

**Expertenbrief Nr. 76**

(siehe auch: [http://sggg.ch/de/members\\_news/1005](http://sggg.ch/de/members_news/1005))

**Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek**

**gynécologie suisse** Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

## Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft, Hyperemesis gravidarum

B. Martinez de Tejada, L. Vonzun, D. U. Von Mandach,  
A. Burch, M. Yaron, M. Hodel, D. Surbek, I. Hoesli

Von der Akademie für fetomaternalen Medizin (AFMM) genehmigt.

Nausea mit oder ohne Erbrechen (NVP) ist sehr häufig in der Frühschwangerschaft (50–80%). Schweres Erbrechen, genannt Hyperemesis gravidarum (HG), kommt in 0,3 bis 3% der Fälle vor (1). Die am häufigsten erwähnten Kriterien zur Definition von HG umfassen anhaltendes Erbrechen, akute Dehydrierung sowie Hungern (Ketonurie) und Gewichtsverlust > 5%. Dabei handelt es sich um eine klinische Ausschlussdiagnose, die sich auf ein typisches Krankheitsbild und das Fehlen anderer Ursachen (2) stützt, die die Symptome erklären könnten.

Die Symptome treten typischerweise vor der 9. Schwangerschaftswoche (SSW) auf und klingen bis zur 16. SSW ab, wobei sie in seltenen Fällen während der gesamten Schwangerschaft bestehen bleiben (10–20%) (3). Ein Wiederauftreten dieser Störungen in nachfolgenden Schwangerschaften ist wahrscheinlich (24–80%; OR = 26,4) (4).

### Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie ist weiterhin ungeklärt, allerdings wurden verschiedene Theorien vorgeschlagen: hormonale Faktoren

(↑ βHCG, ↑ Estradiol), mechanische Faktoren (Blähungen, Reflux), psychologische Neigung, evolutionäre Anpassung (Vermeidung potentiell toxischer Lebensmittel), genetische Faktoren (↑ GDF15-Plazenta-Gen, IGFBP7-Hormon, RyR2-Gen) (5–8). Höchstwahrscheinlich handelt es sich um eine multifaktorielle Ursache.

Weitere Risikofaktoren umfassen eine hohe Plazentamasse (z. B. bei Mehrlingsschwangerschaft oder Blasenmole) sowie die persönliche und familiäre Krankengeschichte (3).

### Differenzialdiagnose

Hier sind zu erfragen und ggf. abzuklären:

- **Gastrointestinale Erkrankungen:** Gastroenteritis, Gastroparese, Gastritis/Magenulkus (*H. pylori*), Erkrankungen der Gallenwege, Hepatitis, Darmverschluss, Pankreatitis, Appendizitis, innere Hernie nach Magen-Bypass-Operation (9)
- **Urogenitalerkrankungen:** Pyelonephritis, Urämie, Ovarialtorsion, Nephrolithiasis, Myomdegeneration
- **Endokrine, metabolische, neurologische Erkrankungen:** diabetische Ketoazidose, Porphyrie, Morbus Addison, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie, Migräne, erhöhter intrakranieller Druck, Labyrinthitis
- **Sonstige Erkrankungen:** Arzneimitteltoxizität oder -unverträglichkeit, psychische Erkrankungen
- **Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen:** Präeklampsie nach der 20. SSW, HELLP-Syndrom, akute Fettleber in der Schwangerschaft.

### Komplikationen

**Mütterliche Komplikationen** wie Suizidgedanken (32%), Gewichtsverlust >15% und eine mit dem posttraumatischen Stresssyndrom assoziierte Depression (18%), welche die Diagnosekriterien erfüllt, sind häufig. Obwohl selten, wurde auch über schwere mütterliche Morbidität/Mortalität berichtet: Ernährungsdefizite wie Wernicke-Enzephalopathie (verursacht durch Vitamin-B-Mangel), Elektrolytstörungen, thromboembolische Ereignisse, Thyreotoxikose. Ferner wurden auch Fälle von Retinaablösung, Pneumothorax, Rippenfrakturen, Funktionsstörungen der Gallenblase, akute tubuläre Nekrose, Milzruptur, Leberinsuffizienz, Hämatemesis (Blutung aus Riss kleiner Ösophagusgefäße, Mallory-Weiss-Syndrom) sowie eine Zunahme der HG-bedingten Spitalaufnahmen verzeichnet (10–13).

