

ÜBERSICHTSARBEIT

Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Neue Ergebnisse für Praxis und Klinik

Werner Rath, Thorsten Fischer

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES) zählen zu den häufigsten Ursachen der Morbidität und Letalität von Mutter und Kind. Neue Leitlinien und Ergebnisse aus Studien erfordern eine Bestandsaufnahme, um die Diagnostik und Therapie von HES zu verbessern.

Methoden: Aktuelle Leitlinien, Cochrane Reviews, Metaanalysen sowie randomisierte, kontrollierte Studien wurden über eine Recherche in PubMed analysiert und hinsichtlich ihres Evidenzniveaus evaluiert (2006 bis März 2009).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Die Definition der Präeklampsie (PE) sollte neben Hypertonie und Proteinurie auch Störungen der Organfunktionen berücksichtigen. Wichtig für die Schwangerenvorsorge sind: die frühzeitige Erfassung von Risikofaktoren, die dopplersonografische Untersuchung der Arteriae uterinae im I./II. Trimenon als derzeit etablierte Vorhersagemethode, die präventive orale Gabe von 100 mg ASS/Tag ab der Frühschwangerschaft insbesondere bei Risikokonstellationen (Evidenzlevel [EL] I++) sowie die korrekte Diagnostik von Blutdruck und Proteinurie. Die Indikationen zur Klinikeinweisung sind zu beachten. Therapeutische Prinzipien sind die adäquate antihypertensive Behandlung und die Antikonvulsionsprophylaxe mit Magnesiumsulfat bei schwerer Präeklampsie zur Vermeidung zerebrovaskulärer Komplikationen bei der Mutter (EL I++). Die Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung müssen unabhängig vom Gestationsalter berücksichtigt werden (EL IV). Die sorgfältige Betreuung im Wochenbett und eine internistische Untersuchung 6 Wochen post partum sind unverzichtbar. Frauen mit PE weisen ein signifikant erhöhtes Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (EL I++).

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Müttersterblichkeit, Geburtshilfe, Prävention, Therapiekonzept

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(45): 733–8
DOI: 10.3238/artebl.2009.0733

Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Fakultät des Universitätsklinikum Aachen (RWTH); Prof. Dr. med. Rath

Frauenklinik, Krankenhaus Landshut-Achdorf mit Perinatalzentrum Niederbayern und Mammazentrum Landshut; Prof. Dr. med. Fischer

Weltweit sterben pro Jahr mehr als 50 000 Schwangere an den Folgen hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (HES). Mit einem Anteil von 12 bis 18 % stehen die HES in Industrieländern an zweiter Stelle prä- und postnataler Todesursachen der Mutter und sind zu 20 bis 25 % an der perinatalen Mortalität beteiligt (1, e1). Im Vordergrund steht die Präeklampsie (PE), charakterisiert durch Hypertonie und Proteinurie und/oder Organkomplikationen bei 2 bis 5 % aller Schwangerschaften (1). Als schwere Verlaufsformen der PE gelten die Eklampsie mit tonisch-klonischen Krämpfen (0,03 bis 0,1 % aller Schwangerschaften) (2) sowie das HELLP-Syndrom (H = hemolysis, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelet count) mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen als klinisches Leitsymptom (0,17 bis 0,8 % aller Lebendgeburten) (e2).

Die unüberschaubare Fülle neuer Erkenntnisse erfordert eine aktuelle Bestandsaufnahme, um die Diagnostik und Therapie von HES zu verbessern. Daher wurden neben der AWMF-Leitlinie 015/018 (3) auch Cochrane-Reviews sowie über die Datenbank PubMed randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen unter Berücksichtigung des Evidenzlevels (EL) evaluiert (Zeitraum 2006–03/2009).

