

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

MOSEL A, KLOCKENBUSCH W

Medikamentöse Behandlung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2005;
9 (1), 17-22*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Medikamentöse Behandlung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft

A. Mosel, W. Klockenbusch

In der Gruppe der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft sind schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), milde und schwere Präeklampsie, Eklampsie, chronische Hypertonie und Pfropfpräeklampsie hinsichtlich Prognose und Therapie zu unterscheiden. Eine blutdrucksenkende Therapie ist bei hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft erst bei schwerer Hypertonie indiziert. In der Akutsituation ist Nifedipin oral der Vorzug gegenüber Dihydralazin i. v. zu geben, eine langfristige Einstellung sollte mit α -Methyldopa erfolgen. In der Prävention und Therapie einer Eklampsie ist Magnesiumsulfat das Mittel der Wahl und klassischen Antikonvulsiva wie Phenytoin und Diazepam überlegen.

Hypertensive disorders of pregnancy include pregnancy-induced hypertension (PIH), mild and severe pre-eclampsia, eclampsia, chronic hypertension preceding pregnancy and chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia/eclampsia, associated with different prognosis and need for drug treatment, respectively. Antihypertensive therapy is restricted to severe hypertension. Nifedipine should be administered for acute management, where as α -Methyldopa should be given for longterm treatment. Magnesium sulfate is the drug of choice for prevention and treatment of eclamptic convulsions, since both phenytoin and diazepam have been shown to be less effective. J Hypertonie 2005; 9 (1): 17–22.

Hypertensive Erkrankungen komplizieren ca. 7–10 % aller Schwangerschaften [1]. Sie sind eine der häufigsten Ursachen für Müttersterblichkeit und perinatale Mortalität und stellen somit sicher ein sehr bedeutendes medizinisches Problem in der Schwangerschaft dar.

Unter dem Überbegriff „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen“ (HES) werden alle Veränderungen zusammengefaßt, welche durch das gemeinsame Symptom der Hypertonie im Verlauf einer Schwangerschaft charakterisiert sind. Der ältere Begriff der „EPH-Gestose“, entstanden aus der klinischen Trias Ödeme (E), Proteinurie (P) und Hypertonie (H), wurde vor mehr als 10 Jahren durch die Bezeichnung „Präeklampsie“ ersetzt, da der Entwicklung von Ödemen allein in der Schwangerschaft kaum ein Krankheitswert zuzumessen ist. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft können wie folgt klassifiziert werden [2]:

- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH): Def.: Anstieg des Blutdrucks auf $> 140/90$ mmHg nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW); Blutdruck bei schwerer SIH $> 170/110$ mmHg.
- Präeklampsie: Def.: SIH und Gestationsproteinurie > 300 mg/24 h; schwere Präeklampsie: diastolischer Blutdruck > 110 mmHg und Proteinurie > 3 g/24 h
- Eklampsie: Def.: Präeklampsie und generalisierter Krampfanfall ohne zugrundeliegende neurologische Erkrankung, selten Eklampsie ohne vorbestehende Präeklampsie möglich.
- Chronische Hypertonie: Def.: Hypertonie vor der 20. SSW auftretend und länger als 6 Wochen postpartal bestehend.
- Pfropfpräeklampsie: Def.: chronische Hypertonie und Gestationsproteinurie.

SIH und Präeklampsie umfassen mit 70 % den Großteil der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft, vorbestehende Hypertonie und Pfropfpräeklampsie betreffen 30 % [3]. Die Inzidenz von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist unter anderem erhöht bei jungen sowie älteren Erstgebärenden [4], Zwillingschwangerschaften [4] und bei Z. n. hypertensiver Erkrankung in vorangehender Schwangerschaft [5] (Tabelle 1). Die Unterscheidung zwischen isolierter Hypertonie und Präeklampsie bzw. Pfropfpräeklampsie ist für die Prognose und Be-

urteilung der mütterlichen und kindlichen Morbidität wesentlich. In den USA, Großbritannien und den skandinavischen Ländern stehen Komplikationen der Präeklampsie an erster Stelle der mütterlichen Todesursachen [6]. Darüber hinaus ist diese Erkrankung für 20–25 % der perinatalen Morbidität und Mortalität verantwortlich, was im wesentlichen Folge erhöhter Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Plazentalösung und intrauteriner Wachstumsretardierung ist [7, 8]. Eine Eklampsie tritt in Europa bei etwa 5 von 10.000 Schwangerschaften auf und ist damit ein extrem seltenes, jedoch folgenschweres Ereignis [9]. Sie geht mit einer maternalen Mortalität von 2 % sowie einer neonatalen Mortalität von nahezu 6 % einher und ist weltweit für ca. 50.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich [9, 10].