Jedoch wurde eine geringere Abortrate bei Frauen mit HG im Vergleich zu Kontrollfällen beschrieben (14).

### Zusammenfassung und Empfehlungen

- **Nausea mit oder ohne Erbrechen (NVP)** ist sehr häufig (50–80%) in der Schwangerschaft.
- **Schweres Erbrechen (HG)** kommt in 0,3 bis 3% der Fälle vor.
- **Mütterliche und fetale Komplikationen** sind bei HG höher.
- **Frauen sollten in der Frühschwangerschaft** bei jeder Arztvisite auf NVP untersucht werden. Die PUQE-24-Skala kann für die Quantifizierung der NVP-Symptome hilfreich sein.
- **Die Behandlung** sollte mit diätetischen Massnahmen, Komplementärtherapien und Vitamingabe beginnen.
- **Bei Weiterbestehen der Symptome** sollte eine pharmakologische Behandlung eingeleitet werden, wobei in erster Linie Antihistaminika eingesetzt werden sollten.
- **Die Behandlung** sollte auf die **Symptomreduktion, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vorbeugung schwerer Komplikationen** fokussieren sowie fetale Auswirkungen der pharmakologischen Behandlung möglichst klein halten.
- **Ein frühzeitiges und schrittweises Vorgehen** gemäss Algorithmus wird empfohlen.

Tabelle:

## PUQE-Score zur Ermittlung des Schweregrads von Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft

Wie lange war Ihnen in den letzten 24 Stunden übel?	Haben Sie in den letzten 24 Stunden erbrochen?	Wie oft hatten Sie Brechreiz in den letzten 24 Stunden?
<input type="checkbox"/> Nie (1)	<input type="checkbox"/> Nein (1)	<input type="checkbox"/> Nie (1)
<input type="checkbox"/> 1 Stunde oder weniger (2)	<input type="checkbox"/> 1-2 × (2)	<input type="checkbox"/> 1-2 × (2)
<input type="checkbox"/> 2-3 Stunden (3)	<input type="checkbox"/> 3-4 × (3)	<input type="checkbox"/> 3-4 × (3)
<input type="checkbox"/> 4-6 Stunden (4)	<input type="checkbox"/> 5-6 × (4)	<input type="checkbox"/> 5-6 × (4)
<input type="checkbox"/> > 6 Stunden (5)	<input type="checkbox"/> 7 × oder mehr (5)	<input type="checkbox"/> 7 × oder mehr (5)

leicht: < 6 Punkte  
mittelschwer: 7-12 Punkte  
schwer (HG): 13-15 Punkte  
Ambulante Behandlung empfohlen bei PUQE-Score von 3 bis 12  
Stationäre Behandlung empfohlen bei PUQE-Score  $\geq 13$

**Hinsichtlich fetaler Komplikationen** ergab ein systematischer Review von Frauen mit HG eine leichte, jedoch signifikant erhöhte Inzidenz von intrauteriner Wachstumsrestriktion, niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit (15). Diese Anzeichen scheinen gehäuft beobachtet zu werden, wenn die HG während der ganzen Schwangerschaft besteht und mehrere Spitalaufenthalte nötig sind, ohne dass es zu einer Aufgewichtszunahme kommt. Übersteigt der mütterliche Gewichtsverlust 15%, werden ein kleinerer Kopfumfang, ein signifikant reduziertes kortikales Gesamtvolumen und ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen sowie für Autismus beschrieben (16, 17).

### Komorbiditäten

Die folgenden Komorbiditäten wurden im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für HG beschrieben:

Funktionsstörung der Nebenschilddrüse (adjustierte OR [aOR]: 3,83; 95%-KI: 2,28–6,44), Hypercholesterinämie (aOR: 2,54; 95%-KI: 1,82–3,44), Diabetes Typ 1 (aOR: 1,95; 95%-KI: 1,82–2,09) und Funktionsstörung der Schilddrüse (aOR: 1,85; 95%-KI: 1,74–1,96) (18).

