

Gynäkologie 2019 · 52:408–415
<https://doi.org/10.1007/s00129-019-4446-2>
 Online publiziert: 16. Mai 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

R. Zimmermann, Zürich
 K. Vetter, Berlin



Irene Hösli¹ · Johanna Büchel²

¹ Klinik für Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

² Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Innenstadt, München, Deutschland

Stellenwert von Kontraktionsmitteln bei der postpartalen Hämorrhagie

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) ist für ein Viertel aller maternalen Todesfälle weltweit verantwortlich [2], in den meisten „low income countries“ ist sie die häufigste Ursache maternaler Todesfälle [3]. Lebensbedrohliche postpartale Blutungen betreffen in der westlichen Welt etwa 2 von 1000 Geburten [4, 5]. Dabei steht die uterine Atonie an erster Stelle bei den Ursachen für eine PPH. Epidemiologische Daten zeigen eine Zunahme von postpartalen Hämorrhagien seit 1995 [6], parallel mit einer Zunahme an atonen Blutungen. Neben der Identifizierung von vermeidbaren Risikofaktoren spielt der Einsatz von Kontraktionsmitteln bereits bei der Vermeidung, aber auch bei der Behandlung von postpartalen Blutungen eine wesentliche Rolle.

» Kontraktionsmittel sind wesentlich zur Prävention sowie zur Therapie postpartaler Blutungen

Am Termin wird die Gebärmutter über die Uterinarterien und Kollateralen zu den Ovarialgefäßen mit 500–1000 ml/min durchblutet. Nach der Geburt kommt es durch hohe endogene Oxytocin- und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Spiegel zu uterinen Kontraktionen und Vasokonstriktion. Die Kontraktionen des Myometriums sind die Hauptdeterminanten für die Ablösung der Plazenta und die Hämostase [7]. Kontrahiert sich der Uterus nicht und bleibt stattdessen aton, wird die Kontrolle des Blutverlustes zu einer Herausforderung. Durch

den gezielten Einsatz von kontraktionsfördernden Medikamenten kann der Blutverlust nach der Geburt reduziert werden.

Die verschiedenen Uterotonika unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsweise, ihres Nebenwirkungsprofils und ihres Einsatzgebietes.

Kontraktionsmittel

Erste Wahl in der Prävention: Oxytocin und Carbetocin

Oxytocin

Oxytocin ist ein natürliches Hormon, dessen griechischer Name seine wichtige Bedeutung für die Geburt durch die Stimulation der Uteruskontraktion aufzeigt: „okys“ bedeutet schnell, leicht, „tokos“ Geburt.

Oxytocin wird in den neurosekretorischen Neuronen des paraventriculären Hirnkerns gebildet und gespeichert. Gewisse Stimuli, wie Bruststimulation, zervikale und vaginale Dehnung, führen zu einer Freisetzung von Oxytocin in den Hypophysenhinterlappen. Von dort wird Oxytocin pulsatil in den systemischen Kreislauf abgegeben. Zusätzlich wird aus dem supraoptischen Hirnkern Vasopressin, das dem Oxytocin strukturell ähnlich ist, freigesetzt und gelangt auf demselben Weg in den Blutkreislauf. Oxytocin bindet peripher am Oxytocinrezeptor der Myometriumzelle und fördert verschiedene Mechanismen, die zum Kalziumeinstrom und dadurch zu einer Kontraktion führen. Zudem reguliert Oxytocin eine Synchronisation der Myometriumzellen durch Zunahme von „gap junc-

tions“. Ein endogener Feedback-Mechanismus sorgt ante- und postpartal für die Regulation der Oxytocinkonzentration [8, 9]. Im Verlauf der Schwangerschaft nehmen die Oxytocinrezeptoren zu und erreichen eine 12-fache Konzentration am Termin bei Wehenbeginn. Die Konzentration an Oxytocinrezeptoren ist im Fundus und Corpus uteri höher als im Bereich des unteren Uterinsegmentes, im Bereich der Zervix ist sie am geringsten [10]. Außerdem wirkt es auf die Myoepithelzellen der Brustdrüsen kontraktile und löst die Milchejektion aus.

