

Klinik und Therapie häufiger Erkrankungen in der Schwangerschaft

Dr. Tatiana Reihs,
Fachärztin für Gynäkologie,
spezielle Geburtshilfe und Perinatologie
Frauenklinik
Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhalt

- Grundlagen der schädlichen Einwirkung auf die Schwangerschaft
- Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft
- Relevante chronische Erkrankungen der Mutter
- Schwangerschafts-typische Erkrankungen
- Relevante fetale Infektionen

Stadien der pränatalen Entwicklung

- Blastogenese
- Embryogenese
- Fetalperiode



Blastogenese

- Zeitraum: Tag 1 bis 14 p.c.
- Schädigungen: Blastopathien

Alles oder Nichts – Regelung: Entweder komplette Heilung oder Absterben der Fruchtanlage

Embryogenese

- Zeitraum: Tag 15 bis 56 p.c.
- Schädigungen: Embryopathien

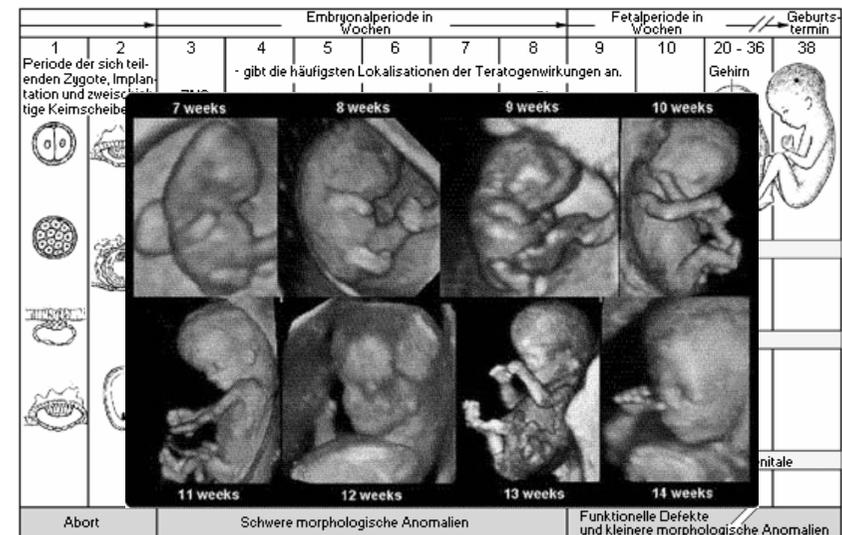
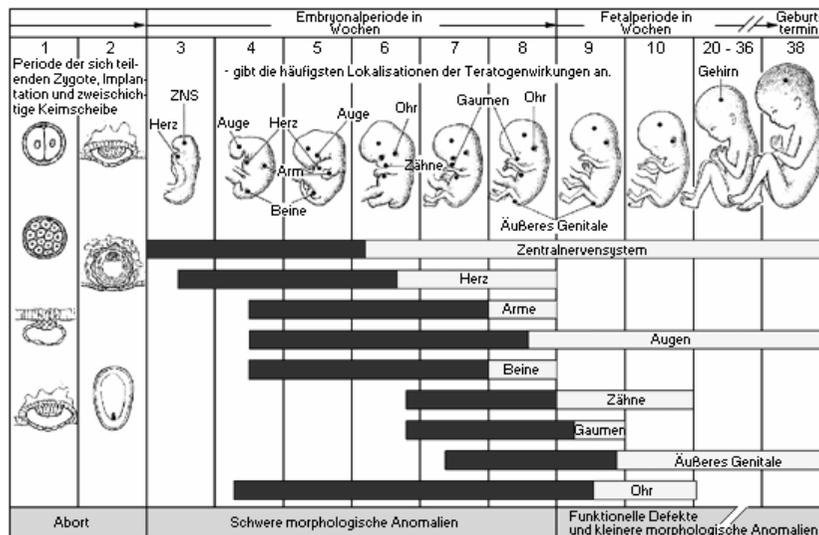
Kritische Zeit !!

