



Antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft

M. Middeke¹ und K.P. Gloning²

¹Prof. Dr. med Martin Middeke, Hypertoniezentrum München

²Dr. med. Karl-Philipp Gloning, Pränatal-Medizin München

Zunehmend gehen Frauen mit präexistierender (chronischer) Hypertonie in die Schwangerschaft. Eine Steigerung von 0,9 auf 1,5 % wird in den USA im Zeitraum von 1996 bis 2008 beschrieben [1], ebenso wie eine Zunahme der Schwangerschaft induzierten Hypertonie [2] die bei ca. 5–6 % der Schwangeren auftritt. Übergewicht und höheres Alter der Frauen sind sehr wahrscheinlich eine wichtige Teilursache der beobachteten Steigerungen. Insgesamt treten hypertensive Schwangerschaftserkrankungen in ca. 5–10 % aller Schwangerschaften auf. Sie sind für 20–25 % der perinatalen Mortalität verantwortlich und stehen an 1. Stelle der Müttersterblichkeit in Europa [3]. Auch die Entwicklung des Neugeborenen und dessen Langzeitprognose kann durch eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung beeinträchtigt werden.

Der Blutdruck in der Schwangerschaft hat eine besonders große physiologische Langzeitbedeutung. Das Geburtsgewicht der Kinder ist am höchsten, wenn die Frauen in der 34. SSW einen diastolischen Blutdruck von 70 bis 80 mmHg haben [4]. Es liegt niedriger bei Abweichungen nach oben und unten. Die Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und perinataler Mortalität ist u- bzw. muldenförmig [4] mit einem Tiefpunkt bei 82,7 mmHg, sodass sowohl höhere als auch niedrigere Blutdruckwerte mit erhöhter perinataler Mortalität einhergehen (►Abb. 1) Auch ein niedriger Blutdruck kann eine Gefahr für die kindliche Entwicklung darstellen [5].

Bei niedrigem Blutdruck in der Frühschwangerschaft ist ein Anstieg um

15–30 mmHg im weiteren Verlauf vorteilhaft für Geburtsgewicht und perinatale Mortalität. Bei Frauen, die mit einem höheren Druck starten, ist aber bestenfalls ein Anstieg um weniger als 15 mmHg nützlich [4]. Die Daten belegen wie wichtig die regelmäßige Blutdruckmessung in der Schwangerschaftsvorsorge ist. Die dynamische Entwicklung des Blutdrucks kann am besten mit der täglichen Blutdruck-Selbstmessung in der üblichen häuslichen oder beruflichen Umgebung und neuerdings telemetrischer Übertragung und Auswertung erfasst werden [6–8].

Mit der Selbstmessung zu Hause wird auch der „Weißkitteleffekt“ mit situationsbedingter Blutdrucksteigerung in der Klinik bzw. Praxis (Praxishypertonie) vermieden. Zu berücksichtigen sind dabei die niedrigeren

Normwerte für die Selbstmessung (► Tab. 1). Auch eine maskierte Hypertonie mit normalen Werten in der Praxis aber erhöhtem Blutdruck im Alltag wird so erfasst.

Eine zusätzliche ambulante 24-Stundenmessung (ABDM) ist bei v.a. Präeklampsie, schweren Verlaufsformen und Risikopatientinnen indiziert, da hier häufig eine unzureichende Nachtabenkung mit nächtlicher Hypertonie und Störung des Tag/Nacht-Rhythmus vorliegt [9]. Die nur sporadisch gemessenen Blutdruckwerte am Morgen oder im Tagesverlauf spiegeln das tatsächliche Blutdruckniveau und das damit verbundene Risiko bei der Präeklampsie nicht ausreichend wider.

Hypertonie und Proteinurie sind die Hauptsymptome der Präeklampsie

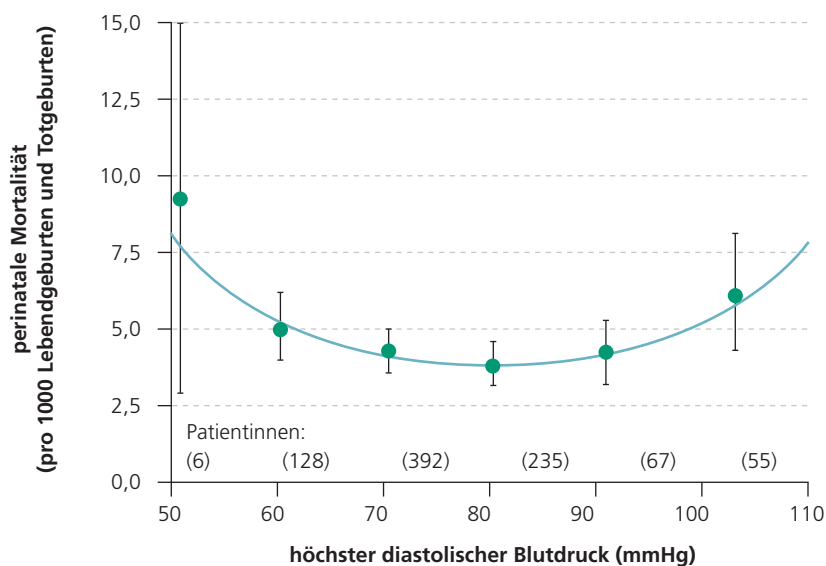


Abb. 1: Peripartale Mortalität (pro 1000 Lebend- und Totgeburten) in Beziehung zum höchsten diastolischen Blutdruck der Mutter zwischen der 24. und 43. SSW. Adjustiert nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Nikotinkonsum, Größe und Gewicht (nach [4])



