

NAUSEA UND (HYPER-)EMESIS GRAVIDARUM

Ursachen und Therapie der Schwangerschaftsübelkeit

K.J. Bühling^{1,2}, H.G. Bohnet²

Viele Schwangere berichten über Übelkeitsattacken im ersten Trimenon, die sich meist nach der zwölften Schwangerschaftswoche wieder zurückbilden. Krankheitswert hat dieses auch als „unsicheres Schwangerschaftszeichen“ klassifizierte Symptom in etwa drei Viertel der Fälle. Die Symptomatik sollte nicht bagatellisiert werden, denn es gibt eine Reihe viel versprechender Therapieansätze.

Bei etwa 20% der betroffenen Schwangeren persistiert die Symptomatik auch noch im zweiten und dritten Trimenon (1). Bei 1–3% der Betroffenen kommt es zu einer derart ausgeprägten Symptomatik, dass man von einer Hyperemesis gravidarum spricht.

Adäquate Therapie ist wichtig

Es ist davor zu warnen, die Krankheitssymptome derjenigen Schwangeren zu vernachlässigen, die „nur“ unter Übelkeit leiden und nicht auch noch unter Erbrechen. Die Schwelle zum Erbrechen ist sehr individuell, der Leidensdruck sollte daher nicht ausschließlich anhand dieser Symptomatik beurteilt werden. Andererseits kann das Erbrechen per se zu weiteren Komplikationen führen, insbesondere, wenn die Nahrungsaufnahme hierdurch stark eingeschränkt wird. Hier ist an das Auftreten einer Ketonurie sowie einen Kaliumverlust zu denken.

Die Hyperemesis gravidarum ist ein großer Kostenfaktor für das Gesundheitssystem. 1999 wurden in Deutschland 17.903 Schwangere mit dieser Diagnose stationär aufgenommen.

Legt man durchschnittliche Kosten von 1.800 Euro je Behandlungsfall zugrunde, ergeben sich allein durch die Krankenhausaufenthalte jährliche Kosten in Höhe von 32 Mio. Euro, die durch Arbeitsausfall entstehenden Kosten sowie die ambulant therapierten Patientinnen nicht mitgerechnet.

Schilddrüsen-Funktionsstörung ausschließen

Zur Pathogenese der Hyperemesis gravidarum sind verschiedenste Theorien aufgestellt worden. Während in früheren Jahren der psychologischen

Komponente ein großer Stellenwert eingeräumt wurde („unerwünschte Schwangerschaft bei jungen Schwangeren“, „Schwangerschaftskonflikt“), zeigt sich nun auch zunehmend eine Beteiligung endokriner Systeme (2). Insbesondere dem hCG kommt diesbezüglich eine große Bedeutung zu; in verschiedenen Studien konnte ein höheres hCG bei den betroffenen Patientinnen gezeigt werden. So ist auch seit langem bekannt, dass Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften häufiger von einer Hyperemesis gravidarum betroffen sind (s. Abb. 1).

Pathogenetisch wird vermutet, dass es wegen der Ähnlichkeit des hCG mit dem TSH zur Kreuzreaktion des hCG mit dem TSH-Rezeptor kommt. Dadurch könnte hCG eine Steigerung der maternalen Schilddrüsenfunktion und eine Stoffwechselanregung hervorrufen (2), was physiologisch zunächst sinnvoll ist. Diese schilddrüsenbedingte Stoffwechselaktivierung hat vermutlich zwei Ziele: Zum einen wird hierdurch der maternale Organismus den Anforderungen eines höheren Grundumsatzes gerecht, zum anderen ist der Embryo während der Organogenese auf maternale Schilddrüsenhormone angewiesen, die u.a.

