Phospholipide der Zellmembranen binden und zum aktiven Protein C (APC), einer Serinprotease, umgewandelt werden kann. Protein S besitzt keine Enzymfunktion und dient lediglich als Akzelerator für APC. Aktiviertes Protein C bildet keinen inaktivierenden Enzym-Inhibitor-Komplex, wie andere Serpine, sondern kann mittels proteolytischer Spaltung FVIIIa und FVa inaktivieren, wie in Abbildung 3 sichtbar. Durch die inaktivierten Kofaktoren kann die Thrombin-Bildung gebremst werden. Für die Spaltung von FVIIIa benötigt Protein C zusätzlich FV als Kofaktor.

Die Umwandlung von Protein C zum aktiven Protein C erfolgt durch gerinnungsaktive Phospholipide auf der Oberfläche von Thrombozyten und Endothelzellen sowie durch Thrombin, das am endothelständigen Thrombin-Rezeptor Thrombomodulin bindet. Dabei wird der sogenannte Thrombin-Thrombomodulin-Komplex gebildet, durch welchen Thrombin zu einem hochaktiven antikoagulatorisch wirkenden Enzym wird und Protein C

aktivieren kann. Eine Aktivierungsbeschleunigung erfolgt durch den benachbarten Endothel-Protein-C-Rezeptor (EPCR), indem sich durch ihn vermehrt Protein C endothelständig anreichert und für die Aktivierung durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex zur Verfügung steht. (2,4)

1.1.3.4.3 Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Der Gewebefaktor-Inhibitor (TFPI) wird vor allem von Endothelzellen gebildet und exprimiert und dient der reversiblen Hemmung von Faktor Xa, Faktor VIIa sowie des TF/FVIIa-Komplexes. Die Freisetzung von TFPI aus dem Endothel erfolgt durch Heparin. (2)

1.1.3.4.4 α_2 -Makroglobulin

α_2 -Makroglobulin hemmt unter anderem Thrombin, Faktor Xa, aktiviertes Protein C und Plasmin, indem die jeweiligen Enzyme in das Molekül eingeschlossen werden. Man geht davon aus, dass die Aufgabe des Moleküls darin besteht, als „Back-up“-Inhibitor die primären Inhibitoren der Gerinnungsinaktivierung zu vermindern. (2)

1.1.3.5 Medikamentöse Gerinnungshemmung

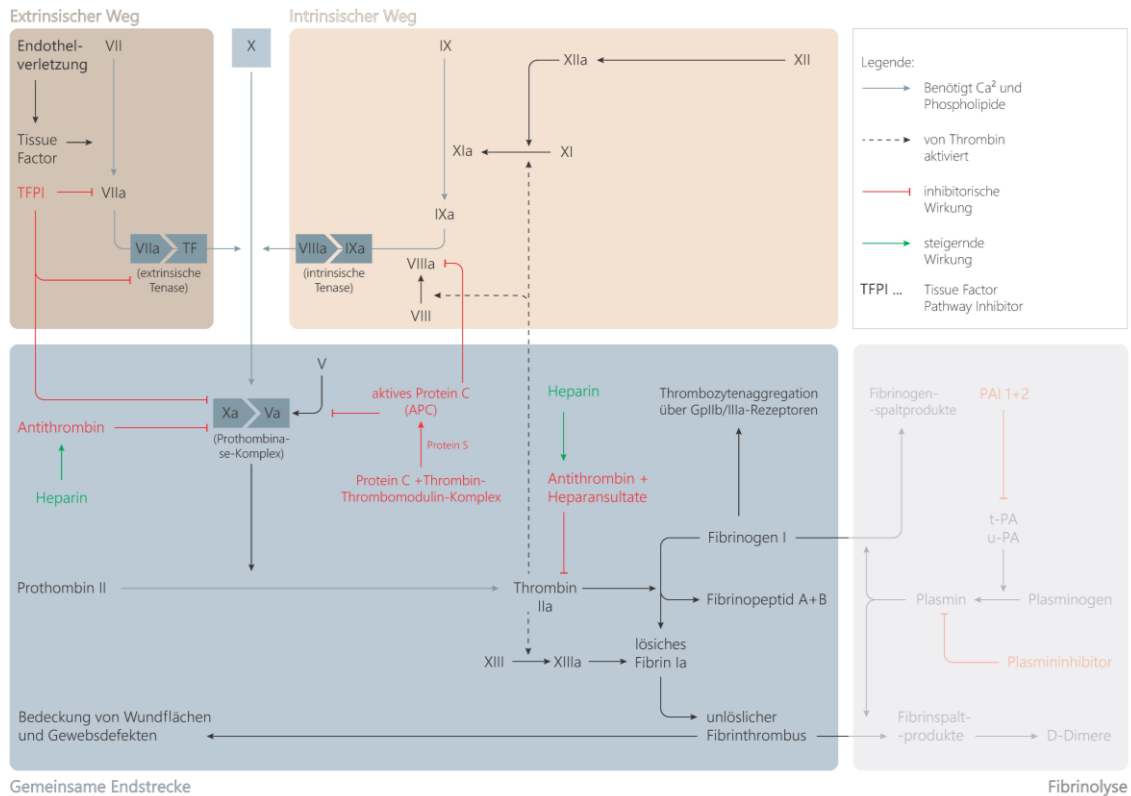
Medikamentöse Gerinnungshemmung lässt sich mithilfe parenteraler und oraler Antikoagulantien erzielen, welche bei der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden. Die beiden wichtigsten Zielstrukturen sind der Faktor Xa, sowie die Serinprotease Thrombin. (2)

1.1.3.5.1 Heparin

Beim Heparin handelt es sich um ein parenteral verabreichtes variables Gemisch aus hochsulfatierten Glykosaminoglykanen, das aus 18 bis 100 Monosaccharid-Einheiten besteht und physiologisch in menschlichen und tierischen Mastzellen auftritt. Heparin ist dazu in der Lage, Antithrombin zu binden, wodurch es zu einer Konformationsänderung des Serpins und zur Freilegung seines aktiven Zentrums kommt. Dadurch kann Heparin die Wirkung von Antithrombin um das 1000-fache steigern. Die rasche Inaktivierung von Thrombin erfordert nicht nur eine Bindung des Heparins am Antithrombin, sondern gleichzeitig auch eine brückenartige Verbindung zum Thrombin selbst. Diese Komplexbildung sorgt dafür, dass Thrombin und Antithrombin optimal zueinander ausgerichtet werden und die Hemmung des Thrombins nochmals um den Faktor 10

beschleunigt wird. Man spricht dabei vom sogenannten „Bridging“-Mechanismus. Für die Inaktivierung von FXa reicht die Konformationsänderung des Antithrombins durch Heparin aus. (2)

Abbildung 3: Überblick Gerinnungshemmung



Legende: Überblick Gerinnungshemmung; t-PA... Plasminogenaktivator vom Gewebe-Typ (tissue-type). u-PA... Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (Eigenwerk)

1.1.4 Fibrinolyse

Mittels der Fibrinolyse können bestehende Gerinnsel aufgelöst und somit verschlossene Blutgefäße wieder rekanalisiert werden. Im Zentrum der Fibrinolyse steht das proteolytische Enzym Plasmin, das Fibrinpolymere und Fibrinogen spalten kann. Eine ortbeschränkte Gerinnsel-Auflösung wird durch eine direkte Bindung der Reaktionspartner ans Fibrin gewährleistet. Entgleisungen des fibrinolytischen Systems können von einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität bis hin zur systemischen Fibrinolyse und Zersetzung verschiedenster Proteine im Blut führen. Daher findet im Organismus eine strenge Regulierung mittels Plasminogen-Aktivatoren zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems und als Gegenspieler Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren zur Hemmung der Fibrinolyse statt. (2,4)

1.1.4.1 Plasmin

Plasmin ist eine Serinprotease, die auf zwei verschiedene physiologische Wege aus seinem Proenzym Plasminogen hergestellt werden kann. Einerseits gibt es den Plasminogen-Aktivator vom Gewebetyp (Tissue-type Plasminogen Activator, t-PA) und andererseits den Plasminogen-Aktivator vom Urokinase-Typ (u-PA). (2)

1.1.4.1.1 t-PA induzierte Plasmin-Bildung

t-PA wird in bereits aktiver Form aus Endothelzellen freigesetzt und kann an Fibrin binden, wodurch seine Fähigkeit, Plasminogen zu Plasmin umzuwandeln, um zwei Zehnerpotenzen gesteigert wird im Gegensatz zu seiner freien Form. Der Plasminogen-Aktivator bildet mit Plasminogen und Fibrin eine dreiteilige Struktur und dient in Hinblick auf die Plasmin-Produktion sowohl als Akzelerator, als auch als Substrat.(2)

Auch in anderen Geweben, wie etwa dem Uterus kann man bedeutende Mengen an t-PA finden, wodurch geronnenes Menstruationsblut wieder aufgelöst werden kann (4).

1.1.4.1.2 u-PA induzierte Plasmin-Bildung

Der einkettige Plasmin-Aktivator vom Urokinase-Typ besitzt nur eine schwache Wirkung und bindet vor allem an zellständigen Rezeptoren, wodurch zellgebundenes Plasminogen aktiviert wird. u-PA spielt bei Gewebeveränderungen, -reparaturen und Makrophagenfunktionen eine Rolle in Hinblick auf die Aktivierung perizellulärer Proteolyse. (2)

1.1.4.2 Fibrinogen- und Fibrinabbau

Das gebildete Plasmin ist dazu in der Lage, sowohl Fibrin als auch Fibrinogen abzubauen, wie in Abbildung 4 sichtbar. Beim Fibrinogen-Abbau (Fibrinogenolyse) entstehen im Verlauf immer kleinere Spaltprodukte. Zuerst wird das noch gerinnbare Fragment X gebildet und im Anschluss das nicht mehr gerinnbare Fragment Y sowie zwei einzelne D-Fragmente. Diese degradierten Produkte können zusätzlich die Polymerisation von Fibrin hemmen, indem sie sich zwischen die noch nicht gelösten Fibrinketten schieben. Beim Fibrin-Abbau (Fibrinolyse) hingegen spielt die Faktor-XIIIa-induzierte Quervernetzung des Fibrins eine entscheidende Rolle. Diese kovalente Quervernetzung zwischen zwei D-Fragmenten zweier Fibrinmoleküle bleibt bestehen, wodurch sogenannte D-Dimere nach Gerinnselauflösung im Plasma nachweisbar sind. Fragment E kann sowohl in freier Form als auch an D-Dimer gebunden vorliegen. Während D-Dimere immunologisch messbar

sind und klinisch als wichtiger Marker in der Gefäßdiagnostik eingesetzt werden, können Fibrinogen-Abbauprodukte mittels spezieller Antikörper bestimmt werden. (2)

1.1.4.3 Inhibitoren der Fibrinolyse

Das Hauptziel der Fibrinolyse-Inhibitoren liegt darin, Fibrin ortsbegrenzt und bedarfsgerecht aufzulösen, um eine überschießende systemische Reaktion zu vermeiden. Man unterscheidet dabei einerseits Plasmin-Inhibitoren, die vorhandenes Plasmin neutralisieren und Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren, welche die Plasmin-aktivierenden Enzyme hemmen. Die Angriffspunkte der jeweiligen Inhibitoren werden in Abbildung 4 überblicksweise dargestellt.

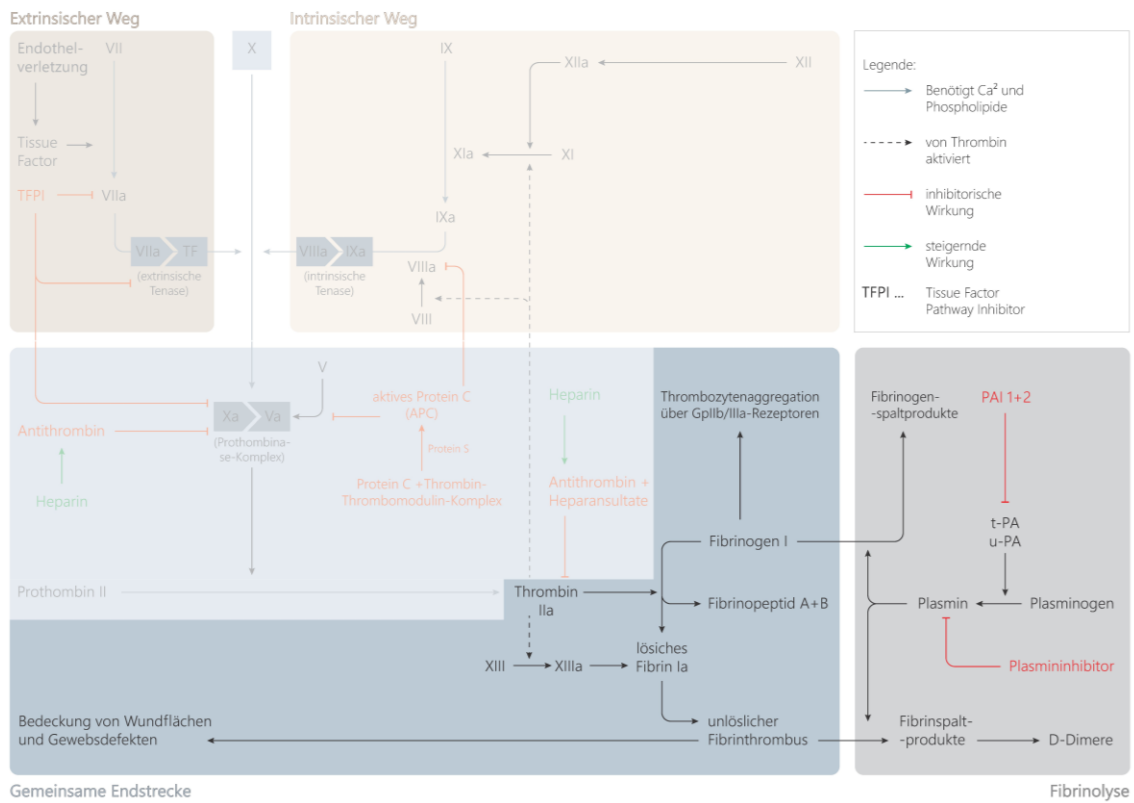
Der aus dem Endothel stammende Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), welcher der Gruppe der Serinprotease-Inhibitoren angehört, kann sowohl t-PA als auch u-PA in kurzer Zeit inhibieren.

Zu den wichtigsten Fibrinolyse-Hemmern zählt der Plasmininhibitor, der mittels Faktor XIIIa ans Fibrin gebunden wird und es somit durch den Schutz vor vorzeitiger Fibrinolyse stabilisiert. Plasmin liegt ebenso wie sein Inhibitor gebunden am Fibrin vor und bedeckt dadurch sowohl seine Lysin-bindenden Stellen als auch sein aktives Zentrum. Die Inaktivierung von gebundenen Plasmin durch einen Plasmininhibitor erfolgt folglich langsam, wohingegen freies Plasmin sofort inaktiviert werden kann. Im Anschluss an die Inaktivierung kann der Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex (PPI) quantitativ im Plasma nachgewiesen werden und korreliert mit dem Ausmaß der stattgefundenen fibrinolytischen Aktivität. Dieser PPI-Komplex wird in älterer Literatur auch als Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAP) bezeichnet, beträgt im Normbereich 80-280ng/ml und kann infolge einer systemischen Hyperfibrinolyse massiv erhöht sein.

Weiters gibt es den Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI), der ein Proenzym der Carboxydase B ist. TAFI wird durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex oder erhöhte Thrombozyten-Konzentrationen aktiviert und stabilisiert Fibrin, um es vor vorzeitiger Fibrinolyse zu bewahren.

Weiters zu nennen sind der Urokinase- und t-PA-Inhibitor PAI-2, der mittels Faktor XIIIa an Fibrin quervernetzt gebunden werden kann und nur während Schwangerschaften im Blut nachweisbar ist. Ebenso wird eine hemmende Wirkung von Lipoprotein (a) auf die Fibrinolyse durch eine Quervernetzung an Fibrinogen beschrieben. (2,4)

Abbildung 4: Überblick über die Fibrinolyse



Legende: Überblick über die Fibrinolyse. t-PA... Plasminogenaktivator vom Gewebe-Typ (tissue-type). u-PA... Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (Eigenwerk)

1.2 Hyperfibrinolyse

Als Hyperfibrinolyse wird das Ausmaß der Fibrinolyse bezeichnet, bei der es zur exzessiven Blutungsneigung kommt. Man unterscheidet zwischen einer primären, sekundären und lokalen Hyperfibrinolyse. (5)

1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse

Bei der primären Hyperfibrinolyse kommt es zur Imbalance zwischen Fibrinolyse-Aktivatoren und -Inhibitoren, wie zum Beispiel dem Überwiegen von Plasmin. Folglich steht die fibrinolytische Aktivität nicht in Relation mit der vorangegangenen Koagulation. Als Ursache für das Auftreten einer primären Hyperfibrinolyse werden unterschiedliche Stressoren für das Gefäßendothel genannt, wie etwa eine Endothelverletzung, Hypoperfusion, Hypoxie, drohende Azidose, Stase des Blutes oder vasoaktive Substanzen (z.B. Adrenalin oder Vasopressin). Durch diese angeführten Faktoren kommt es zur vermehrten Freisetzung von endothelialen t-PA und somit zur gesteigerten Fibrinolyse. Aber auch ein mangelnder Abbau fibrinolytisch-wirkender Aktivatoren in der Leber aufgrund von schweren Lebererkrankungen oder Lebertransplantationen sowie reduzierte Spiegel von Fibrinolyse-Hemmern können zur primären Hyperfibrinolyse führen. Als Beispiel kann etwa eine kardiopulmonale Bypass-Operation genannt werden, bei der es zu erhöhten Adrenalin-, Angiotensin- und Vasopressin-Spiegeln kommt, gleichzeitig ein Risiko für Azidose, Hypoxie, Hypotension besteht und ein Kallikrein- und Bradykinin-Anstieg zu verzeichnen ist. Unabhängig vom Ausmaß der Koagulation und der Thrombin-Spiegel kann es dadurch zur gesteigerten t-PA-Freisetzung aus dem strapazierten Endothel kommen. Die fibrinolytische Aktivität kann gleichzeitig durch Adsorption von Fibrinolyse-Inhibitoren im extrakorporalen Kreislauf gesteigert werden und in einer primären Hyperfibrinolyse resultieren.