Blutdruckmessung in Praxis/Klinik (mehrfache Messungen)		
<140/90 mmHg		
Blutdruck-Selbstmessung		
<135/85 mmHg entspricht der Grenze von 140/90 mmHg in der Praxis/Klinik		
Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM)		
	Mittelwerte	Standardabweichung
Tagesmittelwert	<135/85 mmHg	<12/10 mmHg
Nachtmittelwert	<120/75 mmHg	<14/10 mmHg
24h-Mittelwert	<130/80 mmHg	
Nachtabsenkung im Vergleich zum Tagesmittelwert		
– Dipper	10–20 %	
– Non-dipper	<10 %	
– Inverted dipper	<0 %	
– Extreme dipper	>20 %	
Hypertensiver Notfall: systolisch ≥ 170 oder diastolisch ≥ 110 mmHg (Praxismessung)		

Tab. 1: Normwerte für den Blutdruck in der Schwangerschaft

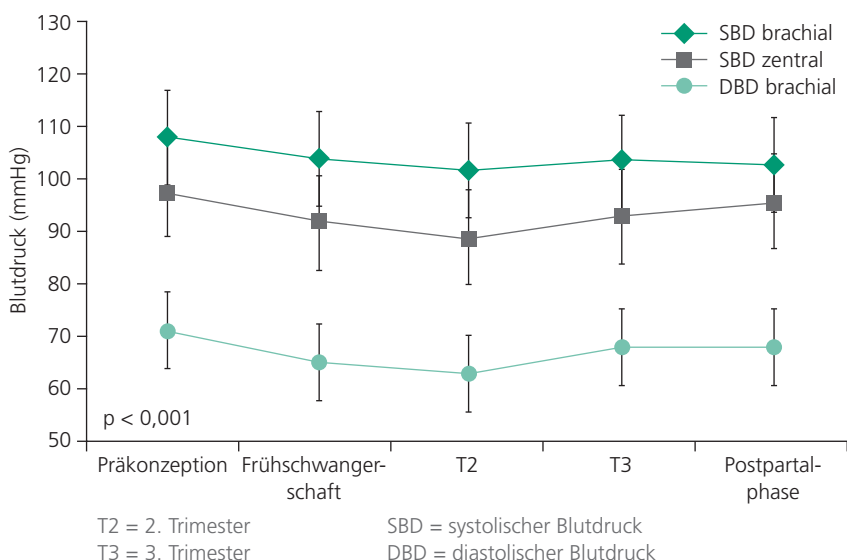


Abb. 2: Normaler Blutdruckverlauf von der Präkonzeption bis zur postpartalen Phase bei normotensiven Schwangeren (nach [14]); Systolischer Blutdruck (brachial und zentral/aortal) und diastolischer Blutdruck

[10, 11]. Ödeme findet man auch bis zu 60 % in der normalen Schwangerschaft bei normotensiven Frauen, so dass diese nicht mehr zur Definition der Präeklampsie herangezogen werden. Eine Gewichtszunahme > 1 kg/Woche (im 3. Trimenon) kann auf eine generalisierte Wassereinlagerung und Ödembildung hinweisen. Neben anderen Risikofaktoren (u. a. Thrombophilie) haben die Adipositas und eine abnormale Gewichtszunahme eine wichtige Bedeutung für die Entstehung einer Schwangerschaft induzierten Hyper-

tonie (SIH) [12]. Gewichtskontrolle und Ernährungsberatung sind daher weitere wichtige Maßnahmen bei der Schwangerschaftsvorsorge. Zahlreiche epidemiologische Studien belegen den Zusammenhang zwischen mütterlichem Übergewicht bzw. Adipositas und einem erhöhten Risiko für perinatale Komplikationen. Ein erhöhtes Risiko besteht auch, wenn es vor Schwangerschaftsbeginn und zwischen zwei Schwangerschaften zu einem Gewichtsanstieg (1BMI-Einheit) kommt [13]. Die tägliche Gewichtskontrolle mit der „elektroni-

schen“ Waage, die telemetrische Übertragung und Auswertung der Daten sind geeignet, das Gewichtsproblem rechtzeitig zu erkennen. Dies ist eine Voraussetzung für eine zeitnahe Reaktion und Instruktion der Schwangeren [6, 7].

Blutdruck in der Schwangerschaft

Eine aktuelle Untersuchung [14] zeigt den Blutdruckverlauf von der Präkonzeptionsphase über die Schwangerschaftsperiode bis zur postpartalen Phase (► Abb. 2) mit der Darstellung des brachialen und aortalen(zentralen) Blutdruckes.

