

# NEPHRO

# Script



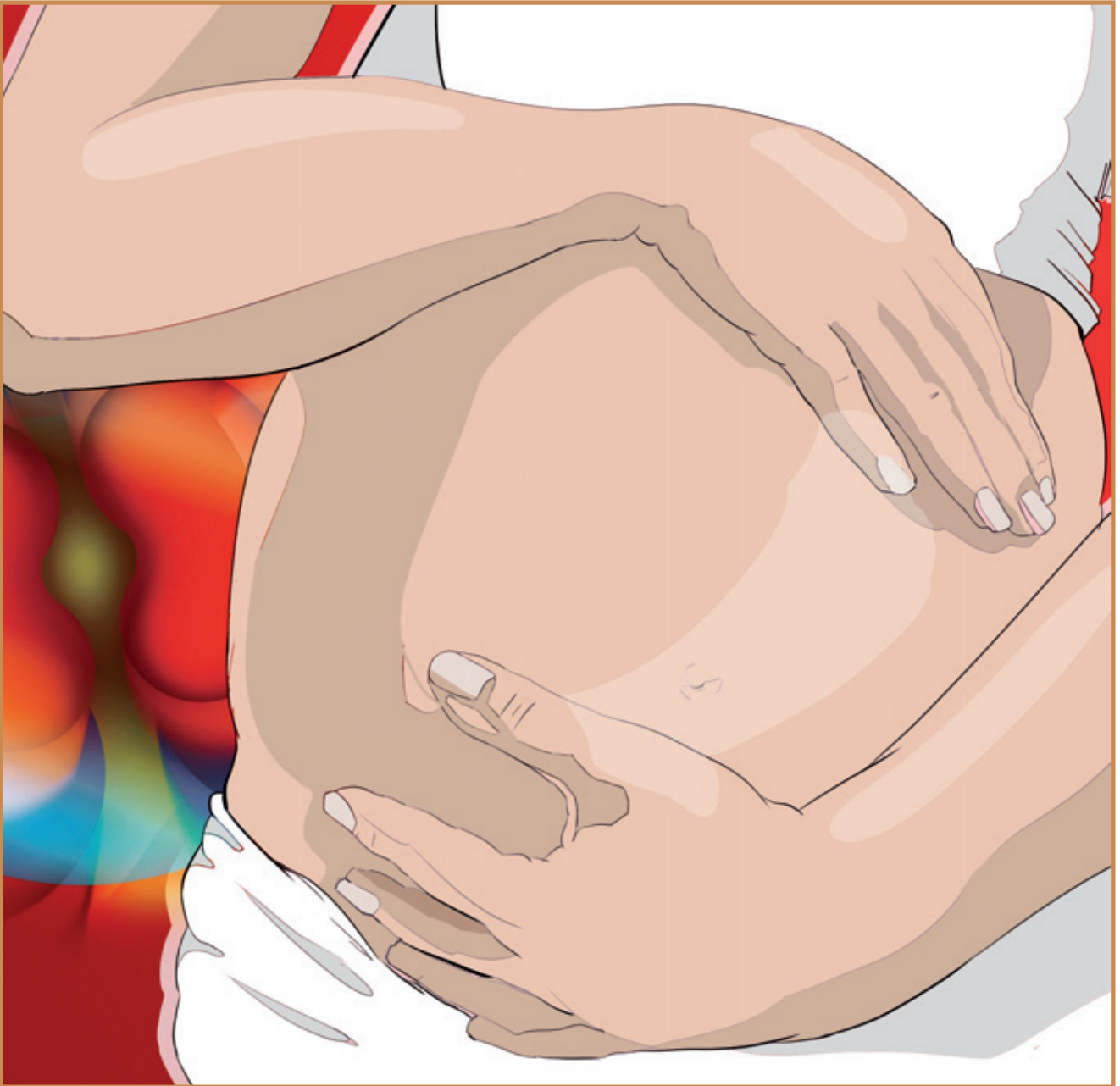
ÖGN

Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der  
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

13. Jahrgang / Nr. 4 / 2010/2011

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien

P.b.h. GZ 02Z031654 M. Benachrichtigungspostamt 1070 Wien



## Niere und Schwangerschaft



MedMedia  
Verlags Ges.m.b.H.

## EDITORIAL

Sehr geehrte Leserinnen  
und Leser!
 ao. Univ. Prof. Dr.  
Sabine Schmaldienst

Das Ihnen vorliegende Themenheft „Niere und Schwangerschaft“ wurde durch engagierte Gastautorinnen und Gastautoren ermöglicht, die sich spontan bereit erklärt haben, die unterschiedlichen Aspekte des Themas zu bearbeiten.

Schwangerschaften bei dialysepflichtigen Frauen sind selten, und das Management dieser Situation stellt eine medizinische Herausforderung dar. Dr. Susanne Tabernig, Nephrologin im SMZ Ost in Wien, hat die wichtigsten Aspekte der Betreuung von schwangeren Dialysepatientinnen für *Nephroscript* zusammengefasst. Moderne Therapieschemata ermöglichen bei einer wachsenden Anzahl von Patientinnen mit Systemischem Lupus Erythematodes eine Schwangerschaft. Diesem Thema widmete sich Univ.-Prof. Dr. Clemens Scheinecker, Rheumatologe im AKH Wien. Prof. DDr. Walter H. Hörl, der bereits im September 2010 bei einem interdisziplinären Seminar einen Überblick über das Thema Schwangerschaft und Transplantation gab, hat freundlicherweise diese Thematik für dieses Heft in einen Artikel gefasst.

Auch nierentransplantierte Patientinnen äußern immer häufiger einen Kinderwunsch. An unserer Abteilung (AKH Wien) empfehlen wir eine Schwangerschaft frühestens ein Jahr nach Transplantation bei ausgezeichneter Transplantatfunktion, was die Frage nach einer geeigneten Empfängnisverhütung aufwirft. In dieser Phase werden unsere Patientinnen in enger Kooperation mit Dr. Yvonne Bader betreut, die mit PRETRA (Pregnancy Transplantation Austria) am AKH Wien eine gynäkologische Spezialambulanz etablierte. Von ihr stammt der Beitrag zum Thema Kontrazeption nach Nierentransplantation. Sie zeichnet auch gemeinsam mit Dr. Sabine Dekan für

den Artikel über „alltägliche“ Pharmakotherapie bei Schwangeren verantwortlich.

Im medizinischen Alltag bereitet eine unerwartete hypertone Blutdruckregulation bei Schwangeren oft Schwierigkeiten. In diesem Heft finden Sie einen alltagstauglichen Leitfaden, der durch die Zusammenarbeit von Dr. Yvonne Bader und Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer (Medizinische Universität Innsbruck) den gynäkologischen und nephrologischen Gesichtspunkten Rechnung trägt.

Gefürchtet ist das Auftreten einer Präeklampsie. Neue pathophysiologische Aspekte dazu bringt uns das Autorentrio aus dem Westen (Landeskrankenhaus Feldkirch), Dr. Christoph Mayr, Dr. Florian Knoll und Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta, näher.

Wir hoffen, dass dieses Themenheft Ihr Interesse findet und Sie durch die Beiträge in Ihrem medizinischen Alltag unterstützt werden. Abschließend möchten wir uns nochmals bei allen Autoren bedanken, ohne deren Engagement diese Ausgabe von *Nephroscript* nicht möglich geworden wäre. Insbesondere sind wir stolz darauf, dass sich neben dem interdisziplinären Aspekt auch die österreichweite gute Zusammenarbeit der verschiedenen Zentren in dieser Ausgabe des *Nephroscript* widerspiegelt.

Mit lieben Grüßen

 ao. Univ. Prof. Dr.  
Sabine Schmaldienst



 ao. Univ. Prof. Dr.  
Alice Schmidt

## IMPRESSUM

**Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien. **Chefredakteur:** ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung/Produktion:** Friederike Maierhofer. **Redaktion:** Dr. Claudia Uhlir. **Layout/DTP:** Gerald Mollay. **Coverillustration:** Martin Lachmair, creativedirector.cc. **Druck:** „agenskettel“ Druckerei, Mauerbach. **Druckauflage:** 7.900 Stück im 1. Halbjahr 2010, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von Euro 9,50 plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter [www.medmedia.at](http://www.medmedia.at) zum Download. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

# INHALT

## 03 Editorial

## 05 Schwangerschaft und Hypertonie

*Dr. Yvonne Therese Bader, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer*

## 11 Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

*OA Dr. Christoph Mayr, Dr. Florian Knoll,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta*

## 17 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und Schwangerschaft

*a.o. Univ. Prof. Dr. Clemens Scheinecker*

## 20 Schwangerschaft und Dialyse

*OÄ Dr. Susanne Tabernig*

## 23 Fertilität und Kontrazeption nach Organtransplantation

*Dr. Yvonne Therese Bader, Dr. Sabine Dekan,  
Dr. Samir Helmy*

## 27 Schwangerschaft und Nierentransplantation

*Univ.-Prof. DDr. Walter H. Hörl*

## 31 Arzneimittelverordnung in der Schwangerschaft

*Dr. Yvonne Therese Bader, Dr. Sabine Dekan*

## FREIE THEMEN

(entgeltliche Einschaltungen)

## 36 Der Weg ist das Ziel (Aranesp®)

## 37 Kalzifizierung – das unterschätzte Risiko von SKD-Patienten (Mimpara®)

## 38 Interdisziplinäre Betrachtung des kardioresalen Anämie-Syndroms (Ferinject®)



## Nephrologischer Frühling 2011

**6. Mai bis 7. Mai 2011**

**Seggau/Südsteiermark**

Anmeldungen  
ab sofort unter:

barbara.kueberl@klinikum-graz.at  
oder  
sabine.horn@medunigraz.at

# Schwangerschaft und Hypertonie

Dr. Yvonne Therese Bader<sup>1</sup>, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

**N**ach thromboembolischen Komplikationen ist eine Hypertonie bzw. deren Komplikationen die zweithäufigste Todesursache bei Schwangeren in der Prä- bzw. Peripartalphase. Weltweit versterben daran mehr als 50.000 Frauen pro Jahr. Eine Hypertonie der Mutter erhöht zudem das fötale Mortalitätsrisiko.



Dr. Yvonne  
Therese Bader



Univ.-Prof. Dr.  
Gert Mayer

Die Prävalenz der Hypertonie in der Schwangerschaft wird in der Literatur zwischen 12 und 18 % angegeben. Ein erhöhter Blutdruck kann präexistent oder schwangerschaftsassoziiert sein und isoliert, aber auch im Rahmen von Syndromen, wie zum Beispiel der Präeklampsie, auftreten. Die Präeklampsie, von der 2–5 % der Schwangeren betroffen sind, ist ihrerseits ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Eklampsie (Präeklampsie und zerebrale Krampfanfälle betreffen 0,03–0,1 % aller Schwangerschaften) und/oder eines HELLP-Syndroms (0,17–0,8 % aller Schwangerschaften), wobei zwischen den einzelnen Krankheitsbildern Überlappungen bestehen. 34 % der Patientinnen mit Eklampsie und 15 % mit HELLP-Syndrom haben keine Proteinurie. Vice versa sind 10–15 % der Frauen mit Eklampsie und 12–18 % der Frauen mit HELLP-Syndrom zumindest nach den konventionellen Kriterien normoton.

Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP-Syndrom sind Thema eines anderen Beitrags dieses Heftes. Im Folgenden wird speziell auf den Aspekt der Hypertonie im Rahmen dieser Syndrome eingegangen.

## Physiologische hämodynamische Veränderungen in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft nimmt das Extrazellulärvolumen physiologisch kontinuierlich ab der 4. Schwangerschaftswoche (SSW 4) bis zur SSW 28–34 zu. Ab der SSW 34 kommt es zu einer Plateaubildung (in Summe werden ca. 900–1.000 mmol Natrium und 6–8 l Wasser retiniert), das Plasmavolumen nimmt im Vergleich zu jenem vor der Schwangerschaft bis zur SSW 30 bis 34 um 1.100–1.600 ml zu. Zumindest bei adäquater Eisenzufuhr steigt auch die Erythropoese, da aber das Plasmavolumen stärker ansteigt, entsteht eine Anämie. Das Herzminutenvolumen nimmt um 30–50 % zu, zuerst über ein

erhöhtes Schlagvolumen, später über eine zusätzliche Tachykardie. Dem gegenüber steht einerseits eine massive Vasodilatation der Haut (verbesserte Thermoregulation der Mutter) und der Niere, andererseits die Entwicklung des plazentaren Kreislaufs mit geringem Widerstand. In Summe entsteht ein relatives arterielles „underfilling“, da trotz der Volumenretention das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem akti-

viert und das ANP-System gehemmt wird. Die Ursache der systemischen Vasodilatation ist nicht ganz klar, dürfte aber auf ein vermindertes Ansprechen auf Vasokonstriktoren und eine erhöhte Produktion von Vasodilatoren (NO, Relaxin etc.) zurückzuführen sein. Zusätzlich nimmt die Elastizität der großen Arterien zu. Alle Veränderungen verbessern die Perfusion, bilden eine Reserve für den Blutverlust während der Geburt und stellen ca. 500 ml für eine unmittelbar postpartale Autotransfusion aus der uteroplazentaren Einheit in den mütterlichen Kreislauf zur Verfügung. Die Veränderungen sind bei Mehrlingsschwangerschaften stärker ausgeprägt und bilden sich normalerweise bis zur 8. Woche post partum wieder zurück.

Eine Folge dieser hämodynamischen Umstellungen ist, dass der systolische Blutdruck in der Schwangerschaft typischerweise bis zu Beginn des 2. Trimesters um ca. 10, der diastolische um 5 bis 8 mmHg abfällt. Im dritten Trimester steigt der diastolische Druck wieder an und erreicht zum Geburtstermin wieder die Ausgangswerte. Während der Geburt steigt bei Wehen der systolische Blutdruck um 15–25 %, der diastolische um 10 bis 15 %

## Klassifizierung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Um die Diagnose einer Hypertonie in der Schwangerschaft stellen zu können, wird gefordert, dass der Blutdruck bei mindestens 2 Messungen im Abstand von mindestens 4–6 Stunden systolisch 140 und/oder diastolisch 90 mm Hg überschreitet (auskultatorisch sollte prinzipiell die Korotokow-Phase V für die Beurteilung des diastolischen Blutdrucks herangezogen werden, und nur wenn dieser Druck bei 0 liegt, die Phase IV). Bei unsicherer Diagnose (z. B. der Abklärung einer „White Coat“-Hypertonie) ist eine 24-Stunden-Blutdruckmessung oder eine Selbstmessung indiziert. ▶

## Gestationshypertonie/schwangerschaftsassozierte/ schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

Diese Diagnose wird gestellt, wenn bei einer zuvor normotonen Patientin nach der SSW 20 Blutdruckwerte  $\geq 140$  und/oder  $90$  mmHg festgestellt werden und weitere Anomalien im Sinne einer Präeklampsie, wie eine Proteinurie, fehlen. Von einer schweren Hypertonie spricht man bei Werten  $\geq 160/110$  mmHg. Risikofaktoren für eine SIH, aber auch eine Präeklampsie sind eine Hypertonie während vorangegangenen Schwangerschaften (das Risiko der Rekurrenz einer Präeklampsie liegt z. B. zwischen 2 und 19 %, wobei die Wahrscheinlichkeit umso größer ist, je früher die Komplikation in der vorangegangenen Schwangerschaft aufgetreten ist; die Rekurrenz der Schwangerschaftshypertonie ist mit 22–47 % noch höher), ein Body Mass Index der Mutter  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, ein Diabetes mellitus, eine chronische Nierenerkrankung, ein Alter  $> 40$  Jahre, eine positive Familienanamnese und eine Mehrlingsschwangerschaft. Bei Risikopatientinnen mit anamnestisch schwerer Eklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft vor der SSW 34 oder intrauteriner Wachstumsretardierung sollte auch ein Phospholipidantikörpersyndrom ausgeschlossen werden. Interessanterweise tritt die Präeklampsie/Eklampsie, nicht aber die SIH bei Erstgebärenden häufiger auf. Nach der Geburt normalisiert sich der Blutdruck bei einer SIH üblicherweise innerhalb von einer Woche, also auch rascher als bei Präeklampsie. Für Mutter und Kind ist vor allem die schwere Hypertonie ein Risiko, milde Verlaufsformen können konservativ behandelt werden. Der Nutzen der Bettruhe ist nicht erwiesen und wird wegen des erhöhten Thromboserisikos nicht empfohlen, obwohl der Blutdruck sinkt und die Progressionsrate zur schweren Hypertonie und/oder Präeklampsie reduziert werden kann. Bei schwerer Hypertonie sollte die körperliche Aktivität aber reduziert und zum Schutz der Mutter vor zerebrovaskulären Komplikationen eine antihypertensive medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Da das geburtshilfliche Prozedere bei allen Formen der Hypertonie in der Schwangerschaft gleich ist, wird dieses im Anschluss gemeinsam für alle Formen behandelt. Als Medikamente der ersten Wahl gelten  $\alpha$ -Methyldopa (2-mal 250 mg, bis maximal 3 g/Tag), Labetolol (2–3-mal 100 mg bis maximal 1.200 mg/Tag) oder retardiertes Nifedipin (1-mal 30–90 mg bis maximal 120 mg/Tag).

## Präeklampsie (Gestose)/Eklampsie

Eine Präeklampsie findet sich bei 2–5 % der Schwangerschaften. Von einer Präeklampsie spricht man definitionsgemäß, wenn zu einer Gestationshypertonie eine Gestationsproteinurie von  $\geq 300$  mg/24 h nach der SSW 20 hinzukommt. Eine schwere Präeklampsie liegt vor, wenn zusätzlich mindestens eines der angeführten Kriterien erfüllt wird: 1.) Blutdrucksteigerung  $\geq 160$  und/oder  $110$  mmHg 2.) Proteinurie  $> 5$  g/24 h, 3.) Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin  $\geq 0,9$  g/l oder Oligurie  $< 500$  ml/24 h), 4.) Leberbeteiligung (erhöhte Transaminasen, Leberkapseldehnung), 5.) Lungenödem oder Zya-

nose, 6.) hämatologische Störung (Thrombozytopenie, Hämolyse), 7.) neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen), 8.) fetale Wachstumsretardierung. Die Organmanifestationen bei Präeklampsie sind die Reaktion des mütterlichen Kreislaufsystems auf eine plazentare Gefäßanomalie; ob die Pathophysiologie der Hypertonie bei Präeklampsie und bei Gestationshypertonie identisch ist, bleibt unklar. Dagegen sprechen die teilweise unterschiedlichen Risikofaktoren, aber auch die Tatsache, dass nur bei der Präeklampsie das zirkulierende Plasmavolumen reduziert ist. Allerdings entwickeln 15 bis 25 % der Patientinnen mit Gestationshypertonie eine Präeklampsie. Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung. Bettruhe ist nur bei progredienter Verschlechterung der Blutdrucksituation indiziert, die körperliche Aktivität sollte allerdings eingeschränkt werden. Eine antihypertensive Therapie greift nicht in die Pathophysiologie ein, das Ziel ist es, zerebrovaskuläre Komplikationen bei der Mutter zu verhindern. Da für das Kind die Gefahr der Wachstumsretardierung besteht (eine Blutdrucksenkung um 10 mmHg ist mit einer Reduktion des Geburtsgewichtes um 176 g assoziiert reduziert), wird meist empfohlen, mit einer medikamentösen Therapie erst zu beginnen, wenn der diastolische Druck 105–110 mmHg oder der systolische Druck 160 mmHg übersteigt. Allerdings wird auch diskutiert, ob diese Werte nicht für manche Frauen, deren Blutdruck normalerweise diastolisch unter 75 mmHg liegt, zu hoch angesetzt sind. Entsprechend wird von einigen Experten empfohlen, bei diesen Patientinnen oder bei beginnender neurologischer Symptomatik bereits früher mit der Therapie zu beginnen. Der Zielblutdruck liegt bei 130–150 mmHg bzw. 80–100 mmHg, er sollte bei schwerer Hypertonie aber nur langsam erreicht werden (maximal 25 % Reduktion in den ersten beiden Stunden). Empfehlungen für die akute Therapie finden sich im Abschnitt „Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft. Die Therapie der stabilen Hypertonie bei Präeklampsie entspricht jener der Schwangerschaftshypertonie. Erwähnenswert ist schließlich, dass Frauen mit einer Präeklampsie in der Anamnese ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben und daher auch nach der Geburt besonders überwacht werden sollten (RR Hypertonie 3,7, RR KHK 2,16, RR Schlaganfall 1,81 und RR Tod 1,49). Von Eklampsie spricht man bei tonisch-klonischen Krampfanfällen, welche im Rahmen einer Präeklampsie auftreten und die keiner anderen Ursache zuordenbar sind. Erwähnenswert ist, dass nur etwa 50 % der Eklampsiefälle mit schwerer Hypertonie assoziiert und selbst bei fehlender Hypertonie oder Proteinurie möglich sind (14–34 % der Fälle).

