

Hyperemesis in der Schwangerschaft

Risikoeinschätzung und therapeutische Massnahmen

80% der Schwangeren sind von Übelkeit betroffen, die Hälfte davon leidet zusätzlich an Erbrechen. In 0,3 bis 1% der Fälle tritt eine Hyperemesis gravidarum auf, welche häufig eine Hospitalisation der Schwangeren notwendig macht. Dieser Artikel soll eine Hilfestellung für die Betreuung und die Behandlung von Frauen mit Hyperemesis gravidarum bieten.

REBEKKA STÄHLI, MONYA TODESCO



Rebekka Stähli



Monya Todesco

Da immer wieder Unsicherheiten entstehen, welche Antiemetika ohne Bedenken in der Schwangerschaft eingesetzt werden können, legen wir hier einen Fokus auf die in der Schweiz möglichen medikamentösen Interventionen und ihre Evidenz.

Physiologie und Pathologie von Erbrechen in der Frühschwangerschaft

Die Übergänge von der als physiologisch akzeptierten morgendlichen Schwangerschaftsübelkeit zur als pathologisch bewerteten Hyperemesis gravidarum sind fließend. Die Definition der Hyperemesis gravidarum ist nicht genau festgelegt, wird jedoch meist mit 5- bis 10-maligem Erbrechen pro Tag, Gewichtsverlust von über 5%, Ketonurie sowie Elektrolytverschiebungen assoziiert. Zur Pathogenese der Hyperemesis gravidarum bestehen mehrere Theorien, sie ist aber nicht vollständig geklärt. Es besteht eine klare zeitliche Assoziation mit dem HCG-Verlauf (Beginn meist während der ersten 4 Wochen, Maximum während der 9. Schwangerschaftswoche; SSW). In den meisten Fällen endet die Symptomatik bis zur 16. SSW, bei einer Minderheit dauert die Nausea bis

zur 20. SSW und hält äusserst selten die ganze Schwangerschaft an (1). In der Vergangenheit wurden immer wieder psychologische und psychosomatische Hintergründe der Hyperemesis diskutiert (Ambivalenz gegenüber der Schwangerschaft, Paarkonflikte usw.). Mittlerweile ist man jedoch der Ansicht, dass die psychischen Zustände der Schwangeren mit Hyperemesis eher eine Folge der körperlichen Beschwerden als das ursprüngliche Problem darstellen. Eine gute psychologische Betreuung ist äusserst wichtig (2).

Differenzialdiagnosen

Tritt Nausea/Emesis erstmals nach der 10. SSW auf, ist die Diagnose einer Hyperemesis gravidarum ungewöhnlich, jedoch nicht unmöglich. Zur Differenzialdiagnose bei Erbrechen in der Schwangerschaft gehören gastrointestinale Erkrankungen (Appendizitis, Hepatitis, Pankreatitis, Erkrankungen der Gallenwege oder der Blase), Pyelonephritis oder metabolische Erkrankungen (diabetische Ketoazidose, Porphyrrie, M. Addison, Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie). Ferner muss auch gerade in der Frühschwangerschaft bei Paaren nach Kinderwunschbehandlung an ein Hyperstimulationssyndrom gedacht werden. Prozesse mit erhöhtem Hirndruck (Tumoren) oder eine Sinusvenenthrombose (Risiko erhöht in der Schwangerschaft) können zu Erbrechen führen. So müssen also bei vergesellschafteten Symptomen wie abdominalen Schmerzen, Fieber, Kopfschmerzen, neurologischen Auffälligkeiten, Diarrhö, Verstopfung, Leukozytose, Struma oder erhöhtem Blutdruck zuerst andere Diagnosen ausgeschlossen werden. Die Hyperemesis gravidarum ist eine Ausschlussdiagnose (3).