### Beurteilung und Einschätzung des Schweregrades

Sämtliche Schwangeren sollten bei jeder Arztvisite nach Nausea und Erbrechen (NVP) gefragt werden, und falls vorhanden, muss der Schweregrad mittels validierter Skala, Gewichtsmessung und Hydratationszustand eingeschätzt werden. Die Anamnese muss andere Diagnosen ausschliessen und den Schweregrad beurteilen können.

Es ist empfehlenswert, den Schweregrad der HG anhand eines Scores zu ermitteln. Derzeit haben die meisten Guidelines die Skala *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24)* (19) implementiert (2, 20). Eine kürzlich publizierte Studie weist darauf hin, dass der alternative HELP-Score eine höhere Sensitivität bei der Identifizierung von Patientinnen mit schwerer HG aufweist, welche Interventionen erfordert (*iOS HG Care App © gratis, The HER Foundation*) (21). Die Tabelle zeigt, bei welchen Werten eine ambulante und bei welchen eine stationäre Therapie empfohlen wird.

Ausser der üblichen Schwangerschaftskontrolle (mit Bestimmung der Vitalparameter und der Gewichtskontrolle) umfasst die weitere klinische Beurteilung

- eine Ultraschalluntersuchung (Ausschluss einer Mehrlingschwangerschaft oder Blasenmole)
- einen Urinstatus (Ketonurie und Ausschluss eines Harnwegsinfekts) und
- eine Blutuntersuchung (Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionstests, Schilddrüsenfunktionstest).

In schweren Fällen sollten weitere Blutanalysen (z. B. Blutgasanalyse, Status von Vitamin B<sub>1</sub>) sowie andere Untersuchungen zum Ausschluss einer zugrunde liegenden Pathologie in Betracht gezogen werden.

### Behandlung

Das Management und die Behandlung von NVP sollten auf die Symptomreduktion, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vorbeugung schwerer Komplikationen fokussieren und dabei die fetalen Auswirkungen der mütterlichen pharmakologischen Behandlung möglichst gering halten. Ein frühzeitiges und schrittweises Vorgehen wird empfohlen (22) (siehe *Algorithmus; Abbildung*)