- Alkohol
- Antikonvulsiva (Phenytoin, Barbiturate, Valproin)
- Vitamin-A-Säure-Derivate
- Virale Infektionen

Fetalperiode

- Zeitraum: Tag 57 bis 266 p.c.
- Schädigung: Fetopathien

Induktion von schwerwiegenden funktionellen Störungen und Entwicklungsretardierungen

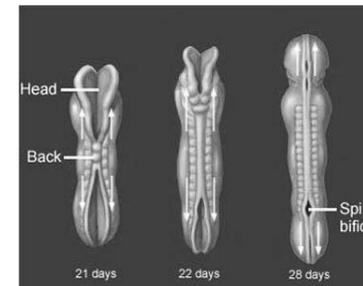


Gesichtsdysmorphie

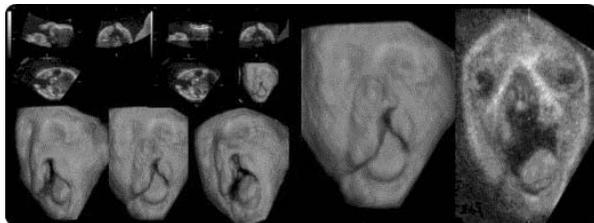


Kurjak

Spina bifida



LKG-Spalte



Kurjak

Folgen einer pränatal induzierten Schädigung

Im 1. Trimenon

- Abort
- Fehlbildung

Im 2. Trimenon:

- Intrauteriner Fruchttod
- Wachstumsretardierung
- Postnatale Funktionsstörung
- Frühgeburt
- Perinatale Letalität
- Transplazentare Kanzerogenese

Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen

- Bekannte Erbkrankheiten 20%
- Chromosomale Störungen 3-5%
- Mütterliche Erkrankungen (DM, Epilepsie, PKU) 1-2%

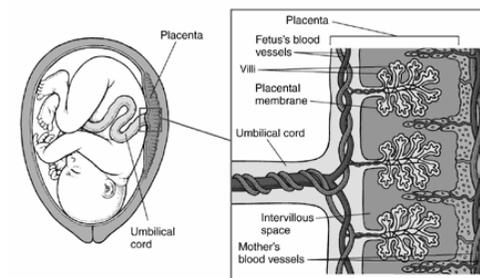
- Umwelteinflüsse, ionisierende Strahlen 1%
- Infektionen (Rubella, Varizellen, CMV, Toxoplasomose) 2-3%
- Arzneimittel, Umweltchemikalien 4-5%

- Unbekannte Ursachen 65-70%

Wilson 1977

Direkte Einflußmechanismen

transplazentarer Transport
unmittelbare Einwirkung auf die Zellen
(ionisierende Strahlen)



Indirekte Einflußmechanismen

- Beeinflussung des mütterlichen Stoffwechsels (β -Sympathomimetika)
- Veränderung des mütterlichen Gerinnungssystems (Heparin)
- Veränderung der uteroplazentaren Perfusion
(Alpha- Sympathomimetika, Kokain)
- Tonisierung der Uterusmuskulatur (Mutterkornalkaloide)

Grundregeln der Pränataltoxikologie nach Wilson

- Die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber toxischen Einflüssen ist abhängig von seinem Genotyp und von seinem Entwicklungsstadium
- Unterschiedliche embryotoxische Einflüsse wirken über wenig spezifische Mechanismen auf die morphologische Entwicklung des Embryos ein
- Nach einer Schädigung sind unterschiedliche Verlaufsformen möglich
- Inwieweit exogene Noxen den Embryo erreichen, hängt von ihrem chemischen und physikalischen Eigenschaften ab
- Die Störung der embryonalen Differenzierung nimmt proportional zur Dosis des embryotoxischen Faktors zu

„Spezielle“ Stoffwechsellage in der Schwangerschaft

- Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens
- Veränderung des Serumeiweißmusters
- Plazentarschranke
- Ab 3. SS Monat – Metabolisierung durch fetale Leber
- Aktivierung mütterlicher Leberenzyme durch ansteigende Sexualsteroid

Teratogene Wirkung

Alle exogenen Einflüsse auf die intrauterine Entwicklung, die zu morphologischen oder biochemischen Anomalien sowie Verhaltensstörungen führen, welche unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden (WHO).

Contergan läßt grüßen!

Der Skandal ohne Ende

In den öfter Jahren machte das Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan weltweit Schlagzeilen. Durch waren die Zeitungen voll von Berichten über embryonale Fehlbildungen, die auf den in Contergan enthaltenen Wirkstoff Thalidomid zurückgeführt wurden. Viele waren schockiert über das Ausmaß dieser Katastrophe. Inzwischen ist es um diesen Skandal und seine Opfer sehr still geworden, erst neue Meldungen über aktuelle Contergan-Fälle in Brasilien können die Diskussion wieder am.