Krankheitsbild und Verlauf der Präeklampsie sind sehr variabel. Eine über längere Zeit unveränderte Symptomatik wird ebenso beobachtet wie eine rasche Progredienz erkrankungsspezifischer Veränderungen mit Entwicklung schwerer Komplikationen. Hierzu zählen Eklampsie, zerebrale Blutungen, Lungenödem und Nierenversagen. Mütterliche Manifestationen der Erkrankung zeigen sich somit vorzugsweise in neurologischen, pulmonalen, hepatischen, hämatologischen und renalen Störungen. In der fetalen Beeinträchtigung besteht ebenfalls eine große Bandbreite. In einigen Fällen prägen mütterliche Symptome das Krankheitsbild, während in anderen ein bedrohter Zustand des Feten, z. B. durch schwere intrauterine Wachstumsretardierung, bei eher geringen mütterlichen Erkrankungszeichen im Vordergrund steht [11].

Tabelle 1: Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie / Propfpräeklampsie bzw. Eklampsie [51]

- Erstschwangerschaft, besonders junge Erstgebärende und Spätgebärende > 35 Jahren [4]
- Familiäre Belastung: Präeklampsie/Eklampsie bei Mutter und/oder Schwester [71]
- Präeklampsie/Eklampsie in früherer Schwangerschaft [5]
- Mehrlingsschwangerschaft [4]
- Adipositas [72]
- Chronische Hypertonie [73]
- Nierenerkrankung [74]
- Diabetes mellitus [75]
- Lupus erythematoses visceralis [76]
- Antiphospholipidsyndrom [76]
- Thrombophile Risikofaktoren, z. B. Faktor V-Leiden-Mutation [77]

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. med. Annette Mosel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Osnabrück, D-49076 Osnabrück, Am Finkenhügel 1, E-mail: Annette.Mosel@Klinikum-Os.de

Die optimale Behandlung bei Vorliegen einer schweren Hypertonie bzw. Präeklampsie ist die Entbindung, da die Geburt von Fetus und Plazenta die kausale Therapie der durch die Schwangerschaft bedingten Erkrankung darstellt. Bei zu erwartender Frühgeburtlichkeit sollte eine Schwangerschaftsverlängerung – wenn möglich – bis zur Vollendung der 34. SSW angestrebt werden. Danach kann mit einer ausreichenden fetalen Lungenfunktion gerechnet werden, welche die neonatale Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst. Sollte dies nicht möglich sein, ist eine Prolongation um 48 Stunden dringend anzustreben, um die sinnvolle Gabe von Steroiden zur Förderung der fetalen Lungenreifung durchzuführen, welches die fetale Morbidität und Mortalität entscheidend positiv beeinflusst [12]. Vergleichende Untersuchungen bei schwerer Präeklampsie zwischen der 28. und 32. SSW haben gezeigt, daß ein konservatives geburtshilfliches Vorgehen gegenüber der sofortigen Entbindung zu einer deutlichen Reduktion neonataler Komplikationen führt und nicht mit wesentlich gesteigerter mütterlicher Morbidität verbunden ist, sofern eine engmaschige Überwachung von Mutter und Kind an einem perinatalen Zentrum gewährleistet ist [13]. Demgegenüber ist die Frage, ob medikamentöse Maßnahmen bei HES zur Minimierung kindlicher und mütterlicher Risiken entscheidend beitragen, bisher weniger deutlich beantwortet. In der Wahl der antihypertensiven Substanzen können studienbasierte Empfehlungen ausgesprochen werden.

Beeinflussen Antihypertensiva den Krankheitsverlauf einer SIH bzw. Präeklampsie?