## Chronische oder präexistente Hypertonie

Von einer chronischen oder präexistenten Hypertonie spricht man, wenn bereits präkonzeptionell oder vor SSW 20 ein Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg und/oder  $90$  mmHg festgestellt wird oder die Hypertonie länger als 12 Wochen postpartal persistiert<sup>7</sup>. Patientinnen mit präexistenter Hypertonie haben ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome vergli- ▶

chen mit einem gesunden Kollektiv<sup>5</sup>. Die berichteten Risiken sind die Pfropfpräeklampsie (10–25 %), die vorzeitige Plazentalösung (0,7–1,5 %), die Frühgeburtlichkeit vor SSW 37 (12–34 %) und die fetale Wachstumsretardierung (6–16 %) <sup>6</sup>. Diese Risiken waren bei Frauen mit schwerer präexistenter Hypertonie im ersten Trimenon noch deutlich höher, mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Pfropfpräeklampsie und deutlich erhöhten Raten an vorzeitiger Plazentalösung (5–10 %), Frühgeburtlichkeit vor SSW 37 (62–70 %) und fetaler Wachstumsretardierung (31–40 %). Am höchsten waren die Komplikationsraten bei schwerer Hypertonie und Pfropfpräeklampsie.

An und für sich ist der Blutdruck bei Frauen im gebärfähigen Alter niedriger als bei gleichaltrigen Männern. Allerdings kommt es durch die Zunahme von Risikofaktoren wie Adipositas und metabolisches Syndrom in der Allgemeinbevölkerung zu einer starken Zunahme der „essenziellen“ Hypertonie auch in dieser Gruppe. Zudem sollten auch seltene sekundäre Hypertonieformen in Betracht gezogen werden, hier vor allem eine fibromuskuläre Dysplasie der Nierenarterien oder ein Blutdruckanstieg als Nebenwirkung der hormonellen Kontrazeption. Bei Patientinnen mit einem primären Hyperaldosteronismus sinkt wegen der natriuretischen Wirkung von Progesteron der Blutdruck während der Schwangerschaft eher ab, nach der Geburt nimmt er allerdings massiv zu. Da internationale Leitlinien für die Therapie der Hypertonie nicht nach Alter oder Geschlecht differenzieren, sollte als einzige Besonderheit bei Hypertonikerinnen im gebärfähigen Alter wegen des teratogenen Potenzials (Nierenagenesie) auf eine Therapie mit Substanzen verzichtet werden, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren. Sollte eine Patientin mit chronischer Hypertonie eine Schwangerschaft planen, so ist die Medikation präkonzeptionell auf eine nicht/gering teratogene (FDA-Kriterien A/B) umzustellen. Dieser Umstieg muss zumindest 3 Monate vor der geplanten Schwangerschaft begonnen werden, da die Patientin mit einem stabilem Blutdruck von < 140 und/oder 90 mmHg in die Schwangerschaft gehen soll. Oft kann im ersten Teil der Schwangerschaft die Therapie reduziert oder sogar pausiert werden. Steigen die Werte wieder über 150/100 mmHg an, dann sollte die Therapie wieder mit unten angeführten Präparaten begonnen werden – bei Patientinnen mit sekundärer Hypertonie, Diabetes mellitus, Endorganschäden, Dyslipidämie, einem Alter > 40 Jahre, mikrovaskulärer Erkrankung oder einer Anamnese eines Schlaganfalls oder perinataler Komplikationen bei früheren Schwangerschaften auch schon bei 120–140/80–90 mmHg. Alle Medikamente passieren die Plazenta, größere Studien zu den einzelnen Klassen gibt es nicht. Ausführungen zur Sicherheit der Arzneistoffe in der Schwangerschaft finden sich im Abschnitt „Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft“. Der Zielblutdruck liegt wie bei SIH bei 140–150/90–100 mmHg, wenn ein Endor-

ganschaden besteht, sollten evtl. auch niedrigere Werte angestrebt werden.

### Präeklampsie bei chronischer Hypertonie/ Pfropfpräeklampsie/Pfropfgestose

Diese Diagnose wird gestellt, wenn eine Patientin mit einer präexistenten Hypertonie, die vor der SSW 20 diagnostiziert wurde, zusätzlich eine Proteinurie nach der SSW 20 entwickelt. Bei Hypertonikerinnen, die bereits vor der 20. Woche auch proteinurisch sind, wird von einer Präeklampsie gesprochen, wenn der Blutdruck über 160/110 mm Hg ansteigt und/oder Symptome einer Organdysfunktion auftreten. Die Präeklampsie tritt bei chronischer Hypertonie 2- bis 4-mal häufiger auf. Auch andere Komplikationen wie eine Abruption placenta (0,7–1,5 %), Frühgeburtlichkeit (12–34 %), Wachstumsretardierung (8–16 %) finden sich häufiger, wobei prinzipiell das Risiko dafür mit dem Schweregrad der Hypertonie zunimmt.

Das HELLP-Syndrom wird definiert durch eine Trias aus (H, Hemolysis) Hämolyse, (EL, elevated liver enzymes) pathologisch erhöhten Leberenzymen und (LP, low platelets) Thrombozytopenie von < 100.000/µl. Zu 5–15 % liegt allerdings keine signifikante Proteinurie und in bis zu 20 % der Fälle keine Hypertonie vor – in 10 % kann weder eine Hypertonie noch eine Proteinurie nachgewiesen werden.

### Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft

Die Auswahl antihypertensiver Medikamente unterscheidet sich von einer Behandlung außerhalb der Schwangerschaft, wobei es nach wie vor keine einheitlichen Empfehlungen für Schwangere gibt. Ein Blutdruckwert von 140 und/oder 90 mmHg gilt als unterer Grenzwert für eine Hypertonie in der Schwangerschaft, wobei im Allgemeinen bei diesen Blutdruckwerten auch eine medikamentöse Therapie begonnen wird. Alle Medikamente passieren die Plazenta, größere Studien zu den einzelnen Klassen gibt es nicht.

Als **Medikamente der ersten Wahl** gelten  $\alpha$ -Methyldopa, Labetolol oder retardiertes Nifedipin (*Tabelle*).

Für die **akute Therapie** empfiehlt sich Labetolol (20 mg i.v., dann alle 10 Minuten wieder 20–80 mg bis zu einer kumulativen Dosis von 300 mg; alternativ kann nach dem Bolus eine Infusion mit 1–2 mg/Minute gegeben werden. Der Effekt setzt nach 5–10 Minuten ein und hält 3–6 Stunden an. Eine Alternative ist Hydralazin in der Dosis von 5 mg i.v. über 1–2 Minuten. Wird der Zielblutdruck nicht innerhalb von 20 Minuten erreicht, erfolgt eine nochmalige Gabe von 5–10 mg, die maximale Bolusdosis ist 20 mg. Eine Resistenz besteht, wenn nach 30 mg der Zielblut-

druck nicht erreicht wird. Der Blutdruckabfall beginnt nach ca. 10 Minuten und hält 2–4 Stunden an. Eine weitere Option ist retardiertes Nifedipin. Natriumnitroprussid und alle Substanzen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren, sind kontraindiziert.

Die Sicherheit ist bei Labetolol,  $\alpha$ -Methyldopa und retardiertem Nifedipin am besten dokumentiert. Weitere Medikamente, die empfohlen werden können, sind Pindolol oder Metoprolol, unselektive  $\beta$ -Blocker wie Propranolol sollten vermieden werden, da sie so wie Atenolol wahrscheinlich das Kindeswachstum hemmen. Für die „neuen“  $\beta$ -Blocker wie Carvedilol oder Nebivolol fehlen Erfahrungen ebenso wie für Amlodipin. Verapamil oder Diltiazem wurden bei wenigen Patientinnen eingesetzt und gut vertragen. Diuretika sind unproblematisch, wenn es sich um eine bestehende Dauertherapie handelt, da diese kein Volumen entziehen. Der Beginn einer Therapie während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen.

### Effekte der antihypertensiven Therapie der Mutter auf den Fetus

Die Patientin selbst nimmt eine Reduktion der Blutdruckwerte bei antihypertensiver Therapie selten durch körperliche Symptomatik wahr, der Fetus könnte hingegen durch plötzlich erniedrigte mütterliche Blutdruckwerte durch Verminderung der plazentaren Perfusion Schaden nehmen<sup>1</sup>. Diese Annahme wurde durch eine Metaanalyse von randomisierten Studien unterstützt, die das mütterliche und fetale Outcome mit oder ohne antihypertensive Behandlung des milden bis moderaten Bluthochdrucks (definiert als 140–169 mmHg/90–109 mmHg) in der Schwangerschaft untersuchten<sup>2</sup>. Eine antihypertensive Therapie der milden Hypertonie reduzierte das Auftreten von schwerer Hypertonie um die Hälfte bis zu zwei Drittel und senkte gleichzeitig den Bedarf an zusätzlichen Antihypertensiva um zwei Drittel. Die Therapie der milden Form der Hypertonie hatte keinen Einfluss auf die perinatale Mortalitätsrate, die Frühgeburtlichkeitsrate, die Rate an SGA-Neugeborenen, das Auftreten einer Präeklampsie und die vorzeitige Plazentalösung.

Andererseits zeigte eine andere Metaanalyse, dass das fetale Wachstum direkt durch eine Reduktion des arteriellen Blutdrucks durch Antihypertensiva beeinträchtigt wird, wobei ein Abfall von 10 mmHg des mittleren arteriellen Blutdrucks zu einer Reduktion des Geburtsgewichts von 176 Gramm führt – unabhängig von der Wahl des Blutdruckmedikaments<sup>1</sup>.

### Hypertonie nach der Geburt

Es gibt derzeit keinen allgemeinen Konsens, bis wann sich eine Schwangerschaftshypertonie oder Hypertonie im Rahmen einer Präeklampsie/Eklampsie nach der Geburt wieder rückgebildet haben sollte. Derzeit geht man von einer Normalisierung

**Tabelle: Mögliche Dosierungen der am häufigsten verwendeten Antihypertensiva in der Schwangerschaft**

Wirkstoff	Dosis
Methyldopa	2-mal 250 mg oral, maximal 3 g/Tag
Labetalol	2–3-mal 100 mg oral, maximal 1.200 mg/Tag 1-mal 30–90 mg oral, nötigenfalls Steigerung in 7 to 14 Tag Intervallen,
Nifedipin	maximal 120 mg/Tag

innerhalb von bis zu 12 Wochen (16 +/- 9,5 Tage) aus, wobei in einzelnen Fällen eine Normalisierung auch erst nach 6 Monaten stattfinden kann<sup>3</sup>. Bluthochdruck, der länger als diese Zeitspanne postpartal anhält, sollte wie bei einer nicht schwangeren Patientin behandelt werden.

Diese Zeitspanne kann bei schwerer Hypertonie, Nierenfunktionsstörung oder ungünstiger Begleitmedikation (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) auch wesentlich länger sein kann. In einer Studie hatten 57 % der Patientinnen mit einer Präeklampsie in der Schwangerschaft bis zu 6 Monate nach der Geburt noch einen erhöhten Blutdruck.

Manchmal steigt der Blutdruck nach der Entbindung im Vergleich zu den bereits erhöhten Werten vor der Geburt signifikant an, was wahrscheinlich multifaktoriell zu begründen ist (Vasodilatation direkt nach der Entbindung, vermehrte intravenöse Flüssigkeitszufuhr während der Sectio, Mobilisation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Gabe von SSRI zur postpartalen Analgesie)<sup>4</sup>.

Prinzipiell kann eine Hypertonie nach der Geburt auch „de novo“ entstehen. So steigt bei bis zu 6 % der Frauen, bei denen die Schwangerschaft ohne Komplikationen verlaufen ist, der Blutdruck postpartal an. Für die Diagnose wird in diesen Fällen gefordert, dass der Blutdruck nach der Geburt und vor der 6. Woche post partum bei mindestens zwei Messungen im Abstand von mindestens 4 Stunden über 140/90 mmHg liegt und in der Schwangerschaft keine Hypertonie aufgetreten war.

Zur routinemäßigen Abklärung einer Hypertonie nach der Geburt zählen die Bestimmung der Blutbildes (Anämie, Thrombozytopenie, Hämolysezeichen), der Leber- (HELLP-Syndrom) und der Nierenfunktion. In Anbetracht der unklaren Datenlage gibt es keine eindeutigen Empfehlungen, zu welchem Zeitpunkt andere sekundäre Hypertonieformen (z. B. fibromuskuläre Dysplasie der Nierenarterien) ausgeschlossen werden sollten. Da viele Untersuchungen durch den veränderten Volumenstatus beeinträchtigt werden, wird empfohlen, damit wenn möglich mindestens 2 Monate zu warten. Davon angenommen ist der Ausschluss einer Post-Partum-Hyperthyreose, die mit einer Prävalenz von 1,1–16,7 % sehr häufig auftritt. Da nichtsteroidale Antirheumatika die Normalisierung des Volumenstatus verzögern und die Wirksamkeit vieler Antihyperten- ▶

siva schwächen (mit Ausnahme jener der Kalziumantagonisten oder  $\alpha$ 1-Blocker), sollten diese abgesetzt werden und bei Bedarf durch Acetaminophen ( $< 3.000$  mg/Tag) oder Opiate ersetzt werden. Solange keine Begleiterkrankungen oder Symptome vorliegen, sollte mit einer medikamentösen antihypertensiven Therapie erst begonnen werden, wenn die Blutdruckwerte 150/90 mmHg übersteigen. Ist die Therapieindikation gestellt, sollte sich die Auswahl der Medikamente primär nach den Komorbiditäten, dem Alter, Unverträglichkeiten und der Frage richten, ob die Mutter stillen möchte. Leider gibt es für viele Medikamente keine Daten, inwieweit sie in die Muttermilch übertragen werden. Da Thiazid- oder Schleifendiuretika die Milchproduktion reduzieren und mit neonataler Thrombopenie, Hypokaliämie und Ikterus in Verbindung gebracht wurden, sollten sie nicht eingesetzt werden; Spironolacton und kaliumsparende Diuretika gelten im Gegensatz dazu als sicher. Die  $\beta$ -Blocker Propranolol, Atenolol, Acebutolol können bei gestillten Kindern zu kardialen Reizleitungsstörungen führen, daher wird eher Metoprolol (vor allem auch bei Post-partum-Hyperthyreose) oder der kombinierte  $\alpha/\beta$ -Blocker Labetalol empfohlen. Für Nebivolol oder Carvedilol

gibt es keine Daten. Von den Kalziumantagonisten ist retardiertes Nifedipin Mittel der Wahl, Nicardipin ist ungünstiger, zu Amlodipin fehlen Daten. Verapamil oder Diltiazem sind sichere Alternativen für  $\beta$ -Blocker. Wenn ACE-Hemmer eingesetzt werden, sollte wegen relativ guter Datenlage auf Captopril, Enalapril oder Quinalapril zurückgegriffen werden. Alle anderen Medikamente sind eher als Reservemittel anzusehen, zu denen es keine guten Sicherheitsdaten gibt. ■

<sup>1</sup> von Dadelszen P, Magee LA, Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:941

<sup>2</sup> Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ, Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002252.

<sup>3</sup> Podymow T, August P, Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2006; 25:210

<sup>4</sup> Makris A, Thornton C, Hennessy A, Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:577

<sup>5</sup> Gilbert WM, Young AL, Daniels B, Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007; 52:1046.

<sup>6</sup> Sibai BM, Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:369

<sup>7</sup> Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000

## GYNÄKOLOGISCHE FRAGESTELLUNGEN IN DER NEPHROLOGIE

# Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

**OA Dr. Christoph Mayr, Dr. Florian Knoll, Prim. Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta**

Abteilung für Nephrologie, Landeskrankenhaus Feldkirch

**I**m Konsiliardienst werden Nephrologen regelmäßig mit der Aufgabe konfrontiert, den Gynäkologen bei der Behandlung schwangerschaftsassoziierter Nierenerkrankungen zur Seite zu stehen. Gerade im Fall der Gestosen hat sich in den letzten Jahren eine Fülle neuer Erkenntnisse ergeben.

Wenn die neuen Erkenntnisse zur Pathogenese der Präeklampsie auch noch nicht zu einer bedeutenden Erweiterung der Therapiemöglichkeiten geführt haben, ist doch das Armentarium für die Früherkennung gewachsen. In diesem Artikel möchten wir kurz das bereits etablierte Wissen unter Einbeziehung rezenter Daten zusammenfassen und auch einen Ausblick auf in absehbarer Zeit zu erwartende Neuerungen wagen.

## Definition und Häufigkeit

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsassozierte Multi-systemerkrankung, definiert durch

- arterielle Hypertonie (> 140/90 mmHg)
- Proteinurie ( $\geq 300$  mg/24 h oder Protein-Kreatinin-Quotient  $\geq 30$  mg/mmol oder  $\geq 2+$  Dipstick ohne Hinweise für einen Harnwegsinfekt)
- Ödeme ab der 20. Schwangerschaftswoche

Die Präeklampsie ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer anhaltenden Mikroalbuminurie und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko nach Beendigung der Schwangerschaft verbunden. Ein weiteres Charakteristikum sind typische glomeruläre Veränderungen.

In Nordamerika, Europa und Australien liegt die Prävalenz bei Erstgebärenden bei 2–4 %, es handelt sich somit um die häufigste glomeruläre Erkrankung weltweit. Ungefähr gleich viele Frauen entwickeln während der Schwangerschaft eine Hypertonie ohne Proteinurie, den so genannten „Schwangerschaftshypertonus“. Treten zu den Symptomen der Präeklampsie zusätzlich zerebrale Krampfanfälle auf (reversibles posteriores Leukoenzephalopathie Syndrom), spricht man von einer Eklampsie.

OA Dr.  
Christoph MayrDr.  
Florian KnollPrim. Univ.-Doz. Dr.  
Karl Lhotta

Das HELLP-Syndrom (H = Haemolysis, EL = Elevated Liver enzymes, LP = Low Platelets), die schwerste Verlaufsform, tritt bei ca. 10–20 % der Präeklampsiepatientinnen auf und betrifft ca. 0,5–0,9 % aller Schwangerschaften.

## Risikofaktoren

Erst- und Mehrlingsschwangerschaften sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine Gestose zu entwickeln. Ein höheres Risiko tragen außerdem Schwangere mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit einer präexistenten maternalen Endothelzellschädigung einhergehen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Hyperlipidämie, chronische Nierenerkrankungen und höheres Alter der Mutter.

## Pathogenese

In den letzten Jahren gibt es zahlreiche neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Gestosen. Die Entwicklung der Präeklampsie scheint ein Zweistufenprozess zu sein: initial kommt es zu einer abnormalen Plazentation, es folgt die Freisetzung löslicher Faktoren aus der Plazenta in die mütterliche Zirkulation, welche zur Endotheldysfunktion und zum klinischen Syndrom führen.

