

Hypertonie und Schwangerschaft

J. Jacobi

Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg

**Universitätsklinikum
Erlangen**





Hypertonie und Proteinurie in der Schwangerschaft: *Definitionen*

Es gilt die etablierte Definition der Hypertonie:

RR \geq 140/90mmHg

Proteinurie:

Eiweißausscheidung $>$ 0.3g / Tag im 24h-Urin.

*Hypertonie Leitlinie DHL, www.parietaet.de,
2007 ESH-ESC Guidelines Hypertension, J Hypertens 2007; 25: 1105–1187,
AWMF-online: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),
Erarbeitungsdatum 02/2007*



Hypertonieformen in der Schwangerschaft

- 1) Gestationshypertonie
- 2) präexistierende (chronische) Hypertonie
- 3) Präeklampsie
- 4) „superimposed preeclampsia“ bei vorbestehender Hypertonie
Synonym: Propfgestose
- 5) Eklampsie
- 6) HELLP-Syndrom



1. Gestationshypertonie

- art. Hypertonus $\geq 140/90$ mmHg **ohne** Proteinurie
- Auftreten **nach** der 20. SSW
- zuvor **normotensive** Blutdruckwerte
- **Normalisierung** der Blutdruckwerte 12 Wochen postpartum



2. chronische Hypertonie

- art. Hypertonus $\geq 140/90$ mmHg
- Auftreten **präkonzeptionell oder vor** der 20. SSW
- **Persistenz** der Hypertonie >12 Wochen postpartum



3. Präeklampsie (syn. Gestose)

- art. Hypertonus $\geq 140/90$ mmHg **und** Proteinurie >0.3 g im 24h-Urin (= Gestationshypertonie + Proteinurie)
- Auftreten **nach** der 20. SSW
- zuvor **normotensive** Blutdruckwerte
- **Normalisierung / Persistenz** der RR-Werte 12 Wochen p.p.
- Ödeme findet man in bis zu 60% bei normaler Schwangerschaft, so dass deren Nachweis nicht mehr zur Diagnose der Präeklampsie beiträgt (siehe alter Begriff EPH-Gestose).

3. Präeklampsie (syn. Gestose)

Die Diagnose Präeklampsie kann auch bei Fehlen einer Proteinurie gestellt werden, wenn alternativ:

- *eine fetale Wachstumsrestriktion*
- *eine Beteiligung der Leber*
- *Nierenfunktionsstörungen*
- *neurologische Probleme oder*
- *hämatologische Störungen*

erstmalig nach der 20. SSW beobachtet werden.



3. schwere Präeklampsie (syn. Gestose)

Eine Präeklampsie wird als schwere Präeklampsie bezeichnet, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- **Nierenfunktionseinschränkung**
(Kreatinin ≥ 0.9 mg/dl oder Oligurie < 500 ml/24h.)
- **Leberbeteiligung**
(Transaminasenanstieg, schwere Oberbauchschmerzen)
- **Lungenödem oder Zyanose**
- **hämatologische Störungen**
(Thrombozytopenie, Hämolyse)
- **neurologische Symptome**
(schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- **fetale Wachstumsrestriktion**
- **Blutdruck $\geq 170/110$ mmHg**
- **Proteinurie ≥ 5 g/24h**

4. Propfgestose

- chronische Hypertonie + Gestationsproteinurie
oder
 - chronische Hypertonie und vor der 20. SSW bestehende Proteinurie
und
- zusätzlich nach der 20. SSW auftretende Entwicklung
- ⇒ eines plötzlichen Anstiegs der Proteinurie oder
 - ⇒ eines plötzlichen Blutdruckanstiegs oder
 - ⇒ eines klin. oder laborchem. Merkmals der schweren Präeklampsie



5. Eklampsie

Im Rahmen einer Präeklampsie auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können.

Cave: nur in etwa 50% mit schwerer Hypertonie assoziiert und selbst bei fehlender Hypertonie oder Proteinurie möglich (14-34% der Fälle).



6. HELLP-Syndrom

Trias aus:

- Hämolyse
- pathologisch erhöhten Leberwerten
- Thrombozytopenie

Cave: In 5-15% liegt keine signifikante Proteinurie und in bis zu 20% der Fälle keine Hypertonie vor, in 15% fehlen gleichzeitig Hypertonie und Proteinurie.