Klinische Symptome

Bluthochdruck

Ein Blutdruck ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch bei zwei Messungen im Abstand von 4 bis 6 Stunden nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Schwangeren gilt als klinisches Symptom für eine HES (4, e3). Entgegen früherer Auffassung ist in der Schwangerschaft die Korotkow-V-Phase (Verschwinden der Strömungsgeräusche) für den diastolischen Blutdruck maßgeblich. Beträgt der Wert 0 (bis 15 %) wird Korotkow-IV (leiser werden der Strömungsgeräusche) protokolliert (EL I+) (4, e3). Bei Verdacht auf „Weißkittel-Hypertonie“ (10–15 %) und bei erhöhten Gelegenheitsblutdruckwerten in der Schwangerenvorsorge sollte ein 24-Stunden-Blutdruckmonitoring oder eine Blutdruckselbstmessung zu Hause erfolgen (3). Goldstandard der Blutdruckmessung bleibt das sphygmanometrische Messverfahren (4, e3). Allerdings wurden inzwischen oszillometrische Messgeräte für die Schwangerschaft validiert (5).

Zu beachten ist, dass bei Eklampsie in 10 bis 15 % (2) und beim HELLP-Syndrom in 12 bis 18 % der Fälle normotone Blutdruckwerte vorliegen (EL III) (e4).

Proteinurie

Als pathologisch gilt eine Proteinausscheidung ≥ 300 mg/24 Stunden (1). Die Teststreifenanalytik ist integraler Bestandteil der Schwangerenvorsorge. Bei Nachweis von $\geq 1+$ muss der Proteingehalt im 24-Stunden-Sammelurin gemessen werden (1, 3). Allerdings beträgt die Sensitivität der Teststreifenanalytik (Korrelation zur 24-Stunden-Proteinausscheidung) nur 61 % bei einer Spezifität von 97 % (6). Zur Bedeutung der Protein-Kreatinin-Ratio liegen kontroverse Ergebnisse vor (7), sodass die quantitative 24-Stunden-Proteinmessung der Goldstandard bleibt (EL II) (3). Bei allen Schwangeren mit De-novo-Hypertonie in der Schwangerschaft sollte eine quantitative 24-Stunden-Proteinmessung im Urin erfolgen (EL II+) (6). Der Schweregrad der Proteinurie korreliert nicht mit der Morbidität der Mutter und ist allein kein Entscheidungskriterium zur Schwangerschaftsbeendigung (7). Bei Eklampsie kann in bis zu 34 % (e5) und beim HELLP-Syndrom in 5 bis 15 % der Fälle (7, e4) eine Proteinurie fehlen.

Klassifizierung

Innerhalb der Gruppe hypertensiver Schwangerschafts-erkrankungen unterscheidet man :

- Gestationshypertonie
- Präeklampsie
- chronische Hypertonie
- Pfropfpräeklampsie.

Im Hinblick auf eine Intensivierung der Schwangerenvorsorge ist zu beachten, dass eine chronische Hypertonie in 22 % der Fälle in die prognostisch ungünstigere Pfropfpräeklampsie (8) übergehen kann, und sich die Gestationshypertonie in bis zu 50 % der Fälle zu einer Präeklampsie entwickelt (5, e6).

Definition der Präeklampsie nach Multiorganbeteiligung

Neben der klassischen Definition liegt eine PE auch dann vor, wenn alternativ zur Proteinurie eines der folgenden Symptome auftritt:

- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin $\geq 0,9$ g/L oder Oligurie < 500 mL/Tag)
- eine Beteiligung der Leber (schwere Oberbauchschmerzen und/oder Transaminasenerhöhung)
- Lungenödem (schwere PE)
- hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse, disseminierte intravasale Gerinnung)
- neurologische Beschwerden (schwere Kopfschmerzen, anhaltende visuelle Störungen, Hyperreflexie)
- eine intrauterine Wachstumsrestriktion.

Diese Symptome/Komplikationen spiegeln die häufigsten Organfunktionsstörungen der schweren PE wieder, die ebenfalls besteht bei einem Blutdruck $\geq 160/110$ mm Hg und/oder einer Proteinurie ≥ 5 g/24 Stunden (4, e3, e7).