Normalerweise sinkt der Blutdruck zu Beginn der Schwangerschaft bzw. in der ersten Hälfte zunächst leicht ab, mit den tiefsten Werten zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche. Ursächlich hierfür ist die hormonelle Umstellung, die im Laufe der Schwangerschaft erfolgt [15]. Ab der 22. Woche steigen die Werte wieder bis zur Entbindung an, sollten jedoch die Normgrenze von 140/90 mmHg nicht erreichen bzw. überschreiten. In ca. 10 % tritt im letzten Schwangerschaftsdrittel eine SIH auf. Damit ist ein erhöhtes Risiko verbunden. Es gibt Hinweise dafür, dass der diastolische Blutdruck in der Schwangerschaft größere Bedeutung hat [16, 17]. Andere Autoren halten den diastolischen Blutdruck für nicht bedeutender als den systolischen Druck [18]. Insbesondere wenn gleichzeitig eine Eiweißausscheidung im Urin festgestellt wird, besteht die Gefahr einer Präeklampsie. Allerdings wird auch über eine sog. nicht-proteinurische Form der Präeklampsie berichtet [19]. Es handelt sich um eine für Mutter und Kind gefährliche Erkrankung, deren Ursache in einer systemischen vaskulären und endothelialen Störung gesehen wird. Hierbei besteht die Gefahr einer intrauterinen Wachstumsrestriktion oder Frühgeburt. Das Leben der Mutter ist auch gefährdet. Wird die Präeklampsie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, kann es zum eklampischen An-



fall mit Hirnödemen, Lungen- und Nierenversagen kommen. Üblicherweise erfolgt bei Risikopatientinnen die stationäre Aufnahme zur Überwachung, Stabilisierung, Blutdruckeinstellung und Verhinderung von Komplikationen. Durch die frühzeitige telemetrische Überwachung und Betreuung der Patienten im ambulanten Umfeld können in Zukunft stationäre Behandlungen evtl. reduziert bzw. verkürzt werden (► Abb. 3).

Eine Hypertonie im letzten Drittel der Schwangerschaft ohne Eiweißausscheidung, verschwindet normalerweise 1–2 Wochen nach der Entbindung. Es kann aus der SIH aber auch eine permanente Hypertonie resultieren, die über die Entbindung hinaus fortbesteht und das kardiovaskuläre Risiko der Mütter erhöht. Frauen, die eine SIH entwickeln, weisen sehr oft erneut eine Hypertonie während der nächsten Schwangerschaft auf.

Der Anstieg des Blutdrucks ist das wichtigste Kriterium für die Diagnose der Präeklampsie. Ein Anstieg um 30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch ist als bedrohlich zu klassifizieren. Viele junge Erstgebärende haben im 2. Trimenon Blutdruckwerte um 100–110/60–70 mmHg. Ausgehend von diesem (niedrigen) Niveau bedeutet ein Blutdruck von 130/80 bereits eine erhebliche Erhöhung bzw. eine „relative“ Hypertonie. Daraus kann eine schwere Verlaufsform mit der Entwicklung eines HELLP-Syndroms entstehen (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets): Mikroangiopathische hämolytische Anämie, LDH-Erhöhung, Thrombozytopenie (< 100.000/μl).

Hypotonie

Die Inzidenz der Schwangerschaftshypotonie (BD < 100/60 mmHg) ist größer als die der Schwangerschaftshypertonie. Sie findet aber noch nicht die notwendige Beachtung. Schwangere mit hypotonem Blutdruckverhalten haben häufiger geburtshilfliche Komplikationen im Vergleich

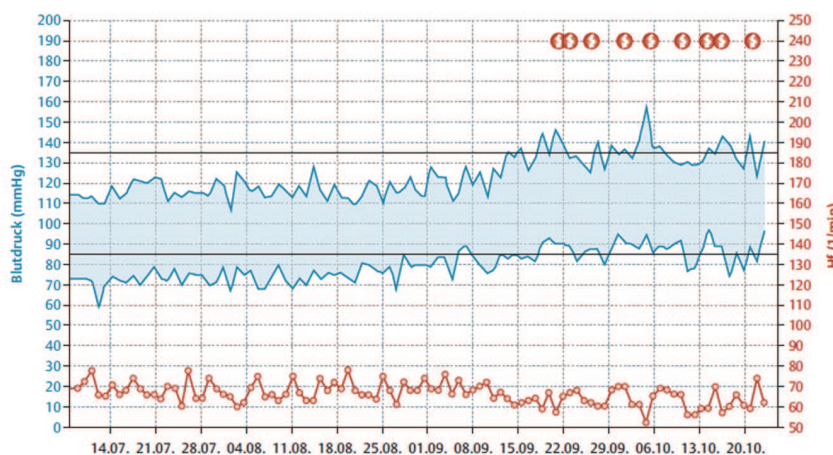


Abb. 3: Blutdruckverhalten während Schwangerschaft (letztes Trimester). Telemetrisches Blutdruckmonitoring mit morgentlichen Einzelmessungen (10.07.2008–22.10.2008), 38 Jahre, Primipara, BMI 44.8 kg/m², normale Entbindung [7]

zu normotensiven Schwangeren [5, 20, 21, 23]. Betroffen sind vorwiegend untergewichtige Frauen mit geringer Muskelmasse. Aufgrund der verminderten uteroplazentaren Durchblutung ist auch die fetale Gewichtszunahme beeinträchtigt.