Genese der (Hyper-)Emesis gravidarum

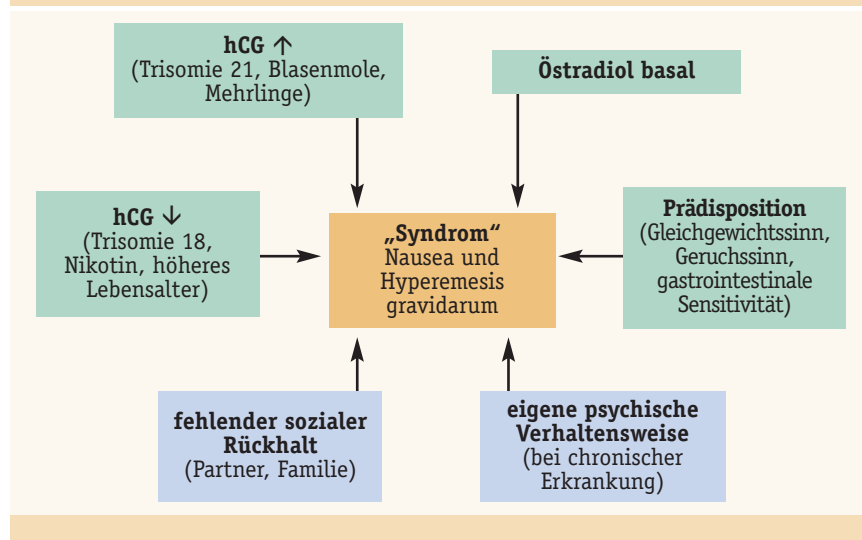


Abb. 1: Pathogenetisch können an der Entstehung der (Hyper-)Emesis gravidarum unterschiedliche Faktoren beteiligt sein (nach 2).

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin

² Gemeinschaftspraxis Bohnet, Knuth und Graf, Hamburg

die embryonale Hirnentwicklung positiv beeinflussen.

In einigen Studien konnte bei Schwangeren mit Hyperemesis ein erniedrigtes bzw. supprimiertes TSH sowie ein erhöhtes fT4 nachgewiesen werden (3). Je nach Definition wurde bei bis zu einem Drittel der betroffenen Schwangeren eine Schilddrüsenfunktionsstörung i.S. einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage gezeigt (4). Zudem konnte eine Studie zeigen, dass sich unter den Frauen mit einweisungspflichtiger Hyperemesis mehr Frauen mit weiblichen Embryonen befanden. Die Volksweisheit, dass Übelkeit der Schwangeren auf ein Mädchen hindeutet, scheint somit zuzutreffen (5).

Dennoch handelt es sich bei der Hyperemesis gravidarum um ein multifaktorielles Geschehen, das zudem noch durch individuelle Reaktionsmuster in seinem klinischen Bild modifiziert wird (2) (s. Abb. 1).

Bei Nausea bzw. Hyperemesis gravidarum sollte eine endokrine Stufendiagnostik in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome erfolgen. Hilfreich ist die Hinzuziehung prägravidar Parameter, sofern hier eine Diagnostik durchgeführt wurde. In Fällen ohne Vorbefunde oder wenn die Symptomatik über eine klinisch „leichte Übelkeit“ hinausgeht, sollte zumindest einmalig eine Basis-Labor Diagnostik durchgeführt werden.

Zur Funktionsdiagnostik sollte die Bestimmung von TSH gehören, das durch die Kreuzreaktion des hCG im ersten Trimenon physiologischerweise supprimiert sein kann, bei deutlicher Suppression aber auch auf eine Störung hinweist. Außerdem sollten fT3 und fT4 bestimmt werden, über die die Schilddrüsenfunktion zu erkennen ist. Bei Auffälligkeiten sind die Schilddrüsenantikörper TPO-Ak und insbesondere der TSH-Rezeptor-Ak zu bestimmen. Die freien Schilddrüsenhormone zeigen dann direkt die Schilddrüsenfunktionsstörung an,

während das TSH Auskunft über den Grad der notwendigen Schilddrüsenstimulation gibt.