Als völlig harmlos und frei von jeglichen Nebenwirkungen wurde Contergan Ende der 50er zum ersten Mal in der Werbung angesprochen. Als Schlaf- und Beruhigungsmittel sollte es nicht nur für Säuglinge und Kleinkinder völlig bedenkenlos eingesetzt werden können, sondern auch gerade werdenden Müttern in der Schwangerschaft den ersehnten Schlaf bringen. Selbst als die ersten Stimmen laut wurden, die gravierende Nebenwirkungen (Nervenlähmungen) und eine Fülle von schwerbehinderten Neugeborenen mit dem Arzneimittel in Verbindung brachten, änderte die Herstellerfirma «Grünenthal» ihre Werbebotschaft nicht. Die Warnungen vieler Ärzte, die das Ausmaß der Katastrophe einzusehen versuchten, waren in den Wind geschrieben. Ein bedenkenloses Medikamentenkonsum und eine auf Profit ausgerichtete Firmenpolitik sind für das Schicksal von weltweit 12.000 geborenen Contergan-Kindern verantwortlich. Viel zu spät wurden Contergan und andere Thalidomid-haltige Medikamente aus dem Verkehr gezogen. Der gefährliche Präzolat gegen «Grünenthal» zog sich jahrelang hin und wurde anschließend eingeleitet, da sich der Arzneimittelhersteller aufgerichtet mit den Eltern der Opfer einigte, ohne daß eine Schadenersatzbergung stattgefunden hätte.

Die Dipl.-Soz.-Pädagogin Catta Monser beleuchtet in ihrem Buch «Contergan/Thalidomid - Ein Unglück kommt selten dreimal» (Eggen-Verlag, Düsseldorf) die Hintergründe der Contergan-Skandale. Sie zeigt neben dem Falschverhalten der Firma «Grünenthal», das an ungenügenden Laborun-



Die selbst Thalidomid-geschädigte Catta Monser arbeitet mit ihrem Buch «Contergan/Thalidomid - Ein Unglück kommt selten dreimal» den Skandal mit all seinen Hintergründen auf.

tersuchungen, rücksichtsloser Vermarktung und ausbleibenden Konsequenzen festzumachen ist, auch das Versagen des Gesetzlichen und des Bundesgesundheitsamtes auf. Die Autorin macht deutlich, daß das «Thalidomid-Unglück» kein Einzelfall ist. Der Gesetzgeber schützt seine Bürger nur ungenügend vor Medikamenten mit eklatanten Nebenwirkungen und überläßt die Information des Pharmakonzerns.

Das erwähnte Beispiel für Wiederholungsfälle und die erst vor kurzem bekannte gewordenen Berichte über eine neue «Contergan-Generation» in Brasilien. Dort wird der Wirkstoff Thalidomid ohne Unterbrechung seit den 60ern hergestellt und in «kontrollierter» Weise gegen Laga-Ferkelkrankungen eingesetzt. Nur leider fehlt hier das mit der Kontrolle nicht in gewöhnlicher Weise Zeuge selbst das Medikament nicht an weibliche Patienten und schon gar nicht an Schwangere ausgegeben werden, aber die Praxis sieht anders aus. Die Betroffenen selbst können sich kaum über das ihnen verschriebene Medikament informieren, da die Verpackung keinen Beipackzettel enthält. So sind heute über 35 neue Thalidomid-Opfer aus Brasilien bekannt geworden, die stattdessen nicht anerkannt werden und somit keinen An-

spruch auf finanzielle Unterstützung besitzen. Aber damit noch nicht genug! Auf die Spitze getrieben wird das Ganze von der Firma «Grünenthal» selbst, die ihre Abstinenz aus den öfter Jahren über Spenden in die Dritte Welt wirft.

Da der Wirkstoff bei den Symptomen einiger Krankheitszustände Wirkung zeigt, zeichnet sich die heimliche Rückkehr von Thalidomid auch in Deutschland ab. Etwa 1.000 Patienten mit schweren Haut- und Innenorganerkrankungen (Aids, Krebs, Tuberkulose...) bekommen heute verschwiegen diese Medikamente in Deutschland verabreicht.