Hypertonieformen in der Schwangerschaft

Zusammenfassung

schwangerschaftsbedingte Hypertonie

- **ohne Proteinurie**
Gestationshypertonie
- **mit Proteinurie**
Präeklampsie
Synonym: Gestose

Auftreten der Hypertonie **nach** der
20. SSW
und
Blutdrucknormalisierung 12
Wochen nach Entbindung

ca. 5-10% aller SS

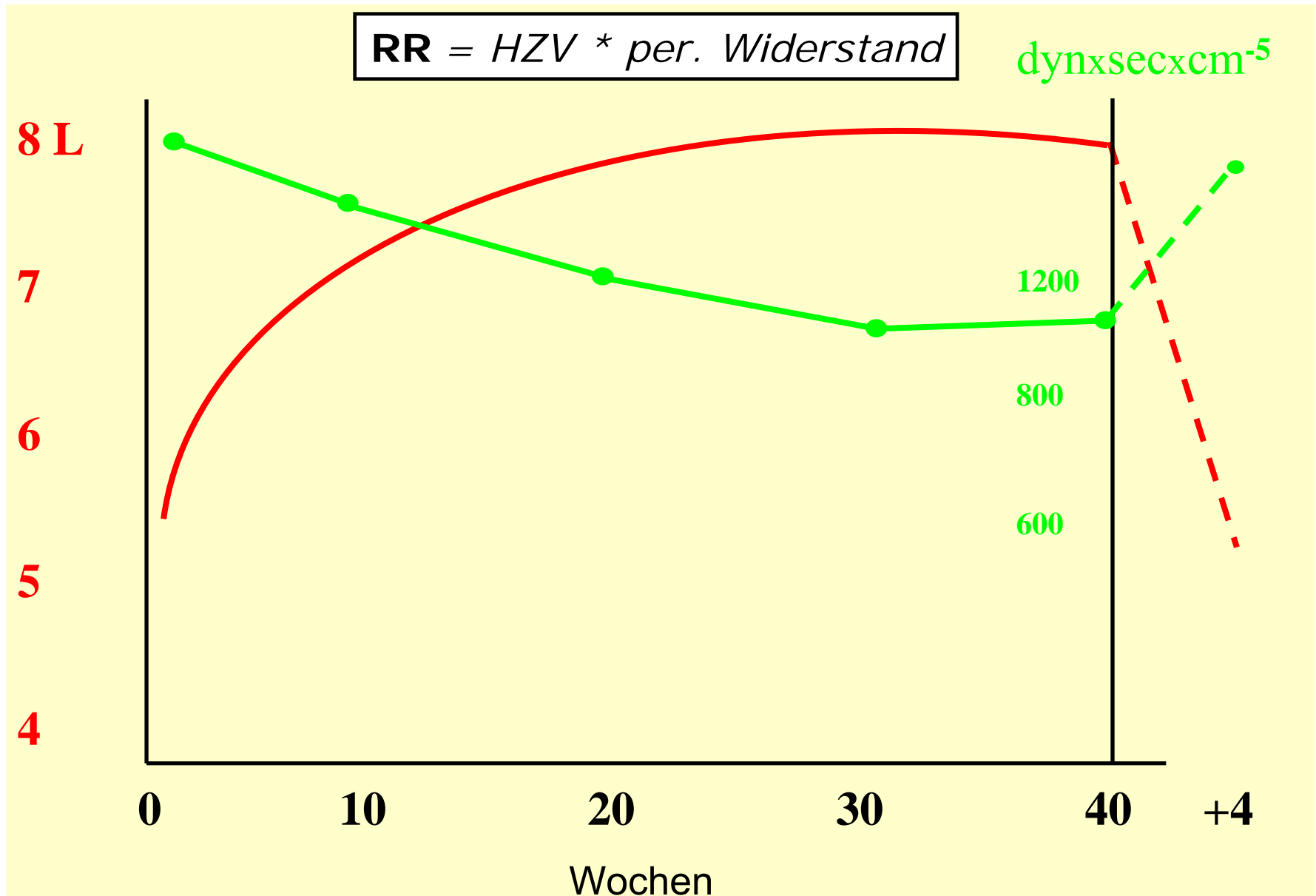
schwangerschaftsunabhängige (vorbestehende) Hypertonie