Einblicke in pathogenetisch wichtige Veränderungen bei der SIH liefern pathologisch-anatomische Befunde des Gehirns, des Herzens und der Leber, die vorzugsweise petechiale Einblutungen und Nekrosen zeigen. Diese lassen eher auf eine reduzierte Perfusion schließen, als daß sie auf mechanische Gefäßschäden infolge erhöhten Blutdruckes zurückgeführt werden können. Die Nieren weisen eine für die Präeklampsie charakteristische glomeruläre Endotheliose auf, welche bei keiner anderen Hypertonieform gefunden wird und die Bedeutung des Endothels bei dieser Erkrankung unterstreicht [6]. Eine Glomeruloendotheliose ist bei schwangeren Affen nach experimenteller Drosselung der utero-plazentaren Durchblutung nachgewiesen worden. Durch die Minderperfusion der utero-plazentaren Einheit haben sich dabei ebenso eine Hypertonie und eine Proteinurie entwickelt [14], so daß die Hypertonie als Sekundärphänomen anzusehen ist, während Durchblutungsstörungen bei der Präeklampsie eine zentrale Rolle spielen.

Es wurde angenommen, daß ein streng eingestellter Blutdruck das Risiko der Entwicklung einer Proteinurie im Verlauf der Schwangerschaft vermindert. Hinweise hierfür lieferten Studien von Blake und Mac Donald 1991 [15] sowie Pickles 1992 [16]. Die Proteinurie tritt den meisten Studien zufolge aber unabhängig von einer blutdrucksenkenden Therapie auf [17–20]. Antihypertensiva sind daher zur Prävention einer Präeklampsie bei bestehendem SIH oder Prävention einer Pfortpräeklampsie bei chronischer Hypertonie wenig geeignet [21, 22].

Darüber hinaus ist ein günstiger Einfluß auf die Rate an pathologischen fetalen Kardiotokographie- (CTG-) Veränderungen, vorzeitigen Plazentalösungen oder die Frühgeburtlichkeit durch blutdrucksenkende Maßnahmen nicht zu erwarten. Dies gilt unabhängig vom verwendeten Antihypertensivum, wobei in den entsprechenden Studien

zahlreiche Substanzen wie α -Methyldopa [23], Dihydralazin [24], Labetalol [16, 19], Pindolol [25], Nitrendipin [26], Nicardipin [27] oder Nifedipin [17, 20] eingesetzt wurden.

Ob Antihypertensiva die Entwicklung schwerer mütterlicher Komplikationen, wie HELLP-Syndrom oder Eklampsie, beeinflussen, ist bisher nicht gezielt prospektiv randomisiert untersucht worden. Bisherige Studien lassen dies jedoch nicht vermuten.

Beeinflussen Antihypertensiva die Durchblutung der fetoplazentaren Einheit und das fetale Wachstum?

Dopplersonographische Untersuchungen zeigen, daß eine antihypertensive Therapie nicht in der Lage ist, die plazentare Perfusion zu verbessern. Eher ist sogar mit einer Verschlechterung erkrankungstypischer Durchblutungsstörungen zu rechnen.

Für die Gruppe der Beta-Blocker ist für den β 1-Rezeptorblocker Atenolol bekannt, daß er nicht nur zu einer Blutdrucksenkung, sondern auch zu einem nicht signifikanten erhöhten uterinen Gefäßwiderstand, zu deutlichen Durchblutungsstörungen in der umbilikalen Zirkulation sowie zu einem signifikanten Anstieg des „Pulsatility-Index“ (PI) im Bereich der fetalen Aorta führen kann [28]. Nach Gabe des kombinierten α 1- und β -Blockers Labetalol konnten unterschiedliche dopplersonographische Befunde erhoben werden: einerseits ein unveränderter umbilikaler Gefäßwiderstand [29], andererseits ein dosisabhängig gesteigerter PI in der Art. umbilicalis [30]. Im Rahmen einer placebokontrollierten Studie mit Atenolol wurden nach langfristiger Hypertoniebehandlung signifikant erniedrigte Neugeborenen- und Plazentagewichte festgestellt [31]. Eine vergleichende randomisierte Studie mit Labetalol zeigte nach einer mittleren Behandlungsdauer von 3 Wochen eine signifikant erhöhte Rate fetaler Wachstumsretardierung, wobei die Geburtsgewichte in der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe doppelt so häufig unterhalb der 10. Perzentile lagen [19]. Es ist somit nicht auszuschließen, daß über eine vorbestehende erkrankungstypische Perfusionsstörung hinaus durch Beta-Blocker eine Drosselung der Durchblutung der uteroplazentaren Einheit ausgelöst wird, welche zu einer zunehmenden fetalen Minderversorgung führt, die sich in verminderten Geburtsgewichten der Kinder widerspiegelt.

