

Expertenbrief No 76

Kommission Qualitätssicherung

Präsident: Prof. Dr. Daniel Surbek

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

Begriffe und Epidemiologie	Evidence-levels
<p>Nausea mit oder ohne Erbrechen (NVP) ist sehr häufig in der Frühschwangerschaft (50-80%). Schweres Erbrechen, genannt Hyperemesis gravidarum (HG), kommt in 0.3-3% der Fälle vor (1). Die am häufigsten erwähnten Kriterien zur Definition von HG umfassen anhaltendes Erbrechen, akute Dehydrierung sowie Hungern (Ketonurie) und Gewichtsverlust >5%. Es handelt sich dabei um eine klinische Ausschlussdiagnose, die sich auf ein typisches Krankheitsbild und das Fehlen anderer Ursachen (2) stützt, die die Symptome erklären könnten.</p>	<p>la IIa</p>
<p>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, KI 95%)(4).</p>	<p>IIa IIa</p>
<p>Ätiologie und Risikofaktoren Die genaue Ätiologie bleibt 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). Es handelt sich höchstwahrscheinlich um eine multifaktorielle Ursache. Weitere Risikofaktoren umfassen eine hohe Plazentamasse (z.b. bei Mehrlingsschwangerschaft oder Blasenmole) sowie die persönliche und familiäre Krankengeschichte (3).</p>	<p>IIa/III IIa</p>
<p>Differentialdiagnose</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gastrointestinale Erkrankungen:</i> Gastroenteritis, Gastroparese, Gastritis/Magenulkus (H. pylori), Erkrankungen der Gallenwege, Hepatitis, Darmverschluss, Pankreatitis, Appendizitis, innere Hernie nach Magen-Bypass Operation (9) • <i>Urogenitalerkrankungen:</i> Pyelonephritis, Urämie, Ovarialtorsion, Nephrolithiasis, Myomdegeneration • <i>Endokrine, metabolische, neurologische Erkrankungen:</i> diabetische Ketoazidose, Porphyrie, Morbus Addison, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie, Migräne, erhöhter intrakranieller Druck, Labyrinthitis • <i>Sonstige Erkrankungen:</i> Arzneimitteltoxizität oder -unverträglichkeit, psychische Erkrankungen • <i>Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen:</i> Präeklampsie nach der 20. SSW, HELLP-Syndrom, akute Fettleber in der Schwangerschaft 	
<p>Komplikationen <i>Mütterliche</i> Komplikationen wie Suizidgedanken (32%), Gewichtsverlust >15% und erfüllte Diagnosekriterien einer mit posttraumatischem Stresssyndrom assoziierten Depression (18%) sind häufig. Obwohl selten wurde auch über schwere <i>mütterliche</i> 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 Ösophagusgefässen, Mallory-Weiss Syndrom) sowie Zunahme der HG bedingten Spitalaufnahmen (10-13). Es wurde eine geringere Abortrate bei Frauen mit HG im Vergleich zu Kontrollfällen beschrieben. (14).</p>	<p>III/IIa Ib</p>
<p>Hinsichtlich <i>fetaler</i> Komplikationen ergab ein systematisches Review von Frauen mit HG eine leichte, jedoch signifikant erhöhte Inzidenz von intrauterinen Wachstumsrestriktion / niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit (15). Diese Erscheinungen scheinen häufiger beobachtet zu werden, wenn die HG während der ganzen Schwangerschaft fortbesteht und mehrere Spitalaufnahmen nötig sind, ohne dass es zu einer Aufholgewichtszunahme kommt. Übersteigt der mütterliche Gewichtsverlust 15%, so werden</p>	<p>IIa</p>

ein kleinerer Kopfumfang, ein signifikant reduziertes kortikales Gesamtvolumen und ein höheres Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen sowie Autismus beschrieben. (16, 17).

IIb

Komorbiditäten

Die folgenden Komorbiditäten wurden im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von HG beschrieben: Funktionsstörung der Nebenschilddrüse 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).

IIb

Beurteilung und Einschätzung des Schweregrades

Sämtliche Schwangeren sollten bei jeder Arztvisite nach 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. Aktuell haben die meisten Guidelines die *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24)*-Skala (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 erfordern (*iOS HG Care App* © gratis, *The HER Foundation*) (21).