- **chron. Hypertonie**
primär-essentiell
sekundär (renal, endokrin)
- **Propfpräeklampsie**
Pfropfgestose: + Proteinurie
auf eine chron. Hypertonie
oder Nierenerkrankung

Auftreten der Hypertonie **vor**
der 20. SSW
und
Persistenz 12 Wochen nach
Entbindung

ca. 1-5% aller SS

HZV und per. Widerstand in der Schwangerschaft



Prognostische Bedeutung der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft

- 10-fach erhöhtes Risiko für Entwicklung einer Präeklampsie
- 25% der Frauen mit chronischer Hypertonie entwickeln eine Präeklampsie
- 35% der Frauen mit Hypertoniedauer >4 J. entwickeln eine Präeklampsie
- je ausgeprägter der Schweregrad einer Hypertonie, desto höher die Präeklampsierate

Sibai BM et al., New Engl J Med 1998

Risikofaktoren für Hochdruck in der Schwangerschaft

Anamnestische Risikofaktoren	Relatives Risiko
Antiphospholipidsyndrom	9
Z.n. Präeklampsie	7
Body-Mass-Index >35kg/m ²	4
vorbestehender Diabetes mellitus	3,5
Familiäre Belastung	3
vorbestehende Nierenerkrankung	3
Erstparität	2,5
Alter >40	2
chronische Hypertonie	↑
Autoimmunerkrankungen (Lupus etc.)	↑ ↑
Thrombophilie	Datenlage unklar

DGGG 2008

Universitätsklinikum
Erlangen

Komplikationen des Hochdrucks in der Schwangerschaft

maternal

fetal

Blutdruckwerte > 170 / 110 mmHg	Hypertensive kardiovaskuläre Komplikationen: <ul style="list-style-type: none">■ zerebrovask. Insult■ Retinopathie■ Linksherzinsuffizienz■ Niereninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none">■ Wachstumsretardierung■ Erhöhte Rate vorzeitiger Plazentalösungen■ Anstieg der perinatalen Morbidität und Mortalität (hypoxisch zerebrale Schädigungen)■ Intrauteriner Fruchttod■ Totgeburt
Präeklampsie	Ausbildung einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms	

Antihypertensive Pharmakotherapie - Zielblutdruck in der Schwangerschaft ?

Kontroverse

BD-Normalisierung ($<140/90\text{mmHg}$) vermindert
maternale Komplikationen

BD-Senkung gefährdet fetale Entwicklung
(uteroplazentare Minderperfusion-Wachstumsretardierung)

Interessenkonflikt zwischen Mutter und Kind



maternale vs. fetale Problematik ?



Bluthochdruckbehandlung in der Schwangerschaft

- mütterliches vs. kindliches Risiko -

Nach gegenwärtigem Wissensstand dient die antihypertensive Behandlung bei schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft der Prävention maternaler zerebro-/kardiovaskulärer Komplikationen. Dabei steht die Vermeidung zerebraler Blutungen im Vordergrund.

Ein Nutzen für die fetale Entwicklung und somit eine Verbesserung der kindlichen Prognose durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Aktuelle Metaanalysen zahlreicher Studien zur medikamentösen Blutdrucksenkung bei milder bis mittelschwerer Hypertonie (<170/110mmHg) ergaben, dass antihypertensive Maßnahmen nur von geringem mütterlichen Nutzen sind, aber mit einer erhöhten Rate wachstumsretardierter Kinder und einem verminderten Geburtsgewicht einhergehen.