Die normale Plazentation führt zu einer Umbildung der Gefäße des Uterus und ermöglicht einen erhöhten Blutfluss in den intervillösen Raum. Endothelzellen und glatte Muskelzellen der Gefäße werden durch fetale Trophoblastzellen ersetzt und somit die Spiralarterien in große Kapazitätsgefäße mit wenig Widerstand umgewandelt. Erreicht aber der Zytotro- ▶

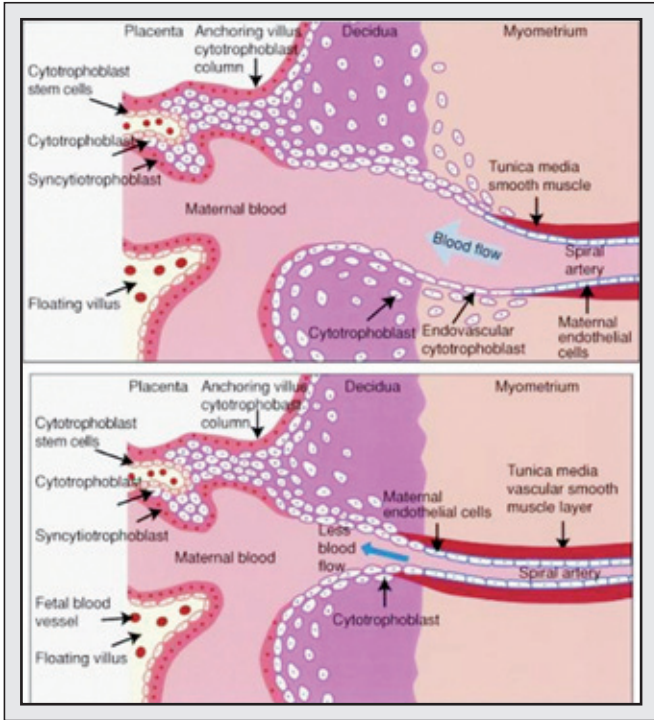


Abb. 1: Normale und pathologische Plazentation (aus: Up-to-date)

phoblast das Myometrium nicht, bleiben die Spiralarterien schmalkalibrige Widerstandsgefäße. Die Konsequenz daraus ist eine placentare Minderperfusion.

Die placentare Minderperfusion ihrerseits verursacht eine veränderte Expression von angiogenetischen Faktoren, was zu einer endothelialen Dysfunktion führt. Die hauptsächlich damit in Verbindung gebrachten angiogenetischen Faktoren

sind die „soluble fms-like“ Tyrosinkinase 1 (sFlt-1), einer ihrer Targets, der Placental Growth Factor (PlGF) und das „soluble“ Endoglin (sEng), ein Spaltprodukt des TGF-beta-Rezeptors Endoglin. sFlt-1, auch bekannt als löslicher Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor 1 (sVEGFR-1), ist ein zirkulierendes antiangiogenetisches Protein, welches die proangiogenetischen Proteine PlGF und VEGF reguliert.

Die vermehrte Bildung und Ausschüttung dieser Faktoren bedingt eine systemische endotheliale Dysfunktion, welche sich an unterschiedlichen Organen und Organsystemen manifestiert und die verschiedenen klinischen Erscheinungen der Präeklampsie und der Eklampsie wie Hypertension, Plättchenaktivierung, Hämolyse, Leberzellschämie und Nekrose, ZNS-Manifestationen (Kopfschmerzen, Sehstörungen und zerebrale Krampfanfälle) sowie die Ödembildung und die glomeruläre Endotheliose erklärt.

sFlt-1-Adenovirusexpression in trächtigen Ratten führt zu einem präeklampsieähnlichen Syndrom, durch Hinzugabe von sEng exazerbiert diese Krankheitsbild. Es kommt zu schweren Endothelschäden, schwerer Hypertonie, einer Proteinurie in nephrotischem Ausmaß, zu einem HELLP-ähnlichen Syndrom und zu fetaler Wachstumsretardierung.

Höhere sFlt-1-Spiegel sind bei Erstgraviditäten und Mehrlingschwangerschaften nachweisbar sowie bei schwangeren Frauen, deren Fötus von einer Trisomie 13 betroffen ist – einem Zustand, der mit einem erhöhten Eklampsierisiko verbunden ist. Dies ist dadurch erklärbar, dass das sFlt-1-Gen auf Chromosom 13 lokalisiert ist, woraus zusätzliche Kopien des Gens resultieren.

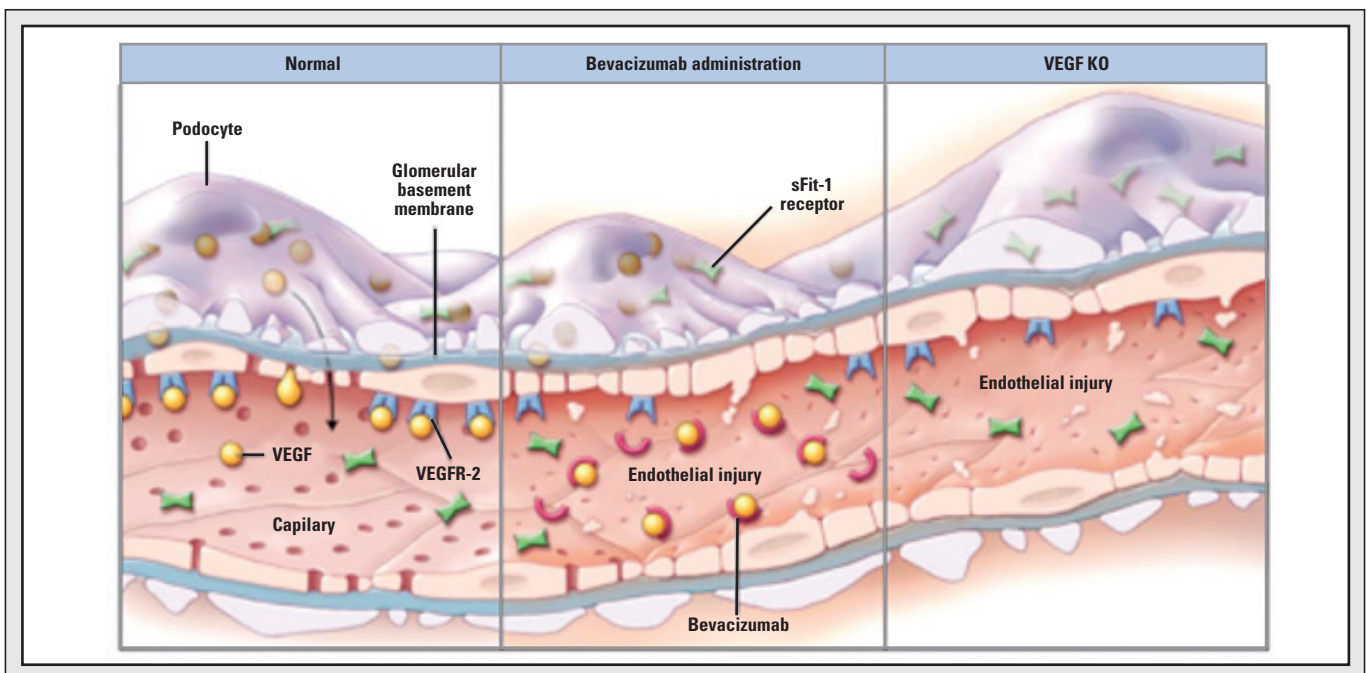
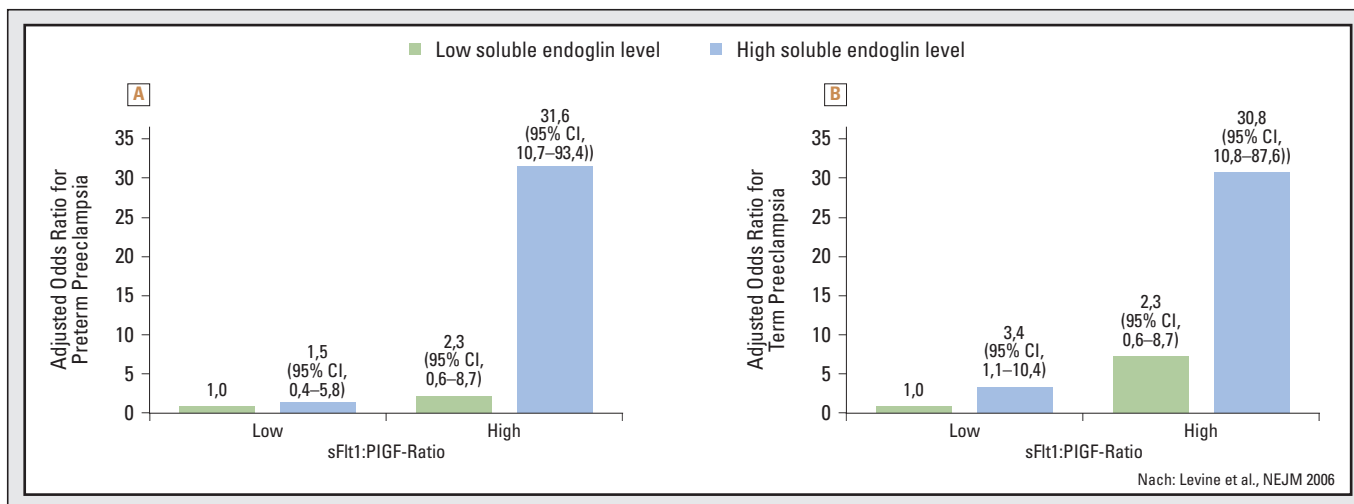


Abb. 2: Endothelveränderung durch Anti-VEGF (Eremina et al., N Engl J Med 2008)



**Abb. 3:** sFlt1:PIGF-Ratio als Marker des Eklampsierisikos

Insgesamt scheinen Frauen mit einer vorbestehenden endothelialen Dysfunktion eine höhere Empfindlichkeit gegenüber erhöhten sFlt-1-Spiegeln zu haben. Zigarettenrauch senkt die sFlt-1-Spiegel, und entgegen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei Raucherinnen auch das Eklampsierisiko vermindert. Eine Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab imitiert die Wirkung von sFlt (endogener Anti-VEGF) und kann ebenfalls zu einer schweren Hypertonie, einer Proteinurie und einem reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndrom führen (Eremina V. et al., N Engl J Med 2008; 358:1129–1136).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden zahlreiche prospektive Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Bei Frauen, welche später eine Präeklampsie entwickelten, konnte 5–10 Wochen vor Auftreten der Symptome ein Anstieg der Serumspiegel von sFlt-1 und sEng und ein Abfall der PIGF-Konzentration beobachtet werden. Die (sFlt1+sENG)/PIGF-Ratio war stärker prädiktiv für das Auftreten einer Präeklampsie als die einzelnen Biomarker alleine. Bereits zu Schwangerschaftsbeginn, also noch vor dem Anstieg der antiangiogenetischen Faktoren, hatten Frauen, welche später eine Präeklampsie entwickelten, einen höheren arteriellen Mitteldruck (MAP), deutliche Zeichen der endothelialen Dysfunktion im Sinne einer flussmedierten Dilatation (FMD) der Brachialarterien und einen höheren uterinen Gefäßwiderstand. Eine Kombination der einzelnen Biomarker in einen einzigen antiangiogenetischen Index oder mit dem Dopplerultraschall-Befund der Nabelschnurgefäße wäre in Zukunft vielleicht besser prädiktiv als eine einzelne Untersuchung.

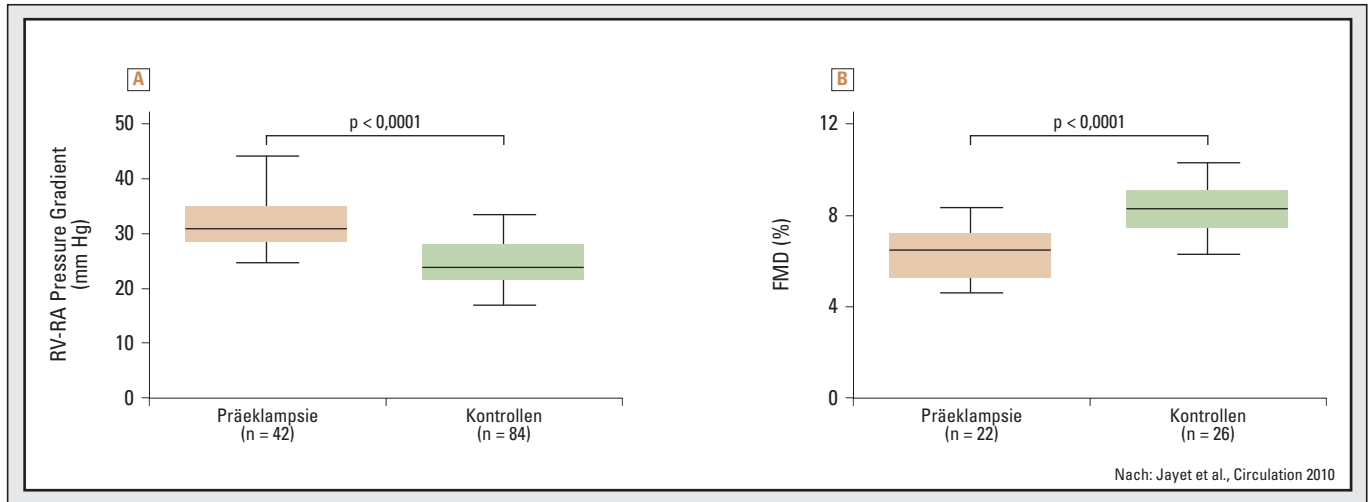
Wie aus Nierenbiopsiestudien bekannt, handelt es sich bei der „Schwangerschaftshypertonie“ um eine milde Form der Präeklampsie mit einem ähnlichen Anstieg von sEng, jedoch geringerem Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio. Dieser Umstand könnte in Zukunft die Differenzialdiagnose erleichtern. Übergewichtige Frauen haben das größte Risiko für die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie. Pathogenetisch steht

dabei der hohe „cardiac output“, bedingt durch die periphere Insulinresistenz, im Vordergrund.

Postpartal lag der arterielle Blutdruck bei allen Frauen mit hypertonen Blutdruckwerten während der Schwangerschaft im Schnitt um 10–15 mmHg über der Norm; Schwangere mit Präeklampsie hatten eine persistierende endotheliale Dysfunktion und ein höheres Risiko einer anhaltenden Mikroalbuminurie. Dieses Phänomen wurde bereits in mehreren Studien beobachtet und könnte das deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Population erklären. Eine Schweizer Arbeitsgruppe konnte unlängst auch zeigen, dass Töchter von Müttern mit Präeklampsie unabhängig von ihrem Geburtsgewicht bereits in der Jugend eine reduzierte endotheliale Funktion und einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck aufweisen – im Vergleich mit jungen Erwachsenen, deren Mütter einen normalen Schwangerschaftsverlauf hatten. Diese Studie wurde in La Paz, Bolivien, in einer Seehöhe von 3.600–4.000 m durchgeführt, um eine genetische Prädisposition zur Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie auszuschließen.

Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom sind durch eine spezifische glomeruläre Veränderung charakterisiert, die so genannte „Endotheliose“. Die glomeruläre Endotheliose ist eine Variante der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), charakterisiert durch eine glomeruläre Endothelzellschwellung, einen Verlust der Endothelfenestrierung und eine Okklusion des Kapillarlumens. Begleitende thrombotische Verschlüsse der Kapillaren, das Charakteristikum der „klassischen“ TMA (HUS/TTP), sind unüblich. Das Ausmaß der Endothelzellschwellung kann sehr variieren, wobei meist alle Glomeruli zumindest Minimalveränderungen aufweisen, der glomeruläre Zellgehalt ist nicht vermehrt, und Arteriolen sind typischerweise nicht betroffen.

Die akute Endothelzellschwellung der Präeklampsie ist auf eine verminderte Konzentration an VEGF zurückzuführen, welcher ▶



**Abb. 4:** PA Druckerhöhung und red. FMD durch endotheliale Dysfunktion

durch sFlt-1 gebunden wird und somit nicht mehr an seinem zellulären Rezeptor wirken kann. Im Gegensatz dazu sind die Endothelschäden der klassischen TMA nicht durch einen Mangel an VEGF bedingt.

Wie die Endothelzellschwellung zu einer Proteinurie führt, ist bisher noch nicht geklärt. Diskutiert wird, dass die verminderte VEGF-Konzentration die Nephrexpression im Podozyten reduziert. Ob dies jedoch reicht, um eine Proteinurie auszulösen, ist unklar. Im Tiermodell führt die Exposition mit sEng zu einer fokalen Endotheliose ohne Proteinurie. Durch gleichzeitige Verabreichung von sEng und sFlt-1 kommt es jedoch zum Auftreten einer schweren Endotheliose mit Proteinurie. Weitere Arbeiten sind also notwendig, um den Einfluss dieser löslichen antiangiogenetischen Faktoren in der Entstehung der Proteinurie zu klären.

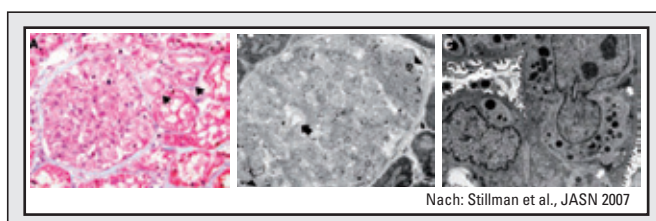
### Prophylaxe und Therapie

Präventive Maßnahmen bei Hochrisikoschwangerschaften werden sehr kontroversiell diskutiert. Die prophylaktische Gabe von Kalzium und Folsäure hat sich in mehreren Studien als unwirksam erwiesen, wie auch die Gabe von Antioxidantien wie Vitamin C oder Vitamin E. Niedrig dosiertes Aspirin wird seit längerem aufgrund einer Prostazyklin-Thromboxan-Imbalance bei Präeklampsie verwendet. In 3 kleineren Studien

konnte ein nichtsignifikanter Trend in den mit Aspirin behandelten Gruppen festgestellt werden. In 2 Metaanalysen war das Ergebnis sogar statistisch signifikant. Eine Aspirintherapie ist zudem sicher; frühere Beobachtungen eines erhöhten Risikos für postnatale intrazerebrale Blutungen konnten nicht bestätigt werden. Ein intensives Monitoring bei Risikopatientinnen ermöglicht eine zeitgerechte Intervention, zum Beispiel die Einleitung einer medikamentösen Behandlung einer ausgeprägten Hypertonie, die Einleitung einer Lungenreifung und einer Magnesiumprophylaxe sowie die Verordnung von Bettruhe und die Planung einer zeitgerechten Entbindung, wie im Folgenden genauer erörtert.

Die Therapie richtet sich einerseits nach dem Schweregrad der Erkrankung und andererseits nach dem Schwangerschaftsstadium. Treten Symptome einer Präeklampsie auf, und es lässt sich der Hypertonus mit entsprechender Medikation (z. B. Labetalol, retardiertes Nifedipin) gut beherrschen, ist ein vorerst konservatives Management durchaus vertretbar. Zur Prophylaxe von zerebralen Krampfanfällen sollte eine Magnesiumsulfatsubstitution – initial parenteral, anschließend oral – erfolgen. Die Patientinnen müssen jedoch engmaschig bezüglich dem Auftreten eines für Mutter und Kind lebensbedrohlichen HELLP-Syndroms kontrolliert werden. Im Tennessee Classification System Diagnostic Criteria for HELLP sind Hämolyse mit erhöhter LDH (> 600 U/L), AST ≥ 70 U/L) und Thrombozyten < 100 × 10<sup>9</sup>/l definiert. Das Mississippi-Triple-class-HELLP-System beschreibt zusätzlich den Thrombozytopenadir.