### Empfehlungen bezüglich Diät und Lebensstil

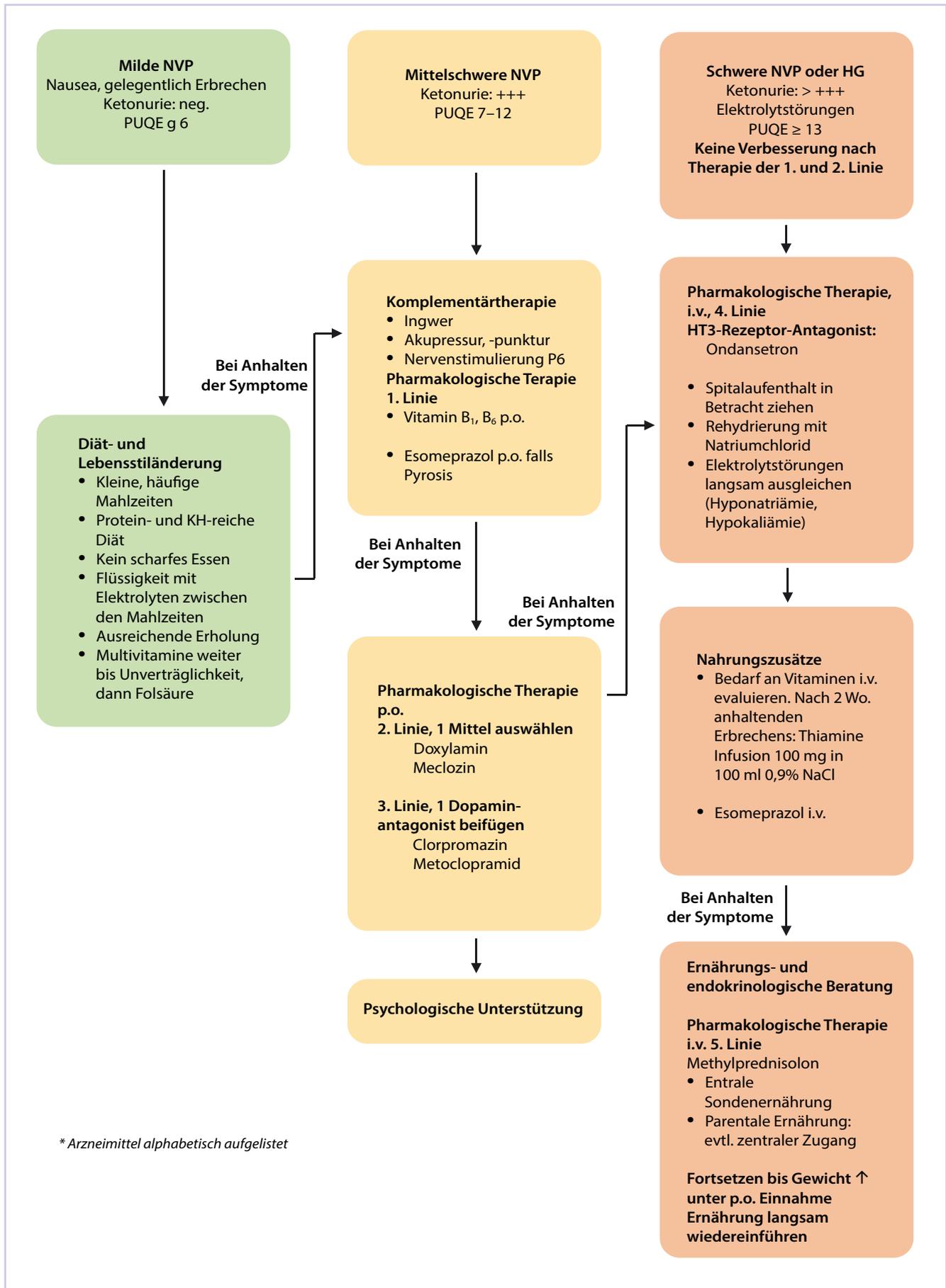
- Ein leerer Magen sollte zu jeder Zeit vermieden werden; es sollten kleine und regelmässige Mahlzeiten, etwa jede 1 bis 2 Stunden, eingenommen werden (2).
- Ein zu voller Magen sollte ebenfalls vermieden werden (feste und flüssige Nahrung nicht mischen, grosse Mahlzeiten vermeiden!) (23).
- Empfohlen werden trockene Nahrungsmittel, Snacks mit hohem Proteingehalt und Knäckebrot morgens vor dem Aufstehen (24, 25).
- Geschmacksintensive und würzige Speisen sollten vermieden werden, auf Eisenpräparate ist zu verzichten (24).

### Komplementärtherapie

#### Ingwer

Die Anwendung von Ingwer (als *Rhizoma zingiberis*) in der Schwangerschaft zur Behandlung von NVP wurde in verschiedenen randomisierten, klinischen Studien beschrieben (1): Hier zeigte sich keine Evidenz für eine Erhöhung des teratogenen Risikos, für Spontanabort oder Unterschiede im Schwangerschaftsverlauf zwischen den Behandlungsgruppen. Ingwer besitzt antiinflammatorische Eigenschaften und senkt bei Tieren die Thromboxan-B(2)- und PG-E(2)-Spiegel (26); deshalb sollte

Abbildung: Algorithmus zur Behandlung bei Hyperemesis gravidarum



er nicht bei antikoagulierten Patientinnen verwendet werden. Ingwer hat positive Effekte auf die Verringerung von Übelkeitssymptomen gezeigt, hat das Erbrechen jedoch nicht reduziert (1, 27).

### **Akupressur**

Dagegen ist nicht erwiesen, dass *Akupunktur und Akupressur* am P6- oder Neiguan-Punkt (befindet sich drei Fingerbreit proximal der Handgelenksbeugefalte auf der Innenseite, zwischen den beiden Sehnen) Übelkeit und Erbrechen signifikant reduzieren (27, 28). Da dieses Vorgehen jedoch nicht schädlich ist und der Placeboeffekt stark ist, könnten einige Patientinnen von einem Versuch mit einem Akupressurband profitieren.