Präeklampsie

Therapie und Risiken

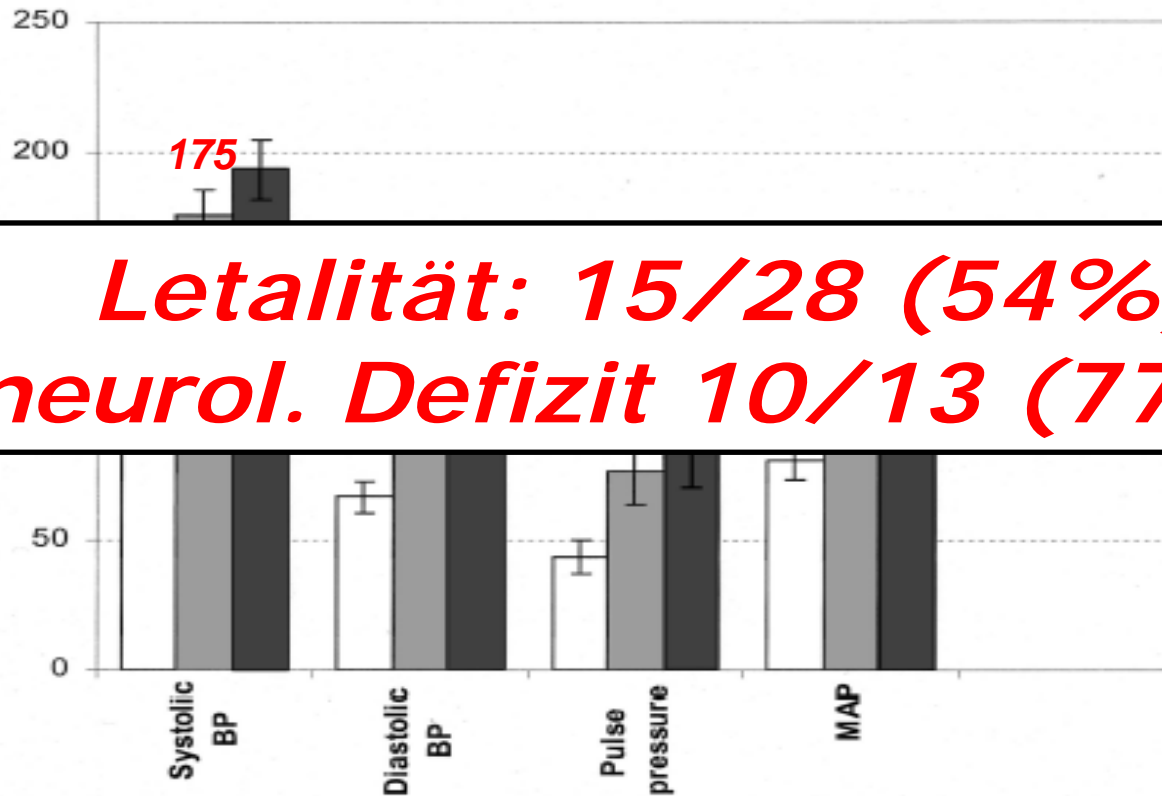
Definitive Therapie ist die Entbindung, da komplett reversibel

- Entbindung ab 37. SSW indiziert
- zwischen 34.-37. SSW sollte bei schwerer Präeklampsie eine rasche Entbindung erfolgen
- 24.-34. SSW primär konservatives Vorgehen in einem Perinatalzentrum
- <24. SSW hohe maternale und perinatale Morbidität / Mortalität (ggf. Abbruch der SS)

- Abort
- Krampfanfälle
- Thrombozytopenie
- zerebrale Blutung
- Lungenödem
- Lebereinblutung
- Nierenversagen

Präeklampsie und Schlaganfall

retrospektive Studie an 28 Pat., 93% mit ICB



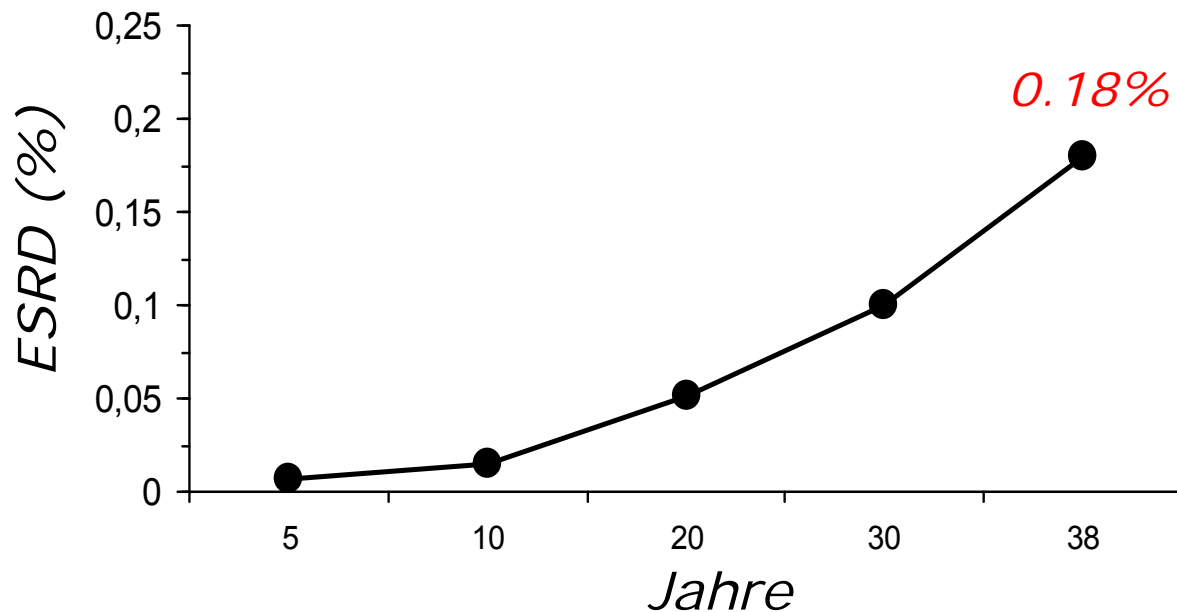
Letalität: 15/28 (54%)
neurol. Defizit 10/13 (77%)