Risikofaktoren

Vorbestehende kardiovaskuläre, renale oder Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Hypertonieformen sollten bereits präkonzeptionell abgeklärt und die verabreichten Medikamente im Hinblick auf eine geplante Schwangerschaft geprüft werden. Klinisch relevant ist die Erfassung von Risikofaktoren zu Beginn der Schwangerenvorsorge. Dazu zählen vor allem:

- HES in vorangegangener Schwangerschaft
- Body-Mass-Index > 30
- vorbestehender Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen oder chronische Hypertonie
- Alter der Mutter > 40 Jahre
- familiäre Disposition (9).

Die Bedeutung angeborener Thrombophilien für die Entwicklung der PE ist bisher unklar. Ein generelles antenatales Thrombophilie-Screening wird nicht empfohlen. Bei schwerer PE/HELLP-Syndrom vor der 34. SSW und ausgeprägter intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) in der vorangegangenen Schwangerschaft sollten einer US-Leitlinie zufolge die Antiphospholipid-Antikörper bestimmt werden (EL II-) (e8). Ein jüngstes Konsensuspapier empfiehlt die Untersuchung auf angeborene und erworbene Thrombophilien (EL IV) (e9).

Für die Beratungspraxis ist das Wiederholungsrisiko für eine PE beziehungsweise ein HELLP-Syndrom wichtig. Eine jüngste Kohortenstudie (10) gibt das Gesamtrisiko für eine PE nach PE mit 14,7 % an (EL II++), wobei das Wiederholungsrisiko entscheidend vom Auftreten der PE in der vorangegangenen Schwangerschaft abhängt (zum Beispiel ≤ 28 . SSW: 38,6 %, ≥ 37 . SSW: 12,9 %). International wird das Risiko für ein wiederholtes HELLP-Syndrom zwischen 2,1 und 19 % (11) angegeben; in einer deutschlandweiten Studie lag es bei 12,8 % (EL III) (e10).

Als schwangerschaftsassozierte Risiken gelten vor allem: der bilaterale Notch (frühdiaastolische Flussverminderung) der Arteriae uterinae persistierend über die 24. SSW, Mehrlingsschwangerschaften sowie ein Gestationsdiabetes.

Vorhersagemethoden

Wenngleich weit mehr als 100 Vorhersagemethoden überprüft wurden, ist bisher kein sicheres und zuverlässiges Verfahren verfügbar (9). Am vielversprechendsten ist die Dopplersonografie der Arteriae uterinae. Bei einem pathologischen Dopplerflussmuster (vor allem bilateraler Notch und erhöhter Pulsatilitätsindex [PI]) in der 22. bis 24. SSW muss in mehr als 60 % der Fälle mit einer PE und/oder IUGR im weiteren Schwangerschaftsverlauf gerechnet werden (12). Besonders hoch ist der Vorhersagewert der Methode für eine schwere PE vor der 34. SSW und einer PE mit IUGR (e11). Allerdings wird ein generelles Screening bisher nicht propagiert (e12) sondern nur bei Schwangeren mit Risikofaktoren empfohlen (9). Laut jüngster Metaanalyse sind in diesen Fällen bilateraler Notch und erhöhter PI (> 16 . SSW) die exak-

testen Vorhersageparameter für eine PE („positive likelihood ratio“: 21,0). Diese Parameter sollten daher in der Praxis angewendet werden (EL I-) (13).

Gegenstand aktueller Forschung ist die Kombination aus Risikofaktoren auf Seiten der Mutter, früher Bestimmung biochemischer Marker, wie zum Beispiel Plazentaprotein 13, sowie dopplersonografischen Befunden im ersten und zweiten Trimenon.

Prävention

Aus Metaanalysen und Cochrane-Reviews geht hervor, dass durch die orale Gabe von Magnesium, Calcium, Fischölen und den Antioxidanzien Vitamin C und E in der Schwangerschaft weder die Entwicklung einer PE verhindert (EL I++) (9, e13–e16) noch bei Risikofaktoren die PE-Rate in einer Folgeschwangerschaft gesenkt werden kann (EL I++ bis IV) (14, e17–e18). Allerdings soll durch oral verabreichtes Calcium (mindestens 1 g/Tag) – zumindest bei geringer alimentärer Calciumzufuhr und hohem PE-Risiko – die Häufigkeit an PE signifikant gesenkt werden (EL I-) (e19).