Eine Sonderform der Hypotonie in der Schwangerschaft ist das Vena-cava-Kompressionssyndrom: in Rückenlage drosselt der vergrößerte Uterus den venösen Rückstrom zum Herzen durch die Vena cava; es kommt zu einem Blutdruckabfall mit Kollapsneigung oder sogar Schock der Patientin; der Fetus wird in dieser Phase minderversorgt und es kann auch zu einem Abfall der Herzfrequenz kommen.

Indikationen und Zielblutdruck

Die Datenlage zur antihypertensiven Therapie in der Schwangerschaft (ab welchem Schweregrad, mit welchem Erfolg bzw. Risiko und mit welcher Substanz ?) ist weiterhin unbefriedigend und dementsprechend sind die Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften z.T. sehr unterschiedlich. Einigkeit besteht in der Behandlung der schweren Hypertonie (> 160/105–110 mmHg). Bei der leichten Hypertonie (140–159/90–99 mmHg) ist z. B. die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sehr zurückhaltend weil

die antihypertensive Therapie hier eine Wachstumsretardierung bewirken kann [3]. Die aktuellen kanadischen Leitlinien empfehlen den Blutdruck unter Therapie im Bereich 130 bis 155 bzw. 80 bis 105 zu halten [24]. Das bedeutet im Umkehrschluss eine Behandlung der leichten Hypertonie. Für Frauen mit Begleiterkrankungen (nicht näher spezifiziert) wird ein Zielblutdruck < 140 und < 90 mmHg empfohlen. Unterstützt wird diese Empfehlung durch die aktuelle Publikation [25] der Ergebnisse aus CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study). Hier wurde eine strenge Blutdruckeinstellung (< 85 mmHg diastolisch) mit einer weniger strengen Blutdruckeinstellung (< 100) bei insgesamt 987 Frauen verglichen: Tab. 2–5. Dreiviertel der Studienteilnehmerinnen hatten bereits eine präexistierende chronische Hypertonie und ein Viertel eine SIH. Etwas mehr als die Hälfte der Frauen nahm antihypertensive Medikamente bei Aufnahme in die Studie in der 24. Schwangerschaftswoche (► Tab. 2, 3). Es erfolgte keine getrennte Auswertung der Daten für die chronische- bzw. SIH. Der Ausgangsblutdruck zu Beginn der Studie war mit ca. 140/92 mmHg nicht unterschiedlich (► Tab. 3). Zum Ende der Studie bzw. bei Geburt war der Unterschied in der Blutdrucksenkung mit 5,8/4,6 mmHg signifikant stärker in der Gruppe



Charakteristika	Zielblutdruck < 100 mmHg (less-tight control) N = 497	Zielblutdruck < 85 mmHg (tight control) N = 490
Alter (Jahre)	34,0±5,7	33,7±5,8
BMI (kg/m ²)		
<18,5 N (%)	1 (0,2)	2 (0,4)
18,5–24,9	116 (23,5)	112 (23,1)
25,0–29,9	131 (26,6)	135 (27,8)
≥ 30,0	125 (49,7)	236 (48,7)
Rauchen während der Schwangerschaft	35 (7,0)	28 (5,7)
Nullipara	161 (32,4)	168 (34,3)
Schwangerschaftswoche	23,7±6,3	24,2±6,3
Hypertonieform		
– Vorbestehende Hypertonie	371 (74,6)	365 (74,5)
– Gestationshypertonie	126 (25,4)	125 (25,5)
Blutdruck ≥160 mmHg systolisch oder ≥110 mmHg diastolisch während dieser Schwangerschaft	82 (16,5)	59 (12,0)
Blutdruck-Selbstmessung	185 (37,2)	194 (39,6)
Gestationsdiabetes	32 (6,4)	31 (6,3)

Tab. 2: Basale Charakteristika der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie [25]

Charakteristika	Zielblutdruck < 100 mmHg (less-tight control) N = 497	Zielblutdruck < 85 mmHg (tight control) N = 490	p
Dauer in der Studie (Wochen)	12,1	11,4	n.s.
Blutdruck eine Woche vor Randomisierung (mmHg)			
– systolisch	140,4±9,7	139,7±9,8	n.s.
– diastolisch	92,6±4,8	92,2±5,2	n.s.
Antihypertensive Medikation (%)	56,1	58,6	
Blutdruck bei Geburt (mmHg)			
– systolisch	138,8±0,5	133,1±0,5	< 0,001
– diastolisch	89,8±0,3	85,3±0,3	< 0,001
Antihypertensive Medikation (%)	73,4	92,6	< 0,001
Labetalol (%)	68,9	68,8	
Antihypertensive Medikation post partum (%)	65,5	78,3	
Therapieadhärenz (%)	76,6	82,0	0,04

Tab. 3: Blutdruck und antihypertensive Therapie [25]

mit Zielblutdruck diastolisch < 85 mmHg: 133,1/85,3 mmHg im Vergleich zu 138,8/89,8 mmHg in der Gruppe mit Zielblutdruck < 100 mmHg. Eine antihypertensive Medikation erhielten 92,6 % bzw. 68,9 % der Patientinnen am Ende der Studie. Auch post partum war der Prozentsatz der Frauen mit antihypertensiver Medikation in der Gruppe mit niedrigerem Zielblutdruck höher. Über die Blutdruckwerte und den Verlauf post partum wird in der Publikation nichts

berichtet. Die Blutdruckmessung erfolgte konventionell in der Praxis/Klinik; es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert der 2. und 3. Messung wurde als diastolischer Zielwert herangezogen. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus „Schwangerschaftsverlust“ (Fehlgeburt, ektopische Schwangerschaft, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt oder neonataler Tod) und/oder intensive neonatale Betreuung über 48 Stunden in

den ersten 28 Tagen postpartal. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in den beiden Gruppen (► Tab. 4). Es wurde auch kein Unterschied beobachtet bei den schweren maternalen Komplikationen einschließlich Präeklampsie (► Tab. 5). Die Entwicklung einer schweren Hypertonie konnte durch eine strengere Blutdruckeinstellung signifikant reduziert werden. Entsprechend den nordamerikanischen Empfehlungen wurde überwiegend der kombinierte



Charakteristika	Zielblutdruck < 100 mmHg (less-tight control) N = 493	Zielblutdruck < 85 mmHg (tight control) N = 488	Odds Ratio
Primärer Endpunkt N (%) Schwangerschaftsabbruch oder intensive neonatale Versorgung >48 Std.	155 (31,4)	150 (30,7)	1,02
„Schwangerschaftsverlust“	15 (3,0)	13 (2,7)	1,14
– Elektiver Abbruch	1 (0,2)	1 (0,2)	
– Perinataler Tod	14 (2,8)	11 (2,3)	1,25
• Totgeburt	12 (2,4)	7 (1,4)	
• Neonataler Tod	2 (0,4)	4 (0,8)	
Neonatale Versorgung >48 Std.	141 (29,4)	139 (29,0)	1,00
Gestationsalter bei Geburt (Wo.)	36,8±3,4	37±3,1	
Geburtsgewicht			
<10. Perzentile	79 (16,1)	96 (19,7)	0,78
<3. Perzentile	23 (4,7)	26 (5,3)	0,92
Andere perinatale Endpunkte der lebendgeborenen Kinder			
Respiratorische Komplikationen			
– Klinische Respirationsprobleme	82 (17,1)	67 (14,0)	1,19
– Sauerstoffgabe über die ersten 10 Min. postpartum hinaus	34 (7,3)	25 (5,2)	1,24
– Beatmung über die ersten 10 Min. postpartum hinaus	35 (7,3)	38 (7,9)	0,86
– Surfactant-Gabe	28 (5,8)	26 (5,4)	0,97
Mindestens eine schwerwiegende neonatale Komplikation	40 (8,3)	40 (8,4)	0,96

Tab. 4: Primäre Endpunkte und andere perinatale Endpunkte [25]

Charakteristika	Zielblutdruck < 100 mmHg (less-tight control) N = 493	Zielblutdruck < 85 mmHg (tight control) N = 488	Odds Ratio
Schwer wiegende maternale Komplikationen N (%)	18 (3,7)	10 (2,0)	1,74
– Unkontrollierte Hypertonie	0	0	
– TIA	0	1 (0,2)	
– Lungenödem	2 (0,4)	1 (0,2)	
– Nierenversagen	0	1 (0,2)	
– Transfusion	16 (3,2)	8 (1,6)	
Vorzeitige Plazentalösung	11 (2,2)	11 (2,3)	0,94
Schwere Hypertonie (≥160/100 mmHg)	200 (40,6)	134 (27,5)	1,80
Präeklampsie	241 (48,9)	223 (45,7)	1,14
– nur als neu aufgetretene Proteinurie definiert	148 (30,0)	132 (27,0)	1,08
– mindestens ein Symptom	171 (34,7)	156 (32,0)	1,11
HELLP Syndrom	9 (1,8)	2 (0,4)	4,35
Labor			
– Thrombozyten <100 Tsd.	21 (4,3)	8 (1,6)	2,63
– AST oder ALT symptomatisch erhöht	21 (4,3)	9 (1,8)	2,33
– LDH symptomatisch erhöht	16 (3,3)	9 (1,8)	1,78
– Serum-Kreatinin >2.3 mg/dl	0	1 (0,2)	

Tab. 5: Sekundäre und maternale Endpunkte [25] (AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase)

alpha-beta-Blocker Labetalol verordnet und an zweiter Stelle Methyl dopa. Bei den Ergebnissen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Antihypertensiva [22]. Das bestätigt die Ergebnisse

aus einer früheren wesentlich kleineren Untersuchung [26]. Labetalol ist in Deutschland nicht mehr im Handel, kann aber aus dem europäischen Ausland bezogen werden. Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse [27] be-

schreibt die Effekte der antihypertensiven Therapie bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie und den Vergleich verschiedener Antihypertensiva (► Tab. 6). Es wurden 49 Studien (4723 Frauen) ausgewertet; davon



Studien N	Patientinnen N	Endpunkte	Relatives Risiko	
20	2558	Schwere Hypertonie	0,49	
23	2851	Präeklampsie	0,93	
27	3230	Totgeburt	0,71	
15	2141	Frühgeburt	0,96	
20	2586	Niedriges Geburtsgewicht	0,97	
		Vergleich Antihypertensiva		
11	638	Schwere Hypertonie	0,54	Andere Antihypertensiva besser als Methyldopa
11	997	Präeklampsie	0,73	Betablocker + Kalziumantagonisten besser als Methyldopa

Tab. 6 : Cochrane-Metaanalyse [27]: Effekt der antihypertensiven Therapie bei Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie in der Schwangerschaft: 49 Studien mit 4723 Frauen

29 Studien (3350 Frauen) mit dem Vergleich einer antihypertensiven Medikation gegen Placebo bzw. keine Medikation. Die Entwicklung einer schweren Hypertonie und damit die primäre Gefährdung der Mutter konnte halbiert werden (odds ratio 0,49). Auch die Rate der Totgeburten konnte reduziert werden. Der Einfluss auf die Entwicklung einer Präeklampsie bzw. die Frühgeburtsrate war sehr gering, ebenso wie ein ge-

ringer (negativer) Einfluss auf das Geburtsgewicht. Die Daten erlauben eine aktuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung. Diese sollte mit jeder Schwangeren individuell und einvernehmlich erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch eine unbehandelte Hypertonie selbst ein Risiko für niedriges Geburtsgewicht bedeutet: 161 g weniger bei hypertonen im Vergleich zu normotonen Schwangeren bei insgesamt 1938 Frauen [28].

Zur Verhinderung der schweren Hypertonie und der Präeklampsie war Methyldopa hier den anderen Antihypertensiva unterlegen. Einschränkend kann man feststellen, dass sich eine schwere Hypertonie in der Regel nicht von einem Tag auf den anderen entwickelt und man bei optimalem Blutdruck-Monitoring die antihypertensive Therapie (Dosissteigerung und evtl. Kombination mit einer weiteren Substanz) dem Blutdruckverlauf zeitgerecht anpassen kann. Hierzu eignen sich besonders die Selbstmessung des Blutdruckes und die lückenlose telemetrische Datenübertragung (► Abb. 3).

Antihypertensive Therapie

Frauen im gebärfähigen Alter mit einer präexistenten (chronischen) Hypertonie sollten bereits informiert werden, welche antihypertensive Medikation bei Kinderwunsch bzw. in der Schwangerschaft vorteilhaft ist und welche Substanzen vermieden werden sollten. Das ist wichtig, da viele Schwangerschaften ungeplant erfolgen und eine rechtzeitige Um-

Substanz	Dosierung	Kommentar
zentrale Sympathikolytika Methyldopa	125–500 mg (2–4 x, max. 2 g)	Mittel der ersten Wahl: sicher und effektiv, sehr gute Datenlage, gute Verträglichkeit evtl. Clonidin als Alternative
Betablocker Metoprolol Labetalol	1 x 25–100 mg	Betablocker der Wahl; in der frühen Schwangerschaft zurückhaltend: evtl. niedriges Geburtsgewicht der gemischte Alpha-Beta-Blocker wird in angloamerikanischen Ländern empfohlen, ist in Deutschland aber nicht im Handel
keine Atenolol in hoher Dosierung (200 mg): Wachstumsretardierung neuere Betablocker wie Bisoprolol oder Nebivolol sind nicht untersucht		
Vasodilatoren Dihydralazin	25–150 mg (2–3 x)	subjektive Verträglichkeit wg. Kopfschmerzen und Tachykardie eingeschränkt; daher initial niedrig dosieren
Kalziumantagonisten Nifedipin (retardiert) Verapamil (retardiert)	1 x 20–120 mg 1 x 40–120 mg	kein nicht retardiertes Nifedipin wg. starker Kurzzeitwirkung bevorzugt bei hoher Herzfrequenz
Diuretika Hydrochlorothiazid	1 x 12,5–50 mg	kein Nachteil entgegen früheren Vorstellungen; wg. der möglichen Plasmavolumenreduktion möglichst niedrig dosieren
RAAS-Hemmer ACE-Hemmer Angiotensin-Rezeptor-Blocker		kontraindiziert wg. schwerer Embryopathien; teratogene Effekte, fetaler Tod; in der Stillzeit möglich

Information zur Farbcodierung: grau = besonders geeignet; grün = möglich, aber beachtenswerte besondere Konstellationen; blau = kontraindiziert

Tab. 7: Orale antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft



stellung der Medikation sinnvoll ist. Eine antihypertensive Medikation sollte in der Schwangerschaft fortgeführt werden und eine optimale Blutdruckeinstellung erfolgen. Dies gilt insbesondere auch für viele Frauen in der Sterilitätsbehandlung mit schlecht eingestelltem Blutdruck. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems müssen aufgrund potenziell teratogener Nebenwirkungen vermieden werden (► Tab. 7). Eine optimale Blutdrucküberwachung ist notwendig, um den Zielblutdruck zu erreichen und evtl. auch hypotone Episoden zu vermeiden, da der Blutdruck im ersten Trimenon und besonders im 2. Trimenon absinken kann (► Abb. 2). Evtl. ist eine Dosisreduktion notwendig.