Präeklampsie und Nierenversagen

Table 2. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) after a First, Second, or Third Pregnancy.^a

Variable	Total No. of Women	No. with ESRD	No. with Data Censored at Time of Death	No./100,000 Person-Yr (95% CI) [†]	Unadjusted Relative Risk (95% CI)
After 1 pregnancy (all women)					
No preeclampsia	549,515	410 0.07%	12,848	3.3 (2.9–3.6)	1.0
Preeclampsia	20,918	67 0.32%	495	14.5 (11.2–18.1)	4.7 (3.6–6.1)

3.7/100.000 Schwangere / Jahr (~17J. nach SS)



Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft

Aktuelle Leitlinien für die klinische Praxis: ein Kompromiss

Medikamentöse Blutdrucksenkung während der Schwangerschaft:

Nur aus mütterlicher Indikation, wenn

- Blutdruck $\geq 170/110$ mmHg
- $\geq 160/100$ mmHg bei vorbestehendem Hochdruck oder anderer Pfropfkonstellation (präexistente Nierenerkrankung, Diabetes mellitus)

ISSHP 1988

Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2000

Deutsche Hochdruckliga 2008

AG Gestose der DGGG 2007



Antihypertensive Langzeittherapie bei Hypertonie im gebärfähigen Alter und Kinderwunsch

geeignet

- α -Methyldopa (Mittel der 1. Wahl)

eingeschränkt geeignet

- selektive Beta-1-Rezeptorblocker (1. Wahl: Metoprolol)
- Dihydralazin (nur in Komb. mit α -Methyldopa und/oder Metoprolol)



Stillen und antihypertensive Therapie

Ein Abstillen wegen einer antihypertensiven Therapie ist aufgrund zahlreicher medikamentöser Alternativen nicht indiziert.

Geeignet:

α -Methyldopa, Metoprolol, Dihydralazin, Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil

Nicht geeignet:

Diuretika (Verringerung der Milchproduktion)
weitere Antihypertensiva (keine Erfahrungen)