Das synthetisch hergestellte Oxytocin ist in seiner chemischen Zusammensetzung und seiner physiologischen Reaktion gleich wie das endogene Oxytocin. Es ist kostengünstig und wird als First-line-Uterotonikum eingesetzt. Es ist das am häufigsten verwendete Uterotonikum zur Geburtseinleitung, bei Wehenschwäche und postpartal in der Prävention und Therapie der PPH. Unmittelbar nach Abnabelung werden 3–5 IU („international units“) Oxytocin i.v. als Kurzinfusion über ca. 5 min gegeben. Als Bolusinjektion haben sich bereits adäquate Uteruskontraktionen nach der Gabe von 0,5–1 IU/ml Oxytocin nach 3 min gezeigt [11]. Der Wirkungseintritt bei intravenöser Applikation liegt innerhalb von 60 s bei einer Halbwertszeit von 4–10 min, bei intramuskulärer Applikation (maximal 10 I.E.) liegt der Wirkeintritt mit 3–5 min etwas später. Oxytocin muss kühl bei 2–8 °C gelagert werden.

Nach langhaltender und hoher Oxytocingabe zur Wehenunterstützung unter der Geburt kann eine Rezeptorsättigung auftreten. Eine Fall-Kontroll-Studie bei

vaginaler Geburt zeigte, dass sowohl eine hohe Gesamtdosis (>4 IU) als auch die Dauer der maximalen Dosis (>210 min) von antepartal gegebenem Oxytocin das Risiko für eine PPH um das 2-Fache erhöhte [12]. Inwieweit das Risiko einer PPH bei Sectio durch die antepartale Oxytocingabe erhöht ist, wird zurzeit in einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) untersucht [13].

Oxytocin hat neben Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen relevante hämodynamische Nebenwirkungen, bedingt durch Vasodilatation bei höheren Dosen.

Hämodynamische Veränderungen sind u. a.:

- Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks,
- Reflertachykardie und
- Erhöhung des in der Schwangerschaft bereits physiologisch erhöhten Herzminutenvolumens [1].

Bei mütterlicher Hypotension und kardiovaskulären Vorerkrankungen sind nach Bolusapplikation von Oxytocin Myokardischämien und Todesfälle beschrieben [14]. Jonsson et al. [15] zeigten in einer randomisierten Studie, dass bei einer Bolusgabe von 10 IU Oxytocin nach Sectio caesarea bei 29 % aller Frauen eine ST-Streckensenkung, bei 13 % eine Angina pectoris und bei 4,5 % eine Troponinerhöhung als Zeichen einer kardialen Ischämie auftraten. Diese Nebenwirkungen sind bei der Bolusgabe deutlich ausgeprägter als bei einer Kurzinfusion mit 5 IU über 5 min. Allerdings wurden in retrospektiven Daten auch vermehrter Blutverlust und die Notwendigkeit von manuellen Plazentalösungen nach der Kurzinfusionsgabe beschrieben [16]. Bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten mit QT-Zeit-Verlängerung und Antihypertensiva ist aufgrund der Nebenwirkungen eine kontinuierliche Kreislaufüberwachung der Patientin notwendig. Bei hohen Dosierungen von Oxytocinbolus (>20 IU) kann eine Kreuzreaktion mit Vasopressin auftreten und zu einer Hyponatriämie im Sinn eine „Wasserintoxikation“ führen.

Die intramyometrale Gabe von 20 Einheiten Oxytocin bei Sectio caesarea führt zu einer ausgeprägteren hypo-

Hier steht eine Anzeige.



tensiven Reaktion als die intravenösen Bolusgabe (5IU) und wird nicht empfohlen [17].

Carbetocin

Carbetocin ist ein synthetisches Oxytocinanalogen mit einer langen Halbwertszeit von 40 min und mit einer dadurch langanhaltenden Uteruskontraktion [18, 19]. Es bindet kompetitiv an den Oxytocinrezeptor. Es existieren eine hitzestabile und eine -labile Form. Bisher ist es ausschließlich zur Anwendung bei der Sectio in Regionalanästhesie nach Entwicklung des Kindes und als einmalige Gabe von 100 µg i.v. alternativ zu Oxytocin zugelassen.

Nach Gabe von Carbetocin zeigen sich dieselben hämodynamischen Veränderungen wie bei Oxytocin: Abfall des systolischen Blutdrucks und Anstieg der maternalen Herzfrequenz [1]. Eine Gabe als Kurzinfusion hat den gleichen Effekt auf die Uteruskontraktion wie die Bolusgabe, jedoch weniger kardiale Nebenwirkungen, Carbetocin ist jedoch nur für die Prävention und nicht für die Therapie der PPH zugelassen.

Kontraindikationen für die Anwendung von Carbetocin sind Präeklampsie/Eklampsie, Überempfindlichkeit auf Oxytocin, Nieren- oder Lebererkrankungen, schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie und die Anwendung zur Wehenauslösung vor der Geburt.

Prostaglandin E₁/E₂ als Second-line-PPH-Therapie

Misoprostol

Misoprostol ist ein synthetisches hitzebeständiges E₁-Prostaglandin. Haupteinsatzgebiet ist die Behandlung von Geschwüren des Magens und Duodenums. Der Einsatz in der Geburtshilfe bei der Prävention und Behandlung von Blutungskomplikationen nach der Geburt, zur Weheneinleitung und beim Schwangerschaftsabbruch erfolgt im sog. Off-label-Use. Es steht neu seit 2015 (wieder) auf der „Model List of Essential Medicines for Treatment of PPH“ der WHO (World Health Organization; [20]). Die Applikation ist oral, sublingual oder rektal möglich. Die Wirkung tritt unabhän-

Gynäkologe 2019 · 52:408–415 <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4446-2>
© Der/die Autor(en) 2019

I. Höfli · J. Büchel

Stellenwert von Kontraktionsmitteln bei der postpartalen Hämorrhagie

Zusammenfassung

Die Häufigkeit der postpartalen Hämorrhagie (PPH) nimmt zu, verursacht vor allem durch atone Blutungen. In bis zu 60 % tritt eine verstärkte Nachblutung ohne Vorliegen von Risikofaktoren auf, sodass bei jeder Frau unmittelbar postpartal eine engmaschige Überwachung notwendig ist, um frühzeitig die vermehrte Blutung zu erkennen und zu handeln. Als kontraktionsfördernde Medikamente stehen Oxytocin, der Oxytocinagonist Carbetocin, die Prostaglandine E₂ und E₁, wie Sulproston und Misoprostol, sowie Methylergometrin zur Verfügung. Zur Prävention der PPH werden nach Geburt des Kindes 3–5 Einheiten Oxytocin in einer Kurzinfusion gegeben. Nach Sectio steht auch Carbetocin, ein Oxytocinagonist mit längerer Halbwertszeit, zur Verfügung. Dadurch können bis zu 79 % der verstärkten Blutungen post partum im Hochrisikokollektiv verhindert und auf den Einsatz weiterer Uterotonika verzichtet werden. Die präventive Gabe ist einer der Pfeiler im „patient blood management“, reduziert den Blutverlust signifikant und

vermeidet so unnötige Bluttransfusionen. Uterotonika haben hämodynamisch relevante Nebenwirkungen, wie Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, Reflextachykardie und Erhöhung des bereits in der Schwangerschaft erhöhten Herzminutenvolumens. Dies muss bei kardial vorerkrankten oder instabilen Patientinnen im hämorrhagischen Schock berücksichtigt werden. Bei der Behandlung der PPH schlägt der D-A-CH-Algorithmus neben dem Monitoring ein Stufenkonzept vor, bei dem in erster Linie Oxytocin bzw. Oxytocinagonisten allein oder in Kombination mit Prostaglandinen verwendet werden. Uterotonika werden ebenfalls additiv zur Förderung der Kontraktilität in Kombination mit mechanischen oder chirurgischen Maßnahmen zur Behandlung der PPH eingesetzt.

Schlüsselwörter

Oxytocin · Prostaglandine · Uterine Atonie · Hämorrhagischer Schock · Algorithmen

Significance of uterotonics for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage

Abstract

The incidence of postpartum hemorrhage (PPH) has increased in recent years, with uterine atony as the most frequent reason. In up to 60% of cases there are no identifiable risk factors for PPH. Therefore, prevention and early treatment of PPH must focus on all pregnant women. Available uterotonic agents are oxytocin, the oxytocin agonist carbetocin, prostaglandins E₁ and E₂, such as sulprostone and misoprostol, and methyl ergometrine. To minimize blood loss, 3–5 IU of oxytocin are given intravenously in a short infusion after delivery. After cesarean section carbetocin with a longer half-life is an alternative to oxytocin. This management can prevent up to 79% of PPH in a high-risk population and significantly reduces the use of additional uterotonics. Preventive application of uterotonics is one of the three pillars of the patient

blood management as it reduces the rate of anemia and the need for blood transfusion. Uterotonics have cardiovascular side effects like hypotension, reflex tachycardia and increase of cardiac output per minute, which are especially important in patients with unstable conditions like hemorrhagic shock. The treatment of PPH includes stepwise management according to the D-A-CH algorithm, where oxytocin or carbetocin are the first-line medications alone or in combination with prostaglandins. Uterotonics are also used in combination with mechanical or surgical measures to treat other causes of PPH.