Nach einem jüngsten Cochrane-Review vermindert die orale Gabe von 75 bis 150 mg ASS/Tag vor der 16. SSW im Vergleich zu einem Placebo die Rate an PE um 17 % und die neonatale Mortalität um 14 % (EL I++) (15), nach einer Metaanalyse um 10 % beziehungsweise 9 % (EL I++) (16). Niedrig dosiertes ASS hemmt die bei PE gesteigerte Thromboxan-Synthese ohne die vaskuläre Prostazyklin-Produktion signifikant zu beeinflussen.

Laut Cochrane-Analyse dürften vor allem Schwangere mit präexistenten Risikofaktoren (insbesondere schwere PE in vorangegangener Schwangerschaft) von der ASS-Gabe profitieren (15). Ungeachtet kontroverser Ergebnisse ist ASS bei pathologischen Dopplerbefunden der Aa. uterinae jenseits der 23. SSW nicht zu empfehlen (9). ASS ist nicht indiziert bei manifester Erkrankung und bei chronischer Hypertonie (3).

In einer aktuellen randomisierten, kontrollierten Studie konnte bei Schwangeren mit Risikofaktoren (vorangegangene PE/IUGR) durch die prophylaktische Applikation von niedermolekularem Heparin (Dalteparin, körperrgewichtsadaptierte Dosis 4 000 bis 6 000 IU/Tag) ab der $\leq 16.$ bis zur 36. SSW eine Senkung der PE-Rate von 23,6 auf 5,5 % erreicht werden (EL I+) (17).

Indikationen zur Vorstellung in der Klinik

Verspätete und/oder unterlassene Zuweisungen in die Klinik sind zunehmend Gegenstand medico-legaler Auseinandersetzungen und wurden vor kurzem neu definiert (EL IV) (3) (*Kasten 1*).

Therapie

Die Einleitung der medikamentösen Therapie sollte ausschließlich Aufgabe der Klinik sein (3). Die Gabe von Antihypertensiva ist erst bei anhaltenden Blutdruckwerten ≥ 170 mm Hg systolisch und/oder 110 mm Hg diastolisch indiziert, bei vorbestehendem Hochdruck oder

KASTEN 1

Indikationen zur Vorstellung in der Klinik

- Hypertonie ≥ 160 mm Hg systolisch bzw. ≥ 100 mm Hg diastolisch
- manifeste Präeklampsie: siehe Definitionen
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im 3. Trimenon (≥ 1 kg/Woche)
- drohende Präeklampsie: Prodromalsymptome u. a. starke Kopf-/Oberbauchschmerzen, neurologische und visuelle Störungen
- klinischer Verdacht auf HELLP-Syndrom: persistierende Oberbauchschmerzen
- Hypertonie oder Proteinurie und weitere Risikofaktoren wie:
 - vorbestehende Erkrankung der Mutter (z. B. Diabetes mellitus)
 - Mehrlingsgravidität
 - frühes Gestationsalter ($< 34.$ SSW)
 - mangelnde Compliance der Mutter für ambulante Überwachung
- Hinweis auf eine fetale Bedrohung in utero:
 - suspektes/pathologisches CTG oder
 - suspektes pathologisches Dopplersonogramm z. B. Nullfluss/Reverse-Flow (AREDF) in den Arteriae umbilicales
 - intrauterine Wachstumsrestriktion ($< 10.$ Perzentile)

anderen Pfropfkongstellationen, wie beispielsweise präexistente Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, bereits ab Blutdruckwerten $\geq 160/100$ mm Hg (EL IV) (3, e7). Diese Vorgehensweise entspricht im Wesentlichen auch internationalen Empfehlungen (5, e7). Klinisch bedeutsam ist, dass eine systolische Blutdruckerhöhung ≥ 160 mm Hg für die Entstehung eines Schlaganfalls bei PE relevanter ist als die diastolische Blutdruckerhöhung ≥ 105 mm Hg. 80 % der Patientinnen mit Schlaganfall weisen einen diastolischen Blutdruck < 105 mm Hg auf (e20); 25 bis 45 % der seltenen schwangerschaftsassozierten Schlaganfälle geht zu Lasten einer PE/Eklampsie (e21).