Bei der Therapie mit Dihydralazin konnten einerseits unveränderte Dopplerindizes der Art. umbilicalis und der Art. uterina beobachtet werden [19], andererseits zeigten mehrere Studien deutliche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Dihydralazinbehandlung und reduziertem uteroplazentarem Blutfluß [32, 33]. Demgegenüber scheint die Gabe von α -Methyldopa nicht mit einem Risiko für eine intrauterine Mangelentwicklung verbunden zu sein [18].

Dieses gilt ebenfalls für Nifedipin. Auch nach langfristiger Therapie konnte keine bedeutende Nebenwirkung beobachtet werden, insbesondere kein negativer Einfluß auf das Geburtsgewicht der Kinder [17, 34, 35]. Somit sind α -Methyldopa und einige Kalziumantagonisten als weitgehend unbedenklich einzustufen, da diese Substanzen nach mehreren Studien keine negativen hämodynamischen Effekte im fetalen und uteroplazentaren Strombett ausüben [20, 23, 27, 36–38].

Antihypertensive Therapie

1. Antihypertensive Therapie bei milder SIH oder milder Präeklampsie

Obwohl α -Methyldopa und Nifedipin keine bedeutenden Nebenwirkungen zeigen und keinen negativen Effekt auf das intrauterine Wachstum zu haben scheinen, fehlt andererseits eine ausreichende Grundlage für die Annahme, daß Schwangerschaftsverlauf und -ausgang bei milder Hypertonie bzw. Präeklampsie durch die beiden Medikamente günstig beeinflusst werden. Für Dihydralazin, Atenolol und Labetalol konnte ein negativer Einfluß auf die plazentare Durchblutung in einigen Studien nachgewiesen werden [28, 30, 33] und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer fetalen Wachstumsretardierung. Von Dadds et al. konnten 2000 anhand einer Metaanalyse eine signifikante Häufung intrauteriner Wachstumsretardierungen unabhängig vom verwendeten Antihypertensivum zeigen [39]. Nach heutiger Erkenntnis zeigt eine antihypertensive Therapie bei milder Hypertonie keinen positiven Einfluß auf die Entwicklung einer Präeklampsie, vorzeitigen Plazentalösung oder Frühgeburtlichkeit [40].

Angesichts möglicher mütterlicher und fetaler Nebenwirkungen ist eine antihypertensive Therapie bei SIH und Präeklampsie somit bis zu Blutdruckwerten von 170/110 mmHg nicht indiziert. Darüber hinaus gleichen durch die Medikation ausgelöste maternale Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, den Symptomen einer drohenden Eklampsie und können die sachgerechte Einschätzung des klinischen Bildes erschweren.

2. Antihypertensive Therapie bei schwerer SIH oder schwerer Präeklampsie

Die Behandlung einer SIH oder Präeklampsie wird generell empfohlen, wenn der diastolische Blutdruck 110 mmHg überschreitet, um der Gefahr einer mütterlichen zerebralen Blutung vorzubeugen [22]. Der Nutzen ist im Rahmen der Schwangerschaft nicht in Form von prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen worden, ergibt sich aber aus dem Zusammenhang zwischen Hypertonie und zerebrovaskulären Zwischenfällen in der Gesamtbevölkerung [40, 41].

2.1. Akutbehandlung

Die Akutbehandlung einer schweren SIH/Präeklampsie wird heute mit Dihydralazin i. v. oder alternativ mit Nifedipin oral durchgeführt. Diese Medikamente sind durch einen raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet.