Antihypertensiva (► Tab.7)

Die Auswahl der einsetzbaren Antihypertensiva in der Schwangerschaft muss sehr sorgfältig erfolgen. Diese ist im Wesentlichen auf Methyldopa als Mittel der 1. Wahl und bereits etwas eingeschränkt auf den Betablocker Metoprolol begrenzt [29].

Weitere Alternativen sind die Kalziumantagonisten Nifedipin und Verapamil, der Vasodilatator Dihydralazin und eventuell auch Hydrochlorothiazid in niedriger Dosierung als Diuretikum. Diuretika waren lange wegen möglicher Volumendepletion in der Schwangerschaft als nicht geeignet deklariert. Eine Übersicht mit neuen Studien ergab jedoch keine negativen Effekte im Vergleich zu Kontrollen ohne antihypertensive Medikation [30]. Die Dosis sollte allerdings möglichst gering sein. Bei Präeklampsie besteht ein Volumenmangel und hier sollten Diuretika nicht zum Einsatz kommen. Es sollte stets mit allen antihypertensiven Substanzen titriert werden d. h. initial mit niedriger Dosierung beginnen und nicht sofort nach „Schema F“ z. B. mit 3x500 Methyldopa behandelt werden. So können Übertherapie und initiale Nebenwirkungen vermieden werden.

Metaanalysen von durchgeführten Therapiestudien zeigten günstige maternale Effekte der antihypertensiven Therapie, jedoch tendenziell negative neonatale Auswirkungen. So war bei Schwangeren mit milder bis mittelschwerer Hypertonie unter antihypertensiver Medikation die Entwicklung einer schweren Hypertonie deutlich vermindert, andererseits zeigten sich aber eine Minderung des Geburtsgewichts und vermehrt dystrophe Neugeborene [5]. Eine extreme Geburtsgewichtsminderung wurde unter sehr hohen Betablockerdosen (Atenolol bis 200 mg/d) beobachtet.

In der Stillzeit gibt es keine wesentliche Einschränkung hinsichtlich der Auswahl der Substanzen. Auch ACE-Hemmer (z. B. Enalapril) können hier zum Einsatz kommen. Auch die Therapiesteuerung bedarf einer sehr guten Blutdrucküberwachung, um z. B. auch eine zu starke Blutdrucksenkung zu vermeiden. Dies kann für die fetale Gewichtsentwicklung von Nachteil sein [5].

Eine Beschränkung der Kochsalzaufnahme wird in der Schwangerschaft nicht mehr empfohlen. Eine Steigerung der körperlichen Aktivität im Sinne regelmäßiger Bewegungsaktivitäten, insbesondere bei Schwangerschaftshypertonie, ist sinnvoll. ASS (75–100 mg) und Magnesium (300 mg) sind geeignet für Schwangere mit erhöhtem Risiko für eine Präeklampsie.

Besonderheiten der BD-Messung in der Schwangerschaft

Der Blutdruck muss unter standardisierten Bedingungen, d. h. zur gleichen Tageszeit, in Ruhe, im Sitzen gemessen werden. Die besondere Kreislaufdynamik in der Schwangerschaft mit physiologischer Hyperzirkulation führt dazu, dass bei ca. 15 % der Schwangeren ein sog. Null-Phänomen auftritt: die Korotkow-Geräusche können dann bis 0 mmHg auskultiert werden.

Einige Autoren schlagen vor in diesen Fällen den diastolischen Blutdruck bei

Phase IV, d. h. dem deutlichen leiser werden der Töne zu bestimmen [10], anstatt beim Verschwinden der Korotkow-Geräusche (Phase V). Diese Meinung wird nicht von allen Experten geteilt [16].

Blutdruck- und Gewichtstelemetrie

Neue telemetrische Verfahren ermöglichen eine tägliche Blutdruck- und Gewichtskontrolle in der häuslichen Umgebung (Telemonitoring) mit automatisierter Datenübertragung mittels moderner Kommunikationstechnologie. Sie ermöglichen eine frühzeitige Erkennung der Risikowentwicklung und eine zeitnahe Kommunikation mit der Schwangeren. Bei Unter- bzw. Überschreiten der individuell festgelegten Blutdruck- und Gewichtsgrenzen erfolgt die Instruktion der Schwangeren mittels moderner Kommunikationskanäle (Telefon, Mail, SMS) im Sinne einer telemedizinischen Betreuung. Die telemetrische Blutdrucküberwachung ist für die frühzeitige Therapiesteuerung im ambulanten Bereich besonders gut geeignet.