Vielleicht kann Catta Monser's Buch einen Beitrag dazu leisten, das Bewußtsein für Mittelstände an Arzneimittelwesen zu schärfen und den Gift der Tabletten immer wieder neu zu überdenken. Eine Katastrophe, wie sie Thalidomid ausgelöst hat, ist kein Einzelfall, denn im Bereich des Medikamentengebrauchs liegen Fleck und Segen nahe beieinander. ■

„Thalidomid Kinder“



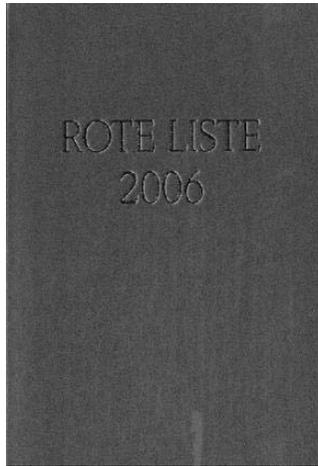


Tabelle 2	
Die wichtigsten teratogenen Arzneimittel*	
Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie, selten)
Misoprostol (zur versuchten Aborterleichterung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Curtis Iaxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Retinoide	Oh, ZNS, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten
Trimethadion	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (> 25 000 IE/Tag)	wie Retinoide
Zytostatika (vorwiegend Antimetabolite)	multiple Fehlbildungen
Als so genannte „schwache Teratogene“ (Risiko $\leq 1 : 1\,000$ exponierte Feten) werden diskutiert	
Glucocorticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Methimazol	Chantalatrie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte

* Eine Monotherapie mit einem der genannten Medikamente führt bei einer zungangsflüg zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im ersten Trimenon liegt das Fehlbildungsrisiko, mit Ausnahme des Thalidomid und der Retinoide, wo unter 10 Prozent. Präzise Angaben lassen sich nicht zu dem epidemologisch am besten untersuchten Teratogenen, die nicht einen auch Schwangerschaften verursachen. Klassische Anfertigungspläne, nicht machen (E). Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesensicherlich harmlos angesehen werden. Zu den meisten Arzneimitteln liegen keine für eine fundierte Risikobewertung ausreichende Daten vor.

Tabelle 3	
Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel	
Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Kontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnbilutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	Fetale Hypoxie
Immunsuppressiva	Knochenmarksdepression
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioid/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen im körperlichen Sinne, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetracycline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesensicherlich harmlos angesehen werden. Eine Exposition führt keineswegs zungangsflüg zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszitraum.
SSRI, selektive Serotoninwiederanfahrme-Hemmerstoffe

Tabelle 2	
Die wichtigsten teratogenen Arzneimittel*	
Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren

Tabelle 3	
Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel	
Substanz	(Leit-)Symptome beziehungsweise vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Kontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnbilutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	Fetale Hypoxie
Immunsuppressiva	Knochenmarksdepression
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioid/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen im körperlichen Sinne, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetracycline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesensicherlich harmlos angesehen werden. Eine Exposition führt keineswegs zungangsflüg zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszitraum.
SSRI, selektive Serotoninwiederanfahrme-Hemmerstoffe

Kumarinderivate

Radiofarmaka

Thalidomid

Retinoide

Zytostatika



Häufige Erkrankungen in der Schwangerschaft



Dauertherapie chronischer Erkrankungen

- **Diabetes mellitus** Insulin, Metformin?
- **Asthma bronchiale** Beta-Mimetika: (Fenoterol, Reproterol, Salbutamol) Cromoglicinsäure, Glukokortikoide (Budesonid)
- **Epilepsie** 1. Trimenon mit Folsäuresubstitution 4mg/Tag (Primidon, Phenobarbital, Phenytoin), Hinweise auf erhöhtes Risiko unter Valproinsäure
- **Arterielle Hypertonie** Methyldopa 1. Wahl, Dihydralazin, Betablocker: Metoprolol 2. Wahl
- **Gerinnungsstörung** Heparin, niedermolekulares Heparin, (Fragmin P, Clexane), Aspirin (Low Dose bis 150mg), Warfarin

Infektionen in der Schwangerschaft

- | | |
|------------|---|
| ● T | = Toxoplasmose
● (Pyrimethamin+Sulfadiazin, vor 16.SSW Spiramycin) |
| ● O | = Other: Lues, Listeriose
● Procain, Penicillin |
| ● R | = Röteln
● Immunoglobuline bis 8. Tag nach Kontakt, bei Infektion zwischen 1-12 SSW Interruption |
| ● C | = Cytomegalie (Immunoglobuline?) |
| ● H | = Hepatitis (Impfung des Neugeborenen) |