Schäfer et al. 2006

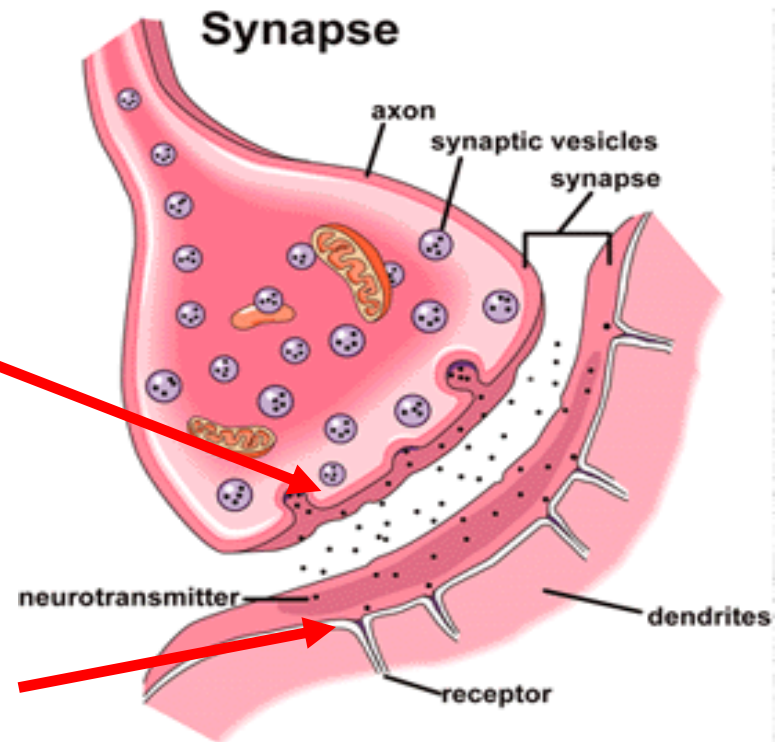
Universitätsklinikum
Erlangen



α -Methyldopa

aktive Aufnahme über die Blut-Hirn Schranke ins Gehirn

dort Decarboxylierung zu α -Methyldopamin und α -Methylnoradrenalin



Präsynaptische Erregung
 α_2 -Rezeptoren
Verminderung der Noradrenalin-
ausschüttung

Postsynaptische Erregung
 α_2 -Rezeptoren
Dämpfung des vasomot. Zentrums
im verlängerten Mark

Diuretika (Thiazide)

fetales Risiko



- keine Teratogenität, wenig Daten für das 1. Trimester
- diabetogen (Cave: Hypoglykämie beim Neugeborenen)
- neonatale Thrombozytopenie und hämolytische Anämie
- maternale und neonatale Hypotonie und Hyponatriämie
- fetale Bradykardie

Studie an 20 Pat.:

Fortsetzung der Therapie ⇒ Anstieg des Plasmavolumens um ~18%
Absetzen der Therapie ⇒ Anstieg des Plasmavolumens um ~52%

Sibai BM et al., Am J Obstet Gynecol 1984

Stillperiode



- geringe Mengen gelangen in die Muttermilch
- Verringerung der Milchproduktion
- gelten jedoch generell als sicher

Betablocker

fetales Risiko



- keine Teratogenität im Tierversuch, hohe Dosen toxisch
- keine Assoz. mit Malformationen; wenig Daten für das 1. Trimester
- intrauterine Wachstumsrestriktion (2. und 3. Trimester)
- neonatale Betablockade

Stillperiode



- M/P Ratio 2.0-3.1 !! (nur geringe Plasmakonz. Beim Säugling)

Shannon ME, J Hum Lact 2000

- cave: neonatale Betablockade

Kalziumantagonisten

fetales Risiko



- keine Teratogenität im Tierversuch
- nur wenige Daten beim Menschen
- Frühgeburtlichkeit (eher Folge der Hypertonie als der Med.)

Weber-Schoendorfer et al., Reprod Toxicol, 2008

Stillperiode



- kaum Daten verfügbar (vorw. zu Nifedipin, Nicardipin, Verapamil)

Shannon ME et al., J Hum Lact 2000

- M/P Ratio ~0.5

ACE-Hemmer

fetales Risiko



- im Tierversuch Wachstumsrestriktion und Ossifikationsstörungen
 - gehäuftes Auftreten angeborener Fehlbildungen beim Menschen
 - Teratogenität und Toxizität im 2. und 3. Trimester
- Wachstumsrestriktion, Oligohydramnion, Schädelmißbildungen, Lungenhypoplasie, Kontrakturen, neonatale Anurie mit Nierenversagen, Hypotension*

Stillperiode



- kaum Daten verfügbar (niedrige M/P Ratio)

Beardmore KS et al., Hypertens Pregnancy 2002



ACE-Hemmer im 1. Trimenon

ORIGINAL ARTICLE

Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors

William O. Cooper, M.D., M.P.H., Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H.,
Patrick G. Arbogast, Ph.D., Judith A. Dudley, B.S., Shannon Dyer, B.S.,
Patricia S. Gideon, R.N., Kathi Hall, B.S., and Wayne A. Ray, Ph.D.