Keywords

Oxytocin · Prostaglandins · Uterine inertia · Shock, hemorrhagic · Algorithms

gig von der Applikationsart nach etwa 20 min ein.

Zur Prävention einer PPH werden 400–600 µg p.o. empfohlen, wenn Oxytocin nicht zur Verfügung steht. Zur Therapie der PPH wird Misoprostol in einer Dosierung von 800–1000 µg rektal, 600 µg oral oder 400–800 µg sublingual nur bei fehlender Verfügbarkeit von Oxytocin oder anderen Uterotonika empfohlen [21]. Die sublinguale Applikation erreicht am schnellsten die höchste Spitzenkonzentration, ist aber auch mit den stärksten Nebenwirkungen assoziiert. Außerdem kann eine Aspirationsgefahr bei instabiler Situation bestehen [22]. Eine wichtige Rolle spielt Misoprostol in Ländern mit begrenzten Ressourcen, da die Kosten gering sind und die Lagerung ohne Kühlungsbedarf im Vergleich zu anderen Medikamenten einfach ist.

Als Nebenwirkungen können Schwindel und Kopfschmerzen auftreten. Shivering, Diarrhö und Fieber werden vor allem in höheren Dosierungen (ab 600 µg) und bei sublingualer Applikation beobachtet.

Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Misoprostol, andere Inhaltsstoffe oder Prostaglandine.

Sulproston

Bei starker Blutung oder nach Therapieversagen von Oxytocin kommt vor allem Sulproston, ein Prostaglandin-E₂-Derivat, zum Einsatz, das über einen Infusomat mit 500 µg in 500 ml Infusionslösung bei Bedarf bis maximal 500 ml/h verwendet werden darf. Die Tagesdosis darf 1500 µg nicht überschreiten. Die Gabe muss mittels einer Dauerinfusion erfolgen. Eine Bolusgabe oder die intramyometrale Gabe sind nicht zugelassen.

Sulproston führt im Gegensatz zu Oxytocin zu Dauerkontraktionen. Es kann nach vaginaler Geburt und nach Sectio gegeben werden. Sulproston sollte im Kühlschrank gelagert und im Fall einer schweren PPH griffbereit sein.

Zu den Nebenwirkungen zählen u. a. Spasmen in Ober- und Mittelbauch, Bronchokonstriktion, Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf bis hin zum Lungenödem, Bradykardien und Myokard-

ischämien. Besondere Vorsicht ist daher bei vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren geboten.

Methylergometrin

Bei Methylergometrin handelt es sich um ein halbsynthetisches Medikament, das aus dem Mutterkornalkaloid Ergometrin hergestellt wird. Die Dosierung beträgt 0,1 mg, es sollte langsam intravenös verabreicht werden und verursacht ebenfalls eine uterine Dauerkontraktion. Die orale Applikationsform ist seit 2011 in Deutschland nicht mehr erhältlich [23]. Methylergometrin ist bei verstärkter postpartaler Blutung nach vaginaler Geburt und nach Sectio zugelassen, wird aber aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit schweren mütterlichen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Koronarspasmen, Myokardinfarkten und Angiopathie in den meisten deutschen und Schweizer Kliniken auch nicht mehr verwendet [24–27]. Weitere Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen und Abdominalbeschwerden.

Wichtige Kontraindikationen sind vorbestehende und schwangerschafts-assoziierte Hypertonie, Präeklampsie/Eklampsie, ischämische Gefäßerkrankungen, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Migräne, Raynaud-Syndrom und Sepsis. Die aktuellen Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) empfehlen eine sorgfältige Risikoabwägung und einen äußerst vorsichtigen Einsatz von Methylergometrin [28]. Ergometrin muss gekühlt bei 2–8 °C gelagert werden.

Einzel- und Kombinations-therapien zur PPH-Prävention im Vergleich

Gemäß einer Cochrane-Metanalyse [29] sind Kombinationstherapien mit Ergometrin plus Oxytocin bzw. Carbetocin und Misoprostol plus Oxytocin die wirksamsten Kombinationen zur Prävention einer PPH. Die Kombinationen aus Ergometrin plus Oxytocin und Misoprostol plus Oxytocin zeigen aber auch die höchsten Nebenwirkungsraten mit Übelkeit, Hypertonie, Fieber und Shive-

ring. Carbetocin weist das günstigste Nebenwirkungsprofil auf. Im Vergleich mit Oxytocin verhindert Carbetocin mehr Fälle von PPH, allerdings ist die Studiengröße klein und die Studienqualität gering. Die Kostenanalyse hinsichtlich Carbetocin bleibt derzeit unklar [29].