HIV, Varicellen/Zoster, Chlamydien, Ureaplasmen/Mykoplasmen, Ringelröteln

Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen

● Präeklampsie -EPH-Gestose

- Sedierung (Diazepam)
- Eiweißreiche Diät
- Antihypertensive Therapie (Methylidopa, Metoprolol, Dihydralazin, Nifedipin, Urapidil)
- Hemmung der Thromboxansynthese (ASS 70-100 mg/Tag)

● Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

● Eklampsie

- Magnesiumascorbat
- Diazepam
- Humanalbumin

HELLP -Syndrom

- H = Hämolyse
- EL = erhöhte Leber Enzyme
- LP = niedrige Thrombozyten



- Intensivtherapie, baldige Entbindung

Ptyalismus gravidarum*



- Mundspülung mit Adstringenzien
 - z.B. Ectrosept-Tinktur
 - Promethazin: Atosil(Cave: strenge Indikation in 1. Trimenon)

*starker Speichelfluss in der Frühgravidität

Übelkeit Erbrechen

- Ernährung Umstellung
- Dimenhydrinat
 - Vomex
- Meclozin
 - Bonamine
- Metoclopramid
 - Paspertin

Ingwer in kleinen Mengen hilft gegen Schwangerschafts-Übelkeit

„Eine australische Forschergruppe untersuchte fast 300 Schwangere vor der 16. SSW, die unter Übelkeit und Erbrechen litten. Die eine Hälfte der werdenden Mütter bekam ein gängiges Vitamin B6-Präparat, die andere wurde mit einer kleinen Dosis Ingwer (350 mg) behandelt. In beiden Gruppen wurden die Beschwerden bei mehr als 50% der Schwangeren deutlich gemildert, ohne dass stärkere Nebenwirkungen der Behandlung deutlich wurden. Vor allem aber gab es keine schädlichen Auswirkungen auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und die Gesundheit der Kinder“

C. Smith et al.: Obstetrics and Gynecology, April 2004.

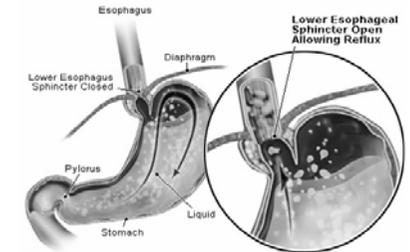
Sodbrennen

- Viele kleine Mahlzeiten, Hochlagerung des Oberkörpers beim Liegen

- Antazida

- Magaldrat (Riopan)
- Hydrotalcit (Talcid)

- Sucralfat (Ulcogant)



- H2-Rezeptor-Antagonisten: Ranitidin (Sostril)
- Protonenpumpenhemmer: Omeprazol (Antra)

Infektion der oberen Atemwege- Rhinitis

- Viel trinken, Inhalation

- Nasentropfen (max. 10-14 Tage)

- Xylometazolin
- Oxymetazolin
- Tramazolin
- Tetryzolin

Schwangerschafts-Rhinitis: Mometason (Nasonex Spray)

Infektion der oberen Atemwege- Bronchitis

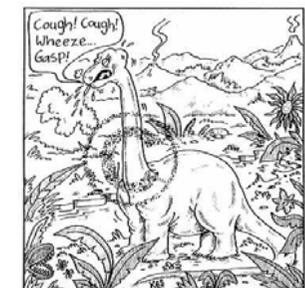
- Viel trinken, Inhalation

- Mukolytika

- Acetylcystein : Fluimucil
- Bromhexin : Bisolvon
- Ambroxol : Mucosolvan

- Antitussiva

- Dextromethorpan
(Rhinotussal Saft)



Bronchitisaurus

Allergie

- Cromoglicinsäure (bei allergischen Atemwegserkrankungen)
- Loratadin (Lisino)
- Glukokortikoide
(lokal, inhalativ, systemisch max. Gabe 20 mg Prednisolon ohne Stillpause)

Obstipation

- Ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeits- Zufuhr, körperliche Bewegung
- Füll und Quellstoffe
 - Leinsamen
 - Kleie
 - Agar-Agar
 - Methylcellulose
- Osmotische Abführmittel
 - Lactulose : Bifiteral
 - Sorbit : Mikroklist