Ein weiteres Beispiel wäre eine Organtransplantation, bei der nach Herzstillstand des Spenders, abhängig von der Ischämie-Zeit, Stress für das Endothel des Spender-Organs besteht und t-PA freigesetzt wird. Nach erfolgter Transplantation des Spenderorgans und durchgeführter Rezirkulation kann es zum Einschwemmen des t-PA aus dem Spenderorgan in den Blutkreislauf des Empfängers mit der Folge einer systemischen Hyperfibrinolyse kommen. (5)

1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse

Als sekundäre Hyperfibrinolyse wird der Verbrauch von Fibrinolyse-Inhibitoren nach extremer und langer Gerinnungsaktivierung bezeichnet, die durch Gewebeschädigung in Folge schwerer Traumata oder großer Operationen zu Stande kommt. Die Aktivierung der Fibrinolyse ist zunächst ein physiologischer Prozess proportional zur Gerinnungsaktivierung im verletzten Gewebe. Bei großflächigen Gewebsschäden ist es klinisch und laborchemisch schwierig zu erkennen, ob eine physiologische Reaktion des Gerinnungssystems oder bereits eine DIC vorliegt. Kommt es in weiterer Folge zur Erschöpfung der Fibrinogen-Spiegel und anderer Gerinnungsfaktoren, wird die Bildung von Blutgerinnsel geschwächt und die Anfälligkeit für eine Fibrinolyse steigt. Durch anhaltende Fibrinolyse nimmt gleichzeitig auch der Plasmininhibitor-Spiegel ab, wodurch eine Hyperplasminämie resultiert. Eine vorerst physiologische Reaktion des fibrinolytischen Systems auf die Gerinnungsaktivierung kann also in eine exzessive überschießende Hyperfibrinolyse übergehen.

Als Beispiel für sekundäre Hyperfibrinolyse können etwa große Traumata, Tissue-Faktor-exprimierende Neoplasien wie muzinöse Adenokarzinome oder maligne Hirntumore und auch postpartale Hämorrhagien genannt werden. (5)

1.2.3 Lokale Hyperfibrinolyse

Eine lokale Hyperfibrinolyse kann durch eine Operation oder Trauma in t-PA- oder u-PA-reichem Gewebe auftreten. Dabei kann lokal eine exzessive Blutung bestehen, ohne dass Auffälligkeiten in den systemischen Hyperfibrinolyse-Markern nachweisbar sind. In vivo basiert dieser Effekt auf Berichten, bei denen Antifibrinolytika zur Stillung lokaler Blutungen mit normalen systemischen Fibrinolyse-Werten eingesetzt wurden. (5)

1.3 Physiologische Adaptierung der Gerinnung in der Schwangerschaft

Im Zuge einer Schwangerschaft kommt es zu zahlreichen Veränderungen in der Hämostase mit dem Ziel, den Blutverlust während der Entbindung so gering wie möglich zu halten, sowie peri- und postpartale Blutungskomplikationen zu vermeiden. In Summe führen die Veränderungen verschiedenster Komponenten des Gerinnungssystem zu einer physiologischen Hyperkoagulabilität, einem verstärkten Gerinnungspotenzial und folglich auch zu einem bis zu 4-fach erhöhten Thromboserisiko. Von Adaptionen betroffen sind plasmatische Gerinnungsfaktoren, Gerinnungsinhibitoren, Komponenten des fibrinolytischen Systems sowie auch die Thrombozytenfunktion. (2,6–8)

1.3.1.1 Anstieg plasmatischer Gerinnungsfaktoren

Während der Schwangerschaft kommt es zum Anstieg einzelner Gerinnungsfaktoren, allen voran des Fibrinogens, welches um das 1,5-fache zunehmen kann. Ebenso ist ein Anstieg des von-Willebrand-Faktor/Faktor-VIII-Komplexes um das 2-3-fache zu verzeichnen. Als Zeichen einer verstärkten Thrombin-Bildung und aktivierten Gerinnung lassen sich weiters erhöhte Spiegel der Thrombin-Antithrombin-Komplexe, Prothrombinfragmente F1+2 sowie auch der Fibrinopeptide A (FPA) nachweisen. (2,7)

1.3.1.2 Verminderung des Protein S

Bereits im ersten Trimenon ist eine Verminderung des natürlichen Gerinnungsinhibitor Protein S, dem Kofaktor und Akzelerator des Protein C-Systems, zu verzeichnen. Gleichzeitig weisen Schwangere eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität auf, wodurch sich eine aktivierte Protein-C-Resistenz mit verminderter Gerinnungshemmung entwickeln kann. (2,6)

1.3.1.3 Abnahme der Fibrinolyse

Ab der 20. Schwangerschaftswoche ist eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität zu beobachten, wodurch die Entwicklung einer physiologischen Hyperkoagulabilität weiters verstärkt wird. Es kommt zu einer Verminderung des tissue-Plasminogen-Aktivators (t-PA) und gleichzeitig zur Vermehrung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 (PAI-1) auf das 2- bis 3-fache vom Ausgangswert. Der aus der Plazenta stammende Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 2 (PAI-2) ist ebenso während der Schwangerschaft nachweisbar und nimmt ab dem ersten Trimenon kontinuierlich zu.

Zusätzlich tritt eine verstärkte Aktivierung des Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) auf, wodurch die Auflösung von Fibringerinnsel gehemmt wird.

Aufgrund der erhöhten Gerinnungsaktivität und verstärkten Bildung von Fibrin kommt es folglich auch zum Anstieg der D-Dimere, welche Abbauprodukte des quervernetzten Fibrinnetzwerkes darstellen. Am Ende einer Schwangerschaft lässt sich eine 3- bis 4-fach erhöhte D-Dimer-Konzentration nachweisen, was eine Differenzierung zu thromboembolischen Ereignissen in der Diagnostik erschwert. (2)

Nach der Plazentaablösung kommt es zu einer Abnahme von PAI-2. Gleichzeitig liegen erhöhte Plasmaspiegel von Plasminogen und des gewebsständigen Plasminogen-Aktivators (t-PA) aus dem Uterus vor, wodurch peri- und postpartal eine gesteigerte Fibrinolyse eintreten kann. (8)

1.3.1.4 Modifizierte Thrombozytenaggregation

Durch die gesteigerte Freisetzung bestimmter α -Granula aus aktivierten Thrombozyten wird eine erhöhte Aggregationsbereitschaft der Plättchen induziert. Es lassen sich folglich erhöhte Konzentrationen der „Release-Faktoren“ Plättchenfaktor 4 sowie auch 3-fach gesteigerte β_2 -Thromboglobulin-Spiegel als Zeichen der gesteigerten Thrombozytenaktivierung im Plasma nachweisen. Ebenso liegt das vasokonstriktorisch wirksame Aggregations-fördernde TXA₂ in größeren Mengen vor.

Während die absolute Thrombozytenzahl als auch deren Überlebenszeit konstant bleibt, nimmt das mittlere Thrombozytenvolumen im Zuge der Schwangerschaft zu. Bei etwa 3-4 % aller Schwangeren tritt auch eine sogenannte Gestationsthrombozytopenie auf. Als Grund dafür wird der vermehrte Thrombozyten-Verbrauch und die gesteigerte Verdünnung des Blutes im dritten Trimenon vermutet. (2)

1.3.1.5 Schwangerschaftsinduzierte Hämodilution

Aufgrund der gesteigerten Gerinnungsneigung während der Schwangerschaft kommt es zur Ausbildung von Kompensationsmechanismen, wie dem Anstieg des Plasmavolumens bei gleichzeitigem Abfall des Hämatokrits. Man spricht von einer schwangerschaftsinduzierten Hämodilution, bei der es zu einer Verdünnung des Blutes mit einer Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens von etwa 1,5 Liter kommt. Weiters tritt eine gesteigerte Mikrozirkulation und kapilläre Perfusion auf. Die Speicherung von Blutreserven in venösen Kapazitätsgefäßen dient postpartal der Kompensation eines größeren Blutverlustes. (2,7)

Postpartal bleiben die genannten hyperkoagulatorischen Modifikationen im Gerinnungssystem für 3 bis 4 Wochen bestehen. Die Protein-S-Spiegel normalisieren sich nach 6 bis 8 Wochen, die Thrombozytenfunktion sogar erst nach 12 Wochen. (2)

1.4 Peri- und Postpartale Hämorrhagie (PPH)

1.4.1 Definition und Einteilung

Eine peri- und postpartale Hämorrhagie (PPH) ist definiert als ein Blutverlust von 500 ml Blut oder mehr nach vaginaler Geburt beziehungsweise von mindestens 1000 ml Blut nach einer Sectio caesarea innerhalb der ersten 24 Stunden postpartum. Ebenso muss bei klinischen Zeichen eines hämorrhagischen Schocks, wie etwa Agitiertheit, Bewusstseinsstörungen, Hypotonie, Tachykardie, blasses Hautkolorit, Kaltschweißigkeit sowie bei Oligo- bis hin zur Anurie eine postpartale Hämorrhagie in Betracht gezogen werden und bedarf einer sofortigen Intervention und Behandlung. Häufig werden postpartale Blutverluste visuell unterschätzt und dementsprechend weder genau quantifiziert noch rechtzeitig behandelt. Ab einem Blutverlust von 2000 ml kann es im Zuge einer PPH zur rasanten Aktivierung des Gerinnungssystems kommen, wodurch Komplikationen wie eine Koagulopathie eintreten können. In Hinblick auf das zeitliche Auftreten der postpartalen Blutung lässt sich eine primäre PPH von einer sekundären Blutung unterscheiden. (9)

1.4.1.1 Primäre (akute) Hämorrhagie

Eine primäre PPH tritt in der Regel innerhalb der ersten Stunden postpartal auf, teilweise bereits im Geburtsraum oder im Operationssaal. Definitionsgemäß spricht man von einer primären PPH, wenn es zu einem erhöhten Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt kommt. Zu den häufigsten Ursachen zählen eine Uterusatonie, vaginale oder cervikale Traumata sowie Uterusrupturen und mütterliche Gerinnungsstörungen, die zu hämodynamischer Instabilität und hypotonen Krisen führen können. (9,10)

1.4.1.2 Sekundäre (subakute) Hämorrhagie

Tritt eine Blutung zwischen 24 Stunden bis zu 12 Wochen postpartal nach einem blutungsfreien Intervall auf, spricht man von einer sekundären PPH, die 0,2 bis 2,5 % der Gebärenden betrifft. Ursächlich für eine sekundäre PPH sind meist Plazentarestes, Infektionen oder eine Subinvolutio uteri. Bei einer Subinvolutio uteri handelt es sich um verstärkten, blutigen Wochenfluss aufgrund einer Rückbildungsstörung des Uterus im Wochenbett. (9,11)

1.4.2 Bedeutung und Epidemiologie

Die postpartale Hämorrhagie betrifft in etwa 5 % aller gebärenden Frauen weltweit, wobei etwa ein Viertel aller maternalen Todesfälle mit einer PPH in Verbindung stehen. Vor allem in Entwicklungsländern stellt die postpartale Hämorrhagie die Haupttodesursache von Frauen in Verbindung mit Geburten dar. Obwohl der Großteil aller Frauen mit PPH keine erkennbaren Risikofaktoren vorweist, geht man bei Mehrlingsschwangerschaften, verlängerter Dauer des Geburtsvorgangs und wiederholten Schwangerschaften von einem erhöhten postpartalen Blutungsrisiko aus. Die Inzidenz der PPH ist kontinuierlich steigend, was auf vermehrt auftretende Uterusatonien und Plazentaimplantationsstörungen sowie eine erhöhte Rate an durchgeführten Kaiserschnitten zurückzuführen ist. Eine Sectio caesarea führt in der Regel nicht primär, sondern erst in Folgeschwangerschaften zu einem erhöhten Risiko für eine PPH.

Mittels prophylaktischer Maßnahmen und der Verfügbarkeit optimaler Behandlungsmethoden könnte die Mehrheit aller PPH-assoziierten Todesfälle vermieden werden. Man geht davon aus, dass 99 % aller mütterlichen Todesfälle in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen auftreten. Mithilfe niedrigschwelliger Verfügbarkeit von Medikamenten und medizinischer Hilfsmittel, geschultem und trainiertem Personal sowie Zugriff auf evidenzbasierte Empfehlungen könnte weltweit der Ungerechtigkeit im Gesundheitswesen entgegengewirkt und das medizinische Outcome für Patientinnen wesentlich verbessert werden. (10,12)

1.4.3 Ursachen: „4 T’s“

Die häufigsten Ursachen einer PPH werden in den „4 T’s“ (Tonus, Tissue, Trauma, Thrombin) zusammengefasst und dienen der raschen Identifikation, Abklärung und Behandlung von Blutungskomplikationen (9,12).

1.4.3.1 Tonus

Die Uterusatonie stellt mit 80 % die häufigste Ursache einer PPH dar. Zu den Risikofaktoren zählen Mehrlingsschwangerschaften, ein Polyhydramnion und Plazentarestes, die zur uterinen Überdehnung führen und die Uteruskontraktion beeinträchtigen können. Auch eine Oxytocin-Tachyphylaxie nach langer Oxytocingabe kann zu einer Uterusatonie führen. Eine mangelhafte Uteruskontraktion hat eine fehlende Kompression uteriner Spiralarterien zur Folge, was wiederum Blutungen begünstigt. (9,12)

1.4.3.2 Tissue

Kommt es zur Retention der Plazenta beziehungsweise Plazentaresiduen oder auch einer Plazenta prävia, dem dystopen Sitz der Plazenta im Bereich des Isthmus uteri, kann eine fehlende Uteruskontraktion, frühzeitige Plazenta-Lösung oder ein Plazenta-Einriss die Folge sein. Folglich kann es zum Einschweben von Tissue-Factor in das prokoagulative maternale Gerinnungssystem kommen, wodurch eine hochgradige Entgleisung im Gerinnungssystem resultieren kann. Besonders gefürchtet ist eine fulminante Hyperfibrinolyse im Rahmen einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC). Auch die unter dem „Plazenta accreta Spektrum“ (PAS) zusammengefassten Plazentalösungsstörungen können zu Blutungen und Komplikationen führen. Dabei zu nennen ist die durch Wehenschwäche verursachte Lösungsstörung Placenta adhaerens, durch anatomische Ursachen hervorgerufene Placenta accreta, bei der die Plazentazotten bis zum Myometrium vortreten, die Placenta increta, bei der die Zotten bereits ins Myometrium eindringen und die Placenta percreta, bei der die Zotten sogar die Serosa erreichen. (9,11,12)

1.4.3.3 Trauma

Auch im Zuge eines Traumas wie etwa einem Dammriss, Cervixriss, einem Vaginalriss, einer Tubenruptur bei Tubargravidität sowie einer Uterusruptur kann es zur sogenannten „chirurgischen Blutung“ durch offene Blutungsquellen kommen. Auch eine Episiotomie, ein iatrogen zugefügter Dammschnitt, um die Austreibungsphase während der Geburt zu erleichtern, kann zu traumatischen Blutungen führen. (9,11,12)

1.4.3.4 Thrombin

Bereits vor der Geburt bestehende, präexistente Gerinnungsstörungen wie eine Koagulopathie oder Thrombopathie sowie das von-Willebrand-Syndrom können postpartal Blutungen bedingen.

Im Zuge einer vorzeitigen Plazentalösung, einer Fruchtwasserembolie, intrauterinem Fruchttod, einer Präeklampsie, eines septischen Aborts oder Infektionen kann es außerdem zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), der sogenannten Verbrauchskoagulopathie kommen. Durch raschen Blutverlust kann außerdem eine Verlustkoagulopathie oder in Kombination mit der Gabe von Volumenersatzmittel auch eine Verdünnungskoagulopathie auftreten. Atonische Nachblutungen sind dazu in der Lage, eine Hyperfibrinolyse bis hin zur Fibrinogenolyse zu verursachen. (2,11,12)

1.4.4 Pathophysiologie der DIC

Bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) handelt es sich um ein erworbenes komplexes Syndrom mit abnorm gesteigerter intravasaler Thrombinbildung und folglich massiv erhöhtem Verbrauch an Thrombozyten, Fibrinogen sowie Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, welches sekundär durch eine Grunderkrankung ausgelöst wird. Daher wird die DIC auch als Verbrauchskoagulopathie bezeichnet.

Auslöser für die DIC ist die vermehrte Freisetzung beziehungsweise Einschwemmung des Tissue-Factors im Rahmen verschiedenster Erkrankungen oder Verletzungen, was folglich zur Gerinnungsaktivierung führt. Tissue-Factor kann im Zuge von entzündlichen Prozessen, Infektionen, Traumen, Schock und schwerem Volumenmangel vermehrt in freier Form vorliegen.

Die Gerinnungsaktivierung führt einerseits zur disseminierten Thrombinbildung und thrombotischen Mikroangiopathie in der Mikrozirkulation mit fokaler Ischämie, Nekrosen und multiplen Organschädigungen bis hin zum Multiorganversagen. Andererseits kommt es zum gesteigerten Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, wodurch eine Hypokoagulabilität mit verstärkter systemischer Blutungsneigung eintreten kann. Die verstärkte Fibrinbildung löst weiters eine reaktive Fibrinolyse aus, die den Verbrauch von Fibrinolyse-Regulatoren bedingt, wodurch es zur systemischen Hyperfibrinolyse kommen kann. Hinzukommt, dass t-PA vermehrt im Uterusgewebe vorliegt und ihm Rahmen von Operationen hohe Spiegel des Fibrinolyse-Aktivators ins Blut freigesetzt werden können. Klinisch manifestiert sich die Hyperfibrinolyse und Hypokoagulabilität in Form von Schleimhautblutungen, Petechien und Ekchymosen in der Haut sowie diffusen Organblutungen. (2)

Tritt eine Koagulopathie in Kombination mit einer Azidose und einer Hypothermie auf, muss mit einer erhöhten Mortalität gerechnet werden, weshalb man auch von der sogenannten „letalen Trias“ spricht. Im Rahmen einer Hypothermie kann es zur Störung temperaturabhängiger enzymatischer Reaktionen des Gerinnungssystems kommen. Eine optimale Enzymfunktion besteht bei Temperaturen von 37°C. Eine Körpertemperatur von weniger als 34°C verhindert die Bildung von Thromben, stört die Thrombin- und Fibrinbildung und aktiviert gleichzeitig die Fibrinolyse, wodurch eine verstärkte Blutungsneigung entsteht. (7)

1.4.5 Gerinnungsdiagnostik

Um eine patientenspezifische Gerinnungsdiagnostik mit adäquaten Tests durchführen zu können, ist eine umfassende Evaluierung der Patientengeschichte, der Symptome und klinischen Zeichen notwendig. Weiters ist die Kenntnis über die Durchführung der diagnostischen Gerinnungstests unabdingbar, um die Ergebnisse korrekt interpretieren und etwaige Limitationen und Einflussfaktoren berücksichtigen zu können. (1)

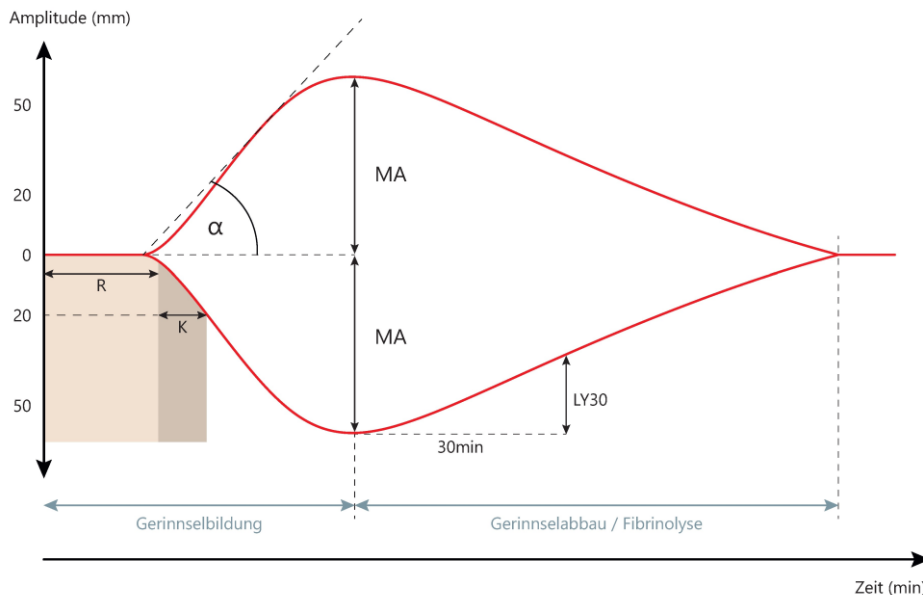
1.4.5.1 Viskoelastische Tests

Im Falle einer postpartalen Hämorrhagie kommt es zum Einsatz viskoelastischer Tests, wie der sogenannten Thrombelastographie (TEG), mit deren Hilfe eine schnelle Differenzierung zwischen einer plasmatischen, quantitativ thrombozytären und fibrinolytischen Blutungsstörung möglich ist (8). Die TEG ist dazu in der Lage, die Entstehung, Stabilität und Auflösung eines Thrombus zu quantifizieren sowie den zeitlichen Ablauf der einzelnen Gerinnungsphasen einzuschätzen. Dadurch kann zwischen einer hypo- und hyperkoagulatorischen Gerinnungssituation unterschieden werden. Im Rahmen des Tests wird die Stabilität und Steifigkeit eines Gerinnsels gegenüber Scherkräften im zeitlichen Verlauf gemessen. Für die Durchführung verwendet man überwiegend Citratblut, das in eine vertikal rotierende Küvette gegeben und während der Messung auf 37°C erwärmt wird. Die Rotation wechselt dabei jeweils nach etwa 4,75 Grad ihre Richtung. Zusätzlich wird von oben ein Stempel in der Probe positioniert, der zu Beginn keine Rotationsbewegung durchführt und an einem Torsionsdraht befestigt ist. Kommt es im Rahmen der Gerinnungsaktivierung in der Probe zur Gerinnselbildung, kann der Stempel im Thrombus fixiert werden und der Torsionsdraht beginnt, die Rotationsbewegung proportional zur Gerinnselsteifigkeit mit auszuführen. Die Steigerung des Drehwinkels am Draht wird optisch aufgezeichnet und für die Interpretation der Gerinnselbildung und Gerinnungssituation verwendet.

Im Rahmen der TEG wird eine Reihe wichtiger Parameter ermittelt, die für die Interpretation der Gerinnungssituation und Erstellung einer dementsprechenden Kurve, wie in Abbildung 5 sichtbar, von Nöten sind. Mithilfe der R-Zeit (Reaktionszeit) wird die Zeit bis zum Start der Gerinnung, der Auslenkung der Kurve um 2 mm, aufgezeichnet. Die K-Zeit (kinetische Zeit) gibt die Zeitspanne an, bei der die Kurvenauslenkung von 2 mm auf 20 mm steigt und repräsentiert die Wirkung von Thrombin. Die maximale Gerinnselsteifigkeit kann man mithilfe der maximalen Amplitude (MA) ermitteln. Der α -Winkel beschreibt den Anstieg der Messkurve im Zeitverlauf und hängt vom Fibrinogen-

Spiegel und der Geschwindigkeit der Fibrinbildung ab. Die Abnahme der Gerinnelsteifigkeit als Folge der Fibrinolyse kann mit dem Lyse-Index (LY30, LY60), der Abnahme der Kurvenauslenkung 30 oder 60 Minuten nach Erreichen der maximalen Amplitude, eingeschätzt werden. (1,2)

Abbildung 5: Thrombelastographie (TEG)



Legende: Thrombelastographie (TEG) (Eigenwerk; inspiriert von: <https://teg.haemonetics.com/de-de> (aufgerufen am 29.09.2023)); MA...maximale Amplitude, R...Reaktionszeit, K...K-Zeit bis zur Kurvenauslenkung um 20mm, LY30...Lyse-Index nach 30min

Für die Gerinnungsaktivierung in der Probe werden verschiedene Aktivatoren und Modifikatoren, wie etwa Kalziumchlorid, Tissue-Factor oder Heparinase, eingesetzt. Mit der TEG ist ein Mangel mehrerer Gerinnungsfaktoren detektierbar, wobei für genauere Ergebnisse eine Einzelfaktorenbestimmung von Nöten ist. Der Spiegel an Fibrinogen bestimmt die Ausprägung der Maximalamplitude (MA), der K-Zeit sowie des Winkels α . Während die Gabe von Fibrinogen zur Steigerung der Gerinnselfestigkeit führt, kann es im Zuge einer Dysfibrinogenämie zu einer verminderten und verlangsamten Ausprägung der MA kommen. Die Maximalamplitude und Elastizität der Thrombozyten steigt, umso höhere Thrombozytenzahlen vorliegen. Die Anwendung von Antikoagulanzen führt zu einer verlängerten Gerinnelbildungszeit mit niedriger Amplitude. Eine vorzeitige Abnahme der Amplitude sowie eine verkürzte Lyse-Zeit weisen auf eine systemische Hyperfibrinolyse hin. Hier kann es bereits innerhalb von 60 Minuten nach Erreichen der maximalen Amplitude zur kompletten Gerinnelauflösung kommen. Im Zuge einer

Hyperkoagulabilität treten wiederum eine verkürzte Gerinnselbildungszeit sowie eine erhöhte MA mit steilem α -Winkel auf.

Neben der Thrombelastographie gibt es auch die Möglichkeit, eine Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) durchzuführen. Im Zuge einer ROTEM wird die Blutprobe nicht in eine rotierende, sondern in eine fest verankerte Küvette gegeben. Anschließend wird ein vertikal ausgerichteter Stempel in die Probe eingeführt, welcher wechselnd rotierende Bewegungen um einen Winkel von 4,75 Grad durchführt. Kommt es im Rahmen der Gerinnungsaktivierung zur Gerinnselbildung und -stabilisierung, werden die Rotationsbewegungen des Stempels abgeschwächt. Diese Rotationsabschwächung kann optisch quantifiziert werden und ergibt mittels Umrechnung analog zur TEG eine gleichzusetzende Messkurve. (2)

1.4.5.2 Konventionelle Gerinnungsdiagnostik

Neben dem Einsatz der Thrombelastographie werden im Rahmen einer PPH oder bei erhöhtem Risiko für Blutungen weitere Labor- und Gerinnungsparameter im Rahmen eines „Notfall-Labors“ erhoben. Dazu zählt ein konventionelles Blutbild, eine Blutgasanalyse, die aPTT, die PT, der Quick-Wert beziehungsweise die INR sowie bei Verfügbarkeit auch Fibrinogen und Faktor XIII. (9)

Während die aPTT die Funktion der intrinsischen Gerinnungsaktivierung widerspiegelt, beschreibt die PT den extrinsischen Weg der Gerinnung (11).

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist somit abhängig von den intrinsischen Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und XII sowie den gemeinsamen Gerinnungsfaktoren II, V, X und dem Fibrinogen. Nach der Zentrifugation der Blutprobe wird dem Plasma Kalzium sowie ein Oberflächen-aktivierendes Agens hinzugegeben. Die Zeit bis es zur Bildung eines Thrombus kommt, in Sekunden angegeben, beschreibt die aPTT. Der physiologische Wertebereich hängt dabei vom Labor, den verwendeten Geräten und dem Agens ab. Im Falle einer Schwangerschaft und postpartum kann es zur Verkürzung der aPTT und somit zu einer Gerinnungsneigung kommen. Eine verlängerte aPTT hingegen tritt etwa bei der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder unfraktioniertem Heparin auf. (1)

Die Prothrombin-Zeit (PT) beschreibt den extrinsischen Gerinnungsweg und somit vor allem die Funktion von Faktor VII und den gemeinsamen Gerinnungsfaktoren. Die PT entspricht der Zeit, die für die Bildung eines Thrombus nach Zugabe von Kalzium und Thromboplastin benötigt wird und beträgt in der Regel 12 bis 13 Sekunden. Ebenso besteht

die Möglichkeit die PT in Prozent im Vergleich zu Kontroll-Plasma anzugeben. Dieser Wert wird als Quick-Wert bezeichnet. Für das Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten hingegen verwendet man die International Normalized Ratio (INR), bei der durch Standardisierung der Thromboplastin-Werte und Kalibration vergleichbare Werte ermittelt werden können. (1)

Fibrinogen gilt als einer der wichtigsten Faktoren der Blutgerinnung und kann auch im akuten Setting rasch mittels viskoelastischer Methoden wie der TEG ermittelt werden. Physiologische Fibrinogen-Spiegel liegen zwischen 150 und 450 mg/dl, im Falle einer Schwangerschaft sogar bis zu 600 mg/dl. Da Fibrinogen gleichzeitig zu den Akute-Phase-Proteinen zählt, können die Spiegel im Falle einer Entzündungsreaktion stark und in kurzer Zeit mit Werten von bis zu über 1000 mg/dl ansteigen. In zahlreichen Veröffentlichungen konnte bewiesen werden, dass die präoperative Messung von Fibrinogen das Risiko für peri- und postoperative Blutungskomplikationen vorhersagen kann. Auch postpartal gemessene niedrige Fibrinogen-Spiegel gehen mit einem höheren Blutungsrisiko einher und unterstreichen somit die Funktion von Fibrinogen als prädiktiver Blutungs-Marker. Ab Fibrinogen-Spiegel von 150 - 200 mg/dl wird eine kritische Schwelle unterschritten, eine ausreichende Blutstillung kann nicht mehr erreicht werden und es resultiert eine disseminierte Blutungsneigung. Die Fibrinogen-Bestimmung erfolgt in der Regel durch die Methode nach Clauss, bei der Thrombin ins Plasma beigemischt wird. Die Zeit bis zur Thrombusbildung verhält sich dabei proportional zum Fibrinogen-Spiegel, wobei verlässliche Werte im Bereich von 100 - 400 mg/dl ermittelt werden können. Eine noch genauere und weniger Fehler-anfällige Messung erfolgt, wie bereits oben erwähnt, mit viskoelastischen Methoden. Sind die Fibrinogen-Spiegel deutlich erniedrigt, besteht ebenso ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse, was ebenfalls durch eine TEG in der Akutsituation belegt werden kann und eine rasche antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure noch vor der Fibrinogen-Substitution erfordert. (13)

1.4.6 Risikofaktoren und Risikostratifizierung einer PPH

Um das Risiko einer PPH zu minimieren, wird eine genaue geburtshilfliche Anamnese, Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaftsvorsorge, eine exakte Blutungs-Risikostratifizierung sowie eine rechtzeitige Vorbereitung auf erhöhte Blutverluste empfohlen. Im Rahmen der Anamnese sollte vor allem auf in Vorschwangerschaften eingetretene Ereignisse und Komplikation, wie eine Plazentaretention oder Uterusatonie, ein besonderes Augenmerk gelegt werden, da ein erhöhtes Wiederholungsrisiko in

Folgeschwangerschaften besteht. Jegliche Form der Uterusvorschädigung, durch Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche, diagnostische Kürettagen, Narben nach einer Sectio caesarea oder anderen Uterusoperationen, begünstigen die Entwicklung einer Plazentaimplantationsstörung wie der Placenta previa oder des Placenta accreta Spektrums. Zu weiteren Risikofaktoren zählt man unter anderem Adipositas (BMI > 35), höheres mütterliches Alter (≥ 30 Jahre), Präeklampsie, Mehrlingsgravidität, hohe Pluriparität, elektive und Notkaiserschnitte, eine Episiotomie oder Dammriss sowie jegliche präexistente Gerinnungsstörungen und Anämien. Zu beachten ist jedoch, dass der Großteil der Gebärenden mit einer PPH keine der genannten Risikofaktoren aufweist. Bisher existieren keine einheitlichen Scores zur generellen Risikostratifizierung einer PPH, weshalb eine individuelle Risikoeinschätzung jeder einzelnen Patientin notwendig ist. Eine Beurteilung der Plazenta kann im zweiten und dritten Trimenon im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung erfolgen, wobei vor allem die Lage, die Struktur, Vasa praevia und Plazentaimplantationsstörungen untersucht werden. Bei Verdacht auf ein PAS ist die transvaginale Sonographie der transabdominellen und – perinealen Ultraschall-Untersuchung überlegen. Das Placenta accreta Spektrum ist mit einem massiv erhöhten Risiko für eine PPH assoziiert und kann sogar zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern führen, vor allem wenn die Diagnose erst zum Zeitpunkt der Geburt gestellt wird. Um die Mortalität und Morbidität in Zusammenhang mit einem PAS zu senken, sollten sowohl logistische Maßnahmen wie eine Sectio-Planung an einem erfahrenen Zentrum mit Bereitstellung von Blutprodukten sowie auch methodische Maßnahmen, wie präoperative Eisensubstitutionen und überwachtetes Gerinnungsmanagement, frühzeitig durchgeführt werden. (9)

1.4.7 Prävention der PPH

Da häufig keine der oben genannten Risikofaktoren vor dem Auftreten einer PPH vorliegen, ist ein engmaschiges Monitoring postpartal Grundlage für eine frühzeitige Erkennung von Blutungen. Mithilfe einer aktiven Leitung der Nachgeburtsperiode („active management of third stage of labour – AMTSL“) soll eine rechtzeitige Plazentalösung und ein adäquater Uterustonuss gefördert werden. Durch AMTSL kann bei Frauen mit mittlerem bis hohem Risiko für eine PPH die Inzidenz einer Blutung um 66 % gesenkt werden, weshalb sie bei jeder Geburt empfohlen wird. Neben dem Kennenlernen zwischen Mutter und Neugeborenem in der ersten Stunde postpartal (Bonding) und der dadurch induzierten endogenen Oxytocin-Freisetzung, zählt die prophylaktische Gabe von Uterotonika zu den

wichtigsten Maßnahmen. Mithilfe präventiv eingesetzter kontraktionsfördernder Medikamente in der Plazentarperiode können 50-70 % der PPH verhindert werden. (9)

1.4.7.1 Uterotonika

Zu den am häufigsten eingesetzten Uterotonika zählt Oxytocin („Syntocinon“), welches intramuskulär (i.m.) oder in Form einer Kurzinfusion verabreicht werden kann, beziehungsweise Carbetocin („Pabal“), ein synthetischer Oxytocinrezeptor-Agonist. Carbetocin kann intravenös (i.v.) oder i.m. eingesetzt werden und besitzt im Gegensatz zu Oxytocin eine längere Halbwertszeit (40 Minuten). Dies ergibt den Vorteil einer länger anhaltenden Uteruskontraktion. Im Rahmen einer intravenösen Verabreichung von Oxytocin und Carbetocin kann es aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung zur Hypotonie und reflektorischen Tachykardie für etwa drei Minuten kommen. Bei rascher i.v. Bolusgabe von Carbetocin kann es zu ähnlichen Nebenwirkungen kommen, weshalb eine langsame i.v. Injektion oder Kurzinfusion empfohlen wird.

Weiters besteht die Möglichkeit Methylergometrin („Methergin“), ein vasokonstriktorisch wirksames Ergot-Alkaloid, in Kombination mit Oxytocin i.m. zu verabreichen. Im Rahmen einer Hypertonie oder Präeklampsie ist der Einsatz von Methylergometrin aufgrund des konsekutiven Blutdruckanstiegs kontraindiziert. Da Methylergometrin mehr Nebenwirkungen als Oxytocin und Carbetocin aufweist, wird es trotz guter Wirksamkeit nicht als Mittel erster Wahl verabreicht.