### **Pharmakologische Behandlung:**

#### **Indikationen und Kontraindikationen**

#### **Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)**

Die Wirksamkeit von oralem Pyridoxin bei der Behandlung der morgendlichen Übelkeit (nicht aber des Erbrechens!) wurde in plazebokontrollierten Studien gezeigt (1). Die orale Einnahme in Kombination mit einem Antihistaminikum (siehe unten) bei Patientinnen mit NVP und intravenös in Kombination mit anderen Vitaminen ist bei hospitalisierten Frauen mit schwerer HG ebenfalls effektiv. Als wasserlösliche Substanz ist Vitamin B<sub>6</sub> toxikologisch sicher.

#### **Antihistaminika (H1-Antagonisten)**

H1-Antagonisten sind bei der Behandlung von NVP unterschiedlichen Grades wirksam, aber die Studien sind hinsichtlich Substanz und Kombination mit Pyridoxin heterogen (29).

- **Meclozin (Synonym: Meclizin)** gilt als sicher in der Schwangerschaft: Es gab keine Anzeichen signifikanter Teratogenität (30). Meclozin ist ausschliesslich in Kombination mit Pyridoxin und Koffein erhältlich, welches den sedierenden Effekt des Antihistaminikums aufgrund seiner zentralen, möglicherweise auch kreislaufstimulierenden Wirkung kompensiert. Ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Koffein in steigender Dosis und erhöhtem Risiko für Abort, Totgeburt, niedriges Körpergewicht (LBW und SGA) sowie für lymphoblastische Leukämie im Kindesalter wurde nachgewiesen (31). Eine Kapsel enthält 25 mg Koffein, ein Suppositorium 20 mg. Die Höchstdosis beträgt 4 Kapseln (100 mg) oder 2 Suppositorien (40 mg) pro Tag – das entspricht einer Maximaldosis von 1 Kaffee (100 mg) pro Tag. Schwangeren Frauen sollte deshalb geraten werden, den sonstigen Koffeinkonsum einzustellen (auf Kaffee und andere koffeinhaltige Produkte verzichten).
- **Doxylamin** wurde vor Kurzem von Swissmedic zur Behandlung von NVP in Kombination mit Pyridoxin zugelassen. Die Wirksamkeit wurde in Beobachtungsstudien breit untersucht, und es wurde kein teratogener Effekt gezeigt. (29, 32, 33). Eine neuere randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 256 Patientinnen mit NVP konnte die Wirksamkeit des Wirkstoffs beweisen, während sich die Nebenwirkungen nicht vom Placebo unterschieden, was wahrscheinlich auf die geringe Stichprobengrösse zurückzuführen ist (34).

In einer aktuellen Studie waren die Doxylamin-Pyridoxin- und die Metoclopramid-Exposition im 1. Trimenon mit einem signifikant erhöhten Risiko für allgemeine und spezifische schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM = *major congenital malformations*) wie Spina bifida assoziiert (35).

Hinweis: Doxylamin ist aufgrund seiner sedierenden Wirkung (36), die durch seine Plasmahalbwertszeit von 10 Stunden aufrechterhalten wird, zur Schlafverbesserung wirksam.

#### **Dopaminantagonisten**

- **Chlorpromazin** wird erfolgreich bei schwerer HG bzw. bei hospitalisierten Patientinnen eingesetzt. Jedoch existieren nur wenige Daten, welche die Wirksamkeit und die Sicherheit bei NVP belegen. Es handelt sich um ein Neuroleptikum mit sedierender Wirkung! Das Teratogenitätspotenzial wurde in Studien nicht nachgewiesen (30); langjährige Erfahrungen zeigen allerdings keine teratogenen Effekte (37–42).
- **Domperidon** wurde nicht zur Behandlung von NVP untersucht. Die wenigen verfügbaren Daten zeigen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (43, 44). Es sollte nicht zur Behandlung von NVP verwendet werden.
- **Metoclopramid** reduziert NVP in der Schwangerschaft, aber seine Wirksamkeit bei der Behandlung von HG ist im Vergleich zu anderen Wirkstoffen geringer (45–47).  
Cave – unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AUW): Mundtrockenheit, extrapyramidale Störungen, psychiatrische Störungen; kontraindiziert bei depressiven Schwangeren! Die Substanz gilt als sicher in der Schwangerschaft (48–50); neuere Daten zeigen jedoch ein erhöhtes Risiko für multifaktorielle Chylomikronämie (MCM) (35).