Eine jüngst publizierte Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien vergleicht die Effizienz wie auch das Nebenwirkungsspektrum zahlreicher antihypertensiver Substanzen (Labetalol, Nifedipin, Urapidil, Ketanserin, Epoprostenol, Isradipin) bei der Behandlung der schweren SIH im Vergleich mit Dihydralazin, dem bisherigen Antihypertensivum der ersten Wahl für diese Indikation [24]. Bezüglich des maternalen Outcomes zeigt Dihydralazin eine erhöhte Rate an mütterlicher Hypotonie, Sectio caesarea, vorzeitiger Plazentalösung und Oligurie. Es kommt signifikant häufiger zu mütterlichen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Palpitationen oder Tachykardie. Wie auch schon in früheren Studien zeigte Dihydralazin ein gehäuftes Auftreten von pathologischen CTG-Veränderungen [42–44]. Beobachtungen legen nahe, daß die fetalen Herzfrequenzveränderungen eher nicht durch eine Antihypertensiva-vermittelte Blutdrucksenkung bedingt sind, welche die meisten negativen Effekte erklärt, sondern eher

hydralazinvermittelte substanzbezogene CTG-Veränderungen darstellen [43]. Bezüglich des kindlichen Outcomes zeigt die aktuelle Metaanalyse eine Assoziation von Dihydralazin und verminderten 1-Minuten-APGAR-Werten, bei unveränderten 5-Minuten-APGAR-Scores, sowie einen vorsichtigen Trend hinsichtlich einer erhöhten Rate an Totgeburten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva [24].

Als Resultat der Metaanalyse stellen die Autoren die bisherige Empfehlung von Dihydralazin als Antihypertensivum der ersten Wahl bei der Akutbehandlung einer schweren SIH in Frage und sehen Nifedipin als aussichtsreiche Alternative an [24]. Nach oraler Nifedipin-Behandlung bei schwerer Präeklampsie sind unerwünschte hämodynamische Effekte auf fetaler und mütterlicher Seite nicht zu erwarten [45]. Gegenüber Dihydralazin zeigt Nifedipin eine verminderte Sectiorate, weniger vorzeitige Plazentalösungen und höhere APGAR-Werte der Neugeborenen [24, 46, 47]. Berücksichtigt werden müssen jedoch denkbare potenzierende Effekte von Magnesiumsulfat und Kalziumantagonisten. So liegen Einzelfallberichte über schwere mütterliche Hypotonien und neuromuskuläre Störungen bei kombiniertem Einsatz von Nifedipin und Magnesium vor [48–50]. Vergleichbare Nebenwirkungen wurden im Rahmen groß angelegter Studien jedoch nicht beobachtet [13, 40, 43, 45]. Ein weiteres Argument für den Einsatz von Kalziumantagonisten ergibt sich aus der pathophysiologischen Untersuchung der Plazenta bei Präeklampsie, welche im Bereich des Plazentabettes eine deutlich erhöhte Anzahl von Bindungsstellen für rezeptorvermittelte Aktivierung von Kalziumkanälen zeigt [47].

Insgesamt spricht daher heute vieles für die Gabe von Kalziumantagonisten als Primärtherapie zur kurzfristigen Behandlung einer schweren SIH oder Präeklampsie. Insbesondere ist die Gabe von Nifedipin oral, aufgrund des günstiger erscheinenden Profils, der Gabe von Dihydralazin vorzuziehen.

2.2. Langfristige Therapie

In der Langzeitbehandlung einer schweren SIH oder Präeklampsie ist α -Methyldopa das Mittel der Wahl [51], welches keinen negativen Einfluß auf die mütterliche oder kindliche Entwicklung zeigt. Eine Langzeituntersuchung mit einem Follow-up von 18 Monaten zeigt auch für Nifedipin keinen negativen Effekt auf das kindliche Outcome [52], jedoch wird α -Methyldopa aufgrund einer umfangreicheren Datenlage der Vorzug gegeben.

3. Antihypertensive Therapie bei chronischer Hypertonie oder Pfortpräeklampsie

Bei chronischer Hypertonie bzw. vorbestehender antihypertensiver Behandlung oder Pfortkonstellation (präexistente Nierenerkrankung, Diabetes mellitus) ist eine Blutdrucksenkung in der Regel indiziert, wenn die Werte 160/100 mmHg übersteigen [53]. Als Mittel der Wahl ist α -Methyldopa anzusehen. Beta-Blocker können aus den genannten Gründen nicht empfohlen werden. Bei vorbestehender Einnahme von ACE-Hemmern muß immer ein Wechsel der Medikation erfolgen, da diese Substanzen im 2. und 3. Trimenon aufgrund renaler Perfusionsstörungen beim Feten und damit zusammenhängend gehäuft auftretenden neonatalen Todesfällen kontraindiziert sind [54].

Bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie und Werten $\leq$ 160/100 mmHg bleiben Schwangerschafts-

verlauf und -ausgang durch eine antihypertensive Therapie hinsichtlich Entwicklung einer Pfropfgestose, Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Plazentalösung und perinataler Mortalität unbeeinflusst; jedoch kann ein häufigeres Auftreten von fetaler Wachstumsretardierung beobachtet werden [39, 55, 56].

4. Eklampsie

Die pathophysiologischen Mechanismen der Eklampsie sind nicht völlig geklärt. Nach heutiger Erkenntnis wird der eklamptische Anfall durch eine lokale zerebrale Vasokonstriktion mit resultierender Ischämie hervorgerufen [57, 58] und ist nicht, wie teilweise angenommen wird, Folge einer zerebralen Hyperperfusion und hypertensiven Enzephalopathie [59].

4.1. Eklampsie-Prophylaxe

Magnesiumsulfat ist das Mittel der Wahl zur Prävention der Eklampsie. Im Tierversuch wirkt Magnesium nach systemischer Applikation der Noradrenalin-induzierten zerebralen Vasokonstriktion entgegen und fördert die Gehirndurchblutung, ohne den Blutdruck signifikant zu beeinflussen [60]. Die durch Magnesiumsulfat hervorgerufene vasorelaxierende Wirkung beim Menschen, vermutlich über kalziumantagonistische Effekte und eine stimulierte Freisetzung des vasodilatierenden Prostazyklins vermittelt, ist in der Schwangerschaft von besonderer Bedeutung [61–63]. Bei mehr als 10.000 randomisierten Frauen mit Präeklampsie zeigte sich gegenüber der Placebogabe eine signifikant verminderte Eklampsieinzidenz, mit einer Halbierung des Risikos ohne Häufung unerwünschter Wirkungen unter i.v.-Gabe von Magnesiumsulfat (1 g/h) [40]. Deutliche Vorteile konnten ebenso gegenüber der Gabe von Phenytoin nachgewiesen werden, welches keine dem Magnesium vergleichbare Wirkung auf die Hirndurchblutung entfaltet [64–66]. Eine placebokontrollierte Studie an 685 Patientinnen mit schwerer Präeklampsie zeigte ebenfalls deutlich die Wirksamkeit der prophylaktischen Magnesiumtherapie auf: bei signifikant verminderter Eklampsieinzidenz in der Magnesiumgruppe ($p = 0,003$) wurde die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig beendet [65].

Weitere positive Effekte einer pränatalen Magnesiumtherapie sind eine relaxierende Wirkung auf fetot- und uteroplazentare Gefäße [67] und ein gesteigerter Blutfluß in der uterinen und fetoplazentaren Zirkulation [68], welches für eine verbesserte Durchblutung der Feten spricht. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß bei Frühgeborenen von Müttern, welche pränatal wegen vorzeitiger Wehen oder Präeklampsie mit Magnesium behandelt wurden, in geringerem Maße frühkindliche Zerebralparenen beobachtet wurden [69].

4.2. Eklampsie-Therapie

Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei manifester Eklampsie können der kontrollierten Studie der „Eclampsia Trial Collaborative Group“ entnommen werden [42]. Diese Untersuchung zeigt die Überlegenheit von Magnesiumsulfat versus Diazepam und versus Phenytoin anhand einer signifikant verminderten Rate an Re-Konvulsionen nach Magnesiumgabe, in einer (nicht signifikant) reduzierten mütterlichen Mortalität sowie durch bessere Apgar-Werte der Neugeborenen und einer deutlich kürzeren Verweildauer der Neonaten auf der Intensivstation [42]. Aktuelle Cochrane-Daten aus dem Jahre 2003 bestätigen die Überlegenheit der Magnesiumtherapie gegenüber der Behandlung mit Diazepam [70].