Anwendungsbereiche von Uterotonika

Die medikamentöse Therapie der PPH mit Kontraktionsmitteln muss in 2 Gruppen aufgeteilt werden, da im Wesentlichen zwischen der Prävention und der Therapie der postpartalen Hämorrhagie unterschieden wird.

Prävention der postpartalen Hämorrhagie

Die Prävention der PPH ist essenziell, um eine sichere Plazentationsperiode zu gewährleisten. Mit einer aktiven Leitung der Plazentaperiode („active management of third stage of labor“) sollen die zügige Plazentalösung und ein niedriger Blutverlust erreicht werden. Entscheidend hierfür ist der Einsatz von 3–5 Einheiten Oxytocin in einer Kurzinfusion nach Geburt des Kindes [30–32]. Dadurch können bis zu 79 % der verstärkten Blutungen post partum im Hochrisikokollektiv verhindert werden und es müssen keine weiteren Uterotonika verabreicht werden [33, 34].

» Eine Oxytocinkurzinfusion nach der Geburt kann Blutungen im Hochrisikokollektiv verhindern

Die Gabe von Uterotonika liefert auch einen wichtigen Beitrag zum „patient blood management“, indem schwere Anämien und die Notwendigkeit für Bluttransfusionen vermieden werden können.

Die Ergebnisse aus der Cochrane-Analyse zeigen signifikante Vorteile beim Einsatz von Uterotonika:

- Reduktion des Blutverlusts unter der Geburt,

Tab. 1 Übersicht über gängige Uterotonika in der Therapie einer PPH

Medikament	Dosierung, HWZ, Lagerung	Kontraindikation	Unerwünschte Nebenwirkungen
<i>Oxytocin</i> Gelistet bei WHO als „essential medicine“	10–40 IU in 500–1000 ml i.v. als Dauerinfusion HWZ 1–6 min Kühl lagern	Unverträglichkeit auf Oxytocin	Selten Übelkeit, Erbrechen, Hyponatriämie
<i>Methylergometrin</i> Gelistet bei WHO als „essential medicine“	0,2 mg i.m. alle 2–4 h HWZ 30–120 min Kühl lagern	Hypertonie, Präeklampsie, kardiovaskuläre Vorerkrankung, Medikamentenunverträglichkeit	Übelkeit, Erbrechen, hypertensive Krise
<i>Sulproston</i>	0,5 mg in 500 ml, initial 100 µg/h, maximale Gesamtdosis 1500 µg HWZ 8 min Kühl lagern	Kardiale Vorerkrankung, schwere Hypertonie, Thyreotoxikose, Asthma bronchiale, akutes Ulcus ventriculi, dekompensierter Diabetes mellitus, Medikamentenunverträglichkeit	Übelkeit, Erbrechen, (sub)febrile Temperaturen, Hypertonie, Bradykardie und Hypotonie, Koronarspasmen, Myokardischämien
<i>Misoprostol</i> Gelistet bei WHO als „essential medicine“	600–1000 µg oral, sublingual (schnellere Wirkung) oder rektal (längere Aktivität) HWZ 20–40 min Trocken und geschlossen lagern	Unverträglichkeit von Misoprostol oder Prostaglandinen	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Shivering, Fieber, Kopfschmerzen

PPH Peripartale Hämorrhagie, HWZ Halbwertszeit, WHO World Health Organization

- Reduktion der schweren PPH (Blutverlust >1000 ml),
- Reduktion der schweren Anämie postpartal (Hämoglobin <9 g/dl),
- Reduktion von Bluttransfusionen und
- Reduktion der Gabe von zusätzlichem Uterotonikum innerhalb 24 h nach der Geburt.

Die i.v.-Applikation sollte der i.m.-Applikation vorgezogen werden, da der Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen geringer sind, und eine Verlegung auf die Intensivstation seltener erforderlich ist [35].