Bei der sog. **Pseudohyperthyreose** (supprimiertes TSH, normales fT3 und fT4) ist keine Therapie notwendig. Der Nutzen einer thyreostatischen Therapie einer **latenten Hyperthyreose** (supprimiertes TSH, fT3 erhöht, fT4 im oberen Grenzbereich) muss individuell diskutiert werden. Bei der **Schwangerschaftshyperthyreose**, die durch die Bestimmung der TRAK von dem in der Schwangerschaft sehr selten auftretenden **M. Basedow** abgegrenzt werden muss, sollte eine niedrig dosierte thyreostatische Therapie (2,5–5,0 mg Thiamazol bzw. 50–100 mg PTU) eingeleitet werden (6).

Es ist daran zu denken, dass bei Mehrlingsschwangerschaften das hCG physiologischerweise etwas höher liegt und damit auch die Häufigkeit einer Hyperemesis erhöht ist und dass sich auch die sehr seltene Blasenmole nicht selten klinisch primär durch eine Hyperemesis zeigt (7).

Psychische Faktoren nicht überbewerten

Die psychologische Komponente als zweiter Standpfeiler der Erkrankung

sollte im ärztlichen Gespräch eruiert werden. Abzufragende Eckpunkte sind die Partnerschaft (Reaktion des Partners auf Schwangerschaft? Reaktion des Partners auf Hyperemesis?), das soziale Gefüge (Belastungssituation durch weitere Kinder oder Familienangehörige?) sowie Möglichkeiten und Wünsche hinsichtlich einer Entlastung. Möglicherweise können hier bereits Lösungsansätze erarbeitet werden.

Therapie mit Akupressur, Ingwer und Vitamin B₆

Neben der psychologischen Betreuung ist es wichtig, der Patientin weitere therapeutische Möglichkeiten anzubieten. In Deutschland recht unbekannt ist die Akupressur auf P6 (s. Abb. 2). Sie wird in vierstündigem Intervall von der Patientin selbst angewendet und hat in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie einen guten Erfolg gezeigt (8). In gleicher Weise wirken Akupressurbänder, die am Handgelenk getragen werden und den gleichen Punkt stimulieren sollen. Die Anwendung dieser Bänder hat in mehreren randomisierten, plazebokontrollierten Studien gute Ergebnisse erbracht und konnte die Symptomatik z.T. deutlich mildern (z.B. www.akupressur-band.de).

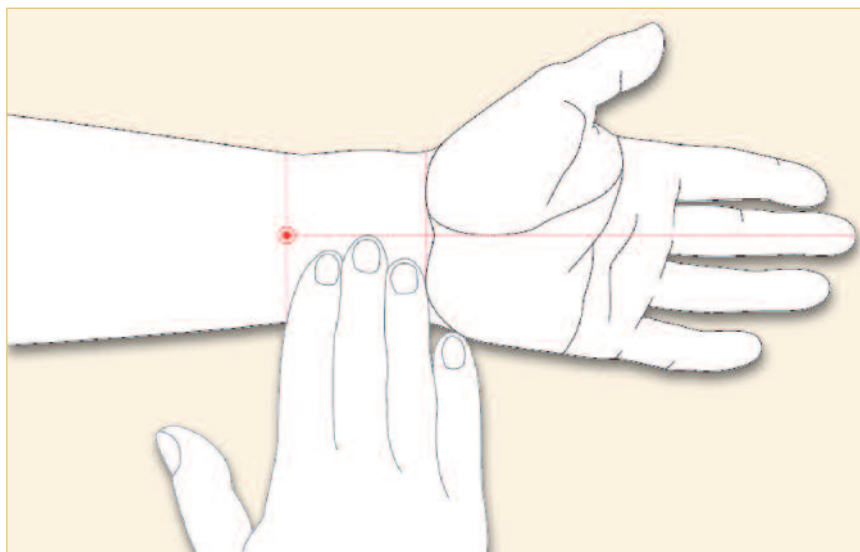


Abb. 2: Akupressur von P6 alle vier Stunden, entweder manueller Druck oder mittels Akupressurband.

Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass **Ingwer** (als Kapsel) die Symptomatik deutlich mildern kann (9).