Risikofaktoren

Schwangere mit Mehrlingen oder mit einer Molenschwangerschaft haben ein erhöhtes Risiko, eine

Merkmale

- **Hyperemesis gravidarum ist eine Ausschlussdiagnose;** eine sorgfältige Abklärung von Nausea und Erbrechen ist auch in der Frühschwangerschaft wichtig.
- **Die Instruktion der Patientin** zur Anpassung der Ernährung und Lifestylemodifikationen sollten am Anfang jeder Intervention stehen.
- **Die Anwendung von Antiemetika** in der Schwangerschaft erfolgt nach dem Prinzip: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. Die Verordnung erfolgt nach Stufenschema.
- **Ondansetron sollte nicht im 1. Trimenon** angewandt werden, Steroide sollten nicht vor der 10. SSW verabreicht werden.
- **Die Schwangere ernst zu nehmen** und eine gute psychologische Betreuung sind essenziell in der Behandlung von Frauen mit Hyperemesis gravidarum.
- **Bei Erbrechen**, welches die Nahrungsaufnahme verunmöglicht, und bei Anzeichen von Hypovolämie sollte die stationäre Aufnahme zur Antiemese und Rehydratation erfolgen.

Hyperemesis gravidarum zu entwickeln. Das wird im Allgemeinen mit höheren HCG-Werten erklärt. Es sind aber längst nicht alle Mehrlingsschwangeren von Hyperemesis betroffen, weswegen man davon ausgeht, dass auch andere Faktoren zur Entwicklung dieses Zustandes beitragen. Die der Patientin zugrunde liegende Konstitution scheint eine Rolle zu spielen: Frauen, welche bereits ausserhalb einer Schwangerschaft über Nausea und Erbrechen im Zusammenhang mit der Einnahme von hormonellen Präparaten, Reisekrankheit oder Migräne berichten, scheinen in der Schwangerschaft zu Nausea und Erbrechen zu neigen. Auch genetische Faktoren werden diskutiert, da man eine familiäre Häufung von Hyperemesis (Schwestern, Mutter) beobachten kann. Interessanterweise wird berichtet, dass in Schwangerschaften mit Hyperemesis weibliche Feten vorherrschen (3).

Untersuchungen bei Hyperemesis

Bei Hyperemesis gravidarum ist zunächst eine sonografische Untersuchung zur Bestätigung einer intakten intrauterinen Gravidität (Ausschluss Mehrlingsgravidität oder Molenschwangerschaft) sinnvoll. Eine Urinuntersuchung kann in schweren Fällen eine Ketonurie nachweisen. In der Blutuntersuchung kann in schweren Fällen ein erhöhter Hämatokrit bei Hämokonzentration auftreten. Durch Erbrechen kann es zu Elektrolytverschiebungen wie Hypokaliämie und Hypochlorämie bei metabolischer Alkalose kommen; eine Hyperkalzämie kann bei Hyperparathyreoidismus auftreten (selten). Bei schwerer Hyperemesis können auch erhöhte Transaminasen (typischerweise ALAT > ASAT) und ein erhöhtes Kreatinin im Serum bei Exsikkose beobachtet werden. Eine sogenannte transiente *Thyreotoxikosis of Hyperemesis* mit erniedrigtem TSH-Wert und erhöhtem fT4-Wert bedarf keiner akuten Behandlung: Mit Regredienz der Symptome normalisieren sich auch die Laborwerte wieder (3, 4).

Nicht medikamentöse Massnahmen bei Nausea und Emesis

Essenziell ist, dass die Patientin über mögliche **diätetische Anpassungen** und Lifestyle-Änderungen zur Linderung der Symptome instruiert wird. Häufige kleine Mahlzeiten alle 1 bis 2 Stunden können helfen, weil sowohl eine Überfüllung des Magens als auch ein leerer Magen vermieden werden. Das Vermeiden von Kaffee, Süssigkeiten, stark gewürzten/scharfen, fettigen oder öligen Speisen ist zu empfehlen. Dagegen sollten eher proteinreiche, salzige Snacks mit wenig Fett (ideal: Nüsse, Salzstängel, Cracker, Müesli, Toast) verzehrt werden (5). Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr in kleinen Mengen ist zu achten. Pfefferminztee und Pfefferminzbonbons nach dem Essen können bei Nausea lindernd wirken.



Abbildung 1: Akupressurpunkt P6.

Die Anwendung von **Akupressur** mit Druck auf einen Punkt drei Querfinger proximal des Handgelenks zwischen den Sehnen des M. palmaris longus und des M. flexor radialis (Punkt P6) ist gemäss einer randomisierten kontrollierten Studie zur Reduktion von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft effizient (6) (vgl. *Abbildung 1*).