Prävention nach vaginaler Geburt

Hinsichtlich des Risikos für PPH, Dauer der Plazentaperiode, Plazentaretention oder postpartalem Blutverlust besteht kein signifikanter Unterschied, ob Oxytocin vor oder erst nach Geburt der Plazenta gegeben wird [36]. Die WHO empfiehlt, die Gabe von Uterotonika innerhalb einer Minute nach Geburt des Kindes [37]. Die über viele Jahre postulierten und gängigen zusätzlichen Maßnahmen in der Plazentaperiode mittels kontrolliertem Zug und Abklemmen der Nabelschnur führen zu keiner signifikanten Reduktion des Blutverlusts [38]. Hitze-stabiles Carbetocin i.m. erwies sich in einer Nichtinferioritätsstudie in der Prävention der PPH ebenso sicher und ef-

ektiv wie Oxytocin, das gekühlt werden muss. In Zukunft könnte das noch nicht auf dem Markt befindliche hitzestabile Carbetocin ein probates Mittel in Ländern sein, in denen Medikamente mit Hitzeelabilität nicht angewendet werden können [39].

Ob die Oxytocingabe allein, eine Kombination von verschiedenen Uterotonika oder eine Kombination mit Tranexamsäure, einem Antifibrinolytikum, bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine PPH sinnvoll ist, bleibt zur Zeit in Diskussion, auch wenn Daten aus Metaanalysen zeigen, dass eine Kombination effizienter ist und die frühzeitige Gabe von Tranexamsäure die Rate an PPH reduziert [41].

Prävention nach Sectio

Nach der Geburt des Kindes mittels Sectio caesarea sollte entsprechend dem Expertenkonsensus der aktuellen AWMF-Leitlinie [28] ebenfalls eine PPH-Prophylaxe mit Kontraktionsmittel durchgeführt werden. Hierfür stehen entweder Oxytocin oder Carbetocin zur Verfügung. Carbetocin scheint dabei Oxytocin hinsichtlich des Einsatzes weiterer therapeutischer Maßnahmen überlegen zu sein [42].

Therapie der postpartalen Hämorrhagie nach vaginaler Geburt und nach Sectio

Die WHO definiert einen Blutverlust von ≥ 500 ml unabhängig vom Geburtsmodus als PPH.

Im deutschsprachigen Raum werden jedoch je nach Geburtsmodus adaptierte Grenzen empfohlen:

- Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt und
- Blutverlust von ≥ 1000 ml nach Sectio caesarea.

In bis zu 60 % tritt eine verstärkte Nachblutung ohne Vorliegen von Risikofaktoren auf, so dass neben der beschriebenen Prävention bei jeder Frau unmittelbar postpartal eine engmaschige Überwachung notwendig ist, um frühzeitig die Blutung zu erkennen und zu handeln. Die uterine Atonie ist der häufigste Grund für eine PPH.

Der Einsatz von Uterotonika steht an erster Stelle bei der Behandlung der PPH, da durch die Kontraktion des Uterus die Wundfläche und der Querschnitt der transmuralen Gefäße signifikant reduziert werden können mit konsekutiv reduzierter Blutung.

Hier steht eine Anzeige.



» Uterotonika stehen bei der Behandlung der PPH an erster Stelle

Ursachen für eine uterine Atonie sind [43]:

- vorausgehende Erkrankungen und maternale Faktoren wie Präeklampsie, Adipositas, Alter, Ethnizität (z. B. hispanoamerikanisch; [44, 45]),
- lokale Infektionen oder azidotische Veränderung des uterinen Gewebes wie Chorioamnionitis,
- gestörte Aktin-Myosin-Interaktion durch Überdehnung des Uterus, z. B. Polyhydramnion, Mehrlinge, Makrosomie,
- funktionelle Downregulation von Oxytocinrezeptoren durch lange Einleitungsdauer oder hohen Einsatz von Wehenmitteln während der Geburt [46] und
- Blockierung der uterinen Kontraktilität durch gleichzeitige Anwendung von wehenhemmenden Medikamenten.

Voraussetzung für die Wirksamkeit von Uterotonika bei Atonie sind der Zeitfaktor sowie das Erkennen von anderen Ursachen, die zur PPH beitragen. Additiv werden Uterotonika zur Förderung der Kontraktilität auch in der Kombination mit mechanischen oder chirurgischen Methoden nach Behandlung anderer Ursachen für eine PPH gegeben. Eine Übersicht über die gängigsten Uterotonika in der Therapie der PPH zeigt **Tab. 1**.

Folgender Einsatz von Uterotonika, so wie er auch im D-A-CH-Algorithmus beschrieben ist, hat sich bewährt:

1. i.v.-Gabe von Oxytocin 3–5 IU (ggf. Gabe einer weiteren Dosis)
2. Parenterale Gabe von Oxytocin (40 IU in 500 ml isotonischer Lösung mit 125 ml/h) außer bei Notwendigkeit einer Flüssigkeitsrestriktion
3. Falls die Gabe von Oxytocin nicht erfolgreich war, Infusion von Sulproston
4. Falls kein Sulproston verfügbar ist, Gabe von 800 µg Misoprostol rektal oder 600 µg oral

Erste Wahl ist meist Oxytocin. Hier von dürfen maximal 6 IU unverdünnt langsam intravenös appliziert werden. Risikoärmer ist die Applikation von 3–5 IU in 10 ml Natriumchlorid 0,9 % als i.v.-Kurzinfusion. In einer Dauerinfusion können zusätzlich 10–40 IU Oxytocin in 500–1000 ml Ringerlaktatlösung verabreicht werden [47, 48].

» Der rechtzeitige Wechsel auf Sulproston kann ein Qualitätsindikator für das Geburtshilfeteam sein

Die Gabe von Carbetocin bei PPH ist derzeit noch nicht ausreichend durch Studien belegt und wird daher nur in Einzelfällen beschrieben [42].

Bei Versagen bzw. Nichtansprechen von First-line-Uterotonika soll ohne zeitliche Verzögerung die Gabe von Oxytocinrezeptoragonisten gestoppt und auf Prostaglandine umgestellt werden [49], wobei hier meist Sulproston zum Einsatz kommt. Sulproston mit seinen geringen Nebenwirkungen und dem guten Wirkprofil wird häufig zu spät eingesetzt. Es kann sogar als Indikator für die Qualität des geburtshilflichen Teams gewertet werden, wenn bei einer schweren PPH der rechtzeitige Wechsel auf Sulproston erfolgt [40]. Misoprostol mit seinem verzögerten Wirkeintritt sollte nur bei Fehlen anderer Möglichkeiten verwendet werden. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass in der First-line-Therapie die Gabe von Oxytocin effektiver und nebenwirkungsärmer war als die von Misoprostol. Wenn zuvor jedoch schon Uterotonika zur Prophylaxe eingesetzt worden waren, war der Effekt beider Medikamente vergleichbar [50].

Fazit für die Praxis

- Eine engmaschige Überwachung nach jeder Geburt ist wichtig, da eine PPH auch ohne Risikofaktoren auftreten kann.
- Zur Prävention der PPH werden 3–5 Einheiten Oxytocin in einer Kurzinfusion während ca. 5 min nach Geburt des Kindes gegeben.

Nach Sectio steht auch Carbetocin, ein Oxytocinagonist mit längerer Halbwertszeit, in einer einmaligen Gabe von 100 µg i.v. als Kurzinfusion zur Verfügung.

- Zur Behandlung der PPH werden Uterotonika wie folgt angewendet:
 1. I.v.-Gabe von Oxytocin 3–5 IU als Kurzinfusion oder unverdünnt langsam i.v. (ggf. Gabe einer weiteren Dosis)
 2. Parenterale Gabe von Oxytocin (40 IU in 500 ml isotonischer Lösung mit 125 ml/h)
 3. Bei Nichtansprechen: Oxytocininfusion stoppen und Sulprostoninfusion beginnen
 4. Falls kein Sulproston verfügbar ist: 800 µg Misoprostol rektal oder 600 µg oral
- Achtung: Die Anwendung aller Uterotonika bei Patientinnen im hämorrhagischen Schock führt zu verstärkten hämodynamischen Nebenwirkungen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Irene Hösl

Klinik für Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21, 4031 Basel, Schweiz
irene.hoesli@usb.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Hösl und J. Büchel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D (2011) Haemodynamic effects