Somit ist Magnesium ohne Zweifel das Mittel der Wahl zur Prävention und Therapie einer Eklampsie. Magnesium wird ausschließlich renal ausgeschieden, so daß besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko einer Magnesiumintoxikation bedacht werden muß. Klinische Zeichen einer zentralen Depression wie Verlangsamung der Atemfrequenz und Abschwächung der Reflexe, z. B. Patellarsehnenreflex, sollten geprüft werden.

Literatur:

1. Sibai BM. Preeclampsia – Eclampsia. *Curr Problems Obstet Gynecol Fertil* 1990; 13: 1–45.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Consensus report: high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689–712.
3. Sibai BM. Chronic hypertension during pregnancy. In: Sciarra J (ed). *Gynecology and Obstetrics*. JB Lippincott, Philadelphia, 1989; 1–8.
4. Long PA, Oats JN. Preeclampsia in twin pregnancy – severity and pathogenesis. *Austr NZ J Obstet Gynecol* 1987; 27: 1–5.
5. Campbell DM, Macgillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 131–40.
6. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447–51.
7. Ounsted M. The children of women who had hypertension during pregnancy. In: Rubin PC (ed). *Handbook of hypertension: hypertension in pregnancy*. Elsevier, Amsterdam, 1988; 341–62.
8. Visser GHA, Huisman A, Saathof PWF, Sinnige HAM. Early fetal growth retardation: Obstetric background and recurrence rate. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 40–3.
9. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994; 309: 1395–400.
10. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 547–53.
11. Klockenbusch W, Goecke T. Antihypertensive und antikonvulsive Therapie bei Präeklampsie und Eklampsie. *Gynäkologe* 1999; 32: 776–82.
12. NIH Consensus Statement. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *NIH* 1994; 12, 2.
13. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818–22.
14. Combs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 215–23.
15. Blake S, MacDonald D. The prevention of maternal manifestations of pre-eclampsia by intensive antihypertensive treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 244–8.
16. Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 964–8.
17. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 718–22.
18. Plouin PF, Breart G, Llado J et al. Randomised comparison of early with conservative use of hypertensive drugs in the management of pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 134–41.
19. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 323–7.
20. Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 879–84.
21. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in

- chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960–7.
22. Redman CWG, Roberts JM. Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993; 341: 1451–4.
 23. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingermarsson I, Ratnam SS. Effects of methylglutamate on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 152–6.
 24. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: a meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955–65.
 25. Bott-Kanner G, Hirsch M, Friedman S, Boner G, Ovadia J, Merlob P, Mor N, Modan M, Galai N, Rosenfeld JB. Antihypertensive therapy in the management of hypertension in pregnancy—a clinical double-blind study of pindolol. *Clin Exp Hypertens* 1992; B11: 207–20.
 26. Allen J, Maigaard S, Forman A, Jacobsen P, Jespersen LT, Hansen KPB, Andersson KE. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 222–6.
 27. Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 908–14.
 28. Montan S, Ingermarsson I, Masal K, Sjöberg NO. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics. *Br Med J* 1992; 304: 946–9.
 29. Mahmoud TZK, Björnsson S, Calder AA. Labetalol therapy in pregnancy induced hypertension: the effects on fetoplacental circulation and fetal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 109–13.
 30. Harper A, Murnaghan GA. Maternal and fetal haemodynamics in hypertensive pregnancies during maternal treatment with intravenous hydralazine or labetalol. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 453–9.
 31. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 587–9.
 32. Janbu T, Nesheim BI. The effect of dihydralazine on blood velocity in branches of the uterine artery in pregnancy induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 395–400.
 33. Nylund L, Lunell NO. Dihydralazine and the uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 440–1.
 34. Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 616–24.
 35. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823–8.
 36. Grunewald C, Garoff L, Lunell NO, Nisell H, Nylund L, Sarby B, Thornström S. Oral isradipine and fetal-maternal hemodynamics in hypertensive pregnancy. *Clin Exp Hypertens* 1992; B11: 195–205.
 37. Moretti MM, Fairly FM, Akl S, Khoury AD, Sibai BM. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1844–8.
 38. Wide-Svensson DH, Ingermarsson I, Lunell NO et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 872–8.
 39. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.
 40. Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.
 41. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101–6.
 42. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455–63.
 43. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331–7.
 44. Maharaj B, Khedun SM, Moodley J, van der Byl K, Rapiti N. A comparative study of intravenous isradipine and dihydralazine in the treatment of severe hypertension of pregnancy in black patients. *Hypertens Preg* 1997; 16: 1–9.
 45. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 336–40.
 46. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332–6.
 47. Ferreira de Almeida JA, Amenta F, Cardoso F, Polonia JJ. Association of circulating endothelin and noradrenaline with increased calcium-channel binding sites in the placental bed in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1104–12.
 48. Waisman GD, Mayorga LM, Camera JL, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 308–9.
 49. Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 35–6.
 50. Ben-Ami M, Gilade Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 262–3.
 51. AWMF online. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie (Deutsche Hochdruckliga). Hochdruck in der Schwangerschaft und Stillperiode. AWMF-Leitlinien-Register 2002; Nr. 046/001.
 52. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 792–4.
 53. NIH. National High Blood Pressure Education Program – Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication 2000; No. 00-3029.
 54. Tabacova S, Vega A, McCloskey C, Kimmel CA. Enalapril exposure during pregnancy: Adverse developmental outcome reported to FDA (Abstract). *Teratology* 2000; 61: 520.
 55. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 410–6.
 56. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369–77.
 57. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 163: 935–41.
 58. Naidu K, Moodley J, Corr P, Hoffmann M. Single Photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1165–72.
 59. Donaldson JO. The brain in eclampsia. *Hypertens Preg* 1994; 13: 115–33.
 60. Perales AJ, Torregrosa G, Salom JB, Barbera MD, Jover T, Alborch E. Effects of magnesium sulphate on the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 104: 898–903.
 61. Altura BM, Altura BT, Carella A. Magnesium deficiency-induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. *Science* 1983; 221: 376–8.
 62. Klockenbusch W, Braun MS, Schröder H, Heckenberger RE, Strobach H, Schrör K. Prostacyclin rather than nitric oxide lowers human umbilical artery tone in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 109–15.
 63. Sipes SL, Weiner CP, Gellhaus TM, Goodspeed JD. Effect of magnesium sulfate infusion upon plasma prostaglandins in preeclampsia and preterm labor. *Hypertens Preg* 1994; 13: 293–302.
 64. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD002252.
 65. Coetzee EJ, Domisse J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 300–3.
 66. Gerthoffer WT, Shafer PG, Taylor S. Selectivity of phenytoin and dihydropyridine calcium channel blockers for relaxation of the basilar artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 9–15.
 67. Petersen OB, Skajaa K, Svane D, Gregersen H, Forman A. The effects of dihydralazine, labetalol and magnesium sulphate on isolated, perfused human placental cotyledon. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 871–8.
 68. Vincent RDJ, Chestnut DH, Sipes SL, Weiner CP, DeBruyn CS, Bleuer SA. Magnesium sulfate decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow during epidural anesthesia in gravid ewes. *Anesthesiology* 1991; 74: 77–82.
 69. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276: 1805–10.
 70. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000127.
 71. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 898–908.
 72. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237–41.
 73. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P,

- Dombrowski M. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339: 667–71.
74. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267–76.
75. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 505–8.
76. Arnout J, Spitz B, Van Assche A, Vermeylen J. The antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1995; 14: 147–78.
77. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The Factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902–5.



Dr. med. Annette Mosel

Geboren 1968, Medizinstudium an der Freien Universität Berlin 1988–1995. Anschließend Ausbildungsbeginn in der Abteilung für Geburtsmedizin des Krankenhaus Neukölln/Berlin bei Prof. Vetter. Von 1999 bis März 2004 Tätigkeit an der Universitätsfrauenklinik Münster (Chefarzt: Prof. Dr. med. L. Kiesel). Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe seit 2001, DEGUM II-Anerkennung seit 2002, ab 2003 Oberärztin und stellvertretende Leiterin des Bereichs für Pränatale Medizin und Ultraschalldiagnostik der Universitätsfrauenklinik. Ab 01.04.2004 Oberärztin mit Schwerpunkt Geburtsmedizin sowie Leiterin der Abteilung für Ultraschalldiagnostik und Pränatale Medizin im Klinikum Osnabrück (Chefarzt: PD Dr. med. P. A. Regidor).

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung