

NVOG-richtlijn Hemorrhagia postpartum (HPP)

Deze richtlijn is modulair van opbouw en zal in de toekomst verder worden uitgebreid/aangevuld.

INHOUDSGOPGAVE

INLEIDING	Pag. 3
OVERZICHT BASISVRAGEN	Pag. 4
- <i>Preventie en diagnose van HPP</i>	
- <i>Behandeling van HPP</i>	
- <i>Vulling en stolling (geaccordeerd in 620^e ALV op 28-5-2015)</i>	
- <i>Behandeling retentio placentae (geaccordeerd in 620^e ALV op 28-5-2015)</i>	
- <i>Organisatie en training (geaccordeerd in 620^e ALV op 28-5-2015)</i>	
SAMENVATTING AANBEVELINGEN	Pag. 5
HEMORRHAGIA POSTPARTUM (achtergrond)	Pag. 9
PREVENTIE EN DIAGNOSE (uitwerking)	Pag. 10
BEHANDELING VAN HPP (uitwerking)	Pag. 15
VULLING EN STOLLING	Pag. 18
BEHANDELING RETENTIO PLACENTAE	Pag. 21
ORGANISATIE EN TRAINING	Pag. 23
REFERENTIES	Pag. 25
COLOFON	Pag. 28

INLEIDING

Deze richtlijn is gebaseerd op de richtlijn Hemorrhagia postpartum (HPP) van de NVOG uit 1995, de richtlijn "Postpartum Haemorrhage" van de RCOG (1) en de WHO-richtlijn "Management of postpartum hemorrhage and retained placenta" uit 2009 en de update uit 2012 (2). De WHO-richtlijn werd vastgesteld na een proces waarbij een wereldwijd expertpanel bestaande uit 120 personen uitgenodigd werd om onderwerpen vast te stellen die in de richtlijn aan de orde dienden te komen. Na het bereiken van consensus werden de vastgestelde vraagstellingen met een systematische literatuursearch geadresseerd. De aanbevelingen die zijn gedaan in de richtlijn zijn volgens de "Grade-methodiek" tot stand gekomen. Hierin wordt niet alleen de *level of evidence* meegenomen, maar ook de absolute en relatieve risicoreductie en voordelen, risico's, beschikbaarheid en financiële kosten van een interventie.

De aanbevelingen in de WHO-richtlijn kunnen voor landen met een hoge dan wel lage economische standaard anders zijn, zo ook voor Nederland met een verloskundige setting van eerste- en tweedelijnszorg. In deze richtlijn worden de aanbevelingen vertaald naar de Nederlandse setting. Een aanvullende search werd verricht naar literatuur uit 2010-2012.

OVERZICHT BASISVRAGEN

De Otterlo werkgroep stelde de volgende basisvragen vast die achtereenvolgens zullen worden besproken:

Preventie en diagnose van HPP

- Is het identificeren van hoog risico vrouwen zinvol?
- Is routinematig actief naleiden zinvol? Welke specifieke handelingen zijn zinvol?
- Is routinematig wegen van bloedverlies zinvol?
- Welke uterotonica hebben bij de preventie van HPP de voorkeur?
- Welke andere middelen/acties zijn ter preventie van HPP zinvol?

Behandeling van HPP

- Welke uterotonica hebben in de behandeling van HPP de voorkeur?
- Is er plaats voor misoprostol in de behandeling van HPP?
- Welke additionele niet-medicamenteuze maatregelen zijn zinvol bij HPP en welke heeft de voorkeur?

Vulling en stolling *(vastgesteld in 620^e ALV 28-5-2015)*

- Wat is de optimale hoeveelheidvaatvulling?
- Welke middelen hebben bij vaatvulling de voorkeur?
- Wanneer dient de bloedstolling gecontroleerd te worden?
- Wat is de rol van tranexaminezuur?
- Wat is de rol van fibrinogeen?
- Wat is de rol van recombinant factor VII (Novo Seven®)?

Behandeling retentio placentae *(vastgesteld in 620^e ALV 28-5-2015)*

- Hoe lang kan bij een retentio placentae afgewacht worden?
- Is medicamenteuze behandeling van een retentio placenta zinvol?
- Is antibiotische behandeling bij een manuele placenta verwijdering noodzakelijk?

Organisatie en training *(vastgesteld in 620^e ALV 28-5-2015)*

- Is het zinvol om lokale protocollen te hebben?
- Voor welke vrouwen of situaties dienen specifieke en multidisciplinaire afspraken gemaakt te worden?
- Is het zinvol om lokale (simulatie) trainingen te houden?

SAMENVATTING AANBEVELINGEN

Preventieve maatregelen, algemeen

Aanbevolen wordt om bij alle vrouwen het nageboortetijdperk actief te leiden, waarbij oxytocine dient te worden gegeven en regelmatig de tonus van de uterus dient te worden gecontroleerd.

De werkgroep is van mening dat:

- het identificeren van hoog risico vrouwen de voorkeur heeft, zodat anticipatie mogelijk zal leiden tot tijdige interventie.
- bij hoog risico vrouwen voor de start van de uitdrijving een waakinfuus gegeven dient te worden en dat, tenzij al voorhanden, stolbloed moet worden afgenomen voor typering en screening op antistoffen.
- bij hoog risico vrouwen en bij vrouwen bij wie er sprake is van "ruim bloedverlies" de hoeveelheid bloedverlies gewogen dient te worden.

Preventieve maatregelen, medicamenteus

Als uterotonicum is oxytocine het middel van eerste keus.

Bij vrouwen met een vaginale baring zonder hoog risico: 5 IE im of langzaam iv. in een paar minuten.

Bij vrouwen met een vaginale baring met hoog risico of sectio caesarea: 5 IE langzaam iv in een paar minuten, gevolgd door 10 IE in 4 uur erna (2.5 IE per uur).

Tranexaminezuur in de preventieve setting wordt op dit moment niet aanbevolen.

Behandeling, medicamenteus

De werkgroep is van mening dat men zeker moet zijn dat er geen atonie speelt voordat afgezien wordt van additionele uterotonica, bij twijfel behandelen.

Oxytocine is het middel van eerste keus in de primaire behandeling van HPP door atonie.

Indien na de profylactische dosering van oxytocine en uterusmassage het bloedverlies aanhoudt, wordt aanbevolen een aanvullende dosering oxytocine van 10 IE langzaam iv te geven, gevolgd door een onderhoudsdosering oxytocine van 2.5 IE per uur gedurende 4 uur.