Als weiteres off-label Medikament ist Misoprostol zu erwähnen, das sowohl rektal, oral, sublingual oder buccal verwendet werden kann, jedoch in Österreich, Deutschland und der Schweiz nicht zur Behandlung der postpartalen Blutung zugelassen ist. (7,9)

1.4.7.2 Antifibrinolytika

Antifibrinolytisch wirksame Medikamente wie die Tranexamsäure (TXA) („Cyklokapron“) werden bei lokaler oder systemischer Hyperfibrinolyse eingesetzt. Da die Wirksamkeit und Sicherheit von TXA als Prophylaxe einer PPH bisher noch unklar ist und in Studien untersucht wird, sollte sie lediglich therapeutisch und nicht routinemäßig zur Vorbeugung einer Blutung eingesetzt werden. (9)

1.4.8 Therapie der PPH

Um eine postpartale Hämorrhagie adäquat behandeln zu können, ist eine korrekte und rasche Abschätzung des Blutverlustes von Nöten. Durch eine rein visuelle Beurteilung

werden 30-50 % der nachgeburtlichen Blutungen unterschätzt. Umso höher der Blutverlust, desto größer ist auch das Ausmaß der Unterschätzung. Daher werden validierte Messverfahren und gravimetrische Methoden empfohlen, um den Blutverlust quantifizieren zu können. Dazu zählt das Sammeln und Abwiegen blutgetränkter Tupfer, Binden und Wäsche sowie die Verwendung kalibrierter Blutauffangbeutel bei vaginalen Geburten. Ebenso gilt es, die klinische Symptomatik zu beobachten und Zeichen einer Hypovolämie mithilfe des Schock-Indexes ($[HF/RR_{sys}] > 0,9$) festzustellen. Zusätzlich sollten regelmäßig Hämoglobin-Messungen (Hb-Messungen) durchgeführt werden. Diese können jedoch gravimetrische Methoden nicht ersetzen, da Veränderungen im Hb-Spiegel erst verzögert auftreten. Zeichen einer kritischen Hypovolämie sind weiters erhöhte Laktatwerte ($> 4 \text{ mmol/l}$) und ein verminderter Basenüberschuss (BE) in der venösen Blutgasanalyse (BGA) ($BE < -6 \text{ mmol/l}$). Da es im Rahmen einer Schwangerschaft zu physiologischen Veränderungen im Gerinnungssystem kommt, treten klassische klinische Symptome eines hypovolämischen Schocks mit Entgleisung des Blutdrucks und der Herzfrequenz erst bei fortgeschrittenem Blutverlust von mehr als 1500 ml auf. Die Therapie einer PPH muss rasch und zeitgleich erfolgen und beinhaltet sowohl allgemeine kreislaufstabilisierende Maßnahmen als auch eine gezielte medikamentöse, chirurgische oder interventionelle Therapie. (9)

1.4.8.1 Medikamentöse Therapie

In der First-line Therapie der PPH wird, wie auch im Zuge der Blutungs-Prophylaxe, das Hormon Oxytocin in Form einer Kurzinfusion i.v. eingesetzt. Gleichzeitig ist der frühzeitige therapeutische Einsatz von 1g Tranexamsäure i.v. wesentlich und sollte bereits ohne vorangegangene Gerinnungsanalyse erfolgen.

Die Anwendung von Methylergometrin wird vor allem in Form einer i.m. Injektion empfohlen und soll als Second-line Uterotonikum die blutungsbedingte Morbidität senken. Aufgrund des ungünstigen vasospastischen Nebenwirkungsprofil, das unter anderem Koronarspasmen, Herzrhythmusstörungen und Myokardinfarkte umfasst, sind jedoch alternativ verfügbare Medikamente zu bevorzugen.

Bei Nichtansprechen der genannten Uterotonika wird ein rascher Wechsel und Einsatz von Prostaglandinen, wie dem Sulproston, empfohlen. Zu beachten ist, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Oxytocinrezeptor-Agonisten und Prostaglandinen nicht durchgeführt werden darf und Sulproston aufgrund schlechter Steuerbarkeit lediglich i.v. verabreicht werden soll. (9)

1.4.8.2 Uterustamponade

Im Rahmen einer Uterustamponade kommt es zur Kompression des Myometriums und der Aa. uterinae mithilfe eines Ballons. Sie dient einerseits einem raschen Blutungsstopp und andererseits einer temporären Blutstillung und hämodynamischen Stabilisierung, um weitere chirurgische oder interventionelle Maßnahmen vorzubereiten. Neben dem Tamponade-Verfahren mithilfe eines Ballons stehen auch weitere Methoden zur Durchführung einer Tamponade zur Verfügung. Beispielsweise gibt es die Variante des „uterine packing“, wo mithilfe von Gaze, beschichtet mit hämostatischen Komponenten, eine Kompression und Blutstillung im Uterus erzielt werden kann. Weiters besteht die Möglichkeit der Vakuum-induzierten Uterustamponade, wo mithilfe bestimmter Instrumente intrauterin ein Vakuum von -70 bis -90 mmHg erzeugt wird. Somit kann sowohl eine Blutstillung als auch eine Reinigung des Uterus von Koageln und Blut innerhalb weniger Minuten und ohne bisher bekannte Nebenwirkungen erfolgen. (9)

1.4.8.3 Operative Maßnahmen

Kommt es im Zuge einer PPH zu anhaltenden Blutungen, einem hämorrhagischen Schock und einer Koagulopathie werden drei chirurgische Schritte, die als „Damage Control Surgery“ zusammengefasst werden, empfohlen. Zuerst sollte eine rasche chirurgische Blutstillung mithilfe manueller Uteruskompression, atraumatischer Klemmen im Bereich der Aa. uterinae, dem Setzen von Uteruskompressionsnähten oder der Verwendung einer Uterustamponade erfolgen. Durch Uteruskompressionsnähte kann die Plazentahaftfläche verkleinert und eine bestehende Blutung gestillt werden. Aufgrund ihrer raschen Durchführbarkeit innerhalb weniger Minuten und hohen Effektivität, dienen sie der Vermeidung von Hysterektomien und gleichzeitig dem Fertilitätserhalt der Frau. Abhängig von der Indikation und Blutungsursache stehen verschiedene Nahtmethoden zur Verfügung.

Weiters können Gefäßligaturen im Bereich der Aa. uterinae und deren Äste, an Kollateralen der A. ovarica, sowie auch der A. iliaca interna als Ultima ratio durchgeführt werden.

Parallel zu den angeführten Maßnahmen sollte im zweiten Schritt durch anästhesiologisch-intensivmedizinische Verfahren die hypovolämische Kreislaufsituation sowie eine bestehende Hypothermie oder Azidose behandelt werden.

Reichen die oben genannten konservativen Verfahren nicht zur hämodynamischen Stabilisierung aus oder treten lebensbedrohliche Blutungssituationen ein, muss eine

Hysterektomie erfolgen. Weitere relative Kontraindikationen für eine konservative Therapie sind großflächige plazentare Implantationsstörungen mit eröffnetem blutenden Implantationsbett, nicht rekonstruierbare Uterusverletzungen und ein septischer Uterus. Die endgültig abschließende chirurgische Therapie in Form einer Hysterektomie kann erst bei kreislaufstabilen Patientinnen erfolgen, da mit durchschnittlichen Operationszeiten von $157,1 \pm 75,4$ min und einem Blutverlust von $3325,6 \pm 1839,2$ ml zu rechnen ist. (9)

1.4.8.4 Interventionell-radiologische Maßnahmen

Die Vorteile von interventionell-radiologischen Maßnahmen umfassen die erhaltene Organfunktion und Fertilität nach einer PPH. Grundsätzlich stehen drei wichtige Techniken zur Behandlung einer postpartalen Blutung mit unterschiedlicher Lokalisation und technischer Ausführung zur Verfügung. Mithilfe einer temporären/intermittierenden Ballonokklusion der Iliakalarterien kann bei bekannter pathologischer Plazentaimplantation bereits vor einer Sectio caesarea bilateral ein Ballonkatheter über femorale Zugänge gelegt werden. Somit kommt es zu einer signifikanten Senkung des Blutverlusts peri- und postpartal. Ebenso besteht die Möglichkeit einer temporären/intermittierenden Ballonokklusion der Aorta, welche nicht nur beim Vorliegen vom PAS vor einer Sectio, sondern auch als „Bridging“-Methode in der Akutbehandlung hämodynamisch instabiler Patientinnen durchgeführt wird. Dadurch wird eine signifikante Blutungsverminderung erzielt und auch das Risiko einer Hysterektomie gesenkt. Die komplexeste Methode in der interventionell-radiologischen Therapie der PPH stellt die Embolisation der Aa. uterinae dar, die bei konservativ nicht beherrschbaren Blutungen eingesetzt wird. Trotz der signifikanten Verbesserung der Blutungssituation sind im Rahmen der genannten interventionellen Maßnahmen eine Reihe an Komplikationen, wie Thrombosen, Ischämien, Reperfusionsschäden, Dissektionen und Pseudoaneurysmen, mitinbegriffen, die ebenso wie die erhöhte Strahlenbelastung nicht außer Acht gelassen werden dürfen. (9)

1.4.8.5 Hämostase und Gerinnungsmanagement

Patientinnen mit einer ausgeprägten PPH können eine Gewebshypoxie und einen hämorrhagischen Schock entwickeln. Im Unterschied zu blutenden Polytrauma-Patient*innen kommt es aufgrund der Schwangerschaft zu Modifikationen im Gerinnungssystem und der Blutzusammensetzung. Dadurch können gesunde Schwangere einen moderaten Blutverlust gut kompensieren. Kommt es jedoch zu anhaltenden

Blutungen bei prolongiertem Schockzustand beziehungsweise zum Therapieversagen, kann jede PPH in einer ausgeprägten Koagulopathie münden.

Zur Erkennung und Abschätzung einer Koagulopathie dient die visuelle Beurteilung diffuser Blutungen mit ausbleibender Gerinnungsbildung im operativen Zielgebiet oder postpartal die Quantifizierung anhaltender vaginaler Blutungen ohne Koagel. Zur Beurteilung des Volumenstatus wird zusätzlich die Messung der Rekapillarierungszeit, der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, des Hämatokrits oder Base Excess sowie des Laktats und der Laktat-Clearance empfohlen.

Wichtig für die Therapie einer Koagulopathie ist die Wiederherstellung und Sicherung optimaler Rahmenbedingungen der physiologischen Gerinnungssituation. Dazu zählt eine normotherme Körpertemperatur von $> 34^{\circ}\text{C}$, ein Normokalziämie von $> 0,9 \text{ mmol/l}$ und ein pH-Wert von $> 7,2$. Diese genannten Normbereiche sind notwendig, um physiologische Reaktionsgeschwindigkeiten der Gerinnungsenzyme zu erreichen. Man versucht anschließend die Koagulopathie mithilfe von 1g Tranexamsäure, der Substitution einzelner Gerinnungsfaktoren und Erythrozytenkonzentraten mit einem Hämoglobinzielwert von 7 g/dl zu behandeln. Tranexamsäure hemmt die Bildung von Plasmin, kann somit einer bestehenden Hyperfibrinolyse entgegenwirken und soll frühzeitig, vor Verabreichung von Fibrinogen, eingesetzt werden. Weiters notwendig ist eine streng bedarfsgerechte Volumenersatz-Therapie. Dafür eignen sich etwa isoonkotische kristalloide Lösungen oder auch gerinnungsaktives Frischplasma (fresh frozen plasma [FFP]), das sämtliche Gerinnungsproteine in ihrer physiologischen Zusammensetzung enthält. Eine iatrogene Überinfusion und eine dadurch resultierende Verdünnungskoagulopathie muss jedenfalls vermieden werden. Kolloidale Lösungen sollten in der Volumentherapie der PPH nicht verwendet werden, da sie die Fibrinpolymerisation und die Plättchenfunktion beeinträchtigen und somit eine kontraproduktive Wirkung mit sich bringen.

Eine weitergehende gezielte Gerinnungstherapie kann bei entsprechendem Mangel oder Verbrauch mit Fibrinogen-Konzentraten, Faktor XIII-Konzentraten, Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) und auch Thrombozyten-Konzentraten zur Förderung der primären Hämostase erfolgen. Die Verabreichung von Desmopressin kann zu einer Induktion der Plättchenaktivierung beitragen.

Als Zweitlinientherapie verfügbar ist der humane rekombinante aktivierte Faktor VII (rFVIIa), der bei ausreichender Thrombozytenzahl und korrigierten Rahmenbedingungen mittels Faktor X-Aktivierung zu einer proaktiven Thrombin-Generierung führen kann. Die

Verabreichung von rFVIIa geht jedoch mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko einher, weshalb der Einsatz des Faktors eine Ultima Ratio darstellt.

Durch die stark reduzierte Antithrombin-Aktivität ist die Durchführung einer Thromboseprophylaxe 24 Stunden nach Blutstillung obligat und muss bei vorliegenden Risikofaktoren bis zu sechs Wochen fortgeführt werden. (6–9)

1.4.8.6 Anästhesierelevante Punkte im Management der PPH

Neben dem strengen Volumen-Management im Rahmen eines fortschreitenden Blutverlusts, stellt die frühzeitige Sicherung der Atemwege bei Verlust der Schutzreflexe eine wichtige Aufgabe im anästhesiologischen Management dar. Ab einem Blutverlust von $\geq 1500\text{ml}$ sollte eine Intubation zur Sicherung der Sauerstoffversorgung in Erwägung gezogen werden. Ebenso sollte die Verfügbarkeit großlumiger Venenzugänge, einer arterieller Blutdruckmessung sowie zentraler Zugänge und Massivtransfusionsgeräte sichergestellt werden. Im Anschluss an die Blutung kann bei nachgewiesenem Eisenmangel oder erniedrigten Hämoglobin-Werten ($< 9,5\text{ g/dl}$) Eisen substituiert werden. (9)

1.5 Forschungsfrage: Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse zwischen Nullipara und Pluripara?

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, herauszufinden, ob Erstgebärende im Vergleich zu Patientinnen, die bereits mindestens eine Geburt in der Vergangenheit durchlebt haben, eine höhere oder niedrigere Inzidenz für das Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse aufweisen. Aufgrund der Kenntnis über die Anzahl vergangener Schwangerschaften pränatal könnte ein potenzielles Blutungsrisiko postpartal abgeschätzt werden. Mittels geeigneter prophylaktischer Maßnahmen, wie dem Einsatz von Tranexamsäure, können postpartal Blutungskomplikationen und somit das Risiko für hämodynamische Instabilität reduziert werden. In aktuellen Studien wird der Einsatz von Tranexamsäure zur prophylaktischen Behandlung von klinisch relevantem Blutverlust, Hyperfibrinolyse und postpartaler Hämorrhagie im Zuge einer Geburt empfohlen. Ziel dieser Arbeit ist es, potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse zu bestimmen und einen etwaigen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Kriterien „Nulliparität“ beziehungsweise „Pluriparität“ zu entdecken. (14–17)

1.5.1 Bisherige Forschungsergebnisse und Studienlage

In einem Systematic Review aus dem Brazilian Journal of Anesthesiology mit dem Titel „Analysis of the efficacy of prophylactic tranexamic acid in preventing postpartum bleeding“ von Assis et al. aus dem Jahr 2022 wurden 16 Studien mit einem Pensum von 6731 Patientinnen eingeschlossen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die prophylaktische Verabreichung von Tranexamsäure postpartal sowohl nach vaginaler Geburt als auch nach Kaiserschnitten zur Vermeidung einer PPH beleuchtet. Als Zielgrößen für das Auftreten einer PPH wurden das Blutungsvolumen postpartal, Veränderungen im Hämoglobin-Spiegel, die Notwendigkeit von Uterotonika sowie die Transfusion von Blutprodukten festgelegt. Die Patientinnen wurden im Rahmen dieser Meta-Analyse in eine Interventionsgruppe mit unterschiedlichen Dosierungen von TXA und in eine Kontrollgruppe mit einem Placebo eingeteilt. Die Ergebnisse bestätigten, dass die prophylaktische Einnahme von TXA für eine statistisch signifikante Reduktion des Blutungsvolumen (MD: -131,07; 95 % KI: -170,62; -92,78; p = 0,000) und eine geringere Veränderung im Hämoglobin-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe sorgte. In 9 Studien wurde eine reduzierte Notwendigkeit des Einsatzes zusätzlicher Uterotonika

festgestellt. Nur in zwei Studien wurden seltene „serious side effects“ wie thromboembolische Ereignisse sowohl in Interventions- als auch in der Kontrollgruppe angeführt. In 9 Studien wurden keine Nebenwirkungen durch TXA beschrieben und in den übrigen Arbeiten lediglich milde unerwünschte Wirkungen wie Nausea, Emesis und Diarrhoe. Der größte positive prophylaktische Nutzen von Tranexamsäure konnte beim Einsatz nach Kaiserschnitten festgestellt werden mit einer noch deutlicheren Verringerung postpartaler Blutungen (MD: -170,56; 95 % KI: -218,84; -122,29; p = 0,000). Obwohl die Ergebnisse klar den prophylaktischen Nutzen von TXA in Zusammenhang mit PPH unterstreichen, sind noch weitere Studien mit größeren Studienpopulationen notwendig. Etwa müssen noch genauer Zielgruppen mit einem klaren Benefit durch TXA definiert und Risikogruppen für das Auftreten einer PPH erkannt werden. Nur etwa ein Drittel aller PPH-Patientinnen weisen identifizierbare Risikofaktoren auf. (14) Ähnliche Ergebnisse lieferten zahlreiche weitere Studien und Meta-Analysen, wobei die größten positiven Auswirkungen von TXA vor allem bei high-risk-Patientinnen für postpartale Blutungen oder Patientinnen nach einer Sectio beschrieben wurden (15,16). Aber auch nach transvaginalen Geburten wurde insbesondere in der Zeit zwischen Geburt und Nachgeburt eine Verringerung des Blutungsvolumens und der Notwendigkeit weitere Uterotonika durch TXA erzielt (17).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird eine Substudie einer größeren prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie, die an den gynäkologischen Geburtstationen und dem Kreißsaal am LKH-Univ. Klinikum Graz seit Juni 2023 durchgeführt wird, beschrieben, bewertet und diskutiert. Die Studie umfasst zum Zeitpunkt vom 07.02.2024 227 Patientinnen, wobei sowohl vaginale Geburten als auch Kaiserschnitte als zwei getrennte Kohorten in die Hauptstudie miteingeschlossen wurden. Von diesen 227 Patientinnen wurden aufgrund teils unvollständiger Datenerhebung 201 Teilnehmerinnen in die Substudie dieser Diplomarbeit miteinbezogen. Ziel der Studie ist die Erhebung des postpartalen Gerinnungsstatus, um das Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse im Zusammenhang mit verschiedensten Risikofaktoren abschätzen zu können. Dazu wurde unmittelbar postpartal beziehungsweise postoperativ mittels einer Blutabnahme und nicht invasiver Hb-Messungen die Gerinnungssituation überprüft, nach weiteren sechs Stunden erneut kontrolliert und mit biometrischen Daten der Mutter und des Neugeborenen in Verbindung gebracht. Im Rahmen der Substudie wurde lediglich der Gerinnungsstatus zwischen zwei Gruppen verglichen und gegenübergestellt. Es wurde abgewogen, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse zwischen Erstgebärenden und Pluripara gibt. Somit soll das Kriterium „Pluriparität“ als Risikofaktor für das Auftreten postpartaler Gerinnungsstörungen beleuchtet oder ausgeschlossen werden. (18)

2.2 Ethikvotum

Die Studie wurde vor der Durchführung von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und anschließend genehmigt (EK-Votum 33-151 ex 22/23).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patientinnen ein Alter von mindestens 18 Jahren aufweisen, freiwillig einer Blutabnahme von 6 ml postpartal zustimmen und eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Die Teilnehmerinnen durften keine Thrombozytopathien oder Gerinnungsstörungen in der Krankengeschichte vorweisen. Weiters war die Teilnahme an der Studie für Patientinnen mit regelmäßiger Einnahme von Gerinnungs-beeinflussenden Medikamenten wie Acetylsalicylsäure,

Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder weiteren ähnlichen Substanzen nicht zulässig. Insgesamt entsprachen bis zum 07.02.2024 227 Patientinnen diesen Kriterien und konnten dadurch in die Hauptstudie eingeschlossen werden. (18)

2.4 Einverständniserklärung

Die Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie wurde entweder im Rahmen der Anästhesie-Aufklärung bei geplanten Kaiserschnitten oder im Falle einer natürlichen vaginalen Geburt direkt im Kreißsaal eingeholt. Die Patientinnen wurden dabei umfangreich über das Ziel, den Ablauf und etwaige unwahrscheinliche Risiken im Rahmen der Studie aufgeklärt. (18)

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Parameter

Um das Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse zu detektieren, wurde unmittelbar postpartal beziehungsweise postoperativ nach Abtrennen der Nabelschnur 9 ml maternales Vollblut abgenommen und mittels einer Thrombelastographie und der Zugabe von Tranexamsäure analysiert. Weiters wurden folgende Gerinnungsparameter bestimmt:

- Aktivierte partielle Prothrombinzeit (aPTT)
- Prothrombinzeit (PZ) + INR
- Faktor 1 (Fibrinogen)
- high-sensitive-D-Dimer (hs-D-Dimer)

Ebenso wurde sowohl invasiv mittels Blutabnahme der Hb-Spiegel als auch nicht-invasiv die periphere Hämoglobin-Sättigung (SpHb) und der Perfusionsindex durch das Hämoglobin-Messgerät (Rad-67™ Spot-check Pulse CO-Oximeter® [Masimo Corporation, Irvine, CA]) ermittelt.