Medikamentöse Massnahmen

Viele Frauen scheuen sich, in der Frühschwangerschaft Medikamente einzunehmen, und vonseiten der Ärzte bestehen häufig Unsicherheiten, welche Antiemetika sie den Schwangeren in welcher Dosis und Kombination verschreiben dürfen. Es gilt wie bei allen Medikamenten in der Schwangerschaft: So wenig wie möglich, so viel wie nötig. In vielen Kliniken hat sich ein Stufenschema bewährt, wobei nicht in allen Kliniken dieselben Medikamente in derselben Reihenfolge verabreicht werden. Es ist sinnvoll, zuerst die Antiemetika mit der höchsten Evidenz betreffend Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft zu verabreichen. Hier muss man allerdings der Tatsache ins Auge sehen, dass die Datenlage insgesamt dünn ist; randomisiert kontrollierte Studien können aus ethischen Gründen natürlich nicht durchgeführt werden, die Daten stammen meist aus Registerstudien. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Schwangerschaft sind Antiemetika gut untersucht (7). (vgl. *Tabelle und Abbildung 2*).

Vitamin B₆ (Pyridoxin)

Zur Wirksamkeit von Vitamin B₆ (z. B. Vitamin B₆ Streuli®) existieren 2 plazebokontrollierte Studien mit 416 Frauen, die wegen Schwangerschaftsübelkeit (nicht aber wegen Erbrechen) behandelt wurden. Das

Medikament kann mit der Evidenzstufe Ia in der Schwangerschaft gegen Übelkeit angewendet werden. Im Tierversuch zeigt sich ein teratogener Effekt auf das Rückenmark von Hühnerembryonen (8). Beim Menschen gilt die Anwendung in der Schwangerschaft als sicher (9, 10).

Meclozin (H1-Antagonist)

In der Schweiz ist Meclozin (in Kombination mit Vitamin B₆) in dieser Indikation zugelassen (Itinerol®B6). In den 1960er-Jahren wurde im Tierversuch eine Embryotoxizität nachgewiesen, welche sich aber beim Menschen nicht bestätigt findet. Es besteht eine jahrzehntelange Erfahrung mit diesem Medikament in der Schwangerschaft (9, 10, 12).

Ingwer

Die Verabreichung von Ingwer (frisch oder als Präparat, z. B. Zintona®) an Schwangere bei Übelkeit und Erbrechen wurde in 9 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht: Ingwer reduziert die Intensität der Episoden von Übelkeit/Erbrechen nach 6 bis 9 Tagen gegenüber Placebo und nach 3 Tagen gleichwertig wie Vitamin B₆ (Evidenzgrad Ia). Ein teratogener Effekt von Ingwer ist bisher nicht bekannt (9, 11).

Metoclopramid

Metoclopramid (Paspertin®) gilt in der Schwangerschaft als sicher, die Datenlage ist aber eigentlich nicht ausreichend. Metoclopramid sollte deshalb nicht als Erstlinientherapie angeboten werden. Bei Schwangeren mit Depressionen sollte Metoclopramid nicht angewendet werden. Zu den Nebenwirkungen gehören psychische Störungen, Mundtrockenheit und extrapyramidale Störungen (13).

Chlorpromazin

Chlorpromazin wird mit gutem Erfolg im Ausland bei schwerer Hyperemesis eingesetzt. Die Erfahrungen mit diesem Medikament im Ausland sind langjährig, das Teratogenitätspotenzial ist aber in Studien nicht klar belegt (14).

In der Schweiz ist das Medikament nicht mehr erhältlich, kann aber teilweise nach Bestellung aus dem Ausland (Kantonsapotheke, Largactil®, Import aus Frankreich) bezogen werden.

Domperidon

Das Teratogenitätsrisiko von Domperidon (Motilium®) ist nicht ausreichend beurteilbar, bisherige Daten zeigen kein erhöhtes Risiko für kindliche Fehlbildungen. Sehr selten kommt es unter Domperidon zu extrapyridalen Nebenwirkungen, es durchtritt die Blut-Hirn-Schranke nur beschränkt.