Cooper WO New Engl J Med 2006

Variable	ACE Inhibitor (N= 209)	Other Antihypertensive Medication (N= 202)	No Antihypertensive Medication (N= 29,096) [†]
Any congenital malformation			
No. of infants	18	4	834
Percentage of births	7.12	1.73	2.63
Risk ratio	2.71	0.66	1
95% confidence interval	1.72–4.27	0.25–1.75	Reference
Cardiovascular malformation			
No. of infants	9	2	294
Percentage of births	2.90	0.70	0.78
Risk ratio	3.72	0.89	1
95% confidence interval	1.89–7.30	0.22–3.59	Reference
Central nervous system malformation			
No. of infants	3	0	80
Percentage of births	1.46	0	0.33
Risk ratio	4.39	—	1
95% confidence interval	1.37–14.02	—	Reference
Other malformations			
No. of infants	6	2	469
Percentage of births	2.71	0.95	1.55
Risk ratio	1.75	0.62	1
95% confidence interval	0.79–3.89	0.15–2.45	Reference

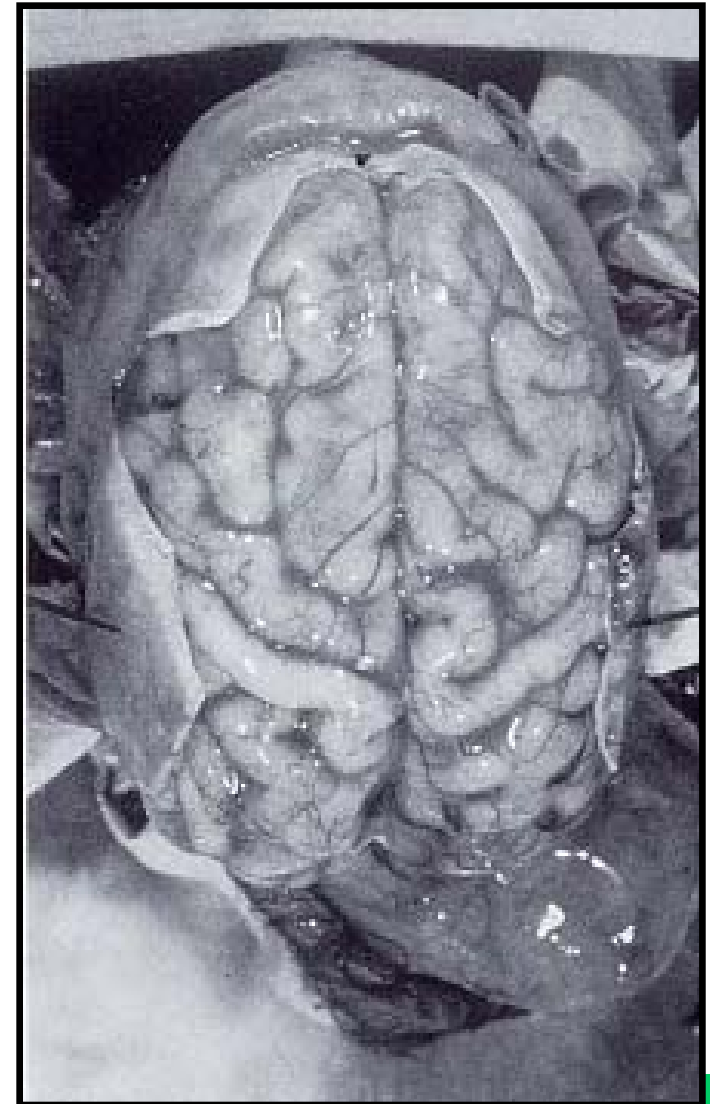
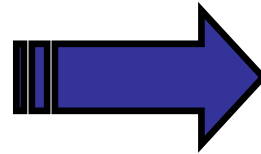
ACE-Hemmer im 2.-3. Trimenon

Kasuistik

Mutter: Einnahme mehrerer Antihypertensiva, u.a. Captopril während der Schwangerschaft

Kind: 33. SSW, 1,4 kg, vergrößerte Nieren, mangelhafte Entwicklung der Schädelknochen

Barr & Cohen, Teratology 1991;44: 485ff



Erlangen

AT1-Blocker

fetales Risiko



- wie ACE-Hemmer

Stillperiode



- nicht empfohlen

Blutdruckselbstmessung in der Schwangerschaft



- sichere Diagnose einer in der Schwangerschaft häufiger zu beobachtenden „Weißkittelhypertonie“
- größere Therapiesicherheit mit Vermeidung von:
 - Fehlbehandlungen
 - vorzeitiger stationärer Aufnahme
- frühestmögliche Erfassung eines schwangerschaftsinduzierten Blutdruckanstiegs