Ziel der antihypertensiven Therapie ist die Prävention zerebrovaskulärer Komplikationen bei der Mutter. Eine Blutdrucksenkung ist für das Kind allerdings von geringem Nutzen – im Gegenteil: Aus Metaanalysen geht hervor, dass bei milder bis moderater Hypertonie ($< 170/110$ mm Hg) orale Langzeitantihypertensiva wie zum Beispiel Betablocker zu einer erhöhten Rate an IUGR und zu verminderten Geburtsgewichten der Kinder führen können (EL I++) (18, e22).

Alpha-methyl-Dopa bleibt in Deutschland das Antihypertensivum der ersten Wahl zur Langzeitanwendung bei Patientinnen mit hypertensiven Schwanger-

KASTEN 2

Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung

- fetale Indikationen z. B. intrauterine Hypoxie (CTG), Reverse-Flow in der Arteria umbilicalis
- Indikationen bei der Mutter (gilt auch für HELLP-Syndrom):
 - nach eklamptischem Anfall
 - schwere therapierefraktäre Hypertonie
 - therapierefraktäre Niereninsuffizienz
 - akutes Lungenödem
 - Hinweise auf DIG (z. B. progredienter Abfall der Thrombozyten, rapider Anstieg der D-Dimere)
 - persistierende schwere Oberbauchschmerzen →
 - drohende Eklampsie: ausgeprägte neurologische Symptome
 - Komplikationen bei Mutter/Kind: z. B. Abruptio placentae, Verdacht auf zerebrale Blutung, Leberhämatom/-ruptur

schaftserkrankungen. Eingeschränkt geeignet ist die Gabe von Nifedipin und selektiven Beta-1-Rezeptorenblockern (3). ACE-Hemmer sind kontraindiziert (3, e23).

Laut Metaanalyse und Cochrane-Review (19, e24) ist das bisher in der antihypertensiven Akuttherapie favorisierte intravenös applizierte Dihydralazin mit erheblichen Nebenwirkungen für die Mutter und einer erhöhten Rate an Komplikationen für das Kind (unter anderem vorzeitige Plazentalösung) belastet (EL I++). Daher ist – ungeachtet des Off-Label-Use – die orale Applikation von Nifedipin oder die intravenöse Gabe von Urapidil zu empfehlen (3). Eine abrupte oder drastische Blutdrucksenkung ist zu vermeiden. Zielblutdruckwerte sind 140 bis 150 mm Hg systolisch und nicht unter 90 mm Hg diastolisch (EL IV) (3, e25).

Nach Cochrane-Review und Metaanalyse ist die intravenöse Applikation von Magnesiumsulfat die Methode der ersten Wahl zur Antikonvulsionsprophylaxe und zur Therapie des eklamptischen Anfalls (EL I++) (20, e26). Diskutiert wird derzeit die Bedeutung von intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat auch bei weniger schweren Formen der Präeklampsie: Im Maggie-Trial wurde durch Magnesiumsulfat im Vergleich zu einem Placebo eine Senkung der Eklampsierate von 1,9 auf 0,8 % erreicht (EL I+) (21). Laut umfangreicher retrospektiver Analyse ergeben sich bei gleichzeitigem Einsatz von Magnesiumsulfat und Nifedipin keine Nachteile (zum Beispiel schwere Hypotension) (EL III) (e27).

Die aus rheologischen Gründen bei Präeklampsie früher propagierte Volumenexpansion zum Beispiel mit Hydroxyethylstärke hat laut Cochrane-Review

keine Behandlungsvorteile (e28) und führte in einer randomisierten kontrollierten Studie zu keiner Verbesserung der neonatalen Ergebnisse (EL I+) (22). Bei PE sollte eine Flüssigkeitszufuhr von 80 bis 100 mL/ Stunde nicht überschritten werden (Cave: Lungenödem).