In den vergangenen Jahren wurde insbesondere bei stationären Patientinnen der Einsatz von Vitaminen vorangetrieben. Ein klarer Nutzen ist allerdings nur für **Vitamin B₆** (20 mg, 3x täglich) nachgewiesen, der sich aber in den klinischen Erfahrungen der Autoren wiederfindet. Die weiteren Vitamine (Vitamin B₁₂, Vitamin B₁) wurden häufig nur in Kombination verabreicht, weshalb die Evidenz der Daten limitiert ist (9).

In hartnäckigen Fällen helfen Medikamente

Falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, erscheint der H₁-Antagonist **Meclozin** (*Peremesin*), der auch für die Therapie der Hyperemesis gravidarum zugelassen ist, als Pharmakon erster Wahl (12,5 mg max. 4x tgl.). Zwar brachte der Tierversuch ein embryotoxisches Ergebnis, doch ist dieses beim Menschen nicht nachvollziehbar (Gruppe 3), und sogar die strenge amerikanische FDA hat das Medikament 1979 für die Anwendung in der Schwangerschaft wieder zugelassen (10–12).

Eine weitere Option ist das Schlafmittel **Doxylamin** (*Hoggar N*; 12,5 mg bis zu 3x tgl.), das in den USA häufig eingesetzt wird. Für den H₁-Antagonisten Doxylamin belegen einige Studien einen eindeutigen Benefit. Doxylamin ist hinsichtlich der Anwendung in der Schwangerschaft der Gruppe 4 zugeordnet; diese bedeutet: *„Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.“* (10–12).

Für den Nutzen des Antiemetikums **Metoclopramid** (MCP, 10 mg, max. 4x tgl.) ist die Studienlage zwar spärlich, allerdings wird dieses Medikament in Deutschland mit am häufigsten eingesetzt. Weitere Therapieoption ist

das Psychopharmakon **Promethazin** (*Atosil*; 12,5 mg, max. 4x tgl.), für das ebenfalls gute Daten vorliegen. MCP und Promethazin gehören ebenfalls der Gruppe 4 an (10–12).

Bei allen vier Substanzen ist zu beachten, dass sie das Reaktionsvermögen mindern, was den Patientinnen mitzuteilen ist (11). Die Praxis zeigt allerdings, dass die Pharmaka, die die Therapie des Erbrechens als Indikation aufweisen, eine höhere Akzeptanz finden als „Schlafmittel“ oder „Psychopharmaka“.

Koren et al. zeigten in einer Befragung unter Ärztinnen und Ärzten, dass nicht nur Patientinnen, sondern auch Ärzte das Risiko einer antiemetischen Medikation in der Schwangerschaft als zu hoch einschätzen (13). Der in Abbildung 3 aufgeführ-

te Stufenplan soll den ärztlichen Kollegen verdeutlichen, dass Schwangere mit einer Hyperemesis durchaus wirkungsvoll therapiert werden können, ohne ein erhöhtes Risiko für die Schwangerschaft eingehen zu müssen. Gleichzeitig gibt es den Patientinnen die Sicherheit, dass bei persistierender Symptomatik weitere Therapieoptionen möglich sind.

Nausea und Hyperemesis gravidarum sind insgesamt recht häufig und werden multifaktoriell verursacht und getriggert. Nach dem Ausschluss einer Grunderkrankungen, insbesondere einer Schilddrüsenfunktionsstörung, ist die Durchführung einer adäquaten Therapie wichtig. Es sind dabei verschiedene Therapieansätze möglich, wir haben mit dem in diesem Artikel dargestellten Stufenschema sehr positive Erfahrungen gesammelt.