IV III

IIa

PUQE-Score

Wie lange war es Ihnen übel in den letzten 24 Stunden?	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 – 2x (2)	<input type="checkbox"/> 1 – 2x (2)
<input type="checkbox"/> 2- 3 Stunden (3)	<input type="checkbox"/> 3 – 4x (3)	<input type="checkbox"/> 3 – 4x (3)
<input type="checkbox"/> 4-6 Stunden (4)	<input type="checkbox"/> 5 – 6x (4)	<input type="checkbox"/> 5 – 6x (4)
<input type="checkbox"/> > 6 Stunden (5)	<input type="checkbox"/> 7x oder mehr (5)	<input type="checkbox"/> 7x oder mehr (5)

Leicht: <6 Punkte, Mittelschwer: 7 - 12 Punkte, Schwer (HG): 13 - 15 Punkte

Ambulante Behandlung: PUQE-Score von 3 bis 12
Stationäre Behandlung empfohlen: PUQE-Score ≥ 13

Ausser der gewöhnlichen Schwangerschaftskontrolle (Vitalparameter, Gewichtskontrolle) umfasst die klinische Beurteilung eine Ultraschalluntersuchung (Ausschluss einer Mehrlingsschwangerschaft oder Blasenmole), Urinstatus (Ketonurie und Ausschluss eines Harnwegsinfektes) und Blutuntersuchung (Blutbild, Elektrolyten, Nieren- und Leberfunktionstests, Schilddrüsenfunktionstest). In schweren Fällen sollten weitere Blutanalysen (z. B. Blutgasanalyse, Vitamine B1) sowie eventuell andere Untersuchungen zum Ausschluss einer zugrundeliegenden Pathologie in Betracht gezogen werden.

Behandlung

Das Management und die Behandlung der NVP sollten auf die Symptomreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und Vorbeugung schwerer Komplikationen fokussieren und die fetalen Auswirkungen der mütterlichen pharmakologischen Behandlung möglichst klein halten. Es wird ein frühzeitiges und schrittweises Vorgehen empfohlen (22) (siehe Algorithmus).

IIb

Empfehlungen bezüglich Diät und Lebensstil

- Ein leerer Magen sollte zu jeder Zeit vermieden werden, und es sollten dazu kleine und regelmässige Mahlzeiten, etwa jede 1-2 Stunden, eingenommen werden (2)
- Vorbeugung eines vollen Magens (d.h. Festes und Flüssiges nicht mischen, grosse Mahlzeiten vermeiden) (23)
- Trockene Nahrungsmittel, Snacks mit hohem Proteingehalt und Knäckebrot morgens vor dem Aufstehen (24, 25)
- Vermeidung geschmacksintensiver und würziger Speisen, Verzicht auf Eisenpräparate (24)

IV

III

IIa/III

IIa

Komplementärtherapie

Ingwer

Die Anwendung von Ingwer (als rhizoma zingiberis) in der Schwangerschaft zur Behandlung von NVP wurde in verschiedenen RCTs beschrieben (1): es gab 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

<p>Thromboxan B(2)- und PG E(2)-Spiegel (26); daher sollte 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).</p>	<p>la la</p>
<p>Es 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 Placebo Effekt stark ist, könnten bestimmte Patientinnen von einem Versuch mit einem Akupressur Band profitieren.</p>	<p>Ila/Ia</p>
<p><i>Pharmakologische Behandlung</i> Pyridoxin (Vitamin B6) Die Wirksamkeit von oralem Pyridoxin allein bei der Behandlung der morgendlichen Übelkeit (nicht aber des Erbrechens!) wurde in Placebo kontrollierten Studien gezeigt (1). Per os in Kombination mit einem Antihistaminikum (siehe unten) bei Patientinnen mit NVP und intravenös in Kombination mit anderen Vitaminen bei hospitalisierten Frauen mit schwerer HG. Als wasserlösliche Substanz ist Vitamin B6 toxikologisch sicher.</p>	<p>Ia</p>
<p>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).</p>	<p>Ib</p>
<p><i>Meclozin (Synonym Meclizin):</i> Gilt als sicher in der Schwangerschaft: es wurden keine Anzeichen signifikanter Teratogenität gezeigt (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. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum in steigender Dosis und erhöhtem Risiko für Abort, Todgeburt, niedriges Körpergewicht (LBW und SGA) sowie lymphoblastische Leukämie im Kindesalter nachgewiesen (31). Eine Kapsel enthält 25mg Koffein, ein Suppositorium 20mg. Die Höchstdosis beträgt 4 Kapseln (100mg) oder 2 Suppositorien (40mg) pro Tag; dies entspricht einer Maximaldosis von 1 Kaffee (100mg) pro Tag. Schwangeren Frauen sollte daher geraten werden, den sonstigen Kaffeekonsum einzustellen ("auf Kaffee und andere koffeinhaltige Produkte verzichten").</p>	<p>Ib Ila/III</p>
<p><i>Doxylamin:</i> 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, placebo-kontrollierte Studie bei 256 Patientinnen mit NVP konnte die Wirksamkeit des Wirkstoffes beweisen, während sich die Nebenwirkungen nicht vom Placebo unterschieden, was wahrscheinlich auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist (34). In einer aktuellen Studie wurde die Doxylamin-Pyridoxin- und Metoclopramid-Exposition im ersten Trimenon mit einem signifikant erhöhtem Risiko für allgemeine und spezifische schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM, <i>major congenital malformations</i>) 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.</p>	<p>Ib Ila/III</p>
<p>Dopaminantagonisten <i>Chlorpromazin:</i> erfolgreich bei schwerer Hyperemesis bzw. bei hospitalisierten Patientinnen eingesetzt. Es gibt jedoch nur wenige Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit bei NVP belegen. Neuroleptikum mit sedierender Wirkung! Das Teratogenitätspotential wurde in Studien nicht nachgewiesen (30); langjährige Erfahrungen zeigen allerdings keine teratogene Effekte (37-42).</p>	<p>III</p>
<p><i>Domperidon:</i> Die Wirksamkeit bei der Behandlung von NVP wurde nicht untersucht. Die verfügbaren Daten zeigen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (43, 44). Es sollte nicht zur Behandlung von NVP verwendet werden.</p>	<p>III</p>
<p><i>Metoclopramid:</i> Senkt Nausea und Erbrechen 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! Gilt als sicher in der Schwangerschaft (48-50). Neuere Daten zeigen jedoch ein erhöhtes Risiko für MCM (35).</p>	<p>Ia/III III</p>