Sulproston (500 microgram in 30 minuten, hierna indien nodig 60-120 microgram per uur) of methylergometrine (0.2 mg iv of im) is het middel van keus bij onvoldoende effect van de tweede gift oxytocine.

Behandeling, additioneel niet-medicamenteus

Indien het geven van uterotonica, al dan niet in combinatie met een intra-uteriene ballon niet voldoende effectief is, zijn aanvullende maatregelen nodig.

De werkgroep is van mening dat in geval van HPP bij een sectio caesarea (open buik) als eerste keus als aanvullende maatregel compressiehechtingen overwogen kunnen worden.

Embolisatie is zowel bij een vaginale bevalling als een sectio zeer effectief. Ligatie van de bekkenvaten lijkt niet effectiever.

Vulling en stolling

De werkgroep is van mening dat bij ruim bloedverlies gestart wordt met volume suppletie. Er zijn onvoldoende argumenten om meer te suppleren dan verloren is. Het gebruik van kristalloïden heeft de voorkeur. Bij ruime vulling heeft verwarmde toediening de voorkeur.

Bij vrouwen, zonder anamnestiche stollingsafwijking, met postpartum bloedverlies tussen de 500 en 1000 ml zijn stollingstesten van beperkte waarde. De werkgroep is van mening dat bij actief bloedverlies > 1000 ml of bij het toedienen van meer dan 2000 ml kristalloïden, routine stollingsonderzoek (APT PT, trombocyten, fibrinogeen of tromboelastrografie/metrie) ingezet dient te worden.

Bij aanwezigheid van stollingsafwijkingen dient correctie plaats te vinden.

De werkgroep is van mening dat in de preventieve setting tranexaminezuur vanwege een beperkte klinische relevantie niet routinematig gegeven zou moeten worden. In de therapeutische setting kan overwogen worden bij persisterend bloedverlies laagdrempelig 1-2 gram tranexaminezuur te geven.

De werkgroep is van mening dat, bij actief bloedverlies overwogen kan worden om te streven naar fibrinogeenwaardes boven de 2.5 door fibrinogeen te suppleren. Bij een actief bloedende patiënt met bloedverlies van > 2000 ml kan in afwachting van de fibrinogeenwaardes 2 gram fibrinogeen gegeven worden.

De werkgroep is van mening dat het gebruik van recombinant factor VII alleen in situaties van ongecontroleerd bloedverlies dient te worden gebruikt en altijd in multidisciplinair overleg met anesthesioloog/intensivist en hematoloog.

Retentio Placentae

De standaardbehandeling van een retentio placentae is een manuele placentaverwijdering.

Intra-umbilicale toediening van zoutoplossing of uterotonica is niet zinvol.

De werkgroep is van mening dat in de meeste gevallen de logistiek rondom het verrichten van een manuele placentaverwijdering na 30 minuten in gang dient te worden gezet.

In een goed gecontroleerde tweedelijns setting (bloedverlies < 500 cc, normale controles, directe OK voorhanden bij verandering situatie) kan overwogen worden af te wachten tot 60 minuten.

De werkgroep is van mening dat bij een manuele placentaverwijdering eenmalige toediening van antibiotica zinvol is. Cefazoline/metronidazol of amoxicilline/Clavulaanzuur zijn hierbij middelen van eerste keus.

Organisatie en Training

De werkgroep is van mening dat regelmatige training op het gebied van obstetrische noodsituaties, zoals HPP, bijdraagt aan de kwaliteit van zorg.

De werkgroep is van mening dat een lokaal multidisciplinair protocol HPP met concrete afspraken aanwezig hoort te zijn. Het gebruik van een (aan de lokale situatie aangepaste) checklist kan ondersteunen in zowel risicoselectie als preventieve en therapeutische maatregelen.

De werkgroep is van mening dat voor vrouwen met een verhoogd risico in geval van HPP, in het bijzonder vrouwen die bloedproducten weigeren, aparte afspraken gemaakt dienen te worden. Met name proactief handelen en het duidelijk bespreken van de behandelopties (uterusexstirpatie, specificeren welke therapie wel en niet geaccepteerd wordt) wordt aanbevolen.

Bijlage

De bijlage betreft op de voorzijde de checklist voor risicofactoren zowel ante als durante partu, de uit te voeren preventieve handelingen en op de achterzijde de therapeutische handelingen bij een bepaalde hoeveelheid bloedverlies. Het betreft een hulpmiddel waarbij in de digitale versie lokale aanpassingen worden gedaan, zoals het invoegen van telefoonnummers van medebehandelaars maar ook lokale beleidsafspraken. Vanuit de NVOG zal binnenkort een implementatietraject inclusief training worden opgestart om het gebruik in de praktijk te ondersteunen.

Hemorrhagia postpartum

Achtergrond

Hemorrhagia postpartum (HPP) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van maternale sterfte. Ook in Nederland is HPP de meest voorkomende oorzaak van ernstige maternale morbiditeit. Jaarlijks ervaren meer dan 12.000 vrouwen in Nederland meer dan 1000 ml bloedverlies en in 750 gevallen is een IC-opname, een chirurgische interventie of een transfusie van > 4 packed cells noodzakelijk (3). In de laatste jaren wordt in de westerse landen een stijgende incidentie gezien, en ook na correctie voor risicofactoren blijft deze stijging zichtbaar (4-6).

De definitie van primaire HPP is volgens de WHO bloedverlies van meer dan 500 ml in de eerste 24 uur na de bevalling en meer dan 1000 ml wordt als ernstige HPP gezien (1). In de Nederlandse setting wordt HPP gedefinieerd als bloedverlies van meer dan 1000 ml. De WHO geeft in haar richtlijn aan dat een afkapwaarde van klinische relevantie niet exact aan te geven is. Er dient rekening te worden gehouden dat bij een pre-existent lijden (anemie, pre-eclampsie, maternale ziekten) ook bij geringer bloedverlies al mogelijke klinische consequenties kunnen optreden. Maatregelen ter preventie en behandeling van HPP zullen vanwege deze niet eenduidige definities deels overlappen. In deze richtlijn is er voor gekozen om de maatregelen die genomen moeten worden tussen de 500 en 1000 ml apart te beschrijven.

De meest voorkomende oorzaak van primaire HPP is atonie van de uterus. Andere oorzaken betreffen laceraties van de tractus genitalis (vagina, cervix, uterus), inversio uteri, retentio placentae of placentaresten en maternale stollingsstoornissen. Stollingsstoornissen kunnen ook secundair tot een verergering van de klinische situatie lijden. Deze richtlijn richt zich primair op een HPP in de eerste 24 uur na de bevalling.