Etwa sechs Stunden nach der ersten Hb-Messung erfolgte eine erneute invasive und nicht-invasive Kontrolle, um auf diesen Weg den peri- und postpartalen Blutverlust quantifizieren zu können. Zusätzlich sollen die Aussagekraft und klinische Einsetzbarkeit des nicht-invasiven SpHb-Messgeräts ermittelt werden. Die Ergebnisse der invasiven und nicht-invasiven Hb-Messung wurden im Rahmen dieser Substudie nicht behandelt.

Sämtliche Blutproben wurden vom Klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik am LKH-Univ. Klinikum Graz analysiert.

Zusätzlich zu den Labordaten wurden im Rahmen der Studie biometrische Daten der Mutter und des Neugeborenen gesammelt:

- Geburtsmodus (vaginale Geburt oder Kaiserschnitt)
- Operationsdauer bei Kaiserschnitt
- Dauer der vaginalen Geburt
- Anzahl vorangegangener Schwangerschaften
- Anzahl der Schwangerschaftswochen
- Geburtshilfliche Risikofaktoren (Mehrlingsschwangerschaft, Polyhydramnion, Gestationsdiabetes, intrauterine Wachstumsstörungen etc.)
- Größe und Gewicht der Gebärenden
- ASA (American Society of Anesthesiologists) Status
- Antikoagulatorische Medikamente

Die erhobenen Daten der Patientinnen wurden pseudonymisiert und in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistic 29) zur weiteren Analyse übertragen. (18)

2.6 Statistische Analyse

Für die Beantwortung der Forschungsfrage dieser Diplomarbeit wurden folgende Daten der laufenden Studie pseudonymisiert und in Excel-Tabellen eingetragen: Parität, Alter zum Zeitpunkt der Geburt, Geburtsmodus, BMI, Fibrinogen, PZ, INR, R-Zeit, MA, LY30 und EPL. Anschließend wurden mit diesem Datensatz mithilfe von IBM SPSS Statistics 29 Berechnungen durchgeführt, wobei ein Konfidenzintervall von 95 % und somit ein signifikanter Zusammenhang ab einem p-Wert von $< 0,05$ festgelegt wurde.

Zur Beschreibung der Studienpopulation, die im Rahmen der Substudie 201 Patientinnen umfasst, wurden für nominale Daten wie der Parität und dem Geburtsmodus Kreisdiagramme mit absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent angefertigt.

Metrische Daten, wie die Altersverteilung und der BMI der Studienteilnehmerinnen wurden in Boxplots verbildlicht und es erfolgte die Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Maximum, Minimum sowie des Interquartilsabstandes.

Als Hauptzielgröße der statistischen Auswertung wurde das Auftreten einer Hyperfibrinolyse mit einem Lyse-Index nach 30 Minuten von $\geq 15\%$ festgelegt. Die Nullhypothese lautet daher, dass es keinen Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse zwischen Erst- und Mehrgebärenden gibt, während die Alternativhypothese einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen suggeriert. Im Laufe der statistischen Berechnungen stellte sich der Laborwert Fibrinogen als Nebenzielgröße heraus.

Um die oben genannten Laborwerte zwischen den Vergleichsgruppen Pluri- und Nullipara auf statistisch signifikante Unterschiede überprüfen zu können, wurde zuerst eine Testung auf Normalverteilung mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Berechnung mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für nicht-parametrisch verteilte quantitative Daten zweier unabhängiger Stichproben und der t-Test für unabhängige Stichproben für parametrisch verteilte Datensätze.

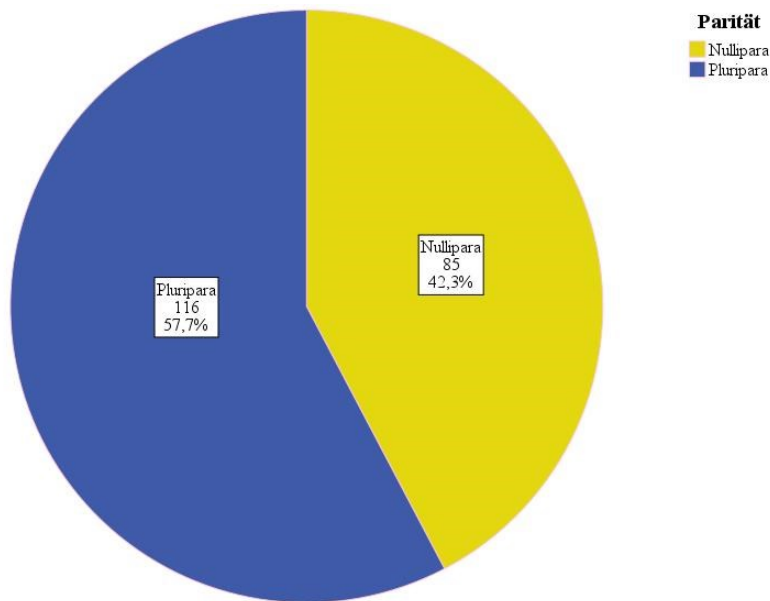
Die berechneten Werte wurden bis auf die Signifikanzen in der Testung auf Normalverteilung auf eine Kommastelle gerundet. Die Erstellung der Kreisdiagramme und Boxplot-Darstellungen erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 29. Die berechneten Daten wurden in Tabellen eingetragen, die mithilfe von Microsoft Word angefertigt wurden.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Verteilung Nullipara und Pluripara

Bei der Verteilung der statistischen Vergleichsgruppen in Hinblick auf die Parität überwiegt die Anzahl der Pluripara mit 116 Patientinnen und einem Anteil von 57,7 %, während die Gruppe der Nullipara mit 85 Frauen einen Anteil von 42,3 % der gesamten Studienpopulation (n = 201) ausmachen.

Abbildung 6 Parität



Legende: Parität in absoluten Zahlen und Häufigkeiten in Prozent dargestellt

3.2 Altersverteilung der Patientinnen

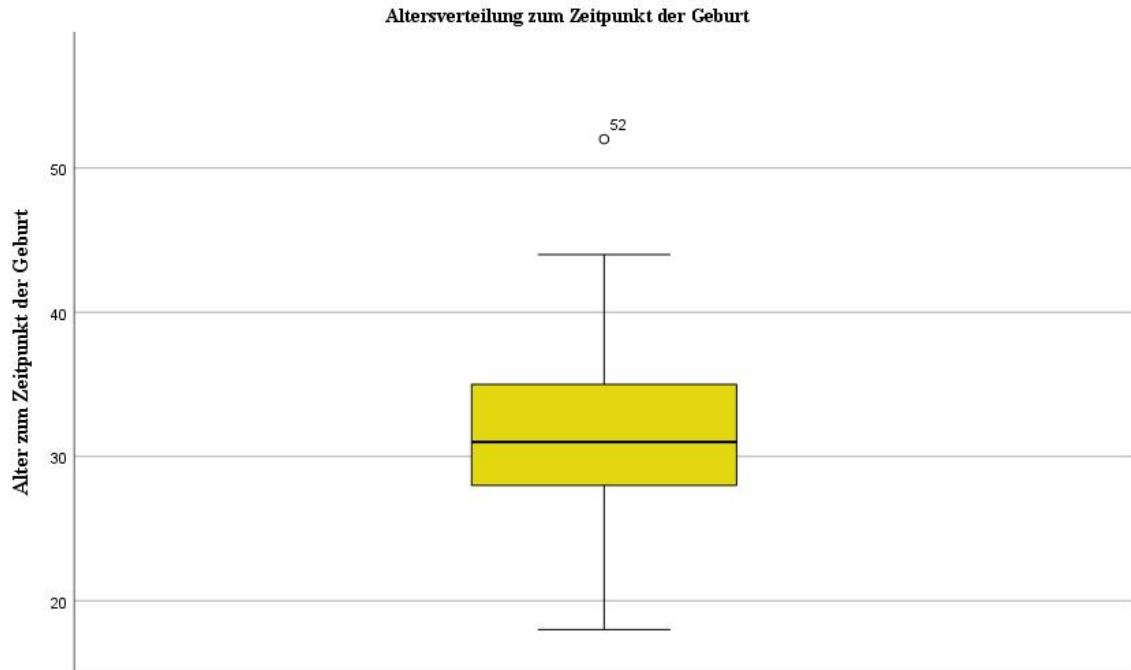
Bei den 222 Studienteilnehmerinnen lag das mittlere Alter bei 31 Jahren \pm 5. Das Alter der jüngsten Studienteilnehmerin betrug 18 Jahre, während die älteste Studienteilnehmerin ein Alter von 52 Jahren aufwies, was im nachfolgenden Boxplot-Diagramm als „Ausreißer“ erkennbar ist. 50 % der Patientinnen befanden sich im Altersbereich zwischen 28 und 35 Jahren, wobei der Median 31 betrug.

Tabelle 1: Alter zum Zeitpunkt der Geburt

	Mittelwert [SD]	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Alter	31 [5]	31	18	52	28	35

Legende: Kenngrößen bezogen auf das Alter der Patientinnen in Jahren zum Zeitpunkt der Geburt; SD = Standard Deviation

Abbildung 7: Altersverteilung

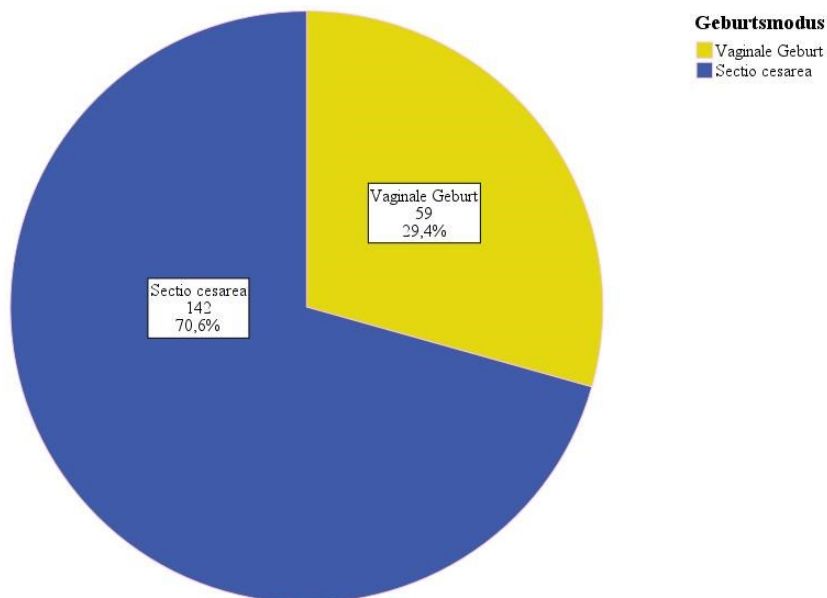


Legende: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median und Ausreißer

3.3 Geburtsmodus

Der Großteil der Studienteilnehmerinnen unterzog sich mit 70,6 %, entspricht 142 Frauen, einer Sectio caesarea. Die übrigen 29,4 % der Patientinnen durchlief eine vaginale Geburt und umfasste 59 Frauen.

Abbildung 8: Geburtsmodus



Legende: Geburtsmodus in absoluten Zahlen und Häufigkeiten in Prozent dargestellt

3.4 BMI

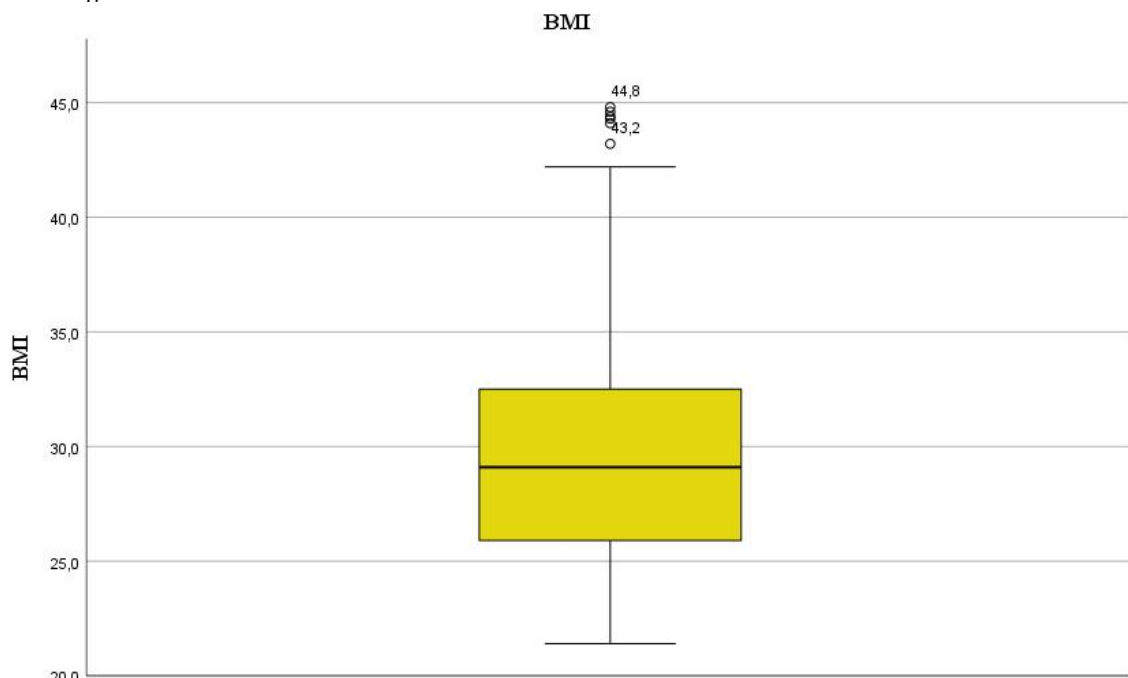
Der mittlere Body-Mass-Index in der Studienpopulation liegt bei 29,7 mit einer Standardabweichung von $\pm 5,2$. Der niedrigste BMI beträgt 21,4, während der höchste gemessene Wert 44,8 ausmacht und im Boxplot als „Ausreißer“ erkannt werden kann. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen besitzt einen BMI zwischen 25,9 und 32,5, wobei der Median 29,1 beträgt.

Tabelle 2: BMI

	Mittelwert [SD]	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
BMI	29,7 [5,2]	29,1	21,4	44,8	25,9	32,5

Legende: Kenngrößen bezogen auf den BMI der Patientinnen; BMI = Body Mass Index. SD = Standard Deviation

Abbildung 9: BMI



Legende: BMI-Verteilung mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median und Ausreißer; BMI = Body Mass Index

3.5 Laborwerte

Im Rahmen der Datenerhebung wurden folgende Laborparameter zur statistischen Auswertung der Forschungsfrage erhoben: R-Zeit, PZ, INR, Fibrinogen, LY30, MA und EPL. Im Folgenden wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum sowie die Quartile für die gesamte Studienpopulation (n = 201) in der nachfolgenden Tabelle zum Überblick angegeben.

Tabelle 3: Überblick Laborwerte

	Mittelwert [SD]	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	2. Quartil
R-Zeit	242 [62]	235	95	510	200	280
PZ	104 [12]	107	60	120	97	114
INR	0,98 [0,07]	0,97	0,84	1,34	0,94	1,02
Fibrinogen	455 [93]	450	177	763	398	512
LY30	0,1 [0,2]	0	0	1,1	0	0
MA	71,6 [4]	72,1	49,3	80,2	69,9	73,9
EPL	0,1 [0,2]	0	0	1,1	0	0

Legende: Kenngrößen bezogen auf die ermittelten Laborwerte der gesamten Studienpopulation; SD = Standard Deviation. R-Zeit = Reaktionszeit in Sekunden. PZ = Prothrombinzeit in Sekunden. INR = International Normalized Ratio. Fibrinogen in mg/dl. LY30 = Lyse-Index nach 30 Minuten in Prozent. MA = Maximale Amplitude in mm. EPL = estimated percentage of clot lysis 30 min after MA in Prozent

3.6 Statistische Auswertung der Forschungsfrage

Für die Beantwortung der Forschungsfrage, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse in Abhängigkeit von der Parität gibt, wurden die bereits in der deskriptiven Statistik angeführten Laborparameter für eine Gegenüberstellung zwischen den Vergleichsgruppen festgelegt.