Serotoninantagonisten

Ondansetron: Mehrere Jahre lang 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 ersten Trimenon ansteigt: ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalte wurde in der *National Birth Defects Prevention Studie* nachgewiesen, und erhöhtes Risiko für Nierenagenesie oder -dysgenese wurde in der *Slone Birth Defects Studie* (51) gezeigt. Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für Ventrikelseptumdefekt bei fetaler Exposition im ersten Trimenon diskutiert (52). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigen Daten aus einer amerikanischen Kohortenstudie (2000-2014) mit über 1 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).

IIb

Kortikosteroide (Hydrocortison, (Methyl)prednisolon)

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo, Promethazin oder Metoclopramid wurde bei Frauen mit schweren Symptomen in 3 RCT untersucht. Verbesserungen wurden in allen Kortikosteroidgruppen festgestellt, aber es wurde nur ein signifikanter Unterschied zwischen Kortikosteroiden vs. 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 Plazenta-Enzym 11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (HSD2) inaktiviert wird.

Ia

Dosierung

- Pyridoxin (Vitamin B6): 10-25 mg 8 stündlich p.o.; 200 mg /d i.v.
- Ingwer (Zintona®): 4x 250 mg /d p.o.
- Meclozin/Pyridoxin/Koffein (Itinerol B6®): Max. 4x 25/25/25 mg /d p.o.; 2x 50/50/20 mg/d Supp. intrarektal
- Doxylamin/Pyridoxin (Cariban®): max. 4x 10/10 mg /d p.o.
- Chlorpromazin (Largactil® (Import)): 2x 13 mg /d p.o. oder i.v.
- Metoclopramid (Paspertin®, Primperan®): max 3x 10 mg /d p.o. oder i.v.
- Ondansetron (Zofran®): 2x 4-8 mg /d p.o. oder i.v.
- Methylprednisolon (Solu-Medrol®): 2x 125-250 mg /d 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 reduzieren soll. (55, 56). Obwohl es keine Studiendaten gibt, kann die präkonzeptionelle Beratung einer Frau, die früher von NVP oder HG betroffen war, Informationen und Beruhigung bieten. Dies erlaubt ebenfalls, ein frühzeitiges und effektives Management zu planen, sollte es zu Symptomen von NVP oder HG kommen (57).

IIb

IV

Zusammenfassung und Empfehlungen:

- **NVP ist sehr häufig (50-80%) in der Schwangerschaft. Schweres Erbrechen (HG) kommt in 0.3-3% 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.**

<ul style="list-style-type: none"> - Bei Weiterbestehen der Symptome sollte eine pharmakologische Behandlung eingeleitet werden, wobei in erster Linie Antihistaminika eingesetzt werden sollten - Die Behandlung sollte auf die Symptomreduktion, Verbesserung der Lebensqualität, Vorbeugung schwerer Komplikationen fokussieren sowie fetale Auswirkungen der pharmakologischen Behandlung möglichst klein halten - Es wird ein frühzeitiges und schrittweises Vorgehen nach beiliegendem Algorithmus empfohlen 	
---	--

D

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<p>Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen</p> <p>Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung</p> <p>IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung</p> <p>IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie</p> <p>III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien</p> <p>IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute</p>	<p>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)</p> <p>B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)</p> <p>C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)</p> <p>Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt</p>

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

Literatur: Bei den Autor*innen

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)

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.