Risicofactoren betreffen naast een HPP in de voorgeschiedenis, factoren die leiden tot een verhoogde kans op atonie (grote uterusuitzetting bij macrosomie, polyhydramnion of meerlingzwangerschappen, langdurige baring, kunstverlossing, inleiding, infectie, uterus myomatosus, grande multipariteit), laceraties (littekenuterus, bindweefselaandoeningen, sectio in de voorgeschiedenis), vastzittende placenta (manuele placentaverwijdering in de voorgeschiedenis, risico op placenta increta/percreta) en maternale ziekten of medicatiegebruik: stollingsstoornissen (let op (familie) anamnese, HELLP), intra-uteriene ingrepen in verleden.

PREVENTIE EN DIAGNOSE VAN HPP

Is het identificeren van hoog risico vrouwen zinvol?

Een groot deel van een tweede lijn populatie bestaat uit vrouwen met één of meerdere risicofactoren voor HPP. Twee strategieën kunnen worden overwogen: behandel elke vrouw als hoog risico of definieer het al dan niet bestaan van hoog risico. Voordeel van de eerste strategie is dat bij iedereen het nageboortetijdperk actief wordt begeleid. Nadeel is dat de zorgverlener minder bewust is van een hoog risico vrouw en mogelijk minder voorbereid is op een potentieel probleem. Literatuur hierover ontbreekt.

De werkgroep is van mening dat identificeren van hoog risico vrouwen de voorkeur heeft, zodat anticipatie mogelijk zal leiden tot tijdige interventie.

Is routinematig actief naleiden van het nageboortetijdperk zinvol?

Het actief leiden van het nageboortetijdperk is een effectieve manier om de hoeveelheid bloedverlies te verminderen (1, bewijsniveau A). De WHO adviseert dit bij alle vrouwen te doen, omdat ook vrouwen zonder risicofactoren een HPP kunnen krijgen. Aanvullend onderzoek waarin specifiek laag risico vrouwen worden beschreven, ondersteunen deze gedachte, hoewel niet alle studies een effect op de kans op een ernstige HPP onderschrijven. De bijwerkingen die beschreven zijn, worden met name bij het gebruik van ergometrine gezien (7-9).

Welke handelingen zijn zinvol?

Het actief naleiden wordt als een combinatie van handelingen beschreven: het geven van oxytocine, het vroeg afnemen van het kind en bij de eerste contractie (na 3-5 minuten) onder *controlled cord* tractie de placenta geboren laten worden, gevolgd door uterusmassage. Met betrekking tot de effectiviteit van de handelingen laat een recent onderzoek zien dat de *controlled cord* tractie weinig bijdraagt en dat vooral het geven van oxytocine de belangrijkste handeling is (10). Recent zijn met betrekking tot het vroeg afnemen van het kind nadelen voor het kind beschreven (9).

Uterusmassage kan bij atonie het gebruik van additionele uterotonica voorkomen, maar er is weinig literatuur over de methode en tijdsduur (2, 11). De WHO adviseert om niet continu massage toe te passen, maar wel regelmatig de hoogte van de fundus en de tonus van de uterus te controleren en bij tekenen van atonie over te gaan op uterusmassage.

Over het geven van een waakinfuus, het typeren en screenen van maternaal bloed en het bekend zijn van een recent hemoglobine gehalte is weinig literatuur. De werkgroep is van mening dat bij hoog risico vrouwen een waakinfuus overwogen moet worden met het gelijktijdig afnemen van stolbloed voor typering en screening op antistoffen. Of dit direct bepaald moet worden en of dit in de preventieve setting kosteneffectief is, is onbekend.

Aanbevolen wordt bij alle vrouwen het nageboortetijdperk actief te leiden, waarbij oxytocine dient te worden gegeven en regelmatig de tonus van de uterus dient te worden gecontroleerd.

De werkgroep is van mening dat bij vrouwen met een hoog risico een waakinfuus gegeven dient te worden en dat, tenzij al voorhanden, stolbloed moet worden afgenomen voor typering en screening op antistoffen.

Is routinematig wegen van het bloedverlies zinvol?

De diagnose HPP wordt gesteld op basis van de geschatte of gemeten hoeveelheid bloedverlies. Er is geen literatuur betreffende uitkomsten op basis van schatting of meting in de routinezorg. Wel is duidelijk dat over het algemeen het bloedverlies bij schatting wordt onderschat met gemiddeld bijna 100 ml (2). Een RCT naar training in schatting liet zien dat na training 75% van de zorgverleners het bloedverlies nauwkeurig kon schatten ten opzichte van 24% in ongetrainde zorgverleners (2).

De werkgroep is van mening dat bij hoog risico vrouwen en bij vrouwen bij wie er sprake is van "ruim bloedverlies" de hoeveelheid bloedverlies gewogen dient te worden.

Welke uterotonica hebben ter preventie van HPP de voorkeur?

In deze richtlijn worden de in Nederland beschikbare uterotonica vergeleken. Oxytocine is nog steeds het middel van eerste keus. Hoewel een recente studie bij het gebruik van 400 microgram misoprostol sublinguaal versus een bolus oxytocine van 10 IE een significante vermindering van de hoeveelheid bloedverlies liet zien, komt een andere studie met eenzelfde opzet niet tot deze conclusie (13, 14). Misoprostol in andere toedieningsvormen is bewezen minder effectief dan oxytocine (1,2). Het routinematig combineren van oxytocine met (sublinguaal) misoprostol geeft geen verlaging van de kans op een HPP vergeleken met oxytocine alleen (2).

Een intraveneuze bolus oxytocine kan leiden tot hypotensie. Een intramusculaire of langzame intraveneuze toediening is veiliger voor vrouwen met cardiovasculaire afwijkingen (1).

Er is weinig harde evidence over de geadviseerde doseringen, of over het geven van een onderhoudsdosering en hoogte van dosering in de uren na de geboorte van het kind (16, 17, 24). Een onderhoudsdosering na een sectio caesarea vermindert de kans op het gebruik van additionele uterotonica en bij een setting met minder ervaren hulpverleners eveneens de kans op een HPP (17). Hogere doses oxytocine (40/80 IE iv in het eerste uur na een spontane partus) verlagen het risico op HPP niet (15).

Er zijn aanwijzingen dat bij een sectio caesarea het gebruik van carbetocine de kans op een HPP verkleint (18), echter de vergelijkende studies verschillen ten aanzien van duur en dosering van oxytocine in de controlegroepen. Carbetocine is echter niet kosteneffectiever dan oxytocine in een onderhoudsdosering en ook de WHO ondersteunt het gebruik van carbetocine boven een onderhoudsdosering met oxytocine niet (1, 19).