Besonderheiten beim HELLP-Syndrom

Die Behandlung und die Indikationen zur Entbindung beim HELLP-Syndrom entsprechen nach gegenwärtiger Auffassung denen der schweren Präeklampsie (3). Neben der obligaten Lungenreifeinduktion mit Betamethason vor der 34 + 0. SSW konnte in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden, dass gering placentaängige Glucocorticoide wie Prednisolon oder Dexamethason zu einer klinischen und biochemischen Remission des HELLP-Syndroms mit Schwangerschaftsprolongation führen (EL I+) (11). Allerdings ist nach einer Cochrane-Analyse die Datenlage noch unzureichend (e29).

Geburtshilfliches Vorgehen und Indikation zur Entbindung

Grundsätzlich ist die Entbindung die bisher einzige kausale Therapie der Präeklampsie (3). Bei milder, therapeutisch gut beherrschbarer Präeklampsie ohne Hinweis für eine schwere IUGR oder einem hochpathologischen Dopplerbefund der Aa. umbilicalis kann bis zur vollendeten 37. SSW abgewartet und dann eine Geburtseinleitung durchgeführt werden (3). Bei schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom sollte ab der 34 + 0. SSW die Schwangerschaft möglichst bald beendet werden. Die Geburt sollte jedoch nur bei stabilisiertem Zustand der Mutter eingeleitet werden (3). Zwischen der 24 + 0. und 33 + 6. SSW ist im Hinblick auf eine Senkung der neonatalen Morbidität ein abwartendes Verhalten in einem spezialisierten Perinatalzentrum grundsätzlich möglich. Dabei sind der Schweregrad und die Dynamik der Erkrankung, die Stabilisierbarkeit des Zustandes der Mutter, die Organreife des Kindes sowie dessen aktuelles Befinden in utero zu berücksichtigen. Die Möglichkeit für eine Sectio caesarea sollte jederzeit gegeben sein (EL IV) (3).

Um Komplikationen bei Mutter und Kind zu vermeiden, wurden Indikationen definiert, die eine unverzügliche Entbindung unabhängig vom Schwangerschaftsalter notwendig machen (Kasten 2) (EL IV) (3, 23). Die Auswertung von 11 Beobachtungsstudien erbrachte eine Schwangerschaftsprolongation in 48,5 bis 62,7 % der Fälle um durchschnittlich 10,4 Tage, die Rate schwerer Komplikationen bei der Mutter betrug 25,1 bis 28,4 % (23). Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Schwangerschaft bei schwerer PE vor der abgeschlossenen 24. SSW ist nur individuell und nach ausführlicher Beratung mit der Schwangeren zu treffen. Zu berücksichtigen ist, dass die Rate an Komplikationen bei der Mutter bis zu 65 % und die perinatale Mortalität im Mittel 82 % beträgt (24).

Entbindungsmodus

Bei stabilisiertem maternalem und fetalem Zustand ist eine vaginale Entbindung unter intensivmedizinischer Überwachung von Mutter und Kind möglich. Bei schwerer PE besteht – in Abhängigkeit von der Dringlichkeit zur Schwangerschaftsbeendigung und vom Zervixbefund – die Option zur medikamentösen Geburtseinleitung (Erfolgsrate bei terminföner Schwangerschaft im Mittel 54 %) (e30). Ansonsten ist die Sectio caesarea indiziert (*Kasten 2*).

Wochenbett

Die Rate an postpartalen HELLP-Syndromen liegt zwischen 7 und 30 % (11), die an postpartalen Eklampsien bei bis zu 28 % (2). Daher ist auch nach der Geburt eine intensivmedizinische Überwachung der Mutter bis zu 48 Stunden post partum zu fordern. Bei schwieriger Blutdruckeinstellung sollte ein versierter Internist zu Rate gezogen werden. Blutdruckzielwerte bei Entlassung sind < 150/100 mm Hg (3). Ein primäres Abstillen ist nicht notwendig. Eine internistische Untersuchung ist nach Abschluss des Wochenbettes anzuraten, um eine spätere Hypertonie sowie Nieren- und kardiovaskuläre Erkrankungen rechtzeitig zu erkennen.