In der 24.–34. Schwangerschaftswoche empfehlen die meisten Autoren eine konservative Therapie für 48 Stunden. Kortikosteroide zur fetalen Lungenreifung, entweder 2-mal 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden entsprechend den neuen Studien oder 6 mg Dexamethason im Abstand von 12 Stunden vor der Entbindung sollten zum Einsatz kommen. Eine Hochdosis-Steroidtherapie oder wiederholte Gaben sind ▶



**Abb. 5:** Endotheliose mit endokap. Zellschwellung, kap. Okklusion und Verlust der Fenestrierung

wegen der ungünstigen Effekte auf das fetale Gehirn obsolet, da dadurch das Risiko für die Entwicklung einer intraventriculären Hämorrhagie und daraus resultierender zerebraler Lähmungen ansteigt. Die Kortisontherapie hat keinen Einfluss auf den Verlauf des HELLP-Syndroms.

Eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft durch vaginale Entbindung oder Sectio wird einheitlich bei Frauen ab der 34. Schwangerschaftswoche empfohlen, eine anschließende 48-stündige intensivmedizinische Überwachung ist obligat.

Ein prolongiertes konservatives Management für mehr als 24–48 Stunden wird bei Schwangerschaften < 27. Woche empfohlen. Dabei müssen das deutlich erhöhte mütterliche und fetale Risiko bezüglich schwerwiegender Komplikationen wie Abruption placenta, akutes Nierenversagen, Lungenödem, DIC sowie mütterlicher und fetaler Tod einkalkuliert werden. Mütterliche Indikationen für eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft sind hypertone Blutdruckwerte > 160/110 mmHg trotz entsprechender medikamentöser Therapie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligurie, schwerer Aszites, Abruption placenta, Lungenödem oder zerebrale Krampfanfälle. Der Entbindungsmodus ist dabei stark vom jeweiligen Zentrum abhängig, vergleichende Studien bezüglich der mütterlichen und fetalen Prognose fehlen.

In Zukunft stehen möglicherweise auch Substanzen zur Verfügung, welche die angiogenetische Dysbalance beheben. In einem Rattenmodell konnte die Gabe von rekombinantem VEGF die Hypertonie sowie die Nierenschädigung positiv beeinflussen.

Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe von L-Arginin, einer NO-Vorstufe, da der protektive Effekt von VEGF und PlGF auf das Endothel über NO mediiert wird. Frauen mit einer Präeklampsie weisen hohe Spiegel von zirkulierendem asymmetrischen Dimethylarginin auf, einem endogenen Inhibitor der NO-Synthase. In Pilotstudien konnte jedenfalls L-Arginin bei Patientinnen mit einer Schwangerschaftshypertonie den Blutdruck senken und die Schwangerschaftsdauer verlängern.

Eine Sonderform ist das postnatale HELLP-Syndrom (ca. 30 % aller Fälle). Die Symptome können innerhalb weniger Stunden bis 7 Tage nach der Entbindung auftreten. Das Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens und eines Lungenödems ist signifikant höher als bei der pränatalen Form. Randomisierte Studien bezüglich einer intravenösen Dexamethasontherapie zeigten keine Verkürzung der Krankheitsdauer, und auch der Schweregrad der Symptome war unbeeinflusst. Bei progredientem Kreatinin- und Bilirubinanstieg > 72 Stunden nach Beendigung der Schwangerschaft sollte eine Plasmapheresebehandlung mit „fresh frozen“ Plasma begonnen werden. Bei peristrierender mechanischer Hämolyse, Thrombozytopenie und Hypoproteinämie werden entsprechende Substitutionen empfohlen. In einer rezenten Metaanalyse konnte gezeigt wer-

den, dass Furosemid den Verlauf eines akuten Nierenversagens ungünstig beeinflusst.

Wichtige Differenzialdiagnosen des HELLP-Syndroms sind

- akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP)
- disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)
- Antiphospholipidsyndrom
- systemischer Lupus erythematosus (SLE)
- Autoimmunthrombozytopenie (ITP) und
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS).

## Prognose

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hängt von der Schwere der Erkrankung und vom Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen ab. Bei Frauen mit früher, schwerer Präeklampsie liegt das Risiko für eine erneute Präeklampsie bei 25–65 %.

In mehreren Langzeitobservationsstudien wiesen Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zu Frauen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall und venösen Thrombembolien auf. Es bestand ebenfalls eine Korrelation mit dem Erkrankungsbeginn und der Schwere der Erkrankung.

Frauen mit Präeklampsie scheinen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer terminalen Nierenerkrankung (ESRD) im weiteren Lebensverlauf zu haben. Entsprechende Registerdaten aus Norwegen deuten auf ein 4-fach höheres relatives Risiko hin. Das absolute Risiko war jedoch niedrig (< 1 % innerhalb von 20 Jahren).

Ein erhöhtes Karzinomrisiko konnte nicht bestätigt werden. ■

## NEPHRO Spot

**Das Auftreten von Gestosen kann wahrscheinlich nur zu einem geringen Grad beeinflusst werden. Eine verbesserte Früherkennung mit Hilfe der Bestimmung angiogenetischer Faktoren erhöht jedoch die Chance, zeitgerecht Maßnahmen einzuleiten, die die Schwangerschaft komplikationsärmer verlaufen lassen, das Überleben der Mütter und der Neugeborenen weiter verbessern sowie das Risiko kindlicher Spätschäden vermindern. Zurzeit stehen wir noch vor der großen Herausforderung, durch eine Beeinflussung der angiogenetischen Faktoren neue Behandlungsstrategien zu entwickeln. Durch das verbesserte Verständnis der Pathophysiologie hat sich jedoch die Türe zu diesem Ziel einen Spalt weit aufgetan.**

# Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und Schwangerschaft

**a.o. Univ. Prof. Dr. Clemens Scheinecker**

Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**F**ortschritte in der Therapie des Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) haben eine erfolgreiche Schwangerschaft von SLE-Patientinnen vermehrt möglich gemacht. Bestimmte Risikokonstellationen müssen jedoch zuvor abgeklärt und berücksichtigt werden.

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine chronische entzündliche Autoimmunerkrankung, die verschiedenste Organsysteme betreffen kann. Charakteristisch ist der Nachweis von verschiedenen Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile, vor allem gegen native Doppelstrang-DNA und andere Zellkernantigene.

Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung ergibt sich eine große Bandbreite an möglichen klinischen Erscheinungsbildern. Zu den am häufigsten betroffenen Organen/Organsystemen gehören die Haut, Nieren, Lunge, Herz, die serösen Häute, das muskuloskeletale und das blutbildende System sowie das Nervensystem. Organmanifestationen können in unterschiedlichen Kombinationen auftreten, wobei die Art und das Ausmaß ausschlaggebend sind für den Schweregrad der Erkrankung, die Prognose und das sich daraus ableitende Therapiekonzept.

Der Krankheitsverlauf ist häufig sehr variabel. Phasen relativer Krankheitsinaktivität und Phasen von akuten oder chronischen Krankheitsschüben wechseln einander ab.

Die Prävalenz des SLE liegt je nach Abstammung und Geschlecht bei 1–25/100.000 Einwohnern, wobei Frauen ca. 10-mal häufiger betroffen sind als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 16. und 55. Lebensjahr. Da die Erkrankung die Fertilität der Patientinnen im Allgemeinen nicht beeinträchtigt, ist der betreuende Arzt relativ häufig mit einem Kinderwunsch von Patientinnen oder einer ungewollten Schwangerschaft trotz entsprechender Aufklärung konfrontiert. Früher wurde SLE-Patientinnen in der Regel eher von einer Schwangerschaft abgeraten. Heute haben die Fortschritte in der Behandlung der Erkrankung mittlerweile zu einer deutlich besseren Prognose für den Verlauf einer Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen geführt. Bestimmte Voraussetzungen und Risikokonstellationen müssen jedoch in jedem Fall berücksichtigt werden. In *Tabelle 1* sind die (relativen) Kontraindikationen gegen eine Schwangerschaft bei SLE zusammengestellt.



a.o. Univ. Prof. Dr.  
Clemens Scheinecker

Die Betreuung einer SLE-Patientin sollte daher vor, während und nach einer Schwangerschaft durch einen Rheumatologen in enger Zusammenarbeit mit einem im Management von Hochrisiko-Schwangerschaften erfahrenen Gynäkologen und in bestimmten Fällen unter Einbeziehung eines Blutgerinnungsexperten erfolgen.

## Probleme auf Seiten der Mutter

### Fehlgeburten

SLE-Patientinnen haben im Vergleich zu gesunden Müttern ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. Die Raten variieren je nach Studie zwischen 13 und 59 %, mit einer mittleren Rate von ca. 20 %. Auch eine rezente Metaanalyse von insgesamt 37 unterschiedlichen Studien, 1.842 untersuchten Patientinnen und 2.751 Schwangerschaften aus den Jahren 1966 bis 2009 ermittelte einen Prozentsatz von ca. 23,4 % nicht erfolgreiche Schwangerschaften. Im Vergleich zu Studien aus den 1960er-Jahren mit einer Fehlgeburtsrate von ca. 43 % konnte also eine deutliche Verminderung erreicht werden.

Zu den gravierendsten Risikofaktoren für Fehlgeburten zählen ►

### Tabelle 1: (Relative) Kontraindikationen gegen eine Schwangerschaft bei SLE

- Schwere pulmonale Hypertension mit einem systolischem PAP > 50 mmHg.
- Restriktive Lungenerkrankung mit einer FEV<sub>1</sub> < 1 l
- Schwere kardiale Insuffizienz
- Chronisches Nierenversagen mit Kreatinin > 2,8 mg/dl
- Anamnese einer schweren Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms trotz Therapie
- Insult während der letzten 6 Monate
- Schwere Lupus-Flares innerhalb der letzten 6 Monate
- Laufende Medikation mit immunsuppressivem Medikament mit potenziellem teratogenem Risiko.

**Tabelle 2: Management von Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Cardiolipin-Antikörpern oder eines Lupusantikoagulans während einer Schwangerschaft (Therapierichtlinien des American College of Chest Physicians)**

Klinische Manifestation	Anzahl	Vorbestehende Antikoagulation	Therapie
Keine Thrombose = kein APS			Beobachtung (ASS)
Thrombose	1	nein	p or id LMWH oder UFH
	> 1	nein	p, id or ad LMWH oder UFH
	ja	ja	ad LMWH oder 75 % ad or p LMWH oder UFH
Später oder multiple frühe Aborte			p LMWH oder UFH + ASS
Anamnese einer Preeklampsie			ASS

**APS:** Anti-Phospholipid-Syndrom; **ASS:** Acetylsalicylsäure; **LMWH:** low molecular weight heparin, **UFH:** unfractioniertes Heparin; **p:** prophylaktisch, z. B. Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24 h; **id:** intermediate, z. B. Enoxaparin 40 mg s.c. alle 12 h; **ad:** adjusted, z. B. Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 h.

vor allem die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Empfängnis und während der Schwangerschaft sowie das Vorliegen eines Anti-Phospholipid-Syndroms (APS).

### Lupus-Flares

Die Frage, ob eine Schwangerschaft bei SLE-Patienten das Risiko für einen Lupus-Flare erhöht, d. h. mit einer erhöhten schubhaften Krankheitsaktivität assoziiert ist, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Es finden sich sowohl Studien, die erhöhten Flare-Raten erbrachten, als auch Studien ohne signifikante Erhöhung von Flare-Raten. Die Situation wird durch die uneinheitliche Definition von Lupus-Flares in den verschiedenen Studien kompliziert. Generell wird darunter ein Anstieg der Krankheitsaktivität bei SLE-PatientInnen verstanden. Wenige Studien verwenden jedoch Scores, die speziell für die Einschätzung der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft entwickelt wurden. Zu diesen zählen der SLE Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI), der Lupus Activity Index – Pregnancy (LAI-P) Score oder der modified Systemic Lupus Activity Measure (m-SLAM). Die Berücksichtigung des speziellen Umstandes einer Schwangerschaft bei der Einschätzung der Krankheitsaktivität ist von Bedeutung, da verschiedene klinische und laborchemische Parameter in der Schwangerschaft physiologischerweise verändert sein können. So kommt es beispielsweise während der Schwangerschaft aufgrund einer Erhöhung des Plasmavolumens zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und damit zu einer Erhöhung einer vorbestehenden Proteinurie. Weiters können physiologischerweise sowohl die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) als auch die Serum-Komplement-Konzentrationen erhöht sein. Letzteres erschwert die Einschätzung eines möglichen Komplement-Abfalls. Hauterscheinungen wie eine transiente Gesichtsrötung oder Melasmen können mit dermalen Lupusmanifestationen verwechselt werden, und auch die Verwechslung eines Palmarerythems mit den Symptomen einer Vaskulitis ist möglich. Auch eine milde Anämie oder Thrombopenie kommt in normalen Schwangerschaften vor. Ein physiologischer Anstieg der Leukozyten kann wiederum eine sich verschlechternde Leukopenie verschleiern.

Im Allgemeinen sind Flares während einer Schwangerschaft eher mild und durch eine Therapie mit niedrig dosierten Steroiden, Hydroxychloroquin und/oder Azathioprin meist gut beherrschbar.

Das Auftreten von Flares wird durch die Krankheitsaktivität innerhalb der letzten 6 Monate vor der Schwangerschaft ausschlaggebend beeinflusst. Flares wurden bei Patientinnen, die zumindest 6 Monate vor dem Eintreten der Schwangerschaft in Remission waren, nur in 7–33 % der Fälle beobachtet, im Vergleich zu 61–67 % der Patientinnen mit aktiver Erkrankung zum Empfängniszeitpunkt

### Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen mit Nierenbeteiligung

Für SLE-Patientinnen mit Nierenbeteiligung stellt eine Schwangerschaft eine erhöhte Risikosituation dar. Auf der einen Seite ist sowohl eine aktive Nephritis als auch ein Zustand nach abgelaufener Nephritis mit einer erhöhten Frühgeburtsrate, der Entwicklung einer Hypertonie oder dem Auftreten einer Präeklampsie assoziiert. Keine signifikanten Assoziationen konnten interessanterweise zwischen proliferativen und nichtproliferativen Formen einer Glomerulonephritis festgestellt werden. Die jeweiligen Studien waren allerdings nicht mit einer ausreichenden Power zur Beantwortung einer solchen Fragestellung ausgestattet.

Auf der anderen Seite kommt es bei zu 33 % der Patientinnen mit einer Nierenbeteiligung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion während der Schwangerschaft. Insbesondere Patientinnen mit Kreatinin > 1,5 mg/dl und einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie sind davon betroffen.

### Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) und Schwangerschaft

Das APS ist gekennzeichnet durch das Auftreten von arteriellen oder venösen Thrombosen und/oder Aborten und Antikörpern gegen Phospholipide oder Plasmaproteine, die häufig an anionische Phospholipide gebunden sind. Ca. 53 % der Patienten

leiden an einem primären APS. Das APS kann auch im Rahmen von anderen Autoimmunerkrankungen auftreten und findet sich bei ca. 36 % der SLE-Patienten. Die Diagnose eines APS wird anhand der modifizierten Sapporo-Kriterien gestellt. Unbehandelt sind die Lebendgeburtsraten bei APS-Patientinnen mit 10–50 % deutlich vermindert. Sie können jedoch durch eine optimale Therapie auf bis zu 77 % angehoben werden. Bei Patientinnen mit einem positiven Nachweis von Anti-Cardiolipin (ACL-Ak-)Antikörpern oder eines Lupusantikoagulans (LAK) ohne einen klinischen Parameter besteht definitionsgemäß kein APS. Eine Prophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure kann während des 2. und 3. Trimesters in Erwägung gezogen werden. Entsprechende Studiendaten existieren jedoch bisher nicht. Patientinnen mit der Diagnose eines APS stehen normalerweise unter einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten, einem bekannten Teratogen. Während einer Schwangerschaft erfolgt daher üblicherweise eine Umstellung auf Heparin oder niedermolekulares Heparin. Zur optimalen Therapiestaltung können die Therapierichtlinien des American College of Chest Physicians herangezogen werden, die in *Tabelle 2* zusammengefasst sind. Das Management sollte in Zusammenarbeit mit Gerinnungsexperten erfolgen.

## Probleme auf Seiten des Kindes

### Neonatales Lupus-Syndrom

Zu den Problemen, die bei Kinder von Müttern mit SLE während und nach einer Schwangerschaft entstehen können, gehören neben der bereits erwähnten erhöhten Frühgeburtsrate vor allem die Entwicklung eines neonatalen Lupus-Syndroms (NLS). Das NLS ist mit dem Auftreten von Anti-Ro- oder Anti-La-Antikörpern oder beiden assoziiert, die von der Mutter ab der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) über die Plazenta auf den Fetus übertragen werden. Eine NLS entwickelt sich bei ca. 10 % der Neugeborenen von Anti-Ro/La-positiven Müttern. Zu den klinischen Manifestationen des NLS zählen ein SLE-artiges Exanthem im Bereich von Kopf und Gesicht, das durch UV-Licht getriggert ist. Weiters kann es zum Auftreten einer generalisierten Purpura kommen. Diese basiert auf einer Thrombozytopenie und/oder einer hämolytischen Anämie, die wiederum durch Anti-Thrombozyten- oder Anti-Erythrozyten-Autoantikörper hervorgerufen werden. Eine Hepatosplenomegalie mit einem meist passageren Anstieg der Leberfunktionsparameter wurde beobachtet. In seltenen Fällen kann sich eine aseptische Meningitis oder einer Myelopathie auftreten. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist das NLS innerhalb der ersten sechs Monate nach Geburt selbstlimitierend.

### Kongenitaler AV-Block

Eine potenziell schwerwiegende Komplikation des NLS stellt der kongenitale AV-Block mit einer Inzidenz von ca. 1 : 20.000 Geburten dar. Dieser betrifft Anti-Ro/La-positive Patientinnen

mit SLE oder Frauen mit Sjögren-Syndrom. Zu ca. 85 % sind die Frauen bis dahin symptomlos. Nur ca. 1–2 % der Kinder anti-Ro/La-positiver Mütter entwickeln einen kongenitalen AV-Block, andererseits sind 91–100 % der Mütter von Kindern mit einem kongenitalen AV-Block anti-Ro-Antikörper-positiv. Tritt ein AV-Block in einer Schwangerschaft auf, dann ist das Folgerisiko in einer weiteren Schwangerschaft mit einer Rate von 10–20 % deutlich erhöht. Anti-Ro/La-Antikörper scheinen eine direkte schädigende Wirkung auf das kardiale Reizleitungssystem zu haben, möglicherweise aufgrund einer Kreuzreaktivität von Anti-Ro-Antikörpern mit dem 5-HT<sub>4</sub>-Serotonin-Rezeptor. Die daraus resultierende immunmedierte Myokarditis führt zu einer Fibrosierung und Sklerosierung und damit zu einer Störung der Erregungsweiterleitung. Die schwerste Manifestation ist der komplette AV-Block (AV-Block III), der vor allem bei Patientinnen mit hohen Anti-Ro-Antikörper-Konzentrationen (> 50 U/ml) auftritt.