Akute Diarrhö

- Diät, Flüssigkeit Zufuhr
- Medizinische Kohle
- Loperamid

Parasitäre Erkrankungen

- Niclosamid Yomesan
- Praziquantel Cesol (cave 1.Trimester)

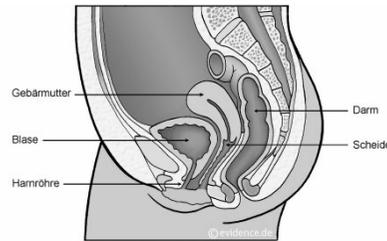
Harnwegsinfekt

● Zystitis

- Amoxicillin
- Cephalosporin

● Pyelonephritis

- Amoxicillin
- Cephalosporin



Hyperthyreose/Hypothyreose

● Hyperthyreose:

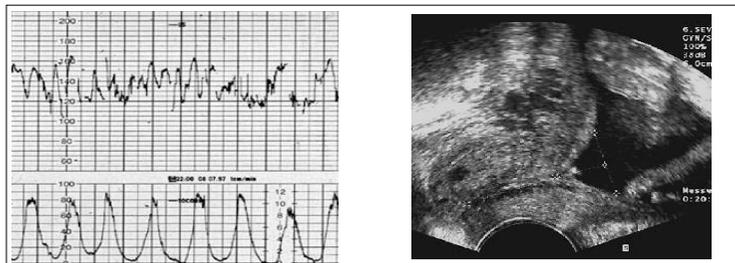
- Carbimazol (Neothyreostat)
- Thiamazol (Favistan)
- Propylthiouracil (Propycil – beim Stillen)

● Hypothyreose: Levothyroxin (L-Thyrox, Euthyrox)

● Jodmangel :

- Jodetten 200µg/Tag

Vorzeitige Wehentätigkeit



Tutschek

	Random. Plazebo k. Studie	Schwangerschafts Prolongation < 48 h	Fetale Mortalität	Fetale Morbidität
Fenoterol	Wirksam	Ja	Nein	Nein
MgSo4	Unwirksam	Nein	↑↑ MagNET study	??...
Adalat	Keine Studie	Ja	↓	Reduziert NEC, IVH, BP Dysplasie
Indomethacin	Wirksam*	Ja	Nein	Ductus Arteriosus Verschluss, Oligohydramnion bei Therapie > 24h
Atosiban	Wirksam	Ja	↑ ??	Kardiovaskuläre Komplikationen Säuren/Base Veränderung
NO-Donor	Unwirksam	ja	Wenig Daten	Wenig Daten

Schmerztherapie

- Paracetamol
 - Ben-u-ron (max. 2000 mg)
- Nicht steroidale Antiphlogistika (1. und 2. Trimenon)
 - Ibuprofen (max.1600mg)
 - Diclofenac
 - Indomethacin
- Spasmolytika
 - N-Butylscopolaminiumbromid (Buscopan)
- Orale Opioide nur kurzfristig ohne Stillpause
 - Tramadol, Pethidin, Piritramid



Lokale Schmerztherapie

- Articane
- Bupivacin

Antiphlogistika

- Prednison
- Prednisolon

- Betamethason
- Dexamethason



Lungenreifung
Ab der 24.SSW
Celestan 2 x 12 mg i.m./i.v.

Mykosen

- Nystatin
- Clotrimazol
- Miconasol



Vitamine, Supplemente

- Omega-3 Fettsäuren
- Calcium
- Eisen
- Jod 2mg/Tag
- Folsäure
 - 04,mg /4 mg während des 1.Trimester, ggf. während der ganzen Schwangerschaft
 - Reduktion der Neuraldefekten
 - Reduktion der Tumorerkrankungen bei den Kindern
 - (Goh, 2006)
 - Neroblastom
 - Frühe Leukämie
 - Hirntumore

Informationsquellen

● Institut für Reproduktionstoxikologie

ENTIS (European Network of Teratology Information Services

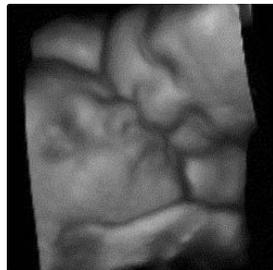
● **Telephonische Beratung 24h**

Tel.0751/872799

Fax: 0751/872798

● **Schriftliche Risikobewertung**

● **<http://www.reprotox.de>**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Tatjana.Reihs@uni-duesseldorf.de