Für die korrekte statistische Testauswahl in Hinblick auf Unterschiede in den angeführten Laborwerten zwischen Nullipara und Pluripara wurde eine Testung auf Normalverteilung mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Dieser ergab, dass es sich bei folgenden Laborwerten sowohl in der Gruppe der Nullipara, als auch der Pluripara um nicht normalverteilte Daten handelt, da die Signifikanz dieser Werte unter 0,05 liegt: R-Zeit, PZ, INR, LY30 und EPL. Beim Laborwert MA konnte in der Gruppe der Nullipara ein parametrischer Datensatz mit einem p-Wert von 0,157 (p-Wert > 0,05) festgestellt werden, während die Daten der Vergleichsgruppe Pluripara mit einer Signifikanz von kleiner als 0,001 nicht normal verteilt sind. Lediglich bei Fibrinogen konnte in beiden Vergleichsgruppen ein parametrisch verteilter Datensatz mit einem p-Wert von 0,071 in der Gruppe der Nullipara und 0,123 in der Gruppe der Pluripara festgestellt werden.

Tabelle 4: Test auf Normalverteilung

Laborwerte	Gruppe	Statistik	df	Signifikanz
R-Zeit	0	0,951	81	0,004
	1	0,969	113	0,010
PZ	0	0,929	78	<0,001

	1	0,951	106	<0,001
INR	0	0,936	78	<0,001
	1	0,904	106	<0,001
Fibrinogen	0	0,971	78	0,071
	1	0,981	106	0,123
LY30	0	0,320	81	<0,001
	1	0,317	113	<0,001
MA	0	0,977	81	0,157
	1	0,881	113	<0,001
EPL	0	0,349	81	<0,001
	1	0,317	113	<0,001

Legende: Shapiro-Wilk-Test der Laborwerte zur Ermittlung der Normalverteilung zwischen den Vergleichsgruppen (0=Nullipara, 1=Pluripara); df = degrees of freedom. R-Zeit = Reaktionszeit in Sekunden. PZ = Prothrombinzeit in Sekunden. INR = International Normalized Ratio. Fibrinogen in mg/dl. LY30 = Lyse-Index nach 30 Minuten in Prozent. MA = Maximale Amplitude in mm. EPL = estimated percentage of clot lysis 30min after MA in Prozent

Da es sich bei den beiden Vergleichsgruppen um zwei unabhängige Stichproben mit quantitativer Merkmalsart handelt, wurde für die nicht-parametrisch verteilten Gerinnungs- und TEG-Werte ein Mann-Whitney-U-Test und für den parametrisch verteilten Laborwert Fibrinogen ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Auch für die unterschiedlich verteilten Datensätze des Laborwerts MA wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Tabelle 5: Vergleich der Gerinnungs- und TEG-Laborwerte zwischen Nulli- und Pluripara

Laborwerte	Gruppe	Mittelwert [SD]	p-Wert
R-Zeit	0	242 [67]	0,887 [§]
	1	242 [59]	
PZ	0	106 [11]	0,067 [§]
	1	103 [12]	
INR	0	0,97 [0,07]	0,052 [§]
	1	0,99 [0,07]	
Fibrinogen	0	480 [103]	<0,001*
	1	436 [79]	
LY30	0	0,1 [0,2]	0,799 [§]
	1	0,1 [0,2]	
MA	0	72,2 [3,4]	0,328 [§]

	1	71,2 [4,3]	
EPL	0	0,1 [0,2]	0,991 [§]
	1	0,1 [0,2]	

Legende: Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung der jeweiligen Vergleichsgruppen (0 = Nullipara, 1 = Pluripara) und Berechnung des p-Wertes mit Mann-Whitney-U-Test[§] und t-Test für unabhängige Stichproben*. $\alpha = 0,05$; SD= Standard Deviation. R-Zeit = Reaktionszeit in Sekunden. PZ = Prothrombinzeit in Sekunden. INR = International Normalized Ratio. Fibrinogen in mg/dl. LY30 = Lyse-Index nach 30 Minuten in Prozent. MA = Maximale Amplitude in mm. EPL = estimated percentage of clot lysis 30min after MA in Prozent

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte festgestellt werden, dass sich die Laborwerte R-Zeit, PZ, INR, LY30, MA und EPL statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden (p -Wert $> 0,05$) und daher kein Unterschied aus den erhobenen Daten zwischen Pluri- und Nullipara hervorgeht. Der Laborwert Fibrinogen weist hingegen im t-Test für unabhängige Stichproben mit einem p -Wert von $< 0,001$ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen auf.

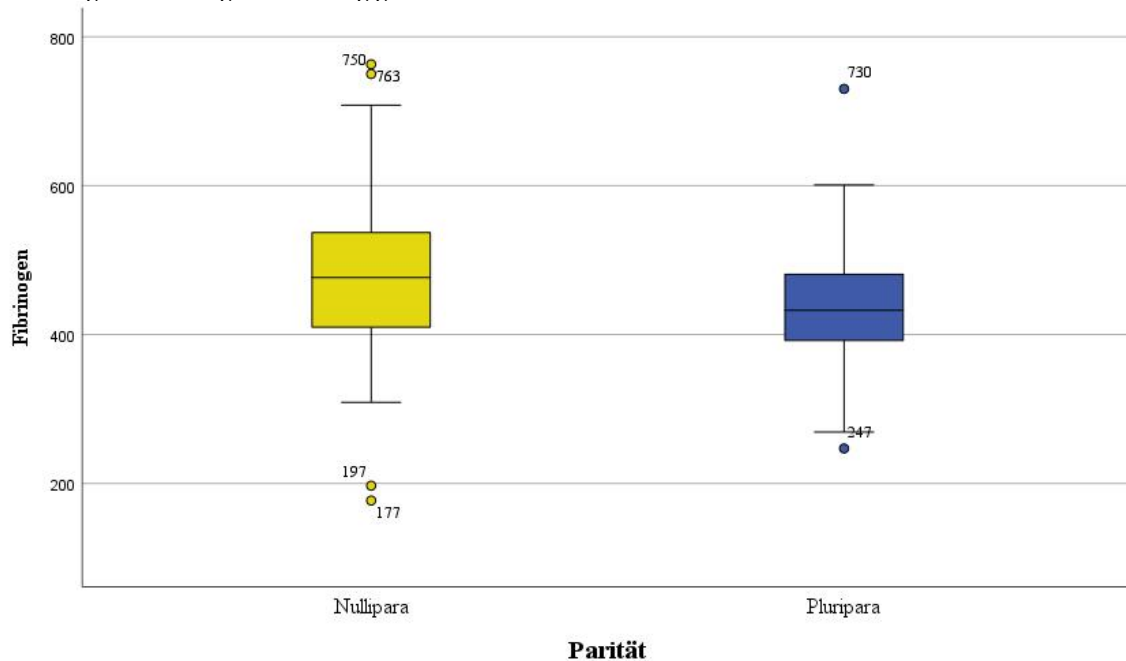
Während die Gruppe der Nullipara im Durchschnitt einen mittleren Fibrinogen-Wert von $480 \text{ mg/dl} \pm 103$ aufweist, beträgt der Mittelwert der Pluripara $436 \text{ mg/dl} \pm 79$. Bei 50 % der Nullipara wurde ein Fibrinogen-Spiegel zwischen 410 mg/dl und 537 mg/dl gemessen, während in der Gruppe der Pluripara der Interquartilsbereich bei 392 mg/dl bis 481 mg/dl liegt. Der Median beträgt in der Gruppe der Nullipara 477 mg/dl und in der Gruppe der Pluripara 433 mg/dl . Der niedrigste Fibrinogen-Wert aus der Gruppe der Nullipara beträgt 177 mg/dl und ist ebenso wie der niedrigste Wert der Pluripara-Gruppe mit 247 mg/dl als „Ausreißer“ im unten angeführten Boxplot erkennbar. Der Maximalwert der Nullipara beträgt 763 mg/dl , während der höchste gemessene Fibrinogen-Wert in der Gruppe der Pluripara bei 730 mg/dl liegt.

Tabelle 6: Fibrinogen

	Gruppe	Mittelwert [SD]	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Fibrinogen	0	480 [103]	477	177	763	410	537
	1	436 [79]	433	247	730	392	481

Legende: Kenngrößen bezogen auf Fibrinogen-Spiegel in mg/dl zwischen den Vergleichsgruppen (0 = Nullipara, 1 = Pluripara); SD = Standard Deviation

Abbildung 10: Fibrinogen in Abhängigkeit der Parität



Legende: Fibrinogen im Vergleich zwischen den Vergleichsgruppen (0 = Nullipara, 1 = Pluripara) mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median und Ausreißer in mg/dl

Da der festgelegte Grenzwert für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse bei einem Lyse-Index nach 30 Minuten von $\geq 15\%$ liegt und der maximale Wert in der gesamten Studienpopulation 1,1 % beträgt, konnte folglich kein Vergleich der Inzidenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen Nulli- und Pluripara angestellt werden. Die Nullhypothese, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse abhängig von der Parität gibt, darf daher nicht verworfen werden. Dennoch konnte im Rahmen der statistischen Auswertung Fibrinogen als Nebenzielgröße und Einflussfaktor für die Entwicklung einer postpartalen Hyperfibrinolyse entdeckt werden. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Fibrinogen-Spiegel zwischen Nulli- und Pluripara.

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll die Forschungsfrage: „Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer postpartalen Hyperfibrinolyse zwischen Nullipara und Pluripara?“ beantwortet werden. Da es weder in der Gruppe der Nullipara, noch in der der Pluripara zum Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse mit Erreichen des Grenzwertes von $LY30 \geq 15\%$ kam, konnte kein Vergleich zwischen der Inzidenz angestellt werden. Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen im Lyse-Index nach 30 Minuten mit dem Mann-Whitney-U-Test ($p = 0,799$) festgestellt werden. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die fibrinolytische Aktivität postpartal zwischen Nulli- und Pluripara in dieser Studie nicht unterscheidet. Laut den statistischen Ergebnissen hat folglich die Anzahl vorangegangener Geburten einer Gebärenden keine Auswirkung auf das Auftreten einer postpartalen Hyperfibrinolyse und kann somit nicht als potenzieller Risikofaktor angenommen werden. Die Parität einer Frau würde daher auch keine präventiven Maßnahmen wie etwa dem Einsatz von Tranexamsäure implizieren.

Obwohl das Auftreten einer Hyperfibrinolyse im Zuge der Substudie nicht nachgewiesen werden konnte, ließ sich bei Durchführung der statistischen Berechnungen dennoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen feststellen. Mit einem p -Wert $< 0,001$ konnte im t -Test für unabhängige Stichproben ein statistisch signifikanter Unterschied im Fibrinogen-Spiegel zwischen den beiden Studienpopulationen nachgewiesen werden. Laut den statistischen Ergebnissen besitzt die Gruppe der Pluripara mit einem Mittelwert von $436 \text{ mg/dl} \pm 79$ niedrigere Fibrinogen-Werte als die Gruppe der Erstgebärenden mit einem Mittelwert von $480 \text{ mg/dl} \pm 103$.

Da niedrige Fibrinogen-Werte unter 200 mg/dl ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Hyperfibrinolyse verbunden sind, könnte Fibrinogen als potenzieller prädiktiver Blutungsmarker und Risikofaktor diskutiert werden (13).

4.2 Vergleichende Erläuterungen

In einer prospektiven Kohortenstudie von Kearney et al. mit dem Titel „Identifying the risk: a prospective cohort study examining postpartum haemorrhage in a regional Australian health service“ aus dem BMC Pregnancy and Childbirth 2018 wurden ebenfalls Risikofaktoren für das Auftreten einer PPH beleuchtet. Die Studie umfasste 522 vaginale

Geburten, wobei 42 % der eingeschlossenen Patientinnen erstgebärend waren. Als Hauptzielgröße wurde das Auftreten einer postpartalen Hämorrhagie mit einem Blutverlust von ≥ 500 ml oder einer schweren PPH mit einem Blutverlust von ≥ 1000 ml festgelegt und mit verschiedenen potenziellen Risikofaktoren in Verbindung gesetzt. Dabei wurden unterschiedliche maternale demographische Daten wie die Parität, Daten aus vergangenen Schwangerschaften, Modus vergangener Geburten, Geburtsgewicht und Gestationsalter des Kindes etc. dokumentiert. Es konnte eine nicht-pathologische Blutung bei 292 Patientinnen (0 - 499 ml), eine PPH bei 28,1 % der Gebärenden (n = 128) und eine schwere PPH in weiteren 6,8 % der Fälle (n = 31) festgestellt werden. Das Kriterium Nulliparität konnte als Risikofaktor im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Hingegen konnten andere Faktoren wie unter anderem hohes Geburtsgewicht, perineale Verletzungen, die Trennung von Mutter und Kind in der ersten postpartalen Stunde mit einer PPH assoziiert werden. (19) Anzumerken ist jedoch, dass im Rahmen dieser Arbeit keine viskoelastischen Methoden durchgeführt wurden und daher lediglich der quantitative Blutverlust und nicht das Auftreten einer Hyperfibrinolyse ($LY30 \geq 15\%$) in Verbindung mit potenziellen Risikofaktoren gebracht wurde.

Da sich die Frage stellt, warum im Rahmen der Substudie keine Hyperfibrinolyse postpartal detektiert werden konnte, wurden im Folgenden Recherchen zum Thema Hyperfibrinolyse im Zuge anderer Krankheitsbilder, wie dem Polytrauma, angestellt. In einem Review von H. Schöchel et al. mit dem Titel „Trauma-associated hyperfibrinolysis“ wurde 2012 das Auftreten einer Hyperfibrinolyse im Rahmen eines Traumas beleuchtet. Dabei wurden zwei Hypothesen für die Entwicklung einer Hyperfibrinolyse beschrieben. Einerseits könnte die Kombination von Schock und Hypoperfusion zu endothelialer Schädigung und dadurch Freisetzung von endothelialen t-PA führen, wodurch es zur Aktivierung von Plasmin und folglich Hyperfibrinolyse kommt. Gleichzeitig kann die Hypoperfusion zur vermehrten Expression von Thrombomodulin an der Endothelwand führen. Thrombomodulin bindet Thrombin, wodurch Protein C aktiviert wird. Protein C kann gemeinsam mit Protein S Faktor Va und Faktor VIIIa inaktivieren sowie PAI-1 verbrauchen. Diese Situation resultiert in Summe in einem hyperfibrinolytischen Zustand. Die zweite angeführte Hypothese suggeriert das Auftreten einer frühen DIC durch den Verbrauch verschiedener Gerinnungsfaktoren, allen voran dem Fibrinogen. Betroffene Patient*innen weisen erhöhte Spiegel an Fibrindeggradationsprodukten, wie dem Fibrinopeptid B und D-Dimer, auf. Auch in der Versorgung von Trauma-Patient*innen gelten viskoelastische Methoden zur Diagnostik einer Hyperfibrinolyse als Mittel der

Wahl. Jedoch wurde festgestellt, dass mittels ROTEM oder TEG lediglich eine massive Hyperfibrinolyse detektiert werden kann, während eine low-grade Hyperfibrinolyse unerkant bleibt. Dadurch kann auch im Bereich der Traumatologie die Inzidenz der Hyperfibrinolyse lediglich auf 3 – 20 % aller Trauma-Patient*innen geschätzt werden, abhängig vom Schweregrad des Schocks und der Gewebeschädigung. Im Review wird unter anderem eine prospektive Kohorten-Studie aus dem Jahr 2009 von Carroll et al. mit dem Titel „Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography“ beleuchtet, die 161 Trauma-Patient*innen umfasst. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Blutabnahme am Unfallort und eine weitere eine Stunde nach Eintreffen im Krankenhaus durchgeführt. Die Hyperfibrinolyse wurde als Lyse-Index nach 60 Minuten $> 15\%$ definiert und konnte bei drei Blutproben vom Unfallort festgestellt werden. Alle Patient*innen mit nachgewiesener Hyperfibrinolyse befanden sich in einem schockierten Zustandsbild mit einem systolischen Blutdruck von < 90 mmHg. Die Inzidenz der Hyperfibrinolyse betrug für die gesamte Kohorte 2,5 %, für die verstorbenen Patient*innen jedoch 14 %. (20) Die Ergebnisse dieser Studie heben hervor, dass eine mit viskoelastischen Methoden erkannte Hyperfibrinolyse mit einem massiv verschlechterten lebensbedrohlichen Allgemeinzustand der Patient*innen und erhöhter Mortalität einherging. Jedoch wurde auch hervorgehoben, dass mittels TEG und ROTEM lediglich extreme Formen der Hyperfibrinolyse erkannt werden konnten, im Gegensatz zu mildereren low-grade Formen. Dies könnte auch dafür hinweisend sein, warum im Rahmen der Substudie keine Hyperfibrinolyse postpartal festgestellt werden konnte.

In einer weiteren Studie von Theusinger et al. mit dem Titel „Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry is associated with higher mortality in patients with severe trauma“ aus dem Jahr 2011, die im Review von H. Schöchel et al. beschrieben wird, wurden 35 Patient*innen, bestehend aus 13 traumatischen und 22 nicht-traumatischen Fällen, mit durch ROTEM nachgewiesener Hyperfibrinolyse analysiert. Es konnte eine statistisch signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität in Trauma-Patient*innen mit Hyperfibrinolyse gegenüber den Nicht-Trauma-Patient*innen festgestellt werden. Zusätzlich wurden bei Trauma-Patient*innen mit Hyperfibrinolyse signifikant niedrigere Fibrinogen-Spiegel und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Trauma-Patient*innen ohne Zeichen einer Hyperfibrinolyse nachgewiesen. (20) Diese Ergebnisse zeigen wiederum die Bedeutung niedriger Fibrinogen-Werte in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hyperfibrinolyse.

In einer weiteren Kohortenstudie von De Lloyd et al. mit dem Titel „Acute obstetric coagulopathy during postpartum haemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenaemia: an observational cohort study“ wurden im Jahr 2022 aus einer Population von 11279 Frauen postpartal 518 Patientinnen mit einer PPH ≥ 1000 ml, einer vorzeitigen Plazentalösung, einer Fruchtwasserembolie oder verdeckten Blutungen im Zeitraum von Mai 2017 bis Mai 2019 in die Studienpopulation rekrutiert. Ziel der Studie war es, das Auftreten und die Eigenschaften hämostatischer Störungen im Rahmen einer PPH zu detektieren, weshalb ein Routinelabor und viskoelastische Methoden zur Erhebung des Gerinnungsstatus bei den Patientinnen postpartal durchgeführt wurde. Frauen mit sehr starken Blutungen von > 3000 ml entwickelten nachweislich eine Verdünnungskoagulopathie, während bis zum Erreichen dieses Blutungsvolumens kaum hämostatische Störungen erkannt werden konnten. Lediglich in einer Gruppe von 12 Patientinnen, entsprechend 2,3 % der 518 Patientinnen, wurde eine massive Fibrinolyse mit einem PAP (Plasmin-Antiplasmin-Komplex) > 40000 ng/ml, erhöhten D-Dimeren, vermindertem Fibrinogen, einer Dysfibrinogenämie, vermindertem FVa und FVIIIa und gesteigertem Protein C festgestellt. Dieser Zustand wurde in dieser Kohortenstudie als Acute Obstetric Coagulopathy (AOC) bezeichnet und konnte mit einem fetalen Tod in 50 % der Fälle und erhöhter mütterlicher Morbidität in Verbindung gebracht werden. Der Entstehungsmechanismus einer AOC konnte nach wie vor nicht eingehend geklärt werden und wurde mit dem einer Acute Traumatic Coagulopathy (ATC) verglichen. Bei einem Trauma kommt es, wie bereits im Review von H. Schöchel et al. beschrieben, durch physische Verletzung und Schock zu gesteigerter Thrombomodulin-Expression, dadurch zur Protein-C-Aktivierung und Hemmung von FVa sowie FVIIIa. Durch die resultierende Hyperfibrinolyse kommt es zum Gerinnselabbau, gesteigertem Thrombin und einer Hypofibrinogenämie. Im Zuge einer Reanimationssituation verschlechtert sich die Gerinnungssituation zusätzlich durch Azidose, Hypothermie und Verdünnungsmechanismen. Ob ähnliche Mechanismen bei der Entstehung von Koagulopathien im Rahmen einer PPH eine Rolle spielen, ist unbekannt. Die PPH-assoziierte Koagulopathie wurde bisher als Form einer DIC infolge des Verbrauchs von Koagulationsfaktoren beschrieben. Einen wesentlichen Unterschied zwischen ATC und AOC stellt die Tatsache dar, dass in Folge einer Schwangerschaft deutliche physiologische Adaptierungen im Gerinnungssystem in Richtung eines prothrombotischen Gerinnungszustandes stattfinden. Daher unterscheiden sich die Gerinnungsausgangswerte bei Entwicklung einer Koagulopathie wesentlich zwischen Trauma und PPH. Weiters

konnte festgestellt werden, dass bei Vorliegen einer PPH Fibrinogen deutlich schneller auf kritische Werte < 200 mg/dl abfällt im Gegensatz zu anderen Koagulationsfaktoren und somit als prädiktiver Wert für die Entwicklung einer PPH herangezogen werden kann. Bei einem Blutverlust von 1000 ml lag der Fibrinogen-Spiegel bei 2,4 % der Patientinnen mit PPH bei ≤ 200 mg/dl. Von den 12 Patientinnen mit hochgradigen peripartalen Koagulopathien mit massiver Fibrinolyse und schwerer Hypofibrinogenämie konnten bei einer Frau eine Fruchtwasserembolie und bei 5 weiteren eine vorzeitige Plazentalösung festgestellt werden. Die Gruppe mit nachgewiesener AOC ($n = 12$) wurde mit weiteren Patientinnen ($n = 118$) verglichen, die ebenfalls große Blutungen mit > 2000 ml, Fruchtwasserembolien beziehungsweise vorzeitige Plazentalösungen hatten oder auf die Verabreichung von Blutprodukten angewiesen waren, jedoch aufgrund deutlich niedriger PAP-Spiegel (< 40000 ng/ml) als non-AOC klassifiziert wurden. Auffallend war, dass die AOC-Gruppe 30-mal höhere PAP-Spiegel, 25-mal höhere D-Dimere und niedrigere Faktor Va- und Faktor VIIIa-Spiegel im Gegensatz zur non-AOC-Gruppe aufwies. Dieser Effekt könnte eventuell auf ähnliche Mechanismen durch aktiviertes Protein C, wie im Falle eines Traumas, zurückgeführt werden. Ebenso tritt in der AOC-Gruppe sowohl ein Fibrinogen-Abfall als auch eine Fibrinogen-Funktionsstörung ein, womöglich durch die Wechselwirkung zwischen hohen Spiegeln an Fibrin-Degradationsprodukten und der laufenden Fibrin-Polymerisation. In Hinblick auf die Parität war in der AOC-Gruppe ein Median von 2 vorangegangenen Geburten und ein Interquartilsbereich von 1-2 Geburten zu verzeichnen, während in der Gruppe der non-AOC der Median einer Geburt entsprach und der Interquartilsabstand 0-2 Geburten beträgt. (21) Anhand dieser maternalen Daten kann folglich ein Trend zum Auftreten einer hämostatischen Störung bei höherer Parität erkannt werden, wobei eindeutige aussagekräftige Ergebnisse zur Belegung des Faktors Pluriparität als Risiko für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse fehlen.

Da in Folge der statistischen Berechnungen im Zuge der Substudie ein statistisch signifikanter Unterschied im Fibrinogen-Spiegel zwischen den Studienpopulationen festgestellt werden konnte, wurden auch Recherchen zu Studien in Bezug auf die Wertigkeit von Fibrinogen als prädiktiver Marker für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse beziehungsweise einer PPH angestellt.

Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es zum physiologischen Anstieg der Fibrinogen-Spiegel auf 400 bis 600 mg/dl in Kombination mit einer Verringerung der fibrinolytischen Aktivität, um den Blutverlust während der Geburt und danach zu minimieren. (22) In einer multizentrischen Kohorten-Studie von B. Charbit et al. mit dem

Titel „The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage“ konnte bereits 2007 nachgewiesen werden, dass niedrige Fibrinogen-Werte $\leq 200\text{mg/dl}$ einen positiv prädiktiven Wert von 100 % und eine AUC von 0,753 für die Vorhersage einer schweren PPH besitzen, wohingegen Fibrinogen-Werte $\geq 400\text{mg/dl}$ einen negativ prädiktiven Wert von 79 % aufweisen (22,23). Ebenso gelten Fibrinogen-Spiegel unter 200 mg/dl als unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit interventioneller Verfahren im Rahmen auftretender Blutungen bis hin zur Hysterektomie. Als häufigste Ursache für das Auftreten einer Hypofibrinogenämie konnte die vorzeitige Plazentalösung identifiziert werden. Dabei kommt es zur Lösung der Plazenta aus der Dezidua und zum Einschweben von Tissue-Faktor in den maternalen Blutkreislauf, was wiederum eine Aktivierung des Gerinnungssystems, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer DIC mit sich bringt. (22) Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Fibrinogen als prädiktiver Parameter eine Rolle in Hinblick auf das Auftreten und den Schweregrad einer PPH spielt. In der Substudie dieser Diplomarbeit konnten statistisch signifikant niedrigere Fibrinogen-Spiegel in der Gruppe der Pluripara gefunden werden, weswegen eine erhöhte Neigung zu einer PPH in dieser Studienpopulation im Raum steht.

4.3 Schlussfolgerungen

Im Rahmen der Substudie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz einer Hyperfibrinolyse ($\text{LY30} \geq 15\%$) zwischen den Vergleichsgruppen Nullipara ($n = 85$) und Pluripara ($n = 116$) festgestellt werden, da es zu keinem definitionsgemäßen Auftreten einer Hyperfibrinolyse in der Studienpopulation ($n = 201$) kam. Somit konnte das Kriterium Pluriparität nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse detektiert werden.

Die Kohortenstudie von De Lloyd et al. zeigte, dass lediglich 1,06 von 1000 Gebärenden eine akute hämostatische Störung mit massiver Hyperfibrinolyse aufwies (21). Auf diesen Daten basierend ist die fehlende Detektion einer Hyperfibrinolyse im Rahmen der Substudie nicht verwunderlich. Weiters wurde im Rahmen Trauma-assoziiierter Hyperfibrinolyse festgestellt, dass lediglich massive Formen einer Hyperfibrinolyse mithilfe viskoelastischer Methoden wie der TEG erkannt werden konnten (20).

Eine PPH kann auf vielen verschiedenen Auslösern beruhen, wobei die wichtigsten Ursachen im Zuge der 4 T's zusammengefasst werden können (Tonus, Tissue, Trauma, Thrombin). Die Uterusatonie stellt mit 80 % die am weitaus häufigste Ursache dar. (9,12)

Unter dem Punkt Thrombin werden sowohl präexistente Gerinnungsstörungen als auch erworbene Formen, wie eine DIC, Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungskoagulopathie zusammengefasst, die in einer Hyperfibrinolyse münden können. (2,11,12) Somit wird klar, dass die Entstehung einer PPH mit einem Verlust von ≥ 500 ml Blut nach vaginaler Geburt und ≥ 1000 ml Blut nach Sectio caesarea eine multifaktorielle Genese mit unterschiedlichsten Einflussgrößen und Ursachen besitzt(8). Eine PPH-assoziierte Hyperfibrinolyse tritt folglich nur in einem Teil der Patientinnen mit postpartalen Blutungen auf.

Die akute postpartale Hyperfibrinolyse, oder wie sie im Rahmen der Kohortenstudie von De Lloyd et al. genannt wird „Acute Obstetric Coagulopathy“ (AOC), konnte bisher nur in sehr kleinen Populationen beobachten werden, war jedoch mit hoher maternaler Morbidität und schlechtem fetalen Outcome assoziiert. Bisher wurden PPH-assoziierte Koagulopathien als Form einer DIC durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren beschrieben. Diese Pathologie trat im Rahmen der Kohortenstudie von De Lloyd et al. erst ab einen Blutverlust von 3000 ml ein. (21) Der Entstehungsmechanismus einer akuten PPH-assoziierten Koagulopathie (AOC) konnte nach wie vor nicht genau geklärt werden. Im Vergleich zu Trauma-assoziiierter Hyperfibrinolyse unterliegen die Gerinnungsausgangswerte postpartal deutlichen Schwangerschafts-bedingten physiologischen Adaptierungen, die ebenfalls unbekannte Auswirkungen auf den Mechanismus einer akuten Hyperfibrinolyse haben. (21)

Mehrfach konnte in Studien belegt werden, dass Fibrinogen als prädiktiver Marker für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse großes Potenzial zeigt. Bei Trauma-assoziiierter Hyperfibrinolyse konnten statistisch signifikant erniedrigte Fibrinogen-Spiegel im Gegensatz zu Trauma-Patient*innen ohne Hyperfibrinolyse nachgewiesen werden. (20) Ebenso fällt Fibrinogen im Rahmen einer PPH deutlich schneller auf kritische Werte < 200 mg/dl ab als andere Gerinnungsfaktoren. (21) Eine Hypofibrinogenämie konnte in bisherigen Studien vor allem mit einer vorzeitigen Plazentalösung in Verbindung gebracht werden (22). Auch in der Kohortenstudie von De Lloyd et al. enthielt die Subgruppe mit AOC (n = 12) 5 Patientinnen mit einer vorzeitigen Plazentalösung (21).

In der Substudie dieser Diplomarbeit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fibrinogen-Spiegeln zwischen Nulli- und Pluripara festgestellt werden ($p < 0,001$), wobei die Gruppe der Pluripara statistisch niedrigere Fibrinogen-Werte ($436 \text{ mg/dl} \pm 103$) im Gegensatz zu Nullipara ($480 \text{ mg/dl} \pm 79$) aufweisen. Bis auf zwei Ausreißer in der Gruppe der Nullipara, mit Fibrinogen-Werten von 197 mg/l und 177 mg/dl , befinden

sich alle Fibrinogen-Werte oberhalb der kritischen Schwelle von 200 mg/dl, weshalb klinisch kein erhöhtes Risiko in der Gruppe der Pluripara für die Entwicklung einer PPH beziehungsweise einer postpartalen Hyperfibrinolyse vorliegt. (22,23)

4.4 Kritische Reflexion/Einschränkungen zu Inhalt und Methode

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass perioperative Hyperfibrinolyse oftmals einige Stunden zeitversetzt zur Operation auftritt. Während eines chirurgischen Eingriffs überwiegt zumeist der Gerinnungsprozess und überschattet die gleichzeitig auftretende fibrinolytische Aktivität. Erst nachdem das verletzte freigelegte Gefäßendothel wieder durch einen Thrombus verschlossen ist, kommt es sekundär zur physiologischen, klinisch und laborchemisch feststellbaren Freisetzung von t-PA und zum Eintreten der Fibrinolyse. Innerhalb der darauffolgenden Stunden kommt es zur weiteren Zytokin- und Mediator-Freisetzung aus dem geschädigten Endothel, was weiterführend in einem endothelialen t-PA-Anstieg und gesteigerter Fibrinolyse resultiert. Erst innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ, nachdem die akute Gewebsverletzung sistiert und die Mediator-Spiegel sinken, kommt es auch zu einem Abfall der fibrinolytischen Aktivität. (5)

Dem folgend könnte angenommen werden, dass die direkt postpartal durchgeführte Blutabnahme und Thrombelastographie im Rahmen der Substudie zeitlich zu knapp am chirurgischen Ereignis beziehungsweise der vaginalen Entbindung gelegen ist. Womöglich hätte eine laborchemische Untersuchung des Gerinnungsstatus etwa 6-12 Stunden postpartal eine größere Aussagekraft im Hinblick auf das Auftreten einer Hyperfibrinolyse. Weiters könnte die mangelnde Sensitivität von viskoelastische Methoden für milde Formen der Hyperfibrinolyse ausschlaggebend für den fehlenden Nachweis gesteigerter fibrinolytischer Aktivität im Patientinnenkollektiv der Substudie sein, wie im Rahmen Trauma-assoziierte Hyperfibrinolyse-Studien erläutert wurde (20).

Weiters konnte festgestellt werden, dass die laborchemische Definition innerhalb der Vergleichsstudien variiert und direkte Vergleiche der Ergebnisse dahingehend womöglich unzureichend sein könnten. Etwa wurde in der Kohortenstudie von De Lloyd als Definition einer Hyperfibrinolyse PAP-Spiegel von > 40000 ng/ml angenommen (21), während im Zuge Trauma-assoziiertes Studien der Lyse-Index nach 60 Minuten mit $> 15\%$ angenommen wurde (20).

4.5 Implikationen für Theorie und Praxis und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Das Kriterium Pluriparität konnte im Rahmen dieser Substudie nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyperfibrinolyse bestätigt werden. Laut diesen Ergebnissen impliziert die Kenntnis über vorangegangene Geburten einer Frau folglich keine prophylaktischen Maßnahmen, wie dem Einsatz von Tranexamsäure.

Der statistisch signifikante Unterschied im Fibrinogen-Spiegel zwischen Pluripara und Nullipara zeigt klinisch nur eingeschränkte Wertigkeit, da sich bis auf zwei Ausreißer in der Gruppe der Nullipara alle gemessenen Laborwerte im physiologischen Rahmen einer Schwangerschaft befinden. In einigen Studien konnte jedoch bereits der Wert von Fibrinogen als prädiktiver Parameter für das Auftreten einer PPH festgestellt werden (22,23). Ob der statistisch detektierte Unterschied zwischen Nulli- und Pluripara in Bezug auf postpartale Fibrinogen-Spiegel auch in der klinischen Praxis eine Rolle spielt, müsste im Rahmen weiterer Studien mit größeren Studienpopulationen ermittelt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Marcucci CE, Schoettker P. Perioperative Hemostasis: Coagulation for Anesthesiologists. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
2. Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, u. a. Das Gerinnungskompandium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013.
3. Helmer H. Definitionen in der Geburtshilfe - Geburtshilfliche Anamnese. Speculum - Z Für Gynäkol Geburtshilfe. 2013;(1/2013):22–3.
4. Horn F. Biochemie des Menschen das Lehrbuch für das Medizinstudium. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
5. Marinho DS. Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. Braz J Anesthesiol Engl Ed. 2021;71(1):65–75.
6. Tsakiris DA. Gerinnungstherapie bei postpartaler Hämorrhagie Pathologie der Geburtskomplikation und Behandlungsmassnahmen. Gynäkol Schweiz Z Für Gynäkol Geburtshilfe Prax. 2017;(5/2017):19–22.
7. Stein W, Emons G. Peri- und postpartale Blutungen. Frauenheilkd Up2date. 2017;11(01):59–78.
8. Haslinger C, Korte W. Gerinnungsmanagement bei der postpartalen Hämorrhagie. Gynäkol. 2022;55(8):575–80.
9. Peripartal haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG. 2022;(S2k-Level, AWMF Registry No. 015/063). Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-063.html>
10. World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2017.
11. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).

12. Pfanner G, Heil S, Rädler C, Steiner K. Management der peripartalen Hämorrhagie (PPH): Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI. Österr Ges Für Anaesthesiol Reanim Intensivmed. 2022;(3.1).
13. Singbartl G. Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie. Berlin; Heidelberg: Springer; 2016.
14. Assis IDC, Govêia CS, Miranda DB, Ferreira RS, Riccio LGC. Analysis of the efficacy of prophylactic tranexamic acid in preventing postpartum bleeding: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. Braz J Anesthesiol Engl Ed. 2023;73(4):467–76.
15. Yang F, Wang H, Shen M. Effect of preoperative prophylactic intravenous tranexamic acid on perioperative blood loss control in patients undergoing cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1).
16. Cheema HA, Ahmad AB, Ehsan M, Shahid A, Ayyan M, Azeem S, u. a. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean section: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023;5(8).
17. Igboke FN, Obi VO, Dimejesi BI, Lawani LO. Tranexamic acid for reducing blood loss following vaginal delivery: a double-blind randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22:178(1).
18. Zoidl P, Bornemann-Cimenti H. The incidence of Hyperfibrinolysis during vaginal delivery and cesarean section. Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Division of General Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria; 2022.
19. Kearney L, Kynn M, Reed R, Davenport L, Young J, Schafer K. Identifying the risk: a prospective cohort study examining postpartum haemorrhage in a regional Australian health service. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):214.
20. Schöchel H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis. Hämostaseologie. 2012;32(01):22–7.