Derzeitige Strategien zur rechtzeitigen Detektierung und Therapie eines kongenitalen AV-Blocks umfassen ein Screening von Risikopatientinnen für das Vorliegen von Anti-Ro/La-Antikörpern. Dazu zählen Patientinnen mit SLE, Sjögren-Syndrom oder undifferenzierter Autoimmunerkrankung oder Patientinnen mit einem AV-Block in einer früheren Schwangerschaft. Bei Anti-Ro/La-positiven Müttern wird die Durchführung einer fetalen Echokardiographie ab der 16. SSW in wöchentlichen Abständen bis zur 32. SSW empfohlen. Im Falle des Nachweises einer Erregungsleitungsstörung besteht die Therapie in der Gabe von plazentagängigem Methylprednisolon in einer Dosierung von zumindest 4 mg täglich. Eine prophylaktische Gabe kann aufgrund der niedrigen Inzidenzrate einerseits und der potenziellen Nebenwirkungen einer Steroidtherapie während der Schwangerschaft auf die Mutter und den Fetus andererseits nicht empfohlen werden. ■

## NEPHRO Spot

**Die Fortschritte der letzten Jahrzehnte in der Betreuung und in den Therapiemöglichkeiten von SLE-Patientinnen haben die Prognose für eine erfolgreiche Schwangerschaft bei SLE-Patientinnen deutlich verbessert. Generell muss daher SLE-Patientinnen mit einer konstant niedrigen Krankheitsaktivität von einer Schwangerschaft nicht abgeraten werden. Eine genaue Aufklärung und Evaluierung der Patientinnen vor einer Schwangerschaft und eine engmaschige Kontrolle während der Schwangerschaft sind jedoch unbedingt nötig. Die Betreuung sollte durch eine fachübergreifende Zusammenarbeit von Gynäkologen und Rheumatologen sowie, falls erforderlich, unter Einbeziehung eines Gerinnungsexperten erfolgen, um bei Auftreten von Komplikationen rechtzeitig reagieren zu können und so den Schwangerschaftsverlauf so sicher wie möglich zu gestalten.**

# Schwangerschaft und Dialyse

**OÄ Dr. Susanne Tabernig**

3. Medizinische Abteilung, Donauspital, Wien

**S**chwangerschaften bei Dialysepatientinnen sind selten und nur zu 50–65% erfolgreich. Das betreuende Ärzte- und Schwesternteam der Dialysestation kann aber durch optimierte Behandlung die Chancen für die Geburt eines gesunden Kindes wesentlich erhöhen.

Schätzungen über die Häufigkeit einer Konzeption bei Dialysepatientinnen variieren beträchtlich zwischen verschiedenen Ländern (Belgien 0,3 %, Vereinigten Staaten 0,5 %, Saudi Arabien 1,4 % pro Jahr). Die Unterschiede ergeben sich vermutlich dadurch, dass bei den Untersuchungen nicht immer 100 % der Patientinnen im konzeptionsfähigen Alter eingeschlossen wurden.

Ursache für die niedrige Konzeptionshäufigkeit bei Dialysepatientinnen ist eine deutlich verringerte Fertilität. Bei weniger als der Hälfte der Frauen im gebärfähigen Alter findet sich ein regelmäßiger Menstruationszyklus, und selbst Frauen mit Menstruationsblutungen haben meist anovulatorische Zyklen, weil der Anstieg von Luteinisierungshormon und follikelstimulierendem Hormon fehlt. Bei 70–90 % der Patientinnen besteht auch eine Hyperprolaktinämie. Zudem sind nur etwa 50 % der unter 55-jährigen Frauen an der Dialyse überhaupt sexuell aktiv. Sie haben eine verminderte Libido; Orgasmen und Freude am Sex fehlen.

An der Peritonealdialyse (PD) sind Schwangerschaften 2- bis 3-mal seltener als an der Hämodialyse (HD). Möglicherweise ändert sich die Tubenfunktion unter PD z.B. durch Obstruktion durch rezidivierende Peritonitiden. Aber auch Unterschiede im Hormonhaushalt zwischen HD- und PD-Patientinnen, eine Schädigung der Eizellen durch hypertone Glukoselösungen und ein gestörter Transport der Eizellen vom Ovar zur Tube durch das Dialysat in der Peritonealhöhle werden als Ursachen diskutiert.

Bei Konzeption unter Dialysetherapie verlaufen Schwangerschaften sowohl unter HD als auch unter PD zu etwa 50 % erfolgreich. In neueren Studien liegt die Rate bei bis zu 65 %. Bei Konzeption vor dem Dialysebeginn ist die Chance auf ein Überleben des Kindes mit 75–80 % höher. Die neonatale Mortalität beträgt allerdings 10 %, Frühgeburten (82 %) und mütterliche Schwangerschaftskomplikationen sind häufig (z. B. maternale Hypertonie, Präeklampsie). Kinder von Dialysepatientinnen haben ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als Kinder von nierentransplantierten Frauen.



OÄ Dr.  
Susanne Tabernig

## Management einer Schwangerschaft an der Dialyse

### Wahl der Dialysemethode und Steigerung der Dialyседosis

Eine intensivierete Dialyse verlängert die Schwangerschaftsdauer und erhöht sowohl das fetale Geburtsgewicht als auch die Überlebensrate des Fetus.

Daher sollte die Dialyседosis unmittelbar nach Eintreten einer Schwangerschaft erhöht werden.

**Hämodialyse:** An der HD sollte die Behandlungsdauer mindestens 20 Stunden pro Woche betragen und der BUN prä Dialyse 50 mg/dl nicht überschreiten. Eine Steigerung der Dialysehäufigkeit verbessert das Flüssigkeits- und Blutdruckmanagement deutlich. Durch die niedrigere Gewichtszunahme zwischen den Dialysen sinkt das Risiko für einen Blutdruckabfall an der Dialyse und damit auch für einen daraus resultierenden fetalen Stress. Die plazentare Durchblutung ist stabiler, das Risiko einer Fehlgeburt durch fetoplazentare Ischämie niedriger.

In einer 2008 publizierten Studie verliefen 6 von 7 Schwangerschaften von Frauen unter nächtlicher HD mit Dialysezeiten von rund 36 Stunden pro Woche, die während der Schwangerschaft auf 48 Stunden pro Woche verlängert wurden, erfolgreich.

**Peritonealdialyse:** An der PD kann die Dialyседosis durch häufigere Beutelwechsel erhöht werden. Große Füllvolumina können bereits am Anfang der Schwangerschaft Beschwerden verursachen. Daher sollen laut K/DOQI-Richtlinien die Füllvolumina 1,5 l nicht überschreiten (siehe **Tabelle**). Bei einer renalen Restausscheidung von über 1 l pro Tag und häufigen Dialysatwechseln (6 Beutelwechsel pro Tag oder Cyclotherapie nachts mit Dialysatwechseln tagsüber) kann mit der Peritonealdialyse meist eine ausreichende Dialysequalität erreicht werden.

Auch eine Kombination von HD mit PD kann angeboten werden. Der Effekt einer solchen kombinierten Therapie bei schwangeren Dialysepatientinnen ist jedoch bisher noch nicht untersucht worden.

## Ernährung

Eine adäquate Ernährung mit ausreichender Eiweißaufnahme sollte angestrebt werden (siehe **Tabelle**). In der Literatur wird eine Eiweißaufnahme von 1 g Eiweiß pro Kilogramm ideales Körpergewicht plus zusätzlich 20 g pro Tag empfohlen. Auf eine Natrium-, Kalium- und Phosphat-arme Kost muss bei schwangeren Dialysepatientinnen weniger geachtet werden, da durch die intensiviertere Dialyse mehr Elektrolyte entfernt werden. Wasserlösliche Vitamine, Folsäure (2 mg/d) und Zink (15 mg/d) sollten substituiert werden.

## Anämiemanagement

Zur Sicherheit von Erythropoetin in der Schwangerschaft wurden bisher wenige Daten publiziert. Gegenwärtig gibt es keine Hinweise auf Teratogenität, eine Verschlechterung einer präexistierenden Hypertonie oder auf eine fetale Polyzythämie. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Erythropoetin-Dosis um 50–100 % gesteigert werden, da sich das Plasmavolumen bereits im ersten Trimenon erhöht. Ziel der Erythropoetin-Therapie ist ein Hämoglobinwert von mindestens 10 g/dl. Das Blutbild sollte wöchentlich kontrolliert werden. Fast immer wird eine Eisensubstitution nötig. Der Zielwert der Transferrinsättigung liegt bei über 30 % (**Tabelle**). Meist ist aufgrund einer schlechten Verträglichkeit oder einer schlechten enteralen Resorption ein Umstieg von oraler auf parenterale Substitution nötig.

## Elektrolyte und Säure-Basen-Stoffwechsel

Bei Steigerung der Dialyseudosis kommt es häufig zu Hypokalziämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie. Kalium-, Magnesium- und Phosphatspiegel im Serum sollten daher wie das Blutbild wöchentlich überprüft werden. Ernährung und Dialyselösung werden entsprechend angepasst, eventuell muss oral oder parenteral substituiert werden.

Schwangere Dialysepatientinnen benötigen täglich 1.500–2.000 mg Kalzium. Falls Normokalziämie nicht durch das Dialysat oder durch kalziumhaltige Phosphatbinder (falls Phosphatbinder notwendig sind) erreicht werden kann, muss Kalzium oral substituiert werden. Eine Hyperkalziämie der Schwangeren muss wegen der Gefahr einer neonatalen Hypokalziämie des Kindes durch Unterdrückung der fetalen Parathormonproduktion durch die Hyperkalziämie der Mutter vermieden werden. Da die Plazenta 25-(OH)-Vitamin D in 1,25-Dihydroxycalciferol umwandeln kann, können 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel gemessen und 25-(OH)-Vitamin D substituiert werden. Zur Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus kann auch Calciferol verabreicht werden.

Bei intensivierter Dialyse muss die Bikarbonatkonzentration im Dialysat adaptiert werden, um das Auftreten einer Alkalose zu vermeiden. Der empfohlene Zielwert der Bikarbonatkonzentration liegt mit 18–20 mEq/l deutlich unter dem Zielwert für nicht schwangere Dialysepatienten, da nicht nierenkranke

### Tabelle: Grundsätze zur Betreuung von Schwangeren unter Dialyse

1. Harnstoff < 17 mmol/l (102,4 mg/dl) halten
2. Steigerung der Dialyseudosis. Hämodialyse: 6-mal pro Woche Dialyse, 20–48 Stunden Dialyse pro Woche; Peritonealdialyse: reduzierte Dialysatvolumina (1,5 l), erhöhte Frequenz des Dialysatwechsels, Einsatz von kontinuierlicher zyklischer Peritonealdialyse (CCPD)
3. Ernährung: Proteinaufnahme 1 g/kg/Tag plus 20 g/Tag für das fetale Wachstum. Zusatz von wasserlöslichen Vitaminen und Zink
4. Strenge Blutdruckkontrolle mit Ziel RR < 140/90 mmHg
5. Behandlung der renalen Anämie (Ziel-Hämoglobin > 10 g/dl, Transferrinsättigung > 30 %)
6. Vermeidung einer metabolischen Azidose (Serum-Bikarbonat 18–20 mEq/l)
7. Management des Mineralstoffwechsels unter Vermeidung einer Hypo- oder Hyperkalziämie
8. Vermeidung einer Hypomagnesiämie durch Wahl eines adäquaten Dialysates oder durch orale Substitution
9. Behandlung vorzeitiger Wehen mit Beta-Agonisten oder Magnesiumsulfat
10. Monitoring des Fetus

Modifiziert nach: NKF-K/DOQI Guidelines for Optimizing the Outcome of Pregnancy in Patients on Dialysis

Schwangere ein niedrigeres Serum-Bikarbonat haben, um eine in der Schwangerschaft normalerweise auftretende leichte respiratorische Alkalose zu kompensieren.

## Geburtshilfe

Schwangere Dialysepatientinnen sollten in enger Zusammenarbeit mit einem Geburtshilfezentrum betreut werden, das viel Erfahrung mit Risikoschwangerschaften und -geburten hat. Die Hauptproblematik bei diesen Patientinnen ist die deutlich erhöhte Frühgeburtlichkeit von 80 %. 20 % der Kinder werden vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren.

**Kontrolluntersuchungen:** Nach dem Ausbleiben der Menstruationsblutung sollte eine intrauterine Gravidität durch Ultraschall gesichert werden sowie Beta-HCG und Progesteron bestimmt werden. Bereits zu Beginn der Schwangerschaft muss mit einem engmaschigen Blutdruckmonitoring (3-mal täglich) und Elektrolytkontrollen (1-mal pro Woche) begonnen werden. Ab dem zweiten Trimenon sind zumindest zweiwöchentliche Vorstellungen im Perinatologiezentrum zur Wachstums- und Fruchtwassermengenkontrolle sowie zur fetalen Dopplerkontrolle empfohlen.

Das **Frühgeburtsmanagement** muss individuell gestaltet werden. Aufgrund seiner geringen Nebenwirkungsrate ist Atosiban das Mittel der Wahl zur Behandlung vorzeitiger Wehen. Auch ►

Indomethacin wurde zur Therapie von vorzeitigen Wehen vor der 32. Schwangerschaftswoche und bei Polyhydramnion erfolgreich eingesetzt. Bei Dialysepatientinnen mit Restnierenfunktion sollte auf die Verwendung von Indomethacin verzichtet werden. Bei einem Einsatz von mehr als 72 Stunden droht außerdem das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus.

Beta-Agonisten können in der 32. bis 34. Schwangerschaftswoche zur Wehenhemmung eingesetzt werden. Sie reduzieren das Risiko einer Geburt innerhalb der nächsten 24 Stunden um ca. 40 %, haben allerdings eine hohe Nebenwirkungsrate bei der Mutter (Tremor: 39 %, Palpitationen und Kurzatmigkeit: 15 %, Lungenödem: 0,3%). Bei vorzeitigen Wehen oder der Gefahr eines eklamptischen Anfalles kann auch Magnesium (Mg) verabreicht werden. Bei der Dosierung ist zu beachten, dass es durch verminderte renale Elimination zu Mg-Intoxikation kommen kann. Mg-Blutspiegel müssen überwacht und im Normbereich gehalten werden. Eine Kombination von Mg und Nifedipin, welches auch zur Therapie von vorzeitigen Wehen eingesetzt werden kann, kann zu schwerer Hypotension führen.

Der **Geburtsmodus** ist individuell festzulegen, wobei eine Sectio nur aus geburtshilflichen Indikationen in Erwägung gezogen werden sollte. Ist diese indiziert, dann sollte sie bei PD-Patientinnen nur unter antibiotischer Abschirmung erfolgen. Die Peritonealhöhle sollte vor dem Eingriff entleert werden. Die PD kann 24 Stunden nach dem Eingriff mit niedrigen Volumina wieder aufgenommen werden.

### Postnatale Betreuung des Kindes

Selbst wenn die Geburt komplikationsfrei war und das Kind primär unauffällig erscheint, muss das Neugeborene primär neonatologisch überwacht werden. Die Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen der Neugeborenen entsprechen jenen der Mutter und verursachen beim Neugeborenen nach der Geburt eine osmotische Diurese, die zu Exsikkose und Elektrolytentgleisungen führen kann. Kinder, die einer Hyperkalziämie der Mutter ausgesetzt waren, haben außerdem ein hohes Risiko für Hypokalziämie und Tetanie (eine Hyperkalziämie der Mutter führt zu einer Unterdrückung der fetalen Parathormonproduktion). Zusätzlich müssen Blutbildkontrollen aufgrund der Erythropoetingabe zum Ausschluss einer Polyglobulie angefertigt werden.

## Schwangerschaftskomplikationen

### Hypertonie

Ungefähr 80 % der schwangeren Dialysepatientinnen haben einen Blutdruck über 140/90 mmHg oder nehmen antihypertensive Medikamente. Euvolämie der Mutter ist zur Vermeidung hypertensiver Komplikationen extrem wichtig. Allerdings ist es sehr schwer zu bestimmen, wann Euvolämie erreicht ist, da in der Schwangerschaft eine Zunahme der interstitiellen und intravasalen Flüssigkeit normal ist. Derzeit kann man sich da

nur auf die eigene klinische Einschätzung verlassen, für die Zukunft kann man vielleicht auf Unterstützung durch technische Hilfsmittel wie z. B. die Bioimpedanzspektroskopie hoffen.

Zur Auswahl eines geeigneten Antihypertensivums in der Schwangerschaft gibt es in diesem Heft ausführliche Beiträge. Hier soll nur noch darauf hingewiesen werden, dass in der Geburtshilfe eingesetztes Magnesium bei der Dialysepatientin kumulieren und die Kombination von Magnesium und Nifedipin zu schwerer Hypotonie führen kann.

### Spezielle Komplikationen bei Schwangerschaft und Peritonealdialyse

**Blutiges Dialysat:** Schwangere PD-Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass ein hämorrhagisches Dialysat während einer Schwangerschaft ein Zeichen einer Schwangerschaftskomplikation oder sogar einer lebensbedrohlichen Komplikation sein kann. Jedes Auftreten eines blutigen Dialysats muss mittels Ultraschall, nötigenfalls sogar laparoskopisch, abgeklärt werden, weil Verletzungen des vergrößerten, vulnerablen Uterus durch den PD-Katheter ausgeschlossen werden müssen. Auch eine Blutung innerhalb des Uterus (z. B. durch eine Plazentaruptur) muss ausgeschlossen werden, da es zu einer retrograden Blutung durch die Tuben in die Bauchhöhle kommen kann und das blutige Dialysat das erste Anzeichen einer ernststen Schwangerschaftskomplikation sein kann.

Eine **Peritonitis** kann zu einer intrauterinen Infektion des Fetus führen, umgekehrt kann auch eine Infektion im Rahmen der Geburt eine Peritonitis nach sich ziehen. Aminoglykoside und Quinolone sollten bei schwangeren Frauen vermieden werden, Erstere wegen der Gefahr einer Ototoxizität für den Fetus, Zweitere wegen der Möglichkeit von Arthropathien. Die Gabe von Penizillinen und Cephalosporinen ist unbedenklich. Hinweise für eine fetale Toxizität von Vancomycin fehlen, Vancomycin sollte aber nur in Zentren mit hoher MRSA-Inzidenz als erste Wahl eingesetzt werden. ■

## NEPHRO Spot

**Eine Schwangerschaft an der Dialyse ist mit 0,3–1,4 % der Frauen im gebärfähigen Alter pro Jahr ein seltenes Ereignis. In den vergangenen Jahren haben sich jedoch die Erfolgsraten von Schwangerschaften bei Dialysepatientinnen deutlich verbessert. Während der Schwangerschaft muss die Dialyseintensität gesteigert sowie Blutbild, Eisenstatus, Elektrolyte und der Flüssigkeitshaushalt überwacht und innerhalb enger Grenzen stabil gehalten werden. Eine arterielle Hypertonie erfordert eine medikamentöse Therapie mit für den Fetus risikoarmen Antihypertensiva. Wegen des erhöhten Risikos für Tot- und Frühgeburten sollten Schwangerschaften von Dialysepatientinnen in enger Kooperationen mit einem spezialisierten Zentrum für Perinatalmedizin betreut werden.**

# Fertilität und Kontrazeption nach Organtransplantation

Dr. Yvonne Therese Bader<sup>1</sup>, Dr. Sabine Dekan<sup>2</sup>, Dr. Samir Helmy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

<sup>3</sup> Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

**D**urch die Errungenschaften der immunsuppressiven Therapie wird die Familienplanung nach Organtransplantation ein immer wichtigeres Thema. Andererseits ist bei organtransplantierten Patientinnen sehr häufig eine Kontraindikation indiziert. Der Beitrag bietet einen Überblick über Fertilität und die Evidenz zu Anwendungssicherheit von Kontrazeptiva nach Organtransplantation.



Dr.  
Yvonne Therese Bader



Dr.  
Sabine Dekan



Dr.  
Samir Helmy

Im Jahr 2009 wurden in Österreich 725 Organtransplantationen mit Organen verstorbener und weitere 65 Transplantationen mit Organen lebender Organspender durchgeführt. Dies waren insgesamt 432 Nieren-, 153 Leber-, 72 Herz-, 109 Lungen, 1 kombinierte Herz-Lungen-, 33 Pankreas-, 1 Dünndarm- und 1 Gliedmaßentransplantationen, und das entspricht gegenüber dem Jahr 2008 einer Steigerung um 97 Transplantationen. Damit steigt gleichzeitig die Anzahl der transplantierten Patientinnen im reproduktiven Alter kontinuierlich an (*Tabelle 1*). Durch stetige Verbesserung der immunsuppressiven Medikation, des peri- und postoperativen Managements sowie der Langzeitnachsorgestrategien kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen. Damit einhergehend wird selbstverständlich auch die Familienplanung und der Kinderwunsch nach Organtransplantation ein immer wichtigeres und breiteres Thema.

## Risikofaktor Schwangerschaft

Andererseits besteht bei organtransplantierten Patientinnen sehr häufig eine medizinische Indikation zur Verhütung, und zwar sowohl im Bezug auf die mütterliche Gesundheit als auch auf das Wohlergehen des Ungeborenen im Falle einer Schwangerschaft.