Welke andere medicamenten zijn zinvol ter preventie van HPP?

Tranexaminezuur geeft mogelijk minder bloedverlies (20,21). Een recente studie liet significant minder bloedverlies zien bij preventieve toediening van 10 mg/kg bij vrouwen die een sectio caesarea ondergingen, maar had onvoldoende aantallen om eventuele negatieve effecten uit te sluiten (21). In een studie bij vaginale bevallingen waarin meer dan 500 vrouwen werden geïnccludeerd en waar naast de routine uterotonica wel of geen tranexaminezuur gegeven werd, werd significant minder bloedverlies (260 versus 350 ml) en minder HPP (> 500 ml) 1.8 versus 6.8 % gezien (22). Er was geen verschil in tromboseincidentie, maar ook hier zijn de aantallen niet groot genoeg om een risico uit te sluiten. Hoewel tranexaminezuur bij vrouwen buiten de zwangerschap frequent gegeven wordt zonder evidente tromboserisico's, is in de peripartale periode bij een verhoogde stollingsneiging niet automatisch hetzelfde van toepassing.

Overige overwegingen: om fouten te voorkomen is de werkgroep van mening dat gestreefd moet worden naar uniforme doseringen en protocollen. Gezien het niet uit te sluiten effect op het tromboserisico is de werkgroep van mening dat eerst de resultaten van de op dit moment uitgevoerde grote RCT moet worden afgewacht.

Oxytocine is het uterotonicum van eerste keus in de preventie van HPP:

- **Bij laag risico vrouwen na een vaginale baring is de dosering oxytocine 5 IE im of langzaam iv in een aantal minuten.**
- **Bij hoog risico vrouwen na een vaginale baring of bij vrouwen met een sectio caesarea: 5 IE langzaam iv in een aantal minuten, gevolgd door 10 IE in 4 uur erna (2.5 IE per uur).**

Tranexaminezuur in de preventieve setting wordt niet aanbevolen.

BEHANDELING HPP

Welke uterotonica hebben de voorkeur in de behandeling van HPP?

Er bestaat relatief weinig literatuur over welk uterotonicum de voorkeur heeft in de behandeling van uterusatonie. De WHO-richtlijn extrapoleert de literatuur over het gebruik van de verschillende uterotonica als preventief middel naar de behandeling van HPP (1). Gezien de onduidelijke grens tussen preventie en behandeling dient een stapsgewijze aanpak te worden gekozen. Oxytocine in de initiële behandeling lijkt superieur boven ergometrine, de combinatie van ergometrine met oxytocine, injecteerbare prostaglandines of misoprostol (1, 25). De injecteerbare prostaglandines, zijn als additioneel middel naast oxytocine effectiever dan misoprostol (1).

Is er plaats voor misoprostol in de behandeling van HPP?

Misoprostol heeft recent in de Nederlands verloskunde een plaats verworven. Bij wetenschappelijke evaluatie blijkt dat andere middelen beter werken. Zowel oxytocine, injecteerbare prostaglandines en ergometrine zijn in de initiële behandeling voor HPP effectiever dan misoprostol (1). Misoprostol heeft geen toegevoegde waarde indien andere uterotonica gegeven zijn naast oxytocine (2, 25). Een studie met meer dan 800 vrouwen vergeleek 800 misoprostol sublinguaal met 40IE oxytocine en liet geen verschil zien in effectiviteit (26). In een placebogecontroleerde studie met meer dan 1400 vrouwen had misoprostol sublinguaal 600 microgram geen meerwaarde als additionele behandeling indien reeds injecteerbare prostaglandines waren gegeven (27). Misoprostol is alleen effectief indien geen andere middelen beschikbaar zijn en is superieur boven placebo (1). Het is snel beschikbaar en niet gecontraïndiceerd bij astma of hypertensie.

Overige overwegingen: in de meeste gevallen is atonie de oorzaak van ruim bloedverlies na een bevalling, derhalve wordt aanbevolen altijd als zodanig te handelen en oxytocine te geven. Bij persistent bloedverlies, indien men zich heeft vergewist dat atonie niet speelt, kan van verdere stappen worden afgezien, doch bij twijfel dient de volgende stap in het uterotonicum spectrum te worden gezet. Er is geen vergelijkend onderzoek naar welk middel na oxytocine de voorkeur heeft in de behandeling van HPP: sulproston wordt door de WHO afgeraden vanwege mogelijke cardio vasculaire bijwerkingen, maar wordt in Nederland en Frankrijk wel veelvuldig naar tevredenheid gebruikt (28). Op het moment dat een levensbedreigende HPP bestaat, lijkt het risico van het geven van meerdere middelen minder van belang, doch dient overwogen te worden over te gaan tot additionele maatregelen zoals uterusmassage, tamponade of het plaatsen van een balloncatheter en stollingscorrectie, embolisatie of ligatie van de bekkenvaten.

Analoog aan de preventieve setting is de werkgroep van mening dat een onderhoudsdosering oxytocine gedurende 4 uur na de HPP aan te bevelen is.

De werkgroep is van mening dat men zeker moet zijn dat er geen atonie speelt voordat afgezien wordt van additionele uterotonica, bij twijfel behandelen.

Oxytocine is het middel van eerste keus in de primaire behandeling van HPP door atonie.

Indien na de profylactische dosering en uterusmassage het bloedverlies aanhoudt, wordt aanbevolen een aanvullende dosering van 10 IE langzaam IV in een aantal minuten te geven, gevolgd door 10 IE in 4 uur erna (2.5 IE per uur).

Sulproston (500 microgram in 30 minuten, eventueel gevolgd door 60-120 microgram per uur) of methergine (0,2 mg im of iv) is het middel van keus bij onvoldoende effect van oxytocine.

Welke additionele niet-medicamenteuze maatregelen zijn zinvol bij een HPP en welke heeft de voorkeur?

Er zijn geen RCT's die verschillende technieken van additionele maatregelen vergelijken. Indien conventionele maatregelen als uterusmassage, bimanuele uteruscompressie of intra uteriene ballon tamponade onvoldoende effect opleveren, dient niet te lang gewacht te worden met (selectieve) embolisatie en/of chirurgische interventie. Chirurgische interventie kan bestaan uit ballonocclusie of het onderbinden van de arteria uterina of iliaca interna, het tegen elkaar aan hechten van de voor- en achterwand van het onderste uterus segment bij een bloedend placentabed (28), compressie-hechtingen (waaronder B lynch) of een uterusextirpatie. Zeker in geval van een placenta accreta, een uterusruptuur of bij bijvoorbeeld Jehova-getuigen dient een uterusextirpatie niet te lang worden uitgesteld. Het is te overwegen om bij dergelijke besluitvorming een tweede gynaecoloog te betrekken.

Bij een recente landelijke survey in Engeland werd gekeken naar 272 vrouwen waarbij uterotonica en intra-uteriene ballontamponade onvoldoende effect hadden. Alle vrouwen, waarbij vervolgetherapie werd ingezet, werden vervolgd en de effectiviteit van de behandeling werd bestudeerd gedefinieerd als de niet verdere noodzaak tot het nemen van additionele maatregelen. Ligatie van de bekkenvaten was in 36%, compressiehechtingen in 75% en embolisatie in 86% succesvol (29).

Indien het geven van uterotonica niet voldoende effectief zijn, al dan niet aangevuld met intra-uteriene ballontamponade, zijn aanvullende maatregelen nodig.

De werkgroep is van mening dat in geval van een sectio caesarea (open buik) als eerste keus het plaatsen van compressiehechtingen kan worden overwogen.

Embolisatie is zowel bij een vaginale bevalling als een sectio zeer effectief. Ligatie van de bekkenvaten lijkt niet effectiever.

Vulling en Stolling

Wat is de optimale hoeveelheid vaatvulling?

In de huidige praktijk wordt, conform de aanbevelingen van de MOET (Managing Obstetric Emergencies and Trauma) aangenomen dat er bij HPP ruime vaatvulling gegeven dient te worden (42). Recentere literatuur uit de trauma en anesthesiologische setting laat zien dat met een meer restrictieve vulling met permissive hypotension minder progressie naar ernstig bloedverlies en minder sterfte geobserveerd wordt (29, 30). In een diermodel lijkt dit ook voor de obstetrische populatie van toepassing, maar overige literatuur ontbreekt (31). Bij kinderen wordt geen verschil gezien (32). De theoretische overweging is dat afkoeling en een verslechtering van de stollingscapaciteit tot een toename van het bloedverlies leidt en tot een verslechtering van de overlevingskansen. Bij ruime vulling heeft derhalve verwarmde toediening de voorkeur.

Welke middelen hebben bij vaatvulling de voorkeur?

Behalve de algemene nadelen van vulling (onderkoeling, haemodilutie en verergering acidose) hebben colloïden een specifiek nadeel van een negatieve invloed op de stollingscapaciteit en de endotheel functie. Indien vulling gegeven wordt, gaat de voorkeur uit naar kristalloïden, bij ruimere vulling dient aandacht voor verwarming van infusievloeistoffen te zijn (1).

De werkgroep is van mening dat bij ruim bloedverlies gestart wordt met volume suppletie. Er zijn onvoldoende argumenten om meer te suppleren dan verloren is. Het gebruik van kristalloïden heeft de voorkeur. Bij ruime vulling heeft verwarmde toediening de voorkeur.

Wanneer dient de bloedstolling gecontroleerd te worden?

Over het algemeen wordt aangehouden dat stollingsafwijkingen behandeld dienen te worden. Een beperkende factor hierin is dat de conventionele stollingstesten vaak 60-90 minuten vergen voordat een uitslag bekend is. Vroegtijdige bepaling en afspraken met het laboratorium over de snelheid van bepaling zijn van belang. In de toekomst zou het gebruik van trombo-elastografie wellicht dit probleem kunnen ondervangen (35).

De RCOG, en ook een Nederlands landelijk expertpanel adviseerde om de stolling (inclusief fibrinogeen) te controleren en eventueel te behandelen in een situatie van actief bloedverlies van > 500 ml of bij chirurgische additionele interventies (embolisatie, manuele placentaverwijdering of laparotomie).

Bij ruim bloedverlies kan een secundaire coagulopathie ontstaan. Recent Nederlands onderzoek laat zien dat bij vrouwen zonder pre-existente bekende stollingsafwijkingen de kans op niet onderkende stollingsafwijkingen zeer klein is en dat er tot 1000 ml bloedverlies geen noemenswaardige stollingsafwijkingen voorkomen (36). In de traumaliteratuur wordt beschreven dat bij het toedienen van 2000 ml kristalloïden in 40% van de gevallen coagulopathie gevonden wordt (32). In hoeverre dit bij milder bloedverlies bij peripartale vrouwen een rol speelt, is onbekend.

Overige overwegingen: in situaties van bloedverlies tussen de 500 en 1000 ml lijkt stollingsonderzoek in de huidige setting van beperkte waarde te zijn, aangezien de uitslagen iets zeggen over de situatie van meer dan 60 minuten geleden en bij deze groep de kans op stollingsstoornissen zeer klein is. Kosteneffectiviteit bij deze groep vrouwen is niet onderzocht maar zeer onwaarschijnlijk. In situaties van actief bloedverlies boven de 1000 ml kunnen echter wel stollingsstoornissen ontstaan die een verdere verergering van het beeld kunnen geven. Ondanks dat ook hier de uitslagen pas later bekend zijn, is de werkgroep van mening dat dit wel superieur is boven het compleet ontbreken van uitslagen.

Bij vrouwen, zonder anamnestic stollingsprobleem, met postpartum bloedverlies tussen de 500 en 1000 ml zijn stollingstesten van beperkte waarde.

De werkgroep is van mening dat bij actief bloedverlies > 1000 ml of bij het toedienen van meer dan 2000 ml kristalloïden, routine stollingsonderzoek (APTT, PT, trombocyten, fibrinogeen of trombo-elastrografie) ingezet dient te worden.

Bloedstolling algemeen:

Voor een adequate bloedstolling zijn stollingsfactoren, substraat voor een stolsel (trombocyten en fibrinogeen) en een niet te snelle fibrinolyse nodig. Over het algemeen geldt dat bij een afwijking in één van de stollingscomponenten, specifieke behandeling aan de orde is. De uitslag van routine stollingstesten duurt echter vaak > 60 minuten. Door het gebruik van trombo-elastrografie kan wellicht gerichter en sneller stollingscorrectie worden toegepast. De vraag blijft of in afwachting van de uitslagen of situaties van zeer veel bloedverlies al met behandeling gestart zou moeten worden. De werkgroep adviseert om bij massaal bloedverlies te handelen volgens het multidisciplinaire landelijke CBO-protocol.

Wat is de rol van tranexaminezuur?