#### **Serotoninantagonisten**

- **Ondansetron:** Während mehrerer Jahre galt die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft als sicher hinsichtlich Teratogenität. Ondansetron ist Metoclopramid in seiner Wirksamkeit gegen Nausea nicht unterlegen und bei der Behandlung von Erbrechen in der Schwangerschaft sogar überlegen (45). Seit 2018 gibt es zunehmend Evidenz, dass das teratogene Risiko bei Anwendung im 1. Trimenon ansteigt: Ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalte wurde in der Studie *National Birth Defects Prevention* nachgewiesen, und ein erhöhtes Risiko für Nierenagenesie oder -dysgenesie wurde in der Studie *Slone Birth Defects* gezeigt (51). Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für Ventrikelseptumdefekt bei fetaler Exposition im 1. Trimenon diskutiert (52).  
Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigen Daten aus einer amerikanischen Kohortenstudie (Jahre 2000–2014) mit über einer Million Frauen zumindest kein allgemein erhöhtes Risiko für schwere Fehlbildungen (53); ausserdem kann eine Vermischung bei der Ätiologie der Diagnose nicht völlig ausgeschlossen werden (54).

#### **Kortikosteroide (Hydrocortison, [Methyl]-Prednisolon)**

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo, Promethazin oder Metoclopramid wurde bei Frauen mit schweren Symptomen in 3 randomisierten, klinischen Studien unter-

sucht. Verbesserungen wurden in allen Kortikosteroidgruppen festgestellt, aber es wurde nur ein signifikanter Unterschied zwischen Kortikosteroiden versus Metoclopramid berichtet (Reduktion von Erbrechen: 40,9% vs. 16,5% am Tag 2; 71,6% vs. 51,2% am Tag 3; 95,8% vs. 76,6% am Tag 7 [n = 40, p < 0,001]) (27). Für den Fötus/Embryo ist Methylprednisolon unproblematisch, da es durch das metabolisierende Plazentaenzym 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (HSD2) inaktiviert wird.

## Dosierung

Hier gelten die folgenden Empfehlungen:

- **Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)**: 10 bis 25 mg, 8-stündlich p.o. oder 200 mg/Tag i.v.
- **Ingwer (Zintona®)**: 4 × 250 mg/Tag p.o.
- **Meclozin/Pyridoxin/Koffein (Itinerol B6®)**: maximal 4 × 25/25/25 mg/Tag p.o. oder 2 × 50/50/20 mg/Tag Supp. intrarektal
- **Doxylamin/Pyridoxin (Cariban®)**: maximal 4 × 10/10 mg/Tag p.o.
- **Chlorpromazin (Largactil® [Import])**: 2 × 13 mg/Tag p.o. oder i.v.
- **Metoclopramid (Paspertin®, Primperan®)**: maximal 3 × 10 mg/Tag p.o. oder i.v.
- **Ondansetron (Zofran®)**: 2 × 4 bis 8 mg/Tag p.o. oder i.v.
- **Methylprednisolon (Solu-Medrol®)**: 2 × 125 bis 250 mg/Tag i.v.

## Vorbeugung

Zwei Studien deuten darauf hin, dass bei einer nachfolgenden Schwangerschaft die Gabe von **Multivitamin- und Mineralstoffpräparaten** vor oder während der Frühschwangerschaft die Inzidenz von NVP reduziert. (55, 56). Obwohl es keine Studien-daten gibt, kann die präkonzeptionelle Beratung einer Schwangeren, die vorherig von NVP oder HG betroffen war, Informationen und Beruhigung bieten. Das erlaubt ebenfalls, ein frühzeitiges und effektives Management zu planen, wenn es zu Symptomen von NVP oder HG kommt (57).

Datum des Expertenbriefs: 09. September 2021.

Literatur: bei den Autorinnen und Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten: BMT, IH und MH haben an Advisory Boards teilgenommen und/oder von EFFIK gesponserte Vorträge gehalten.  
DS: Advisory Board und Vorträge für EFFIK (Honorare zugunsten des klinischen Forschungsfonds).

### \* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

#### Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasi-experimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

#### Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- ✓ Good-Practice-Punkt  
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)