Zum Beispiel kann es während oder nach einer Schwangerschaft nach Lungentransplantation bei bis zu 50 % der Patienten zu Abstoßungsreaktionen des Lungentransplantats kommen und sogar zu einer stark erhöhten mütterlichen 5-Jahres-Mortalitätsrate nach Beendigung der Schwangerschaft.

Zudem ist bekannt, dass Schwangerschaften nach Organtransplantation ein deutlich erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Schwangerschaftsdiabetes oder dauerhafte Verschlechterung der Funktion des transplantierten Organs mit sich bringen. Solche Risiken sind insbesondere bei nierentransplantierten Patientinnen von zunehmender Bedeutung. Neben emotionalen und sozialen Aspekten stellt eine ungeplante Schwangerschaft vor allem bei Patientinnen, deren Organtransplantation erst kurze Zeit zurückliegt, ein Risiko für Mutter und Kind dar. Daher wird den Patientinnen im Allgemeinen geraten, frühestens ein Jahr nach der Organtransplantation eine Schwangerschaft zu planen, da sich wahrscheinlich zu diesem Zeitpunkt erstmalig eine stabile Transplantatfunktion einstellt.

Eine ungeplante Schwangerschaft sollte aber auch aus fetaler Indikation dringend vermieden werden, da die nach Transplantation notwendigen immunmodulatorischen Medikamente zum Großteil embryotoxisches oder teratogenes Potenzial haben. Im Optimalfall sollte bei Kinderwunsch die Medikation geplant und schrittweise schon einige Monate vor Kontrazeption auf möglichst geringgradig fetotoxische Substanzen durch Spezialisten umgestellt werden.

## Fertilität

Organinsuffiziente Patientinnen leiden häufig an Zyklusunregelmäßigkeiten und Sterilität, welche üblicherweise auf eine hypothalamisch-hypophysär-gonadale Dysfunktion zurückzuführen sind. Die daraus resultierend erhöhten FSH-, LH- und ▶

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Transplantationen in Österreich im Jahr 2008

Alter	NTX	LTX	HTX	LuTX
< 15	3 %	7 %	3 %	5 %
15–29	6 %	2 %	13 %	15 %
30–44	27 %	14 %	13 %	17 %
45–59	38 %	52 %	45 %	41 %
> 60	26 %	25 %	26 %	22 %
Frauen	31 %	33 %	29 %	45 %
Männer	69 %	67 %	71 %	55 %

Frei nach: Gesundheit Österreich GmbH, Transplant-Jahresbericht 2008

Prolaktinspiegel können zu anovulatorischen Zyklen und einer verfrühten Menopause (4,5 Jahre früher) führen. Bei 70,5 % der prämenopausalen Frauen nach Organtransplantation sind außerdem Ovarialzysten nachzuweisen.

Diese Probleme normalisieren sich üblicherweise innerhalb kurzer Zeit nach Organtransplantation wieder. Eine Studie ergab eine Normalisierung der Fertilität bereits drei Wochen nach Transplantation. Bei nieren- und leberinsuffizienten Patientinnen kommt es schon wenige Monate nach der Transplantation bei guter Organfunktion zu einer sprunghaften Verbesserung der zuvor deutlich eingeschränkten Fertilität, sodass nach erfolgreicher Organtransplantation das Thema Verhütung an Aktualität gewinnt. Effiziente Kontrazeption sollte daher unmittelbar nach der Transplantation initiiert werden. Die Amerikanische Gesellschaft für Transplantation empfiehlt sogar, dass eine Kontrazeptionsberatung durch Gynäkologen bereits vor dem geplanten Eingriff stattfinden sollte.

Allerdings konnte Guazelli et al. zeigen, dass nur 51,3 % der untersuchten Betroffenen eine aktive Verhütungsberatung erhalten hatten und 90 % der Schwangerschaften ungeplant waren. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine retrospektive noch unveröffentlichte Datenerhebung über Kontrazeption nach Organtransplantation an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien.

Es ist daher zu fordern, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter eine aktive Beratung über Fertilität und kontrazeptive Möglichkeiten durch einen gynäkologischen Endokrinologen integraler Bestandteil des Procederes rund um die Transplantation sein muss.

Obwohl die Notwendigkeit von Verhütung nach Transplantation außer Frage steht, besteht nach wie vor sowohl bei den Gynäkologen als auch den Transplantchirurgen und -internisten Unklarheit bezüglich Sicherheit und Effektivität, Präparatauswahl, Nebenwirkungsspektrum, Medikamenteninteraktionen und dem richtigen Zeitpunkt für den Beginn kontrazeptiver Maßnahmen. Dieser Artikel soll nun einen Überblick über aktuelle Studien und Literatur zu diesem Thema bieten.

## Kontrazeption

Generell unterscheidet man physikalische Barrieremethoden, wie das Kondom oder das Diaphragma, von hormoneller Kon-

trazeption und intrauterinen Spiralen (IUD), wobei das Kupfer-IUD (Cu-IUD) und das levonorgestrelhaltige intrauterine System (LNG-IUD) am häufigsten Verwendung finden, sowie die natürliche Familienplanung (Kalendermethode, Schleimbeobachtungsmethode uvm.) und operative Methoden wie die Vasektomie oder die Tubenligatur.

Die orale hormonelle Kontrazeption gilt als die effektivste reversible Verhütungsmethode. Man unterscheidet zwischen

1. kombinierten oralen Kontrazeptiva (COC, Combined oral Contraceptives), welche eine den Zyklus kontrollierende Östrogenkomponente und eine antiovulatorische, den Zervixschleim verändernde Gestagenkomponente enthalten
2. oralen Präparaten, die nur Gestagen enthalten (POP, Progestin only Pill), sowie
3. dem kontrazeptiven Pflaster,
4. dem kontrazeptiven Vaginalring, der wie ein COC wirkt.

Daneben gibt es

5. Depot- oder Langzeitgestagenen (DepoPro) zur intramuskulären Injektion, die etwa alle drei Monate wiederholt werden muss, und
6. Gestagenimplantate, die alle 3 Jahre neu in das subkutane Fettgewebe implantiert wird.

Die hormonelle Kontrazeption in Form der „Pille“ zeichnet sich neben einem sehr guten Pearl-Index auch durch einfachen Einnahmemodus und gute Zykluskontrolle aus. Allerdings sind die bekannten Nebenwirkungen, wie Einfluss auf metabolische Funktionen und das Gerinnungs- und Gefäßsystem sowie eine Erhöhung des Thromboserisikos um den Faktor 2 bis 4, mit dem Nutzen der hormonellen Kontrazeption abzuwägen. Die Forschung der vergangenen Jahrzehnte führte zu einer Reduktion der Östrogendosen um mehr als 80%, wodurch die häufig beobachteten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen oder Gewichtszunahme deutlich seltener geworden sind. Parallel dazu wurden laufend neue Gestagenarten und neue Applikationsformen (transdermal, vaginal, subdermal) entwickelt. Das Ziel war dabei, immer selektivere und stoffwechselneutrale Präparate mit möglichst wenig unerwünschten Nebenwirkungen und ganz spezifischen Partialeffekten („erwünschte Nebenwirkungen“) zu entwickeln (Tabelle 2).

Tabelle 2: Interaktionen der Gestagene mit Rezeptoren und deren resultierende Wirkungen

Gestagentyp	östrogen	antiöstrogen	androgen	antiandrogen	glukokortikoid	antimineralokortikoid
Progesteron	–	+	–	(+)	(+)	+
Chlormadinonacetat	–	+	–	+	+	–
Cyproteronacetat	–	+	–	+	+	–
Dienogest	–	+	–	+	–	–
3-Keto-Denogestrel	–	+	+	–	–	–
Norgestimat	–	+	+	–		
Gestoden	–	+	+	–		+
Levonorgestrel	–	+	+	–	–	–
Norethisteron	(+)	+	+	–	–	–
Drospirenon	–	+	–	+	–	+

Frei aus: Kontrazeption – von den Grundlagen zur Praxis, Johannes Bitzer, Thieme, 2010

Tabelle 3: Empfehlungen zur Kontrazeption nach Organtransplantation

Zustand	COC	POP	DMPA	IMPLANTS	LNG-IUD	Cu-IUD
Komplizierter Zustand nach Organtransplantation: akute oder chronische Transplantatdysfunktion, Abstoßung, kardiale Allograft-Vaskulopathie	4	2	2	2	Beginn 3 Fortsetzung 2	Beginn 3 Fortsetzung 2
Unkomplizierter Zustand nach Organtransplantation	2	2	2	2	2	2

Frei aus: U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2010

### Auswahl des Kontrazeptivums

In die Auswahl des geeigneten Verhütungsmittels müssen die persönlichen Umstände und Vorstellungen der Patientin und ihres Partners genauso miteinbezogen werden wie vorhandene Komorbiditäten, Adipositas, Interaktionen mit Medikamenten, unerwünschte Nebenwirkungen, eventuell erwünschte „Non-contraceptive-Benefits“ und nicht zuletzt die Compliance der Patientin.

Außerdem darf man die Pharmakokinetik der Kontrazeptiva nicht außer Acht lassen. So unterliegen COC zum Beispiel einem First-Pass-Effekt in der Leber.

Prinzipiell gelten zusätzlich zu den Einschränkungen, die sich durch die Transplantation ergeben, die herkömmlichen Kontraindikationen für hormonelle Kontrazeption. Bekannterweise tragen organtransplantierte Frauen im Rahmen der Immunsuppression ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, sowie ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für Ovarialtumoren. Da orale Kontrazeptiva einerseits möglicherweise mit einer Erhöhung des Zervixkarzinomrisikos und andererseits mit einer Verringerung des Risikos für Ovarial- und Endometriumkarzinome einhergehen können, sollte bei der Auswahl des Verhütungsmittels unbedingt die Familienanamnese miterhoben werden.

Obwohl die Richtlinien zur Verschreibung von hormonellen Kontrazeptiva bei organtransplantierten Patientinnen nicht evidenzbasiert sind, herrscht doch relativer Konsens unter den

Spezialisten, dass jegliche Hormontherapie erst frühestens 6–8 Monate nach Erreichen der Transplant-Stabilität begonnen werden sollte und dass möglichst niedrig dosierte Hormonpräparate zu wählen sind.

Die Anwendung von Cu-IUD oder LNG-IUD wird von einigen Transplantmedizinerinnen aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr unter immunsuppressiver Medikation vor allem bei lungen- und herztransplantierten Patientinnen als kontraindiziert angesehen. Diese sind daher mit Vorsicht zu indizieren.

### Evidenzlage nach Subgruppen

**Nierentransplantation:** Die größte Evidenz bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von hormonellen Verhütungsmitteln bei organtransplantierten Frauen liegt bislang für die nierentransplantierte Patientin vor. Jedoch besteht nach Nierentransplantation im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine 10-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrate. Wie bereits erwähnt, beeinflussen östrogenhaltige Kontrazeptiva diverse metabolische Funktionen wie das Gerinnungs- und das Gefäßsystem, sodass kardiovaskuläre Erkrankungen als Kontraindikation bei der Verschreibung von COC gelten. Die U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2010, welche die Substanzen von 1 = „keine Einschränkungen in der Anwendung“, über 2 = „die Vorteile der Methode überwiegen die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken“, 3 = „die theo- ▶



retischen oder nachgewiesenen Risiken überwiegen die Vorteile der Methode“ bis zu 4 = „die Verwendung von OC bedeutet in diesem Zusammenhang ein unakzeptables Gesundheitsrisiko“ klassifizieren, vergeben den COC bei komplikationsfreien Verläufen nach Transplantation den Score 2, aber bei chronischer oder akuter Abstoßungsreaktion und kardialer Allograft-Vaskulopathie eine Kontraindikation mit Score 4. Die publizierten Studien zeigen aber, dass es weder zu schweren Komplikationen, wie Thrombosen oder Embolien unter COC nach Transplantation, gekommen ist noch zu ungeplanten Schwangerschaften oder Änderungen des Blutdrucks oder zu Nierenfunktionsparameteranstieg. Diese Studien selektierten die Patientinnen aber nach strengen Kriterien.

Vor allem Frauen mit arterieller Hypertonie sind bei Einnahme von COC einem um den Faktor 2 bis 3 erhöhten Risiko für Myokardinfarkte ausgesetzt. Allerdings zeigen Patientinnen mit gut eingestellter Hypertonie ein relativ geringes Risiko. Bis zu 90 % der nierentransplantierten Patientinnen leiden an arterieller Hypertonie. Allerdings stellt die arterielle Hypertonie, wenn sie medikamentös gut eingestellt ist, keine absolute Kontraindikation gegen die Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva dar. Diese wird häufig in Ermangelung geeigneter Alternativen verordnet. Hier muss der Blutdruck jedoch besonders engmaschig kontrolliert und die Therapie gegebenenfalls angepasst werden. Neben der Hypertonie kann es bei nierentransplantierten Patientinnen außerdem zu einem chronischen Hyperkoagulabilitätssyndrom kommen, was ein zusätzliches potenzielles Risiko für venöse Thromboembolien bei Verschreibung von COC darstellt.

**Lebertransplantation:** Auch die wenigen Daten, die zu hormoneller Verhütung nach Lebertransplantation publiziert wurden,

zeigten keinen Fall von Organabstoßung oder ungeplanter Schwangerschaft, ebenso blieben diverse biochemische Parameter und der Blutdruck unter der Kontrazeption stabil. Für lungen-, herz- und pankreastransplantierte Frauen sind noch keine Studien publiziert.

Die derzeitige Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung zur bevorzugten Anwendung von POP-Präparaten. Interessanterweise kommt es bei reiner Gestagenanwendung aber im Allgemeinen zu keiner Erhöhung des Thromboserisikos. So ist die Methode der ersten Wahl für Patientinnen mit Zustand nach Thrombose POP, das Cu-IUD oder eine Barrieremethode.

Daher erscheint die Anwendung von Gestagenpräparaten als praktikable Alternative und ist sogar eventuell den kombinierten hormonellen Kontrazeptiva vorzuziehen.

Bei lebertransplantierten Patientinnen werden Präparaten empfohlen, die bei der Verstoffwechslung den ersten hepatalen Kreislauf auslassen – also Pflaster, Depotgestagene, Vaginalring und andere. Ob diese Vorteile eine wirkliche klinische Relevanz haben, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein müssen. ■

Literatur bei den VerfasserInnen

## NEPHRO Spot

**Durch stetige Weiterentwicklung der immunsuppressiven Medikation sowie des peri- und postoperativen Managements kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität von organtransplantierten Frauen. Damit einhergehend wird die Familienplanung nach Organtransplantation ein immer wichtigeres Thema. Zudem besteht bei organtransplantierten Patientinnen sehr häufig eine medizinische Indikation zur Verhütung, und zwar sowohl im Bezug auf die mütterliche Gesundheit als auch auf die Entwicklung des Ungeborenen im Falle einer Schwangerschaft.**

**Generell gilt, dass mit einer hormonellen Kontrazeption bei organtransplantierten Patientinnen erst 6–8 Monate nach Transplantation begonnen werden sollte. Niedrig dosierte Präparate sind vorzuziehen. Die Auswahl des Verhütungsmittels muss unbedingt mögliche Komorbiditäten der Patientinnen, Medikamenteninteraktionen und Familienanamnese berücksichtigen. Im Zweifelsfall soll die Entscheidung interdisziplinär getroffen werden. Hormonelle Kontrazeptiva können bei Einhaltung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen (Tabelle 3) und nach genauer Aufklärung organtransplantierten Frauen durchaus verschrieben werden. Cu-IUD und LNG-IUD sind bei nieren- und lebertransplantierten Patientinnen Optionen.**

# Schwangerschaft und Nierentransplantation

**Univ.-Prof. DDr. Walter H. Hörl**

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse,  
Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**E**ine erfolgreiche Nierentransplantation ermöglicht Frauen mit Kinderwunsch diesen Wunsch einfacher und komplikationsärmer zu erfüllen als im Dialysestadium. Dennoch sind Schwangerschaften nach Nierentransplantation Risikoschwangerschaften und erfordern eine enge Kooperation zwischen Gynäkologen, Nephrologen und Neonatologen.

## Nierenfunktion in der Schwangerschaft

Durch die drastischen hormonellen und hämodynamischen Veränderungen während der Schwangerschaft ändert sich auch die Nierenfunktion. Der physiologische Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) während der Schwangerschaft führt dazu, dass das Serum-Kreatinin auf Werte zwischen 0,4 und 0,8 mg/dl abfällt. Ein Serum-Kreatinin von 1,0 mg/dl gilt in der Schwangerschaft als pathologisch. In drei prospektiven Studien wurde die MDRD-Formel bei schwangeren Frauen evaluiert: Bei nierengesunden schwangeren Frauen ergaben Kreatininclearance und Inulin-clearance vergleichbare Werte für die Nierenfunktion, während die MDRD-Formel die GFR um mehr als 40 ml/min unterschätzte. Bei Frauen mit Präeklampsie oder bei schwangeren Frauen mit präexistenter chronischer Nierenerkrankung wurde durch die MDRD-Formel die GFR um 23,3 bzw. 27,3 ml/min unterschätzt. Alle Frauen hatten eine GFR > 60 ml/min, also einen GFR-Bereich, für den die MDRD-Formel bekanntermaßen nicht geeignet ist. Bei 209 Frauen mit Präeklampsie wurde unter Verwendung von vier verschiedenen Methoden die GFR evaluiert. Im Vergleich zur Kreatininclearance überschätzte die Cockcroft-Gault-Formel die GFR um etwa 40 ml/min, während zwei verschiedene Modifikationen der MDRD-Formel die GFR um 19,68 bzw. 12,6 ml/min unterschätzten. Auch in dieser Studie hatten alle Frauen eine GFR > 60 ml/min. Daten zum Vergleich verschiedener Bestimmungsmethoden der GFR bei schwangeren Frauen mit einer GFR < 60 ml/min gibt es offensichtlich nicht. Auch in einer dritten Studie erwies sich bei schwangeren Frauen die Kreatininclearance als Gold-Standard.

## Bedeutung der Proteinurie in der Schwangerschaft

Es gibt verschiedene gute Gründe für eine sorgfältige Harnuntersuchung bei schwangeren Frauen, wobei dem Nachweis einer Albuminurie oder Proteinurie ein besonders hoher Stellenwert

zukommt, z. B. zum Nachweis (oder Ausschluss) einer präexistenten renalen Erkrankung und zur Diagnose der Präeklampsie. Auch in der Schwangerschaft gilt der Protein-Kreatinin-Quotient im Spontanharn als Bestimmungsmethode der Wahl.



o. Univ.-Prof. DDr.  
Walter H. Hörl, FRCP

## Daten nach Nierentransplantation

Die erste Lebendgeburt nach Nierentransplantation erfolgte im Jahre 1958. Nach erfolgreicher Nierentransplantation kann sich die bei Urämie gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse wieder weitgehend normalisieren. Bei Frauen mit transplantierten Organen wurden im Jahr 2006 über 14.000 Geburten berichtet. Schwangerschaftsassozierte Komplikationen sind dennoch bei nierentransplantierten Frauen häufig, z. B.:

- Spontaner oder therapeutischer Abort
- Intrauterine Wachstumsretardierung
- Geringes Geburtsgewicht
- Frühgeburt
- Transplantatabstoßung durch Autoantikörper gegen den Organspender
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Akute Abstoßungsreaktionen
- Hydronephrose des Transplantats
- Gestationshypertonie
- Präeklampsie
- Harnwegsinfektionen
- Anämie

Mehrfachschwangerschaften sind bei nierentransplantierten Frauen eher selten. Bei 4.834 nierentransplantierten Frauen mit 530 Schwangerschaften ergab sich anhand des US-Registers folgende Aufteilung bezüglich der Zahl der Schwangerschaften:

- 1 Schwangerschaft bei 439 Frauen (90,9 %)
- 2 Schwangerschaften bei 41 Frauen (8,5 %)
- 3 Schwangerschaften bei 3 Frauen (0,6 %)

Basierend auf Daten des „Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)“ wurde über 444 Lebendgeburten bei 577 Schwangerschaften in einem Zeitraum von 40 Jahren berichtet. Dabei ergab sich folgende Aufteilung bezüglich der Zahl der Schwangerschaften bei nierentransplantierten Frauen: ▶

- 1 Schwangerschaft bei 381 Frauen (66,3 %)
- 2 Schwangerschaften bei 150 Frauen (26,0 %)
- 3 Schwangerschaften bei 40 Frauen (6,9 %)
- 4 Schwangerschaften bei 6 Frauen (1,0 %)

Während in dieser Studie 11 Zwillingsgeburten auftraten, gibt es auch eine Fallmitteilung über Drillinge bei einer nierentransplantierten Patientin.

Im Vergleich zu transplantierten Frauen mit einem Alter zwischen 25 und 29 Jahren hatten anhand des US-Registers transplantierte Frauen mit einem Alter zwischen 20 und 24 Jahren mehr Schwangerschaften, bei transplantierten Frauen mit einem Alter zwischen 30 und 45 Jahren waren Schwangerschaften dagegen seltener. Bei Frauen mit diabetischer Nephropathie als Grunderkrankung für die terminale Niereninsuffizienz waren Schwangerschaften seltener als bei transplantierten Frauen mit der Grunderkrankung Glomerulonephritis. Es gab in dieser Studie keinen Unterschied zwischen Frauen, die eine Nierentransplantation durch Lebendnierenspende erhalten hatten und Frauen mit einer Leichennierenspende. Im Vergleich zu Frauen, die präemptiv (also ohne Dialysestadium) transplantiert wurden, war der Anteil von Schwangerschaften bei Frauen, bei denen die Nierentransplantation 3 oder mehr Jahre zurücklag, signifikant höher. Frauen unter Immunsuppression mit Tacrolimus hatten mehr Schwangerschaften als Frauen unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A, während Frauen unter Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil (MMF) weniger Schwangerschaften hatten als Frauen unter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin. Nicht unerwartet waren Schwangerschaften bei Frauen mit einer GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> signifikant häufiger als bei Frauen mit einer GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Betrachtet man die Ursachen für Abort, so fällt auf, dass fetale Verluste signifikant häufiger waren bei Frauen mit schwarzer Hautfarbe (im Vergleich zu Frauen mit weißer Hautfarbe), bei Frauen aus sozial niedrigeren Schichten, im ersten Jahr nach Nierentransplantation im Vergleich zu späteren Jahren nach Transplantation (OR = 1,65; 95%-CI 0,93–2,91) und bei Frauen mit Diabetes (OR = 1,87; 95%-CI 0,92–3,79).

Die anhand der US-Registerdaten berichtete Lebendgeburtenrate ist mit 55,4 % niedriger als die in früheren Registerdaten mitgeteilten Lebendgeburtenraten zwischen 74 % und 79 %. Vermutlich wird anhand von Registerdaten der fetale Verlust unterschätzt. In einer mehr als 20 Jahren zurückliegenden Übersichtsarbeit wurde der Prozentsatz der schwangeren, nierentransplantierten Frauen, die erfolgreich das letzte Trimenon erreichen, mit 40 % angegeben, mit einer erfolgreichen Geburt in mehr als 90 % der Fälle unter diesen Frauen.

Im Rahmen der AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation wurde die Empfehlung, nach Nierentransplantation zwei Jahre bis zu einer möglichen Schwangerschaft zu warten, als übertrieben angesehen. Die US-Registerdaten passen jedoch zu einer derartigen Empfehlung. In den USA ist Zahl der Schwangerschaften bei nierentransplantierten Frauen in den Jahren zwischen 1990 und 2000

deutlicher gesunken als die Zahl der Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung. Dafür werden verschiedene transplantspezifische Faktoren verantwortlich gemacht, z. B.

- eine inkomplette Wiedererlangung der Fertilität nach Nierentransplantation
- eine gezielte Schwangerschaftsverhütung bei nierentransplantierten Frauen in den letzten Jahren
- Ängste vor mögliche Risiken durch neue Immunsuppressiva.

## Schwangerschaftsassozierte Komplikationen

Bei 30 Schwangerschaften von 27 nierentransplantierten Frauen wurden mögliche Langzeitkomplikationen mit denen von 27 nichtschwangeren nierentransplantierten Patientinnen verglichen. Nach ein und 10 Jahren war die Nierenfunktion vergleichbar, ebenso kardiovaskuläre Komplikationen.

Aus 95 Schwangerschaften bei 74 nierentransplantierten Frauen im Iran resultierten 72 Lebendgeburten. Kein Kind wies Fehlbildungen auf, allerdings war das Geburtsgewicht bei 45 Kindern (47,5 %) zu niedrig, und 44 Kinder (46,3 %) mussten postpartal intensivmedizinisch behandelt werden. Bei 12 nierentransplantierten Frauen kam es während der Schwangerschaft zu einem temporären oder permanenten Funktionsverlust des Transplantats. Andere mütterliche schwangerschaftsassozierte Komplikationen betrafen:

- Hypertonie bei 35,8 %
- Präeklampsie bei 47,4 %
- Harnwegsinfektionen bei 16,8%
- Anämie bei 65,3%

Bei 28 portugiesischen nierentransplantierten Frauen mit 34 Schwangerschaften lag die Rate lebendgeborener Kinder bei 79,4 % (2 Totgeburten, 3 spontane Aborte, 2 therapeutische Aborte). Die häufigsten schwangerschaftsassozierten Komplikationen der Mütter waren:

- Hypertonie bei 18 Schwangerschaften (2 endeten mit Präeklampsie)
- Harnwegsinfektionen bei 10 Schwangerschaften
- Gestationsdiabetes bei 3 Schwangerschaften
- Anämie bei 3 Schwangerschaften
- Akute Abstoßungsreaktion bei 2 Schwangerschaften.

Daten der Transplantationszentren in Udine und Vicenza, Italien, von 13 Schwangerschaften bei 12 nierentransplantierten Frauen zeigen mütterliche Komplikationen in 9 Fällen:

- nichtnephrotische Proteinurie (n = 1)
- spontaner Abort (n = 2)
- Harnwegsinfektion (n = 1)
- Präeklampsie (n = 4)
- Plazentaablösung (n = 1)

Bei keiner Mutter trat eine Abstoßungsreaktion auf. Folgende 4 fetale Komplikationen wurden registriert:

- Intrauterine Wachstumsretardierung (n = 2) ▶

- „Acute respiratory distress syndrome“ (n = 1)
- Kinefelter-Syndrom (n = 1)
- Vorzeitige Entbindung (n = 4)

Auf Stillen wurde wegen der möglichen Übertragung der immunsuppressiven Medikation in die Muttermilch bei allen Frauen verzichtet.

Die Verschlechterung der Transplantatfunktion in der Schwangerschaft kann im Einzelfall auch auf einer Hydronephrose beruhen, die bis zur Beendigung der Schwangerschaft eine perkutane Nephrostomie erforderlich machen kann.

Eine Komplikation in der Schwangerschaft ist die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) mit mäßiggradiger bis schwerer Thrombozytopenie, Fragmentozyten und LDH-Anstieg. In einer Fallmitteilung wurde über eine Schwangerschaft 46 Monate nach Nierentransplantation bei zunächst stabiler Nierenfunktion (Serum-Kreatinin 1,6 mg/dl) berichtet (die Protokollbiopsie drei Jahre nach Nierentransplantation war ohne akute oder chronische Abstoßungszeichen gewesen). In der 17. Schwangerschaftswoche war es zu einem deutlichen Blutdruckanstieg und zu einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion gekommen. Bei progredienter Hämolyse und Thrombozytopenie wurde die Patientin in der 21. Schwangerschaftswoche dialysepflichtig. In der 24. Schwangerschaftswoche wurde das Kind via Sectio geboren, verstarb aber fünf Tage später. Die Mutter blieb dialysepflichtig.

Eine TTP in der Schwangerschaft bei einer nierentransplantierten Patienten kann auch positiv verlaufen: Zunächst wurde in der nachfolgenden Fallmitteilung über eine 31-jährige Patienten mit TTP und Präeklampsie in der 22. Schwangerschaftswoche berichtet. Diese Schwangerschaft endete trotz Plasmaaustauschs mit dem Kindstod. Unter Fortführung der immunsuppressiven Therapie mit 5 mg Prednisolon und 125 mg Azathioprin entwickelte die Patienten in der Folge eine akute Abstoßung, so dass erneut mit Tacrolimus additiv immunsupprimiert wurde. Im Mai 2007 wurde die Patientin erneut schwanger, von der 12. Schwangerschaftswoche an wurden die ADAMTS-13-Spiegel wöchentlich monitorisiert und bei einem Abfall < 15 % die Indikation für den Beginn der Plasmaaustauschbehandlung gesehen. Bis zur 28. Schwangerschaftswoche blieben die ADAMTS-13-Spiegel >15 %, um dann auf 6 % abzufallen, verbunden mit Abfall der Thrombozyten auf  $41 \times 10^3/\text{ml}$ , Hb-Abfall auf 5,9 mg/dl und LDH-Anstieg auf 1360 U/l. Durch Sectio wurde ein gesundes Mädchen geboren, die TTP sistierte nach 20 Plasmaaustauschbehandlungen bei normaler Transplantatfunktion.

Interessant ist die Fallmitteilung von Cornella et al.: Bei einer damals 27-jährigen Patientin wurde 1999 die Hämodialysebehandlung bei terminaler Niereninsuffizienz unklarer Genese eingeleitet, 2001 erfolgte die Nierentransplantation via Leichennierenspende unter einer immunsuppressiven Therapie mit Basiliximab, Everolimus, niedrigdosiertem Cyclosporin und Prednison für zunächst eine Woche. Im Jahr 2005 äußerte die Patientin einen Kinderwunsch, deshalb wurde Everolimus durch Cyclosporin in üblicher Dosierung und Prednison

(7,5 mg/Tag) ersetzt. Zum Zeitpunkt der Konzeption lag das Kreatinin bei 1,1 mg/dl, die GFR bei 70 ml/min und die Proteinurie bei 0,04 g/Tag. Im August 2006 war der Schwangerschaftstest positiv, die Patientin wurde im April 2007 in der 37. Schwangerschaftswoche per Kaiserschnitt bei Kreatinin 0,7 mg/dl, GFR 90–100 ml/min und einer Proteinurie von 0,12–0,15 g/Tag entbunden (sodass auch in der Schwangerschaft nach Nierentransplantation hyperfiltriert wird). Etwa ein halbes Jahr später kam es zum Kreatininanstieg auf 1,9–2,0 mg/dl und zum Anstieg der Proteinurie auf 0,3 g/Tag. In der Nierenbiopsie fand sich eine akute interstitielle Abstoßung, Klasse-II-Antikörper gegen die Donorantigene DR4 und DQ4 waren nachweisbar.

## Vor- und Nachteile verschiedener Immunsuppressiva

### Kortikosteroide

Prednison und Prednisolon können die Plazenta passieren. Da Prednisolon und Cortisol plazentar zu 50–70 % metabolisiert werden, sind die Prednisolonspiegel beim Säugling etwa 8- bis 10-fach niedriger als bei der Mutter, sodass eine Nebenniereninsuffizienz oder Thymushypoplasie bis zu einer Prednison- oder Prednisolondosis von bis zu 15 mg/Tag ein außerordentlich seltenes Ereignis sein sollte. Im Gegensatz dazu wird Dexamethason plazentar nur zu etwa 2 % metabolisiert.

### Azathioprin

Azathioprin wird rasch in 6-Mercaptopurin (6-MP) umgewandelt. Da dem Säugling das entsprechende Enzym Inosinpyrophosphorylase fehlt, wird Azathioprin beim Säugling zum inaktiven Metaboliten Thioharnsäure umgewandelt. Dennoch wird Azathioprin mit dem FDA-Level D (Benefit mit Risiken) versehen.

### Calcineurininhibitoren

Mit Einführung von Cyclosporin haben Abstoßungen abgenommen, das Transplantatüberleben hat sich eindeutig verlängert. Eine Therapie mit Cyclosporin führt beim Kind zur Wachstumsretardierung, die ausgeprägter ist als Azathioprin oder Prednison allein. Mütter haben unter Cyclosporintherapie vermehrt Hypertonie und Kreatininwerte > 1,5 mg/dl. Frauen mit Tacrolimus haben weniger Hypertonie und Hyperlipidämie als Schwangere unter Therapie mit Cyclosporin.

### Mycophenolat Mofetil (MMF) und Sirolimus

Kongenitale Missbildungen im Tierexperiment und Fallmitteilungen bei Schwangeren stellen den behandelnden Arzt vor die schwierige Entscheidung, eine erfolgreich praktizierte Immunsuppression zu ändern oder Schwangere einem möglichen

teratogenen Risiko durch MMF auszusetzen. Ähnlich ist die Situation bei Schwangeren unter einer Therapie mit Sirolimus oder Everolimus, da hier nicht genügend Daten für eine seriöse Entscheidung vorliegen. Die European Best Practice Guidelines empfehlen, MMF während der Schwangerschaft zu vermeiden (EBPG, Nephrol Dial Transplant 17(Suppl 4):1–67, 2002), während die Konsensus-Konferenz der American Society of Transplantation die Teratogenität der neueren Immunsuppressiva als unbekannt („not known“) eingestuft hat.

Von 1995 bis 1996 nahm die MMF-Verschreibung von 12,2 auf 55,3 % zu, die Schwangerschaften aber um 56 % ab im Vergleich zu einer Therapie mit Azathioprin. Definitive Informationen über das Risiko von fetalen Missbildungen durch eine Therapie mit MMF wurden erst mehr als 10 Jahre nach der Produkteinführung geliefert (Black Box Warning MMF, Dezember 16, 2008). Sowohl schwangere Frauen als auch behandelnde Ärzte wurden mit dem Problem konfrontiert, eine geringere Abstoßungsrate unter MMF (verglichen mit einer Azathioprin-Therapie) mit einem höheren Risiko an Missbildungen zu erkaufen. Mögliche Missbildungsraten unter The-

rapie mit MMF oder Sirolimus sind in zwei Publikationen zusammengefasst. ■

## NEPHRO Spot

**Nierentransplantierte Frauen mit Kinderwunsch und ihre Partner müssen über mögliche Risiken einer Schwangerschaft für Mutter und Kind entsprechend aufgeklärt werden. Diese Risiken nehmen mit Verschlechterung der Transplantatfunktion und mit der Blutdruckhöhe zu. Eine Schwangerschaft sollte frühestens ein Jahr nach Nierentransplantation geplant werden, vorausgesetzt, innerhalb eines Jahres war keine Abstoßungsreaktion aufgetreten, die Transplantatfunktion ist adäquat, es liegen keine Infektionen vor, die das heranwachsende Kind gefährden könnten, es werden keine potenziell teratogenen Medikamente eingenommen, und die Dosis der immunsuppressiv wirksamen Medikamente ist stabil. Empfohlen wird als optimaler Zeitpunkt für eine Schwangerschaft ein Zeitrahmen von 1–4 Jahren nach Nierentransplantation.**

# Arzneimittelverordnung in der Schwangerschaft

**Dr. Yvonne Therese Bader<sup>1</sup>, Dr. Sabine Dekan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

**W**ährend der Schwangerschaft nimmt eine Frau durchschnittlich 3 bis 8 verschiedene Medikamente ein, und der Embryo wird in der Folge oft „unbeabsichtigt“ mitbehandelt. Dieser Umstand zwingt Ärzte und Patientinnen zu besonders strenger Indikationsstellung, um die Entwicklungsbedingungen für den Feten nicht zu beeinträchtigen. Dieser Artikel soll einen Überblick über Pharmakokinetik und die in der Schwangerschaft am häufigsten verordneten Medikamente geben.



Dr.  
Yvonne Therese Bader

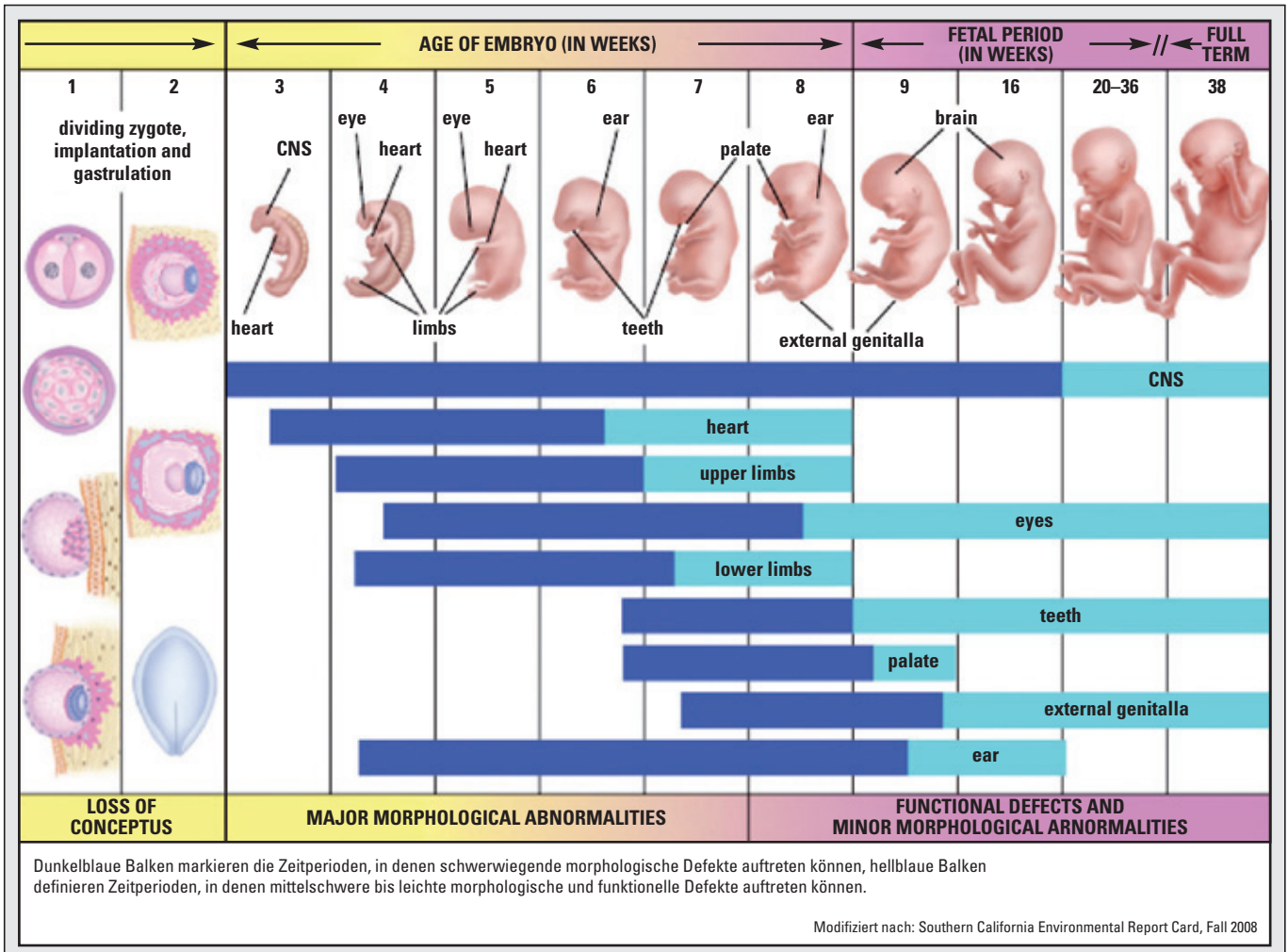


Dr.  
Sabine Dekan

der Embryo gut abgeschirmt gegen äußere Einflüsse im Uterus heranreift. 1940 zeigten Warkany und Nelson im Tierversuch, dass Mangelernährung der Muttertiere bei der Ratte zu Fehlbildungen führen kann, 1941 wurde erstmals die Rötelnembryopathie beschrieben, und schließlich entdeckte Lenz 1961 die Thalidomid-Embryopathie. 1979 etablierte die United

States Food and Drug Administration (FDA) eine Arzneimittelklassifikation zum potenziellen Risiko für Ungeborene (von A: keine Risiken, B, C, D bis X: Kontraindikation). Heute, etwa 50 Jahre später, sind die komplexen Vorgänge der Arzneimittelkinetik in der Schwangerschaft weitgehend bekannt, sodass das Risiko arzneimittelinduzierter Malformationen relativ gut eingeschätzt werden kann. Für viele gängige Medikamente wurden zahlreiche Verordnungsrichtlinien für die Schwangerschaft publiziert. ▶

Gesundheit und Lebenserwartung eines Menschen hängen nicht nur von seiner genetischen Disposition, seinen Lebensbedingungen und seinem sozialen Umfeld ab, sondern auch von der Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft. Bis zum Beginn der modernen Teratologie glaubte man, dass



**Abb.:** Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen

## Pharmakokinetik

Während der Schwangerschaft wird die Pharmakokinetik sowohl von der Mutter als auch vom Fetus und der Plazenta beeinflusst. Bei der Mutter führen unter anderem die erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, die herabgesetzte Magen-Darm-Motorik, die Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit sowie die Hypoproteinämie zu einer Änderung der Verstoffwechslung der Medikamente. Gleichzeitig beginnt die fetale Leber bereits im 3. Schwangerschaftsmonat Fremdstoffe durch Oxidation zu metabolisieren. Eine besondere Rolle spielt auch die renale Ausscheidung – so reichern sich zum Beispiel nierengängige Medikamente um ein Mehrfaches im Fruchtwasser an. Weiters beeinflusst die Plazenta durch Ausbildung der „Plazentaschranke“ die Pharmakokinetik, indem sie sich gegenüber polaren Substanzen durchlässiger verhält als gegenüber apolaren. Sie erlaubt nur eine Passage von Fremdstoffen bis zu 600–800 Molekularmasse, und nur der nicht proteingebundene Anteil eines Arzneimittels kann die Plazenta überwinden. Außerdem beeinflussen placentare Enzyme den Abbau bzw. Umbau der Medikamente. Im Durchschnitt erreichen die meisten Medikamente auf der fetalen Seite 20–80 % der mütterlichen Konzentration.

In der Pränataltoxikologie gelten die gleichen Dosis-Wirkungs-Beziehungen wie auch sonst in der Pharmakologie: Niedrige Dosen schädigen weder den Fetus noch die Mutter. Erst nach Überschreiten der für jede Substanz spezifischen Schwellendosis können teratogene Effekte auftreten. Es ist von enormer Bedeutung, ob embryotoxische Schäden bereits innerhalb des therapeutischen Dosisbereiches zu erwarten sind. Contergan® verursachte schon nach Einnahme einer Tablette zwischen dem 21. und dem 40. Entwicklungstag die bekannten Extremitätenfehlbildungen. Weiters ist zu beachten, dass auch der fetale Genotyp für dessen Empfindlichkeit gegenüber toxischen Einflüssen von Bedeutung ist. Über molekulare Genotypisierung können Mutationen bzw. Polymorphismen aufgedeckt werden, die zu einer Schädigung durch teratogene Medikamente prädisponieren. Zusätzlich hängt die Empfindlichkeit eines Embryos auch von seinem Entwicklungszustand ab (*Abbildung*).

Anzumerken ist allerdings, dass nur 2–4 % der angeborenen Entwicklungsstörungen chemische und physikalische Ursachen haben, dazu zählen Arzneimittel, Drogen, Rauchen, Strahlung, Alkohol u. a. – wobei 49 % polygenetische und 8–20 % monogenetische Ursachen haben. Für 3–10 % der fetalen Fehlbildungen werden chromosomale Anomalien und für weitere 3 % maternale Erkrankungen und Infektionen ver-

antwortlich gemacht. Bei 33–70 % der angeborenen Entwicklungsstörungen bleibt die Ursache unbekannt.

## Medikation

Während der Schwangerschaft nimmt eine Frau durchschnittlich 3–8 verschiedene Medikamente ein, und der Embryo wird in der Folge oft „unbeabsichtigt“ mitbehandelt. Dieser Umstand zwingt Ärzte und Patientinnen zu besonders strenger Indikationsstellung, um die Entwicklungsbedingungen für den Feten nicht zu beeinträchtigen.

Allerdings ist bei schweren Infektionen oder gravierenden Erkrankungen, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankheiten, Epilepsie oder Asthma bronchiale, auch in der Schwangerschaft eine Arzneimitteltherapie unerlässlich. In diesen Fällen sind jene Substanzen in der niedrigstmöglichen Dosierung zu verwenden, die das geringste embryotoxische Potenzial aufweisen. Den behandelten Patientinnen sollten regelmäßige pränataldiagnostische Untersuchungen, wie Ultraschall, fetale Magnetresonanztomographie und eventuell auch invasive Diagnostik angeboten werden, um eine mögliche fetale Entwicklungsbeeinträchtigung oder Fehlbildung möglichst frühzeitig zu detektieren und entsprechende Interventionen setzen zu können. Nach bereits erfolgter Exposition gegenüber teratogenen Substanzen in der Schwangerschaft muss eine individuelle Risikoabschätzung angeboten werden. Bei der Risikobewertung und bei den pränataldiagnostischen Untersuchungen zeigt sich in den meisten Fällen, dass auch nach Einnahme potenziell hoch teratogener kontraindizierter Medikamente keineswegs ein Schwangerschaftsabbruch zu erwägen ist (*Tabelle*).

## Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Aufgrund der Dimension dieses Gebietes kann hier nur ein Überblick über jene Medikamenten gegeben, die im klinischen Alltag schwangeren Patientinnen gehäuft verordnet werden.

### Schmerztherapie

**Paracetamol** ist Mittel der 1. Wahl bei Schmerzen in der Schwangerschaft. Es kann in jedem Trimenon innerhalb des üblichen Dosisbereiches verabreicht werden. Werler et al. berichteten 2002 von einer möglichen Assoziation mit Gastroschisis, wenn Paracetamol im 1. Trimenon gemeinsam mit Pseudoephedrin verabreicht wird. Weiters wurde von einem möglichen Zusammenhang mit erhöhten IgE-Spiegeln und Asthma bronchiale im Vorschulalter diskutiert.

**Acetylsalicylsäure** ist in der Schwangerschaft Analgetikum und Antipyretikum der 2. Wahl. Von einer Anwendung im 3. Trimenon in antiphlogistischer Dosierung ist abzuraten, Einzeldosen zur Schmerztherapie sind erlaubt.

**NSAR:** Für eine längerfristige antiphlogistische Behandlung

sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), zum Beispiel Ibuprofen, zu bevorzugen – allerdings nicht im 3. Trimenon, da es zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli wegen der Hemmung der Prostaglandinsynthese ab der 28. Schwangerschaftswoche kommen kann. Eine niedrig dosierte Behandlung bewirkt offenbar keinen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und beeinflusst weder die fetale noch die neonatale Gerinnung. Dennoch sollte bei erfolgter Behandlung mit NSAR wie Ibuprofen und Diclophenac ab der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche der fetale Kreislauf in mindestens wöchentlichen Abständen kontrolliert werden.

**Pyrazolonverbindungen:** Auf die Verwendung von Pyrazolonverbindungen, wie Metamizol, Phenazon oder Propyphenazon sollte in der Schwangerschaft generell verzichtet werden, da unerwünschte Auswirkungen auf die Hämatopoese beobachtet wurden und es möglicherweise auch zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommen kann.

**Analgetische Mischpräparate** sollten eher nicht eingenommen werden, abgesehen von einer Kombination aus Paracetamol und Codein zur Hustenbehandlung. Das Morphinderivat Codein darf bei Schwangeren als Antitussivum Verwendung finden. Opiate können beim Neugeborenen zu schwerer Entzugssymptomatik und Atemdepression führen und sind daher nur in äußerst dringenden Fällen anzuwenden – wobei die kurzfristige therapeutische Gabe von Opiaten anders zu bewerten ist als der Opiatabusus.

**Opioide:** Fentanyl wird in der Schwangerschaft häufig vor allem zur peripartalen Analgesie intravenös und epidural eingesetzt, wobei in der Nabelschnur etwa 30–50 % der mütterlichen Konzentrationen nachzuweisen sind. Wichtig ist, beim Neugeborenen auf eine Atemdepression zu achten. Tramadol und Buprenorphin können bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft verwendet werden – als Schmerzmittel der ersten Wahl sollte jedoch Paracetamol oder bis zur 30. Schwangerschaftswoche auch Ibuprofen bevorzugt werden.

**Selektive COX-2-Hemmer:** Für die Anwendung von selektiven Cyclooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren in der Schwangerschaft liegen kaum Daten vor. In Tierversuchen konnten keine spezifischen embryotoxischen Effekte gezeigt werden, die über die prostaglandin-antagonistische Wirkung hinausgingen. Obwohl sich nach heutiger Kenntnis bei erfolgter COX-2-Inhibitoren-Exposition im 1. Trimenon keine Risikosituation ergibt, sollten der Patientin eine Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung angeboten werden. COX-2-Hemmer sollten generell in der Schwangerschaft gemieden werden.

### Antiallergische Therapie und Glucocorticoide

Sowohl Antihistaminika als auch Glucocorticoide haben sich bei der Behandlung allergischer Symptome in der Schwangerschaft als nicht toxisch erwiesen. ▶

Tabelle: Die wichtigsten teratogenen Arzneimittel

Substanz	Symptome/betroffene Organe
Androgene	Maskulinisierung
Antimetabolite	multiple Fehlbildungen
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, uro-genitales System, Extremitäten, Dysmorphien im Gesicht
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Lithium	Herz
Misoprostol	Extremitäten, Möbius-Sequenz
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (Epilepsie)	Herz, Gaumen, uro-genitales System, Extremitäten, Dysmorphien im Gesicht
Phenytoin	Herz, Gaumen, uro-genitales System, Extremitäten, Dysmorphien im Gesicht
Retinoide	Ohr, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten
Trimethadion	Herz, Gaumen, uro-genitales System, Extremitäten, Dysmorphien im Gesicht
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, uro-genitales System, Extremitäten, Dysmorphien im Gesicht
Vitamin A > 25.000 IE/Tag	Ohr, ZNS, Herz, Skelett

Eine Monotherapie mit einem der oben genannten Medikamente im 1. Trimenon führt zu einem Fehlbildungsrisiko (mit Ausnahme von Thalidomid und den Retinoiden) von bis zu 10 %. Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht erwiesenermaßen als harmlos angesehen werden.

Frei nach: Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit, C. Schaefer et al., Urban und Fischer, 7. Auflage

**Antihistaminika:** Für die antiallergische Therapie ist die Hemmung der H1-Rezeptoren entscheidend. Ältere Präparate mit umfangreicher Erprobung (Clemastin, Dimetinden) zeigten bis dato kein wesentliches teratogenes Potenzial. Wenn man ein Präparat aus der Gruppe der nicht sedierenden Antihistaminika verwenden möchte, sollte man Loratadin und Cetirizin bevorzugen.

**Glucocorticoide:** In der Schwangerschaft dürfen sowohl topische als auch systemische Glucocorticoide zur Therapie allergischer, entzündlicher und proliferativer Erkrankungen verwendet werden. In der Plazenta werden Cortisol, Prednison und Prednisolon, nicht aber Betamethason und Dexamethason enzymatisch inaktiviert, weshalb Beta- und Dexamethason wegen ihrer Plazentagängigkeit zur fetalen Lungenreifung verwendet werden können. Perinatal liegen die fetalen Glucocorticoidspiegel bei Cortisol, Prednison und Prednisolon um 90 % unter denen der Mutter, während bei Verwendung von Beta- und Dexamethason 30 % und 100 % der mütterlichen Spiegel gemessen werden können.

Eine systemische Behandlung der Schwangeren mit Glucocorticoiden darf bei entsprechender Indikation auch in der Schwangerschaft durchgeführt werden, wobei Prednison und Prednisolon Mittel der Wahl sind. Vor allem zwischen der 8. und der 11. Schwangerschaftswoche sollte die Erhaltungsdosis 10 mg/Tag nicht überschreiten, jedoch muss das fetale Wachstum wegen potenzieller Wachstumsretardierung regelmäßig im Ultraschall kontrolliert und postpartal an eine neonatale Nebennierenrindeninsuffizienz gedacht werden. Auch Lippen-Kiefer-

Gaumen-Spalten werden mit dem Einsatz von Glucocorticoiden in Verbindung gebracht. Im Notfall allerdings gelten natürlich keine Einschränkungen betreffend die Dosierung von Glucocorticoiden.

**Asthma**

**Beta-2-Sympathomimetika:** Zur Asthmatherapie können auch in der Schwangerschaft Beta-2-Sympathomimetika gemäß dem Stufenplan verwendet werden. Salbutamol ist das Medikament der 1. Wahl, wobei die wehenhemmende Wirkung der Substanzen gegen Ende der Schwangerschaft und beta-2-spezifische Effekte beim Fetus mitbedacht werden müssen. Sowohl kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika, wie Reproterol oder Salbutamol, können angewendet werden, als auch lang wirksame, wie Salmeterol und Formoterol.

Inhalierbare Glucocorticoide sind Mittel der 2. Wahl, auch Theophyllin darf verschrieben werden.

**Husten**

**Antitussiva:** In der Schwangerschaft dürfen in begründeten Fällen bei hartnäckigem, trockenem Husten sowohl Dextromethorphan als auch Codein evtl. in Kombination mit Paracetamol eingesetzt werden. Die antitussive Wirkung von Codein wird von keinem anderen Arzneimittel übertroffen. Aber, wie bereits erwähnt, kann eine längerfristige Einnahme zu neonataler Atemdepression und Entzugssymptomatik führen.

## Übelkeit und Hyperemesis

Morgendliche Übelkeit und Erbrechen gehören bei 50–70 % aller Frauen im ersten Trimenon zu den unangenehmen Begleiterscheinungen einer Schwangerschaft. Bei nur 0,3–2 % der Frauen ist die Symptomatik so ausgeprägt, dass man von einer Hyperemesis gravidarum spricht, welche wegen Störungen des Elektrolythaushalts einen stationären Aufenthalt notwendig macht. Früher galten Antiemetika als embryotoxisch, was aber durch umfangreiche Untersuchungen der letzten Jahre widerlegt werden konnte. Es konnte kein Anhaltspunkt für einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Fehlbildungsrisiko und klassischen Antiemetika gefunden werden.

## Gastritis, Refluxösophagitis

**Antazida**, wie zum Beispiel Magaldrat, können zur Therapie einer Gastritis ebenso eingesetzt werden wie bewährte H<sub>2</sub>-Blocker wie Ranitidin und Protonenpumpenhemmer Omeprazol. H<sub>2</sub>-Blocker dürfen dann verordnet werden, wenn Antazida nicht ausreichend wirken. Ranitidin sollte anderen Substanzen wie Cimetidin vorgezogen werden, da theoretische Bedenken hinsichtlich eines eventuellen antiandrogenen Potenzials dieser Substanzen bestehen.

Die Therapie einer Refluxösophagitis wird in der Schwangerschaft zunächst mit Omeprazol begonnen. Die Erfahrungen mit Protonenpumpenhemmern insbesondere im 1. Trimenon sind noch spärlich, aber Hinweise auf ein teratogenes Risiko konnten bisher nicht gefunden werden.

## Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infekte sind in der Schwangerschaft häufig. Daher ist es von großer Bedeutung eine potenzielle Teratogenität zu kennen.

**Beta-Lactam-Antibiotika:** Penicilline und andere Beta-Lactam-Antibiotika gehören zu den Antibiotika der 1. Wahl in der Schwangerschaft, da in therapeutischer Dosierung praktisch keine Toxizität beim Fetus bekannt ist. Penicilline gehen ungehindert über die Plazenta zum Fetus über und lassen sich in der Amnionflüssigkeit nachweisen. Auch Kombinationen mit Clavulansäure sind unbedenklich in der Schwangerschaft. Cephalosporine, insbesondere Cefalexin und Cefuroxim, gehören wie die Penicilline zu den Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft. Sie sind plazentagängig und in der Amnionflüssigkeit in therapeutischen Dosen nachweisbar. Garratty et al. publizierten allerdings 1999, dass Cephalosporine der zweiten und dritten Generation, insbesondere Cefotetan, mit immunhämolytischen Ereignissen im Zusammenhang stehen könnten. Die Clearance von beiden Substanzgruppen ist in der Schwangerschaft erhöht, daher müssen gegebenenfalls Dosisanpassungen vorgenommen werden.

**Makrolidantibiotika:** Bei Patientinnen mit Penicillinallergie bieten sich Makrolidantibiotika wie Erythromycin als Alterna-

tive auch in der Schwangerschaft an, abgesehen vom Erythromycinestolat, das aufgrund seiner Hepatotoxizität im 2. und 3. Trimenon nicht gegeben werden soll. Clindamycin und Lincomycin sollten nur bei Versagen von Penicillinen, Cephalosporinen oder Erythromycin verordnet werden. Allerdings können sie topisch für die Behandlung von bakteriellen Vaginosen in der Schwangerschaft Verwendung finden.

**Tetracycline** sind ab der 16. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Eine versehentliche Therapie mit Tetracyclinen nach der 16. Schwangerschaftswoche stellt allerdings keinesfalls eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar. In der Mineralisierungsphase ab dem 5. Schwangerschaftsmonat können sich Tetracycline an Calciumionen in Zahnanlagen und Knochen sowie in die Linse anlagern, was allerdings erst ab einem Behandlungszeitraum von 14 Tagen beobachtet werden konnte. Vor der 16. Schwangerschaftswoche ist nicht mit einer Verfärbung der Zähne zu rechnen. Gefährlich können höhere Dosen zum Beispiel zur Malariabehandlung im 2. und 3. Trimenon sein.

**Sulfonamide, Trimethoprim und Cotrimoxazol** sind in der gesamten Schwangerschaft Antibiotika der 2. Wahl. Cotrimoxazol darf zum Beispiel beim Harnwegsinfekt im ersten Trimenon eingesetzt werden. Bisher gibt es keinen Anhalt dafür, dass Sulfonamide, Trimethoprim und Kombinationspräparate ein teratogenes Potenzial beim Menschen besitzen. Eine mögliche Embryotoxizität wird diskutiert, da Folsäureantagonisten im Tierversuch teratogen wirken können und sich beim Menschen durch Folsäuresubstitution in der Frühschwangerschaft das Auftreten von Neuralrohrdefekten senken lässt.

**Gyraschemmer** sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, obwohl keine Hinweise auf eine potenzielle Teratogenität vorliegen. Das ungarische Fehlbildungsregister zeigte aber in einer retrospektiven Studie einen möglicherweise zufälligen Zusammenhang zwischen Pylorusstenose und Nalidixinsäurebehandlung in der Spätschwangerschaft.

Diese Auflistung soll einen Überblick über die am häufigsten verwendeten Antibiotika bieten und stellt nur einen kleinen Ausschnitt aller möglichen Antiinfektiva dar. ■

Literatur bei den Verfasserinnen

## NEPHRO Spot

**Das Wissen über die komplexe Pharmakokinetik, die sowohl von der Mutter als auch vom Fetus und der Plazenta beeinflusst wird, und die potenzielle Embryotoxizität oder Teratogenität vor dem Verordnen einer Arzneimittelbehandlung einer schwangeren Patientin ist wesentlich, um Risiko und Nutzen einer Therapie abwägen zu können. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen, um mögliche arzneimittelinduzierte Fehlbildungen frühzeitig erkennen zu können, müssen der Patientin während der Schwangerschaft angeboten werden. Letzten Endes gibt es aber zahlreiche Arzneimittel, die weder für die Mutter noch für den Fetus schädlich sind.**