In Aarau wenden wir Domperidon nicht in der Schwangerschaft an, an anderen Kliniken wird Domperidon aber auch in der Frühschwangerschaft ein-

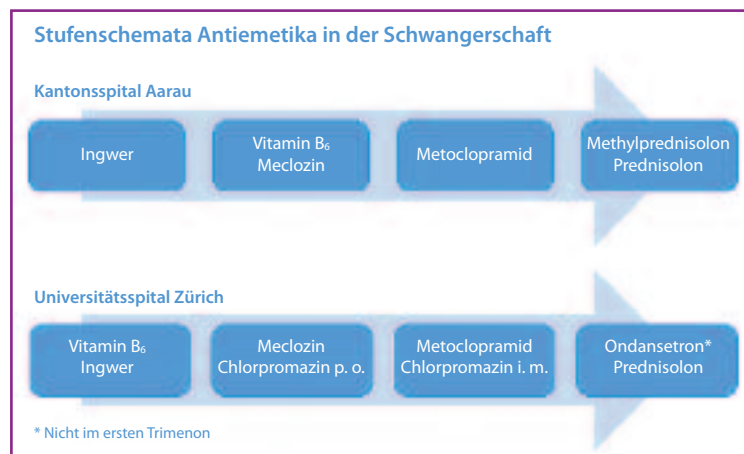


Abbildung 2: Verschiedene Stufenschemata der Antiemese bei Hyperemesis (beispielhaft).

gesetzt. Die Anwendung von Domperidon in der Frühschwangerschaft ist durchaus kritisch zu hinterfragen, es sollte grosszügig auf Alternativen zurückgegriffen werden. Nebenbei erwähnt: In der Stillzeit darf Domperidon klar angewendet werden und hat dort zusätzlich einen milchfördernden Effekt, indem es die Freisetzung von Prolaktin aus der Hypophyse anregt (15).

Ondansetron

Bei Anwendung von Ondansetron (Zofran®) im 1. Trimenon besteht ein erhöhtes Risiko für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten (3 zusätzliche Fälle pro 10 000 behandelte Frauen, adjustiertes relatives Risiko 1,24 [95%-KI: 1,03–1,48]). Deshalb sollte Ondansetron nicht im 1. Trimenon verabreicht werden. Bezüglich Herzfehlbildungen bestehen widersprüchliche Aussagen. Im 2. und 3. Trimenon darf Ondansetron ohne Einschränkungen angewandt werden (16).

Steroide bei therapierefraktärem Erbrechen

In Fällen von persistierendem Erbrechen trotz Ausschöpfung der beschriebenen konservativen und medikamentösen Massnahmen kann eine Therapie mit Steroiden Abhilfe leisten. Jedoch besteht auch hier das Risiko kindlicher Fehlbildung (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte), weshalb Steroide nicht in der sensiblen Phase zwischen der 8. und der 11. SSW gegeben werden sollten.

Ab der 11. SSW kann also zum Beispiel einerseits Methylprednisolon (Medrol®) 16 mg per os 8-stündlich für 3 Tage mit anschliessender Dosisreduktion um 50% alle 3 Tage verabreicht werden. Andererseits darf eine Therapie mit Prednisolon (Spiricort®) 40 mg/Tag versucht werden, anschliessend sollte es durch Halbieren der Dosis jeden 3. Tag ausgeschlichen werden (5, 9). Zeigt die Therapie mit Steroiden nach 48 bis 72 Stunden gar keine Wirkung, kann sie abrupt gestoppt und muss nicht ausgeschlichen werden.

Tabelle:

Mögliche Antiemetika in der Schwangerschaft

Medikament	Dosis	Mögliche ungewünschte Nebenwirkungen	Kontraindikation
Ingwer	Kps. 250 mg bis 3 x 2/Tag oder Tee: mehrere Tassen/Tag	Gastroösophagealer Reflux	Schwere Magen-/Darmerkrankungen Gallensteine
Vitamin B ₆	Tbl. 40 mg, bis 200 mg/Tag	Hyposensibilität, Schwindel	Vitamin-B ₆ -Überempfindlichkeit
Meclozin/Vitamin B ₆	Kps. 25 mg bis 4 x/Tag oder Supp. 50 mg bis 2 x/Tag	Mundtrockenheit, Blähungen, Diarrhö	Engwinkelglaukom
Metoclopramid	Tbl. 10 mg bis 4 x/Tag	Müdigkeit, Hypotonie, Diarrhö	Epilepsie, Depression
Chlorpromazin	p.o.: 13 Tr. (4%) 1–2 x/Tag oder i.m.: 200 mg pro Tag	Müdigkeit, Insomnia, Brustschwellung	ZNS-Depression, Lebererkrankungen
Ondansetron	Tbl. 4–8 mg, 2–3 x/Tag	Kopfschmerzen, Juckreiz/Urtikaria Fetale LKGS	Nicht im 1. Trimenon, Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Steroide	Methylprednisolon 16 mg 3 x/Tag über 3 Tage oder Prednison 40 mg/Tag über 3 Tage Dann ausschleichen	Erhöhtes Infektrisiko, Gestationsdiabetes Fetale LKGS	Nicht vor der 10. SSW Systemische Infektionen