Preventieve setting: een recente review en meta-analyse naar het gebruik van tranexaminezuur in de preventie van HPP laat zien dat er ten opzichte van een placebo een significante reductie van de hoeveelheid bloedverlies wordt gezien, zowel bij een electieve sectio als bij een vaginale bevalling. Dit verschil bedraagt gemiddeld ongeveer 150 ml (37). Er wordt in twee trials ook een verschil in transfusiebehoefte gezien, echter het lokale transfusieprotocol in die trials is niet conform het in Nederland gebruikelijke terughoudende beleid. Een dosering van 15 mg per kg liet een reductie van het bloedverlies zien in vergelijking met een dosering van 10 mg/kg bij anemische vrouwen bij een electieve SC (38).

Therapeutische setting: het gebruik van tranexaminezuur lijkt de progressie naar ernstige HPP te verminderen (39), maar de literatuur is beperkter. De WOMAN trial (NCT 00872469) heeft bijna de benodigde 15.000 vrouwen gerandomiseerd en zal een duidelijker antwoord gaan geven.

Risico's: de studies die voorhanden zijn, zijn onvoldoende gepowered om een goede uitspraak te doen met betrekking tot de risico's op trombose. Echter, in de meta-analyse waarin 1700 vrouwen

zijn meegenomen werd in beide groepen één trombotisch event beschreven, waardoor een klinisch relevant verschil niet waarschijnlijk is. Ook de veiligheid in de therapeutische setting zal door de WOMAN trial met voldoende zekerheid kunnen worden beoordeeld.

Wat is de rol van fibrinogeen?

In de meeste gevallen is bij een HPP fibrinogeen de eerste beperkende factor (34, 40). Wellicht kan vroege aanvulling van fibrinogeen de kans op een zich steeds verergerende HPP verminderen, maar literatuur hiervoor ontbreekt. Tevens is onduidelijk of de routine afkapwaarde van 1.5 g/l als interventie afkapwaarde dient te worden gebruikt, als de normaalwaardes peripartaal rond de 4.5 g/l liggen en bij waarden rond de 3.0-3.5 g/l een hoger risico op verergering van HPP wordt waargenomen. Men dient zich te realiseren dat toediening van fresh frozen plasma verloren stollingsfactoren aanvullen, maar dat dit slechts een lage concentratie fibrinogeen bevat en meestal onvoldoende zal zijn om het verlies te compenseren. Overige overwegingen: het is niet waarschijnlijk dat bij fibrinogeenwaardes tussen de 2.5 en 3.5 nadelige effecten gezien worden.

Wat is de rol van recombinant factor VII (Novo Seven®)?

Over het gebruik van recombinant factor VII is in de behandeling van HPP weinig literatuur en betreft voornamelijk case reports. Het gebruik van recombinant factor VII is beschreven als levensreddend, is echter erg duur en heeft een duidelijke associatie met een verhoogde kans op trombo-embolische events. Om effect van factor VII te verwachten, dient er voldoende substraat (fibrinogeen van > 1.0 g/l en 20×10^9 trombocyten) aanwezig te zijn (2).

Bij aanwezigheid van stollingsafwijkingen dient correctie plaats te vinden.

De werkgroep is van mening dat in de preventieve setting tranexaminezuur vanwege een beperkte klinische relevantie niet routinematig gegeven zou moeten worden. In de therapeutische setting kan overwogen worden bij persisterend bloedverlies laagdrempelig 1-2 gram tranexaminezuur te geven.

De werkgroep is van mening dat, bij actief bloedverlies overwogen kan worden om te streven naar fibrinogeenwaardes boven de 2.5 door fibrinogeen te suppleren. Bij een actief bloedende patiënt met bloedverlies van > 2000 ml kan in afwachting van de fibrinogeenwaardes 2 gram fibrinogeen gegeven worden.

De werkgroep is van mening dat het gebruik van recombinant factor VII alleen in situaties van ongecontroleerd bloedverlies dient te worden gebruikt en altijd in multidisciplinair overleg met anesthesioloog/intensivist en hematoloog.

Behandeling Retentio placentae

Hoe lang kan bij een retentio placentae afgewacht worden?

De definitie van retentio placentae in de periode na 24 weken zwangerschapduur varieert van het niet geboren zijn van de placenta na 30 tot 60 minuten na de geboorte van het kind. Bij 40 weken wordt 90% van de placenta's binnen 15 minuten geboren en 98% binnen 30 minuten (41). In Nederland wordt 60 minuten aangehouden, maar het is duidelijk dat de kans op HPP met het verstrijken van de tijd toeneemt. Het tijdstip waarop gemiddeld het bloedverlies duidelijk toeneemt, ligt rond de 40 minuten na de geboorte van het kind (41). De WHO adviseert om na 30 minuten de diagnose retentio placentae te stellen en de bewaking hierop aan te passen, waarna het aan de zorgverlener wordt overgelaten om direct over te gaan tot een manuele placentaverwijdering of nog 30 minuten te wachten. De lokale setting en de tijdsduur van beslissing tot daadwerkelijke manuele placentaverwijdering dienen een rol te spelen in de keuze wel of niet langer expectatief te blijven. De laatste versie van de WHO-richtlijn adviseert om na 30 minuten nog eenmaal oxytocine 10 IE te geven en controlled cord tractie toe te passen alvorens over te gaan tot het in gang zetten van een manuele placentaverwijdering. Hoewel geen literatuur beschikbaar is, is het algemene advies om ervoor te zorgen dat de blaas leeg is en gezien de kans op een HPP kan overwogen worden een verblijfskatheter te plaatsen.

Is medicamenteuze behandeling van een retentio placentae zinvol?

Er is veel literatuur over het gebruik van intra umbilicale toediening van oxytocine en/of zoutoplossingen met wisselende conclusies. Een recente grote RCT met meer dan 575 vrouwen liet zien dat, bij vrouwen met een retentio placentae na 30 minuten, het geven van intraumbilicale oxytocine niet zinvol is (42). Een zeer kleine trial naar het geven van intraumbilicale misoprostol liet wel een verschil zien in het voordeel van behandeling (43). Systemische behandeling met sulproston is effectief bij vrouwen met een retentio placentae na 60 minuten (44), maar dit maakt niet dat dit automatisch geëxtrapoleerd kan worden naar de periode eerder in het traject. Een recent cohort onderzoek uit Nederland liet geen duidelijk verschil zien wanneer misoprostol intraumbilicaal werd toegediend na 20 minuten, gevolgd door sulproston na 45 minuten (45). Een studie naar het gebruik van sublinguale misoprostol, 30 minuten na de geboorte van het kind, liet eveneens geen gunstig effect zien (46).