So wird auf der Basis objektiver und gut dokumentierter Daten aus dem Alltag eine optimale und verlässliche Diagnostik erstellt und die individuelle Betreuung der Patienten selbst in der Ferne ermöglicht. Entsprechende positive Erfahrungen gibt es aus anderen Indikationsbereichen, z. B. der chronischen Herzinsuffizienz [31, 32].

Zusammenfassung

Ein systemischer Blutdruck in normalen Grenzen während der Schwangerschaft ist wichtig für die Gesundheit von Mutter und Kind. Sowohl zu hoher als auch zu niedriger Blutdruck der Mutter beeinträchtigt die Entwicklung des Fötus. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen mit der potentiellen Entwicklung einer schweren Hypertonie und schwerwiegender Komplikationen haben in den letzten Jahren zugenommen und sind eine häufige Ursache der perina-



talen Morbidität und Mortalität. Eine engmaschige Blutdruckkontrolle mit den modernsten Messmethoden – neuerdings auch mittels Telemonitoring der selbst gemessenen Werte in der Häuslichkeit – ist geeignet, eine Risikoentwicklung frühzeitig zu erkennen und die Therapiesteuerung optimal zu gestalten. Für die antihypertensive Medikation kommen nur wenige sichere und effektive Substanzen zur Auswahl. Eine Beratung sollte daher bereits bei Frauen im gebärfähigen Alter gegebenenfalls auch präkonzeptionell erfolgen. Die medikamentöse antihypertensive Therapie bereits bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie ist sicher und kann die Entwicklung einer schweren Hypertonie signifikant vermindern. Dabei wird ein Zielblutdruck von $\leq 135/85$ mmHg angestrebt.

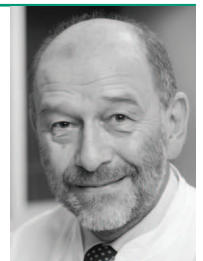
Literatur:

- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):134.e1–134.e8
- Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008;21:521–6
- AWMF-Register.015/018-S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Aktueller Stand 12/2013
- Seely EW and Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365: 439–46
- Dadelszen von P, Ornstein MP, Bull SP et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87–92
- Middeke M, Köhler F, Schweizer T, Dudenhausen JW. Telemetrische Blutdruck- und Gewichtskontrolle in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:437–441
- Middeke M, Schulz EG. Telemetrische Blutdruck- und Gewichtskontrolle in der Schwangerschaft. In: Goss F, Middeke M, Mengden Th, Smetak N, Hrsg. *Praktische Telemedizin in Kardiologie und Hypertensiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2009, 161–168
- Middeke M. Hypertonie in der Schwangerschaft und antihypertensive Therapie. *Akt Kardiologie* 2014;3:235–41
- Brown MA, Davis GK, McHugh D et al. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 2001, 19:1437±1444
- Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 892–8.
- Steer PJ. The definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 753–5
- Gaillard R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VVW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011;29:937–44
- Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1164–70
- Mahendru AA, Everett ThR, Wilkinson IB et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014;32:849–56
- Clapp JF, Seaward BL, Sleamaker RH, Hiser J. Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 1456–60
- Lenfant C. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3: 75–88
- Rath W. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Der Gynäkologe* 1999;32: 432–42
- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157: 715–25
- Homer C, Brown M, Mangos G, Davis G. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26:295–302
- Friedman EA, Neff RK. Hypertension-hypotension in pregnancy. Correlation with fetal outcome. *JAMA* 1978;239: 2249–51
- Grunberger W, Leodolter S, Parschalk O. Maternal hypotension: fetal outcome in treated and untreated cases. *Gynecologic Obstetric Invest* 1979;10: 32–8.
- Magee L, von Dadelszen P, Rey E et al. CHIPS –Is the type of antihypertensive important? *Pregnancy Hypertens* 2015;5(1):30–1,
- Steer PJ et al. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *B Med J* 2004;329:1312–14
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416–38.
- Magee L, von Dadelszen P, Rey E et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372:407–417
- Molvi SN, Mir S, Rana VS et al. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyl dopa. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(6):1553–62
- Abalos E1, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6;2:CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub3.
- Haelterman E, Bréart G, Paris-Llado J, Dramaix M, Tchobroutsky C. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol.* 1997 Apr 15;145(8):689–95.
- Al Khaja K, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 2014;32:454–63
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17–23
- Kielblock B, Frye Ch, Kottmair S, Siegmund-Schultze E, Middeke M. Einfluss einer telemedizinisch unterstützten Betreuung auf Gesamtbehandlungskosten und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132: 417–422
- Middeke M und Goss F. Telemedizin bei chronischer Herzinsuffizienz. *Präv Gesundheitsf* 2015;10:76–78

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München
Excellence Centre of the
European Society of Hypertension (ESH)
Herzzentrum Alter Hof München
Dienerstr. 12
80331 München
www.hypertoniezentrum.de
info@hypertoniezentrum.de
Tel.: +49 (0)89-36103947

Dr. med.
Karl-Philipp
Gloning



Prof. Dr. med.
Martin Middeke