Flüssigkeitsmanagement und Vitamine

Bei hospitalisierten Patientinnen sollte bei Beginn der Rehydratation eine kurze Nahrungskarenz erfolgen, um dann einen Kostaufbau mit häufigen kleinen Mahlzeiten (alle 1–2 Stunden) zu starten. Falls die Patientin lange nichts mehr essen konnte, ist eine Ödementwicklung nach Nahrungsaufnahme möglich, das aufgrund der Natriumretention während der Nahrungskarenz. Zur Rehydratation sollten eine Infusion mit Ringer-Laktat und Mischinfusion im Wechsel (2000 ml/24 Stunden) und ein Zusatz von 20 mmol KCL pro Liter Infusion angewandt werden.

Falls die Patientin bereits über 3 Wochen lang an Erbrechen leidet, ist die Zugabe von Thiamin (Vitamin B₁) 100–200 mg/Tag für 2 bis 3 Tage (Benerva® 300 mg p.o. oder 1–2 Amp. Benerva® i.v.) zur Prävention einer Wernicke-Enzephalopathie (sehr selten) empfohlen. Die idealerweise bereits präkonzeptionell installierte Folsäure-Einnahme muss unbedingt weitergeführt werden (4).

Fazit

Eine Hyperemesis gravidarum ist für die Schwangere und ihr Umfeld eine zusätzliche Belastung in einer an sich bereits vulnerablen Phase. Die zeitgerechte Intervention (Patientenedukation bezüglich Ernährung, Installieren einer effektiven antiemetischen Therapie) und bei Bedarf die Hospitalisation der Patientin sind wichtig. Es ist hier sowohl Umsicht betreffend der Symptome der Patientin als auch Vorsicht betreffend des Entwicklungsstadiums des Embryos geboten. Zur Beruhigung der Patientin darf man erwähnen, dass nach aktuellen Erkenntnissen die Hyperemesis an sich kein Hinweis auf weitere Schwangerschaftskomplikationen ist (5).

Dr. med. Rebekka Stähli
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: rebekka.staehli@ksa.ch

Dr. med. Monya Todesco
Frauenklinik
Kantonsspital Aarau
5001 Aarau
E-Mail: rebekka.staehli@ksa.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Bürki N et al.: Nausea, Emesis und Hyperemesis gravidarum. Schweiz Med Forum 2010; 10(13–14): 242–246.
2. O'Donnell A et al.: Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A Systematic review and economic assessment. Health Technology Assessment; October 2016.
3. Smith D: Nausea and vomiting of pregnancy: Clinical findings and evaluation. In: Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com> (accessed April 2020).
4. RCOG Green-Top-Guideline N° 69: The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Juni 2016.
5. Smith, PharmD: Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed April 2020).
6. Tara F et al.: The Effect of Acupressure on the Severity of Nausea, Vomiting, and Retching in Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. Complement Med Res 2020 Feb 4: 1–8.
7. McParlin C et al.: Treatments for Hyperemesis gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A systematic Review. JAMA 2016; 316(13): 1392–1401. doi: 10.1001/jama.2016.14337.
8. Sharp AA et al.: Teratogenic Effects of Pyridoxine on the Spinal Cord and Dorsal Root Ganglia of Embryonic Chickens. Neuroscience 2015 Mar 19; 289: 233–241.
9. Matthews A et al.: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015 Sep 8; (9): CD007575.
10. Asker C et al.: Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 899–906.
11. Hu Y et al.: Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B₆ and placebo during pregnancy: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; (Jan) 14: 1–10.
12. Källén B et al.: Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. Eur J Epidemiol 2003; 18: 665–669.
13. Koren G.: Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy. Expert Opin Drug Saf 2017; 16: 1227–1234.
14. Einarson A et al.: Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatr Pract 2009; 15: 183–192.
15. Choi J, Koren G et al.: Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. J Obstet Gynaecol 2013; 33: 160–162.
16. Huybrechts KF et al.: Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. JAMA 2018; 320(23): 2429–2437. doi:10.1001/jama.2018.18307.