Langzeitprognose

Frauen nach schwerer PE weisen im späteren Leben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Laut Metaanalyse (EL I+) (25) ergeben sich folgende relative Risiken (RR):

- für Hypertonie: RR = 3,70 (mittleres Follow-up: 14 Jahre)
- für eine ischämische Herzerkrankung: RR = 2,16 (11,7 Jahre)
- für Schlaganfall: RR = 1,81 (10,4 Jahre)
- für maternale Letalität: RR = 1,49 (14,5 Jahre).

Daher sind für die Betroffenen eine rechtzeitige Beratung zur Änderung ihrer Lebensgewohnheiten sowie regelmäßige allgemeinärztliche und internistische Vorsorgeuntersuchungen zur Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen ein lohnenswertes Ziel zukünftiger Präventionsprogramme. Die Bedeutung der PE der Mutter und/oder der IUGR für die Gesundheit des Kindes wird derzeit intensiv erforscht.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 20. 3. 2009, revidierte Fassung angenommen: 28. 4. 2009

LITERATUR

1. Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 181–92.
2. Karumanchi SA, Lindheimer MD: Advances in Understanding of eclampsia. Current Hypertension Reports 2008; 10: 305–12.
3. AWMF-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen 2007. www.dggg.de

4. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin J-M: The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy 2001; 20: ix–xiv.
5. Chandiramani M, Shennan A: Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20: 96–101.
6. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj A: The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. Hypertension in Pregnancy 2005; 24: 117–23.
7. Airoidi J, Weinstein L: Clinical significance of proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 117–24.
8. Chappal LC, Enye St. Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH: Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension 2008; 51: 1002–9.
9. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365: 785–99.
10. Mostello D, Kallogieri D, Tungspirat R, Leet T: Recurrence of preeclampsia: effect of gestational age at delivery, of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 55e1–55e7.
11. Martin JW, Rose CH, Briery CM: Understanding and managing HELLP-syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 914–34.
12. Yu ChH, Smith GCS, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH: An integral model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 429–36.
13. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, von der Post JAM, Coomarasamy A, et al.: Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ 2008; 178: 701–11.
14. Barton JR, Sibai BM: Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstet Gynecol 2008; 112: 359–72.
15. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF: Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (review). Cochrane Database Syst Rev 2007; 2 CD 004659.
16. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA: PARIS Collaborative Group: Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia. A meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007; 369: 1791–98.
17. Rey E, Garneau P, Gauthier R, Leduc N, Michon F, Morin C, et al.: Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women with and without thrombophilia: a pilot randomised controlled trial. J Thromb Haemost 2009; 7: 58–64.
18. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al.: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD 00 22 52.
19. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, van Daelenzen P: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 2003; 327: 955–60.
20. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ: Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2003; 3 CD 000025.
21. 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.
22. Ganzevoort W, Rep A, Bonsal GJ, Fetter WPF, van Sonderen L, De Vries JG, et al.: A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset preeclampsia. BJOG 2005; 112: 1358–68.

23. Sibai BM, Barton JR: Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 514e1–514e9.
24. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, et al.: Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 247e1–247e6.
25. Bellamy L, Casas JP, Hingorami AD, Williams D: Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974–82.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Werner Rath
 Medizinische Fakultät des Universitätsklinikum Aachen (RWTH)
 Gynäkologie und Geburtshilfe
 Wendlingweg 2, 52074 Aachen
 E-Mail: wrath@ukaachen.de

SUMMARY

The Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy: New Findings for Antenatal and Inpatient Care

Background: Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are among the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. New guidelines and findings from clinical trials must be taken into account so that the diagnosis and treatment of HDP can be optimized.

Methods: Current guidelines, Cochrane Reviews, meta-analyses, and randomized, controlled trials were retrieved by a search in PubMed and the Cochrane Library for reports published from 2006 to March 2009. These publications were then analyzed and evaluated for their evidence levels (EL).

Results and Conclusions: Aside from hypertension and proteinuria, the definition of pre-eclampsia (PE) should also take organ dysfunction into account. Important aspects of antenatal care include the following: the early recognition of risk factors, measurement of the uterine arteries in the 1st and 2nd trimesters with Doppler ultrasonography (a predictive method that is now well established), prophylactic oral administration of 100 mg of acetylsalicylic acid daily from the beginning of pregnancy onward, particularly in high-risk patients (EL I++), and appropriate measurement of blood pressure and urinary protein. Patients should be hospitalized whenever this is indicated. The therapy is based on adequate treatment of hypertension, as well as seizure prophylaxis with magnesium sulphate in severe pre-eclampsia to prevent maternal cerebrovascular complications (EL I++). Whenever termination of pregnancy is indicated, it should be performed, regardless of the gestational age (EL IV). Careful monitoring during the puerperium and a general medical examination 6 weeks after delivery are mandatory. Women with PE have a significantly elevated long-term risk of developing cardiovascular diseases in later life (EL I++).

Key words: pregnancy, maternal mortality, obstetrics, prevention, treatment

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(45): 733–8
 DOI: 10.3238/artefl.2009.0733**



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4509

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Neue Ergebnisse für Praxis und Klinik

Werner Rath, Thorsten Fischer

eLITERATUR

- e1. Khan K, Woidylo P, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PFA: WHO analysis of causes of maternal death: a review. *Lancet* 2006; 367: 1066–74.
- e2. Williams KP, Wilson S: Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome in a hypertensive pregnant population. *J Perinat Med* 1997; 25: 498–506.
- e3. Brown MA, Hague WM, Higgins J: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: Full consensus statement. *Austr N. Z. J. Obstet Gynecol* 2000; 40: 139–55.
- e4. Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 103: 981–91.
- e5. Douglas KA, Redman CWG: Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994; 309: 1395–1410.
- e6. Barton JR, O'Brian JM, Berganer WK, Jacques DL, Sibai BM: Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 979–83.
- e7. ACOG Practice Bulletin No. 33: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–67.
- e8. Bates SM, Greer JA, Pabinger J, Sotær S, Hirsch J: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2008; 133: 844–86.
- e9. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branek W, Casele H, Cox-Gill J, et al.: Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendation for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 457e1–e21.
- e10. Mütze S, Rudnik-Schönborn S, Rath W: Genes and the pre-eclampsia syndrome: Review. *J Perinat Med* 2008; 36: 38–58.
- e11. Papageorgiou AT: Predicting and presenting pre-eclampsia—where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 367–70.
- e12. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization: Systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1367–91.
- e13. Makrides M, Crowther CA: Magnesium supplementation in pregnancy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1 CD 000937.
- e14. Trumbo PR, Ellwood KC: Supplementation calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev* 2007; 63: 78–87.
- e15. Makrides M, Duley L, Olsen SF: Marine oil, and other prostaglandin precursors, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3 CD 003402.
- e16. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R: Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD 004227.
- e17. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C: Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies: Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000; 107: 382–95.
- e18. Poston L, Briely AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH: Vitamins in preeclampsia (VIP) Trial Consortium—Vitamin C and Vitamin E in pregnant women of risk for preeclampsia (VIP-trials): randomized, placebo-controlled-trial. *Lancet* 2006; 367: 1145–54.
- e19. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A: Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems—a systematic review and commentary. *BJOG* 2007; 114: 933–43.
- e20. Martin JN, Thigpen BD, Moore R: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246–54.
- e21. Treadwell IP, Thanri B, Robinson TG: Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J* 2008; 84: 238–45.
- e22. Magee LA, Duley L: Oral betablockers for mild to moderate hypertension in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3 CD 002863.
- e23. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arjoast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al.: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006; 354: 2443–51.
- e24. Duley L, Henderson-Smart D: Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4 CD 001449.
- e25. Sibai BM: Hypertension disorders of pregnancy: the United States perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 102–6.
- e26. Sibai BM: Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 478–88.
- e27. Magee L, Miremadi S, Cheng J, Ensom MHH, Carleton B, Cote AM, et al.: Therapy with both magnesium sulphate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side-effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 153–63.
- e28. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ: Plasma volume expansion for treatment of preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2 CD 001805.
- e29. Matahaha P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP-syndrome in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1 CD 002076.
- e30. Alanis MC, Robinson CJ, Hulseley TC, Ebeling M, Johnson DD: Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs. elective cesarean delivery neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 262e1–e6.