Antihypertensive Akutbehandlung in der Schwangerschaft

Antihypertensive Therapie	Nifedipin: initial 5 mg oral, ggf. Wiederholung nach 20 min oder Urapidil: initial 6,25–12,5 mg i.v. als Bolus über 2 min, danach 3–24 mg/h (Perfusor) alternativ Dihydralazin: 5 mg i.v. alle 20 min oder 5 mg i.v. als Bolus und anschl. 2–20 mg/h (Perfusor)
Antikonvulsive Therapie	Magnesiumsulfat: 4–6 g i.v. über 15–20 min, Erhaltungsdosis 1–2 g/h bis 24–48 h post partum Mittel der 2. Wahl: Phenytoin 250 mg i.v.
Bei Lungen- ödem/Herzinsuffizienz	Furosemid: 10–20 mg i.v., ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis

AWMF-online: Leitlinien der AG SH/Gestose der DGGG, Erarbeitungsdatum 02/2007

Indikation für Klinikeinweisung

- Hypertonie $>160\text{mmHg}$ systolisch bzw. $>100\text{mmHg}$ diastolisch
- manifeste Präeklampsie
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im 3. Trimenon ($>1\text{kg/Woche}$)
- drohende Eklampsie
- klinischer V.a. HELLP-Syndrom (vor allem Oberbauchschmerzen)
- Hinweise für fetale Bedrohung (suspektes CTG, pathol. Doppler, Schätzwicht $<10.$ Perzentile)
- Hypertonie oder Proteinurie und weitere Risikofaktoren wie
 - vorbestehende mütterliche Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
 - Mehrlingsgravidität
 - frühes Gestationsalter ($<34.$ SSW)
 - An-/Oligohydramnion



Überwachung

Untersuchung	Kommentar
<i>Hb, Hämatokrit</i>	↑ Hämokonzentration bei Schwangerschaftshypertonie ↓ bei schwerer Hämolyse
<i>Thrombozyten</i>	↓ im Rahmen mikroangiopathischer Prozesse, Verlaufsparemeter bei HELLP
<i>GOT, GPT</i>	Leberbeteiligung, Prognosemarker
<i>LDH</i>	im Rahmen von HELLP Hämolyse, Leberbeteiligung
<i>Kreatinin</i>	Normalerweise ↓ bei Schwangeren, ggf. Kreatininclearance, die MDRD Formel überschätzt die GFR , kann nicht benutzt werden ¹⁾
<i>Harnsäure</i>	↑ bei Schwangerschaftshypertonie, Hinweis auf Schweregrad
<i>Urin-Teststreifen</i>	Falsch positive und falsch negative Befunde möglich, ggf. Quantifizierung im 24-Urin
<i>Proteinurie/24h</i>	> 0,3 g / 24 h = Präeklampsie; > 2g/d engmaschige Überwachung, > 3g/d u.U. Entbindung sinnvoll

1) Smith MC et al. BJOG. 2008; 115: 109-112.

maternale Indikationen zur Entbindung

- therapierefraktäre schwere Hypertonie
- therapierefraktäre Niereninsuffizienz
- akutes Lungenödem
- disseminierte intravasale Gerinnung
- persistierende schwere Oberbauchschmerzen
- neu aufgetretene schwere zentralnervöse Symptome
- Eklampsie

DGGG



Weitere Lebensführung / Planung weiterer SS

Aufklärung über erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: >90% der Patientinnen entwickeln nach 20-25 Jahren eine chronische Hypertonie

Aufklärung über das Wiederholungsrisiko einer Präeklampsie / HELLP-Syndroms: dieses liegt bei 2-19%

Diagnostik und ggf. Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin, Blutfette, Diabetes, metabolisches Syndrom, Lebensstiländerung)

Beratungsgespräch (Internist / Frauenarzt) vor geplanter Schwangerschaft



Hypertonietherapie in der Schwangerschaft

Fazit

- RR \geq 160/100 mmHg: Indikation zur Klinikeinweisung
- Die Einleitung einer antihypertensiven Therapie sollte Aufgabe der Klinik sein, da erst eine stationäre Beobachtung unter kontrollierten Bedingungen die Notwendigkeit einer medikamentösen BD-Senkung ergeben kann.
- RR \geq 160/100mmHg: Behandlung falls chron. HTN oder Komplikationen.
- RR \geq 170/110mmHg: Behandlung aller Patientinnen
- Häusliche BD-Selbstmessung hilfreich Weißkittelhypertonie bis zu **1/3** der Diagnose Hypertonie (*Bellomo et al. JAMA 1999*)