21. De Lloyd L, Jenkins PV, Bell SF, Mutch NJ, Martins Pereira JF, Badenes PM, u. a. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2023;21(4):862–79.
22. Vermeulen T, Van De Velde M. The role of fibrinogen in postpartum hemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36:399–410.
23. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, u. a. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266–73.

6 Anhang

6.1 Ethikvotum



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

Neue Stiftingtalstr. 6 - West, Q/04, A-8010 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928

VOTUM gültig bis 17.03.2024

EK-Nummer: 35-151 ex 22/23

Studientitel: The incidence of Hyperfibrinolysis during vaginal delivery and cesarean section.

Prüfer: Univ. FA Dr.med.univ. Philipp Zoidl
UK f. Anästhesiologie & Intensivmed., Medizinische Universität Graz

Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: MUG MUG, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2

CRO: -

Antragsteller: UK f. Anästhesiologie & Intensivmed., Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ. FA Dr.med.univ. Philipp Zoidl, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 5

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.01.2023 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 23.12.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 30.01.2023

✓ Cover Letter	22.12.2022
✓ Antragsformular unterfertigt/datiert	21.12.2022
Originalprotokoll Hyperfib Version 1.2	
Informed Consent Form Version 1	22.12.2022
✓ Conflict of Interest Erklärung	05.12.2022
✓ Sonstiges: Antrag auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages	22.12.2022

Dokumente eingegangen am 15.02.2023, begutachtet im 'expedited Review' am 17.03.2023

✓ Originalprotokoll „Hyperfibrinolysis“ V1.3	15.02.2023
✓ Informed Consent Form 1.1	15.02.2023
✓ Sonstiges: Stellungnahme 6.1/6.2	
✓ Letter of Authorization MUG	15.02.2023

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

EK-Nummer: 35-151 ex 22/23

Votum (17.03.2023)

Seite 1 von 2

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004; Directive 2001/20 EC), SAEs (Verordnung 74/2017 und 746/2107) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Bei der Aufklärung ist darauf zu achten, dass die Zustimmung ohne Druck, unter Berücksichtigung der nahenden Geburt und dem damit verbundenen Stress in vollem Bewußtsein der Frau erfolgt. Die Studie wird vorerst als Pilotstudie mit max. 15 Teilnehmerinnen pro Gruppe genehmigt. Ein Zwischenbericht, eine nachvollziehbare Fallzahlplanung, ggf. Modifikationen im Protokoll sind der Ethikkommission zu übermitteln.

Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 17. März 2023



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

6.2 Studienprotokoll



The incidence of Hyperfibrinolysis during vaginal delivery and cesarean section

Author: Philipp Zoidl, MD

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Division of General Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

Research Facility	Medical University of Graz
Study Size	780 patients
Study Design	Cross-sectional observational Study
0-hypothesis	There is no hyperfibrinolysis during birth
Secondary Aims	To find out if there are common major changes in coagulation immediately after delivery of the newborn during C-section and vaginal birth
Eligibility	Women aged 18 years and older with a singleton or multiple pregnancy who volunteer for the present study and give one blood sample of 6ml
Exclusion Criteria (1-4)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age < 18 years 2. Emergency cesarean section 3. History of thrombocytopenia or coagulation disorders 4. Therapy with drugs that influence thrombocyte function and coagulation (ASS less than 5 days ago, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or similar) 5. Lack of consent
Measurements	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombelastography (TEG) with Tranexamic acid • Levels of Factor 1 (Fibrinogen) and Factor 2 (Thombin) • Level of hs-D-Dimer • Level of Plasminogen • Levels of PAI 1 and PAI 2 • Biometric data of mother and newborn • Hemoglobin and noninvasive SpHb
Study Period	6 months starting approximately Q3 2022

1. Introduction and background

Postpartum Hemorrhage (PPH) is a potentially life-threatening complication of labour and a leading cause of maternal mortality and morbidity. It is defined as a blood loss of 500ml or more in the first 24 hours after birth and it is estimated that about 2% of all parturients are affected. (1) Postpartum hemorrhage is responsible for 8% of maternal deaths in industrialized nations. (2) The prophylactic use of an uterotonic agent is suggested to reduce the risk of postpartum bleeding. (3, 4, 5)

Tranexamic acid has become another candidate for the prevention of postpartum hemorrhage over the past ten years. It has an antifibrinolytic effect and inhibits hyperfibrinolysis, its clinical effects have been demonstrated in several contexts. In clinical trials outside of obstetrics, tranexamic acid has been found to reduce the need for transfusions during elective procedures and to reduce mortality in patients with extra- or intracranial trauma (6, 7, 8). In recent studies it is suggested to administer Tranexamic acid already prophylactically during cesarean delivery to reduce blood loss and avoid hyperfibrinolysis and PPH. (9, 10, 11, 12)

What we do not know is how often patients are affected by hyperfibrinolysis during cesarean section and vaginal birth without it manifesting as PPH. In trauma patients, for example, hyperfibrinolysis was found in 5% and moderate hyperfibrinolysis in 57%. (13)

It is unusual to establish a prophylactic treatment without any data on the incidence of the condition, which is aimed to treat. Therefore, our aim is to provide a data basis for the incidence of hyperfibrinolysis after vaginal delivery and cesarean section.

2. Study objective

2.1 Primary Aim

The aim of this study is to quantify the incidence of hyperfibrinolysis during natural birth and C-section. For this purpose, maternal blood is drawn after the baby's cord is cut and analyzed using thrombelastography with the addition of tranexamic acid. In addition, the following parameters are examined:

- Levels of Factor 1 (Fibrinogen) and Factor 2 (Thombin)
- Level of hs-D-Dimer
- Level of Plasminogen + PAI 1 + 2

2.2 Secondary objectives

- Mode of delivery (Vaginal delivery/ C-Section)

- Time cut to delivery as marker for increased manipulation
- Duration of birth in vaginal delivery? Onset of labor until delivery?
- Number of previous births
- Weeks of gestation
- Obstetrical risk factors (multiple gestation, polyhydramnios, prolonged labour, fever)
- Height / weight of parturient
- ASA status
- Anticoagulant drugs

At discharge from the delivery room, approximately 6 hours after delivery, hemoglobin levels are checked by noninvasive hemoglobin measurement (Rad-67™ Spot-check Pulse CO-Oximeter® (Masimo Corporation, Irvine, CA) and blood drawing as part of routine clinical practice. In this way, the extent of blood loss can be estimated, and as a further objective we can also verify the usability of SpHb measurement in the delivery room.

The usefulness of continuously measuring SpHb in a perioperative setting has previously been described. Several studies have shown that SpHb can help to estimate Hb values in various settings and to reduce unnecessary red blood cell (RBC) transfusions. (14)

In the delivery room setting, the SpHb value could serve as an additional tool to reduce unnecessary testing without the cost of overlooking anemic patients in the future.

3. General description of the study design

3.1 Study design

Cross-sectional observational Study

3.2 Assessment period

Laboratory testing of blood from volunteers as soon as possible after approval by the local ethics committee expected in the third quarter of 2022.

3.3 Study population

780 women aged 18 years and older who volunteer for the present study and give one blood sample each as part of the routine blood samples drawn, 390 patients after C-section and 390 patients after natural birth.

3.4 Exclusion criteria

- Age < 18 years
- History of thrombocytopenia or coagulation disorders
- Therapy with drugs that influence thrombocyte function and coagulation (ASS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor or similar)
- Lack of consent

4. Material and method/ description of activities

The study will be submitted to the local ethics committee for approval and registered at clinicaltrials.gov

The women giving birth will be informed using our information sheet either as part of the information provided in our anesthesia outpatient clinic (in the case of a planned section) or directly in the delivery room in the case of a natural birth; informed consent will be established.

Based on the study by Raza I. et al. and the observed incidence of hyperfibrinolysis of 5%-57%, we expect a necessary case number of 73-377 patients in each group. For this pilot study, we plan the following procedure: Blood sampling at the first three cesarean deliveries per day and at the first three natural deliveries after the start of the day shift, allowing us to include 15 patients per week per group and approximately 390 patients in 6 months per group.

Since intravenous access has already been established in all parturients, no additional invasive procedure is required. For our planned analyses, we require a total of 6 ml of whole blood.

As part of standard care, all patients are monitored in the delivery room for several hours after delivery.

5. Data analysis plan

Due to the lack of previous studies, there is no knowledge about the frequency and extent of hyperfibrinolysis; therefore, we plan to study 260 subjects per group based on studies with similar background and methodology (Raza I. et al.) and the organizational limitations of the delivery room and laboratory.

The obtained blood samples will be analyzed at the Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnostics at the LKH Univ.-Klinikum according to the clinical routine, the obtained data will be pseudonymized and transferred to a database in the statistical and analysis software SPSS (IBM SPSS Statistics 27) for further analysis.

6. Disadvantages for patients (Adverse Events)

Due to the one-time diagnostic blood sampling and the presence of an iv-Access due to the ongoing C-section de facto no relevant adverse events can occur, in the rarest cases the following is possible:

- Local reaction/ bleeding/ hematoma
- Orthostatic/ vasovagal reaction/ collapse

The management of any adverse reactions that may occur is a routine activity for anesthesiologists.

7. Protocol deviation

There should be no need for deviation from the protocol in the context of the study.

8. Ethics

8.1 Ethical handling of the study

The study will be conducted in accordance with the protocol and the general ethical principles originating in the Declaration of Helsinki.

8.2 Patient information and informed consent

All patients will be informed according to the informed consent form (see enclosure).

9. Data collection, data protection and publication

9.1 Data collection

In the course of the evaluation, all available data will be merged into one SPSS table and subjected to statistical analysis by the study team.

9.2 Data protection

Data processing is indirectly personalized, with anonymization by means of continuous numbering. As a logical conclusion, the use of the collected data is anonymous and without disadvantages for the patients. The access to the collected data is limited to the persons working on the study.

9.3 Publication

Upon completion of the study, the anonymized data will be published as part of the work.

10. Completion of the study

With the planned start in Q3 2022, the study is expected to be completed six months later, and the data generated from it will be processed into a publication.

11. Literature

- (1) World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO; 2012
- (2) Say L, Chou D, Gemmill A et al (2014) Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *LancetGlobHealth*2:e323–333
- (3) Gallos I, Williams H, Price M, et al. Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-356.
- (4) Sentilhes L, Goffinet F, Vayssière C, Deneux-Tharaux C. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. *BJOG* 2017;124:718-22.
- (5) Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Sztark F, Brun S, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol* 2016;9:1043-61
- (6) Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344: e3054.
- (7) Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.
- (8) The CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376: 23-32
- (9) Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G et al (2016) Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ActaObstetGynecol Scand*95:28–37.
- (10) 1. Lakshmi SD, Abraham R. Role of Prophylactic Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Elective Caesarean Section: A Randomized Controlled Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(12):QC17-QC21.
- (11) Naeiji Z, Delshadiyan N, Saleh S, Moridi A, Rahmati N, Fathi M. Prophylactic use of tranexamic acid for decreasing the blood loss in elective cesarean section: A placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101973.
- (12) Sentilhes L, Deneux-Tharaux C. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. Reply. *N Engl J Med.* 2021;385(6):575.
- (13) Raza I et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients, *J Thromb Haemost*, 11(2), pp. 307-14.
- (14) Kim SH, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2014;119(2):332-46.

6.3 Aufklärungsbogen

PatientInneninformation/ Einverständniserklärung

Eine kontrollierte Studie zur Untersuchung von Änderungen in der Blutgerinnung während Kaiserschnitt und natürlicher Geburt

Sehr geehrte Patientin!

Sie werden gebeten, freiwillig an unserer Studie zur Untersuchung von Änderungen in Ihrer Blutgerinnung während Ihres Kaiserschnittes bzw. während Ihrer natürlichen Geburt teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig um verlässliche neue medizinische Informationen zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur PatientInneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck dieser klinischen Prüfung?

Diese Studie untersucht, ob es während eines Kaiserschnittes bzw. während einer natürlichen Geburt zu einer Veränderung in Ihrer Blutgerinnung kommt, die das Wiederauflösen von bereits bestehenden Gerinnseln begünstigt und so zu vermehrter Blutung führen kann. Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Blutungen während der Geburt ein Medikament, das diese Gerinnsel festigt, wir wissen jedoch nicht ob in der Praxis diese Gerinnsel festigkeit wirklich betroffen ist oder dieses Medikament ohne jede Wirksamkeit gegeben wird.

2. Wie läuft diese klinische Prüfung ab?

An dieser Studie werden 780 Patientinnen teilnehmen. Wir benötigen für diese Untersuchung nur 6 ml Blut (entspricht weniger als 1 Esslöffel), das wir mit einer üblichen Blutabnahme direkt nach der Geburt über einen bereits liegenden Venenverweilkatheter gewinnen. Somit ist auch kein zusätzliches Punktieren einer Vene notwendig. Alle unsere weiteren Untersuchungen führen wir an Ihrem Blut im Labor durch. Um Ihren Blutverlust während der

Geburt abschätzen werden wir den roten Blutfarbstoff (das Hämoglobin) unmittelbar nach der Geburt sowie zum Zeitpunkt der Entlassung nicht-invasiv messen, d. h. ohne Blutabnahme sondern nur mit einem Gerät, das über einen Ihrer Finger Gelegt wird (ähnlich einer Pulsoxymetrie, mit dem im OP die Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen werden kann). Diese Maßnahme dauert ca 30 Sekunden, es kann dabei zu keinerlei kurzfristigen oder langfristigen Nebenwirkungen kommen.

Alle diese Maßnahmen entsprechen dem derzeitigen wissenschaftlichen und klinischen Standard!

3. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Die Risiken von unerwarteten Nebenwirkungen durch eine Blutabnahme sind denkbar gering, Blutabnahmen sind in der täglichen Arbeit eines Anästhesisten/ einer Anästhesistin eine Routinetätigkeit. Die einzig möglichen nennenswerten Risiken bei der Blutabnahme sind Schmerzen bei der Blutabnahme sowie orthostatische Probleme („Kollaps“). Alle Maßnahmen werden gemäß den derzeit geltenden wissenschaftlichen Empfehlungen (zB hinsichtlich Hygiene) durchgeführt, allfällige Nebenwirkungen würden im Rahmen Ihres Aufenthaltes im Kreißsaal entdeckt und therapiert.

4. Worin liegt der mögliche Nutzen dieser klinischen Prüfung?

Durch unsere Studie könnte gezeigt werden, wie oft die Gerinnselfestigkeit im Rahmen von Kaiserschnitt und Geburt wirklich eingeschränkt ist. Zusätzlich könnte die potentiell unnötige Gabe eines Medikamentes vermieden werden.

Sie als Studienpatientin werden aber keinen direkten Nutzen aus dieser Studie ziehen!

5. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Im Rahmen der Anwendung der Studie kann es wie bereits beschrieben zu den üblichen Nebenwirkungen einer Blutabnahme kommen. Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass diese Nebenwirkungen mit einer Verzögerung auftreten und Sie diese zB erst zu Hause merken. Sollten Sie dennoch irgendeine Form der oben beschriebenen Symptome merken, können Sie jederzeit den Prüfarzt kontaktieren!

6. PatientInnenanwaltschaft

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patienten-anwaltschaft oder Patientenvertretung wenden, diese ist in der Steiermark unter folgender Adresse erreichbar:

PatientInnen und Pflegeombudsschaft Steiermark
Friedrichgasse 9
8010 Graz
Tel.: 0316/877-3350
E-Mail: ppo@stmk.gv.at

7. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Die korrekte Aufzeichnung und Übertragung der Daten in die Dokumentationsbögen ist sehr wichtig. Neben dem Prüfer und dessen MitarbeiterInnen haben keine weiteren Personen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Nach der Datenerfassung wird der Datensatz „pseudonymisiert“, d.h. es werden Name und Geburtsdatum durch Kennzahlen ersetzt. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden darin ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Bei den Daten, die über Sie im Rahmen dieser klinischen Studie erhoben werden, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- 1) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer Sie direkt identifizierbar sind (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse...) und
- 2) pseudonymisierten (verschlüsselten) Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf Ihre Identität zulassen, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt werden.
- 3) anonymisierten Daten bei denen eine Rückführung auf Ihre Person nicht mehr möglich ist.

Der Code wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt. Zugang zu Ihren nicht verschlüsselten Daten haben der Prüfarzt und andere MitarbeiterInnen des Prüfzentrums, die an der klinischen Studie oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Medizinische Universität Graz) sowie Beauftragte von In- und/oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig bzw. vorgeschrieben ist. Diese Personen unterliegen einer strengen Geheimhaltungspflicht.

Eine Weitergabe der Daten erfolgt nur in verschlüsselter Form. Auch für etwaige Publikationen werden nur die verschlüsselten Daten verwendet.

Sie können Ihre Einwilligung zur Erhebung Ihrer Daten jederzeit widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Sie erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Studie verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben haben Sie außerdem, sofern dies nicht die Durchführung der klinischen Studie beeinträchtigt, das Recht auf Einsicht in die von Ihnen erhobenen Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls Sie Fehler feststellen.

Sie haben auch das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen (www.dsb.gv.at).

Sämtliche Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten dem österreichischen Datenschutzgesetz in seiner gültigen Fassung sowie der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Auch die Dauer der Speicherung Ihrer Daten ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

Falls Sie Fragen zum Umgang mit Ihren Daten in dieser klinischen Studie haben, wenden Sie sich zunächst an Ihren Prüfarzt. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die am Prüfzentrum für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten.

Kontaktstelle für den Datenschutz am LKH Univ.-Klinikum Graz: datenschutz@medunigraz.at

Kontaktstelle für den Datenschutz in der KAGES: datenschutz@kages.at

8. Entstehen für die TeilnehmerInnen Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, leider können wir Ihnen auch keine Vergütung bieten.

9. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Falls Sie Fragen zu dieser klinischen Prüfung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt und seine Mitarbeiter. Er/Sie wird Ihnen auch Fragen über Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser Studie beantworten.

Sekretariat der Klinischen Abteilung für Allgemein Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
0316/385 14909

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

<p>Name des Patienten: <i>(in Großbuchstaben)</i></p> <p>Geburtsdatum:</p>
--

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Hyperfibrinolyse während Sectio und Geburt“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ausführlich und verständlich über die klinische Studie, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verwendet werden.

Für den Fall, dass ich aus der Studie ausscheide, bin ich einverstanden, dass meine Proben weiterhin aufbewahrt und analysiert werden, wie in dieser Information und – wenn zutreffend – in den Informationen zu den Substudien beschrieben:

ja

nein

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)