Overige overwegingen: alleen bij een zeer selecte groep vrouwen met afwezigheid van HPP kan systemische medicamenteuze behandeling overwogen worden bij gedurende 60 minuten bestaande retentio placentae, maar in de toepassing buiten een onderzoeksprotocol dient de veiligheid wel in de overweging meegenomen te worden. Overwogen kan worden om sulproston te starten maar tegelijkertijd wel de manuele placentaverwijdering in gang te zetten. Bij afwezigheid van bloedverlies, geen stijgende fundushoogte als maat voor intra-uterien bloedverlies en een rustige maternale pols zou afgewacht kunnen worden tot 60 minuten, maar in alle andere gevallen en in situaties waarbij duidelijk is dat de daadwerkelijke manuele placentaverwijdering niet onmiddellijk kan worden uitgevoerd, dient overwogen te worden al na 30 minuten actie te gaan ondernemen. Met de eerste lijn dienen, conform de VIL, afspraken gemaakt te worden over wanneer in te sturen. Ook hierbij is de werkgroep van mening dat na 30 minuten er ten minste overleg dient plaats te vinden.

Is het geven van antibiotica zinvol bij een manuele placentaverwijdering?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken die kijken naar de (kosten)effectiviteit van profylactische antibiotica (49). Zowel de WHO als de SWAB-richtlijnen houden aan dat indirecte bewijsvoering met betrekking tot antibioticagebruik bij sectio caesarea en andere intra-uteriene ingrepen de effectiviteit aannemelijk maken (1, 48).

De standaardbehandeling van een retentio placentae is een manuele placentaverwijdering.

Intra umbilicale toediening van zoutoplossing of uterotonica is niet zinvol.

De werkgroep is van mening dat in de meeste gevallen de logistiek rondom het verrichten van een manuele placentaverwijdering na 30 minuten in gang gezet moet worden. In een goed gecontroleerde tweedelijns setting (< 500 cc bloedverlies, normale controles, directe OK voorhanden) kan overwogen worden af te wachten tot 60 minuten.

De werkgroep is van mening dat bij een manuele placentaverwijdering eenmalige toediening van antibiotica zinvol is. Cefazoline/metronidazol of amoxicilline/Clavulaanzuur zijn hierbij middelen van eerste keus.

Organisatie en training

Is het zinvol om lokale (simulatie)trainingen te houden?

De incidentie van HPP is in de afgelopen jaren niet afgenomen, in Nederland bedroeg dat in 2003 3.8% en in 2009 6.2%. Hoewel er tot nu toe weinig RCT's zijn die het effect van training en audit beschrijven, is duidelijk dat bij veel gevallen van HPP substandard care factoren te vinden zijn. Training leidt tot meer kennis op het gebied van obstetrische noodsituaties (2). De werkgroep is van mening dat training en regelmatige audit van HPP-casuïstiek de zorg voor vrouwen met een (verhoogd risico op) HPP waarschijnlijk zal verbeteren.

Is het zinvol om lokale protocollen te hebben?

Over het algemeen wordt geadviseerd om een richtlijn te vertalen naar een lokaal protocol. De werkgroep is van mening dat in een lokaal protocol de te nemen stappen bij een HPP gedetailleerd beschreven dienen te worden en voor de ernstige HPP wordt aanbevolen dit multidisciplinair af te spreken.

In de bijlage van deze richtlijn is een checklist toegevoegd, ontwikkeld op basis van indicatoren die door een Nederlands multidisciplinair expertpanel werden vastgesteld (49). Deze checklist ondersteunt in risicoselectie en beschrijft preventieve en therapeutische maatregelen. In een haalbaarheidsstudie in een aantal Nederlandse ziekenhuizen werd deze onderzocht en als zeer nuttig ervaren (50). Het betreft een aan de lokale situatie aan te passen document dat van toepassing is op alle vrouwen en welke tevens ruimte geeft voor snelle dossiervorming en tijdsnotities. Vanuit de NVOG zal een implementatie traject inclusief training worden opgestart. Hoewel de checklist primair voor de tweede lijn ontwikkeld is, kan lokaal in het VSV besproken worden deze (in een aangepaste versie) ook transmuraal toe te passen.

Voor welke situaties/patiënten dienen specifieke afspraken gemaakt te worden?

In de Nederlandse situatie is uiteraard sprake van een eerste- en tweedelijns setting. Hiervoor dienen lokale afspraken gemaakt te worden, conform de VIL. Deze richtlijn behelst primair de tweedelijns populatie. De werkgroep is van mening dat, niet alleen voor vrouwen met een verhoogd risico op een HPP, maar ook voor vrouwen waarbij een HPP meer risico's met zich meebrengt, specifieke afspraken gemaakt moeten worden over het te voeren beleid (vrouwen met een anemie (< 6.0 mmol/l), overige maternale ziekten en in het bijzonder vrouwen die bloedproducten weigeren). Bij deze laatste groep is vroeg proactief handelen en het goed antepartum documenteren van de besproken beleidsafspraken noodzakelijk. Er dient specifiek nagevraagd te worden welke therapie wel en niet geaccepteerd wordt en de optie van uterusextirpatie dient antepartum besproken te zijn.

De werkgroep is van mening dat regelmatige training op het gebied van obstetrische noodsituaties, zoals HPP, bijdraagt aan de kwaliteit van zorg.

De werkgroep is van mening dat een lokaal multidisciplinair protocol HPP met concrete afspraken aanwezig hoort te zijn. Het gebruik van een (aan de lokale situatie aangepaste) checklist kan ondersteunen in zowel risicoselectie als preventieve en therapeutische maatregelen.

De werkgroep is van mening dat voor vrouwen met een verhoogd risico in geval van HPP, in het bijzonder vrouwen die bloedproducten weigeren, aparte afspraken gemaakt dienen te worden. Met name proactief handelen en het duidelijk bespreken van de behandelopties (uterusextirpatie, specificeren welke therapie wel en niet geaccepteerd wordt) wordt aanbevolen.

REFERENTIES

1. WHO Recommendations for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage and retained placenta. Versie 2009, update 2012
2. RCOG RICHTLIJN
3. Zwart, J.J., et al., Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*, 2008. 115(7): p. 842-50.
4. Knight, M., et al., Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009. 9: p. 55.
5. Joseph, K.S., et al., Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG*, 2007. 114(6): p. 751-9.
6. Ford, J.B., et al., Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 98(3): p. 237-43.
7. *BJOG*. 2011 Feb;118(3):362-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02800.x. Epub 2010 Dec 7.
8. Rogers J, Wood J, Mc Candlish R, Ayers S, Truesdale A, Elbourne D. Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomized controlled trial. *Lancet* 1998 Mar 7;351(9104):693-9.
9. Jangsten E, Mattson LA, Lychestam I, Hellstrom AL, Berg M. A comparison of active management and expectant management of third stage of labour: a swedish randomized controlled trial. *BJOG* 2011 Feb;118(3):362-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02800.x. Epub 2010 Dec 7.
10. Begley CM, Gyte GM, Devane D, Mc Guire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD007412.
11. Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, Widmer M, Abdel-Aleem H, Festin M, Carroli G, Qureshi Z, Souza JP, Bergel E, Piaggio G, Goudar SS, Yeh J, Armbruster D, Singata M, Pelaez-Crisologo C, Althabe F, Sekweyama P, Hofmeyr J, Stanton ME, Derman R, Elbourne D. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 5;379(9827):1721-7
12. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD006431. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage.
13. Bellad et al. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocine: a double blind randomized controlled trial. *BJOG* 2012 Jul;119(8):975-82
14. Chaudhuri P et al. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocine for prevention of postpartum hemorrhage in low risk women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 Feb;116(2):138-42. Epub 2011 Nov 17.
15. Tita et al. Higher-dose oxytocine and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynaecol* 2012 Feb 119(2 Pt 1):293-300.
16. Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocine dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(2): 247-52

17. Sheehan SR et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective cesarean section: double blind, placebo controlled, randomized trial. *BMJ* 2011 Aug 1;343:d4661. doi: 10.1136/bmj.d4661.
18. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD005457.
19. Higgins L et al. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit. *J Obstet Gynaecol* 2011 Nov;31(8):732-9
20. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jul 7;(7):CD007872.
21. Movafegh A, Eslamian L, Dorobadj A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Dec 115(3):224-6. Epub 2011 Aug 27
22. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after caesarean section: a double blind randomization trial *Arch Gynecol Obstet* 2012 Oct 13. [Epub ahead of print]
23. Gungorduk K et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery. A randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2012 Sep 21. [Epub ahead of print]
24. Oladapo OT et al. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD009332.
25. Sheldon et al. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Expert Opin Invest Drugs* 2012. Feb;21(2):235-50. Epub 2012 Jan 11.
26. Blum et al. Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocine in women receiving prophylactic oxytocine: a double blind, randomized non inferiority trial. *Lancet* 2010 Jan 16;375(9710):217-23. Epub 2010 Jan 6.
27. Wildmer M et al. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of postpartum haemorrhage: a multicentre, double blind randomized trial. *Lancet* 2010 May 22;375(9728):1808-13.
28. Schmitz T et al. Prostaglandin E2 analogue sulproston for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):257-65.
29. Morrison CA et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J. Trauma* 2011 Mar;70(3):652-63
30. Cohen MJ. Towards hemostatic resuscitation: the changing understanding of acute traumatic biology, massive bleeding, and damage-control resuscitation. *Surg Clin North Am* 2012 Aug;92(4):877-91, viii.
31. Yu YH et al. Increased survival with hypotensive resuscitation in a rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock in pregnancy. *Resuscitation* 2009 Dec;80(12):1424-30. Epub 2009 Oct 6.
32. Seruya M. Controlled hypotension and blood loss during fronto-orbital advancement. *J. Neurosurg Pediatr*. 2012 May;9(5):491-6.
33. M. Maegele et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients *Injury*, 38 (3) (2007), pp. 298–304
34. Kayem G et al. Specific second line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 2011 Jun;118(7):856-64. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02921.x. Epub 2011 Mar 10.

35. De Lange et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, tromboelastometry and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Jul;67(7):426-35.
36. De Lange et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *BJA* 2014
37. Heesen M1, Böhmer J, Klöhr S, Rossaint R, VAN DE Velde M, Dudenhausen JW, Straube S. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014 Oct;58(9):1075-85. doi: 10.1111/aas.12341. Epub 2014 Jul 29.
38. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth.* 2013 Oct;7(4):427-31. doi: 10.4103/1658-354X.121077.
39. McClure EM, Jones B, Rouse DJ, Griffin JB, Kamath-Rayne BD, Downs A, Goldenberg RL. Tranexamic Acid to Reduce Postpartum Hemorrhage: A MANDATE Systematic Review and Analyses of Impact on Maternal Mortality. *Am J Perinatol.* 2014 Oct 7
40. Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, Hurd WW, Romero R. Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1279-84.
41. Onwuemene O. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct;119(1):3-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.07.001. Epub 2012 Aug 4.
42. Weeks AD et al. Umbilical vein oxytocin for the treatment of retained placenta (Release study) a double blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2010 Jan 9;375(9709):141-7. Epub 2009 Dec 7.
43. Rogers MS et al. Avoiding manual removal of placenta: evaluation of intra umbilical injection of uterotonics using the Pipingas technique for management of adherent placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(1):48-54
44. Van Beekhuizen HJ et al. Sulprostone reduces the need for the manual removal of the placenta in patientw with retained placenta: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2):446-50.
45. Notten F et al. Consecutive intra-umbilical vein injection of misoprostol and intravenous sulprostone in the management of retained placenta. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jun 15.
46. Van Beekhuizen et al. A randomized controlled trial on the value of misoprostol for the treatment of retained placenta in a low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Sep;122(3):234-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.03.029. Epub 2013 Jun 19.
47. Chongsomachai C et al. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD004904. Review.
48. SWAB richtlijnen
49. Johanson et al. Managing Obstetric Emergencies and Trauma. The MOET course manual. RCOG press. London 2003. Chapter 16. Massive obstetric emergencies.
50. Woiski at al. Guideline-based development of quality indicators for prevention and management of postpartum haemorrhage. Submitted.

COLOFON

© 2013-2015. *Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG, is vastgesteld in de 615e ledenvergadering d.d. 14 november 2013 te Papendal, Arnhem. De richtlijn werd opgesteld door de Otterlo Werkgroep, dr. H.C.J. Scheepers. De onderwerpen 'Vulling en stolling', 'Behandeling retentio placentae' alsmede 'Organisatie en training' zijn vastgesteld in de 620^e ledenvergadering d.d. 28 mei 2015 te Amersfoort.

Deze richtlijn vervangt de NVOG-richtlijn Haemorrhagia postpartum, d.d. 22-3-2006.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt.

Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, 18 november 2013

Aanvulling dagtekening, juni 2015

NEDERLANDSE VERENIGING
VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
<http://www.nvog.nl>

DISCLAIMER

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of Richtlijnen ed., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).