- of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG* 118(11):1349–1356
2. Say L et al (2014) Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2(6):e323–e333
 3. Kaelin Agten A, Passweg D, von Orelli S, Ringel N, Tschudi R, Tutschek B (2017) Temporal trends of postpartum haemorrhage in Switzerland: a 22-year retrospective population-based cohort study. *Swiss Med Wkly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14551>
 4. Grobman WA et al (2014) Frequency of and factors associated with severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 123(4):804–810
 5. Haeri S, Dildy GA (2012) Maternal mortality from hemorrhage. *Semin Perinatol* 36(1):48–55
 6. Kramer MS et al (2013) Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 209(5):449.e1–449.e7
 7. Baskett TF (2000) A flux of the reds: evolution of active management of the third stage of labour. *J R Soc Med* 93(9):489–493
 8. Arrowsmith S, Wray S (2014) Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the Myometrium. *J Neuroendocrinol* 26(6):356–369
 9. Simpson KR (2011) Clinicians' guide to the use of Oxytocin for labor induction and augmentation. *J Midwifery Womens Health* 56(3):214–221
 10. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS (1984) Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 150(6):734–741
 11. Carvalho JCA, Balki M, Kingdom J, Windrim R (2004) Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 104(5):1005–1010
 12. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, Deneux-Tharaux C (2011) Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open* 1(2):e514–e514
 13. Bischoff K, Nothacker M, Lehane C, Lang B, Meerpohl J, Schmucker C (2017) Lack of controlled studies investigating the risk of postpartum haemorrhage in cesarean delivery after prior use of oxytocin: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1584-1>
 14. Svanström MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Näslund U, Bålfors EM (2008) Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth* 100(5):683–689
 15. Jonsson M, Hanson U, Lidell C, Nordén-Lindeberg S (2010) ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial: ST depressions on ECGs and the association with oxytocin. *BJOG* 117(1):76–83
 16. Löytved-Hardegg JJ et al (2016) Replacement of oxytocin bolus administration by infusion: influences on postpartum outcome. *Arch Gynecol Obstet* 293(6):1219–1225
 17. Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ, Krepski B, Sylvain JP (1998) Oxytocin injection after Caesarean delivery: intravenous or intramyometrial? *Can J Anaesth* 45(7):635–639
 18. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J (2004) Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 26(5):481–488
 19. Attilakos G et al (2010) Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 117(8):929–936
 20. World Health Organization. https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf.
 21. Morris JL, Khatun S (2019) Clinical guidelines—the challenges and opportunities: what we have learned from the case of misoprostol for postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 144(1):122–127
 22. Haldar R, Samanta S, Bhagat H (2013) Unexpected tracheal tube blockage from a semi-dissolved misoprostol tablet. *Int J Obstet Anesth* 22(3):267–268
 23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/info-methergin.html>.
 24. Gowri V, Al Hinaï A (2003) Postpartum second degree heart block induced by Methergine. *Int J Gynecol Obstet* 81(2):227–229
 25. Hayashi Y et al (2003) Postpartum acute myocardial infarction induced by ergonovine administration. *Intern Med* 42(10):983–986
 26. Lin Y-H, Seow K-M, Hwang J-L, Chen H-H (2005) Myocardial infarction and mortality caused by methylergonovine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(10):1022
 27. Sengoku R, Iguchi Y, Yaguchi H, Sato H, Inoue K (2005) A case of postpartum cerebral angiopathy with intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage immediately after delivery. *Rinsho Shinkeigaku* 45(5):376–379
 28. Schlembach D. AWMF-Leitlinie Nr. 015/063. Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen. AWMF online
 29. Gallos ID et al (2018) Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub2>
 30. Aflaifel N, Weeks AD (2012) Active management of the third stage of labour. *BMJ* 345(jul06 1):e4546–e4546
 31. Aflaifel N, Weeks A (2012) Push, pull, squeeze, clamp: 100 years of changes in the management of the third stage of labour as described by ten teachers. *BMJ* 345:e8270
 32. Bohlmann MK, Rath W (2014) Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage: a comparison of different guidelines. *Arch Gynecol Obstet* 289(3):555–567
 33. Gizzo S et al (2013) Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod Sci* 20(9):1011–1019
 34. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE (2013) Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD1808
 35. Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, Bolland F, Murphy DJ (2018) Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: randomised controlled trial. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3546>
 36. Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA (2010) Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006173.pub2>
 37. World Health Organization (2018) WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. World Health Organization, Geneva
 38. Gülmezoglu AM et al (2012) Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 379(9827):1721–1727
 39. Widmer M et al (2018) Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *N Engl J Med* 379(8):743–752
 40. Schmitz T et al (2011) Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1):257–265
 41. Saccone G et al (2019) Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
 42. Su L-L, Chong Y-S, Samuel M (2012) Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD5457
 43. Breathnach F, Geary M (2009) Uterine Atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade. *Semin Perinatol* 33(2):82–87
 44. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita ATN (2013) Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 209(1):51.e1–51.e6
 45. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S (2007) Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 114(3):343–348
 46. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeorgiou E, Iliodromiti Z (2011) The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents. *Int J Endocrinol* 2011:1–8
 47. Kenyon S, Tokumasu H, Dowsell T, Pledge D, Mori R (2013) High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD7201
 48. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics (2017) Practice bulletin no. 183: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 130(4):e168–e186
 49. Schlembach D et al (2014) Management of postpartum hemorrhage (PPH): algorithm of the interdisciplinary D-A-CH consensus group PPH (Germany—Austria—Switzerland). *Anaesthesist* 63(3):234–242
 50. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z (2014) Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD3249