Stufenplan zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

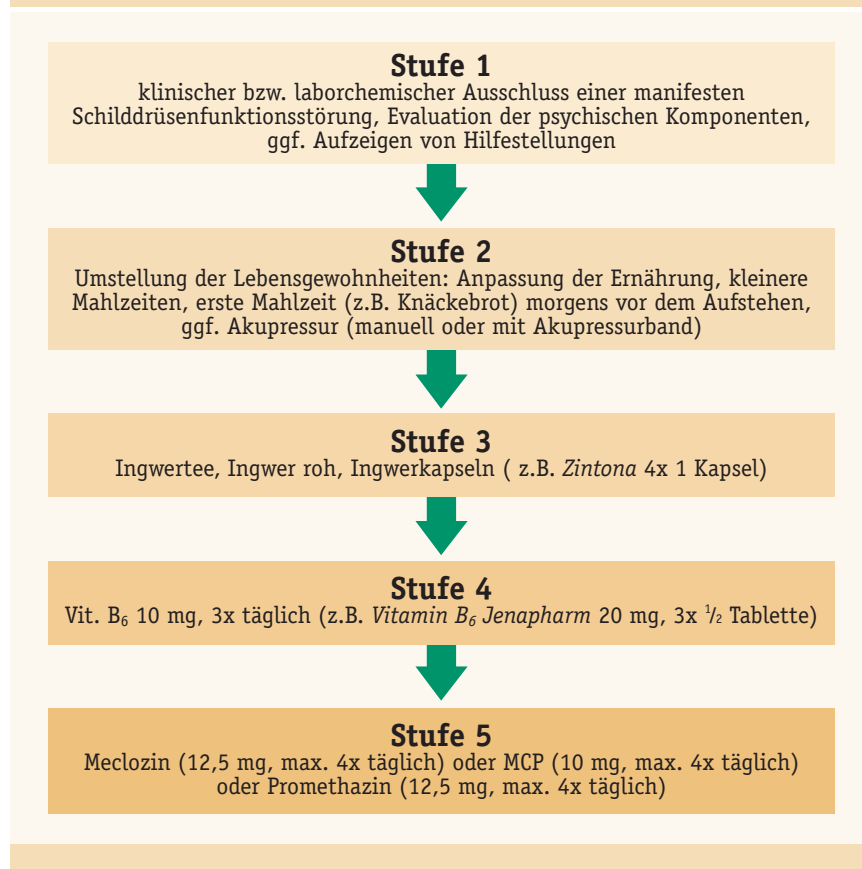


Abb. 3: Algorithmus zur evidenzbasierten Fünfstufentherapie der Nausea und (Hyper-)Emesis gravidarum.

Literatur

1. Miller F: Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception – Is it really a disease? Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S182–S183.
2. Goodwin TM: Nausea and vomiting of pregnancy: An obstetric syndrome. Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S184–S189.
3. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N et al.: Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod 11 (2005) 527–539.
4. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH et al.: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. Br J Obstet Gynecol 109 (2002) 683–688.
5. Mar Melero-Montes M, Jick H: Hyperemesis gravidarum and the sex of the offspring. Epidemiology 12 (2000) 123–124.
6. Bohnet HG: Schilddrüsenfunktionsstörungen. In: Wulf K-H, Schmidt-Matthiesen: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin I. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1995.
7. Grun JP, Meuris S, De Nayer P et al.: The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. Clin Endocrinol (Oxf) 46 (1997) 719–725.
8. Roscoe JA, Matteson SE: Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: A brief review. Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S244–S247.
9. Niebyl JR, Goodwin TM.: Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S253–S255.
10. Magee LA, Mazzotta P, Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S256–S261.
11. Rote Liste 2005. Editio Cantor, Aulendorf, 2005.
12. Schaefer C, Spielmann H: Arzneiverordnungen in der Schwangerschaft und Stillzeit. 6. Aufl. Urban & Fischer, München, 2001.
13. Koren G, Levichek Z.: The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: Perceived versus true risk. Am J Obstet Gynecol 186 (2002) S248–S252.



Für die Autoren

**PD Dr. med.
Kai J. Bühling**
Gemeinschaftspraxis Bohnet,
Knuth und Graf
Schomburgstraße 120
22767 Hamburg
kjbuehling@aol.com