

Diplomarbeit

**Antihypertensiva in der Schwangerschaft
Risiken und Möglichkeiten**

eingereicht von

Mustafa Ahmadi

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, 16. Januar 2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16. Januar 2021

Mustafa Ahmadi eh.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung und Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich bei meiner Zweitbetreuerin, Frau ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe, für die Begutachtung der Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Schwester und bei meiner Lebensgefährtin für ihre Korrekturen bedanken.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie für ihre Unterstützung während des Studiums.

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungen und deren Erklärung	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	ix
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	4
3. Grundlagen	5
3.1 <i>Einteilung der arteriellen Hypertonie</i>	5
3.2 <i>Klassifikation der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen</i>	5
3.3 <i>Physiologische Veränderungen des Herzkreislaufsystems</i>	6
3.4 <i>Embryologische Grundlagen</i>	9
3.5 <i>Teratologische Grundlagen</i>	13
4. Hypertensive Schwangerschaftserkrankung	15
4.1 <i>Gestationshypertonie (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie)</i>	16
4.2 <i>Präeklampsie</i>	16
4.3 <i>Eklampsie</i>	17
4.4 <i>HELLP-Syndrom</i>	18
4.5 <i>Chronische Hypertonie</i>	20
4.6 <i>Pfropfgestose</i>	20
4.7 <i>Langzeittherapie</i>	20
4.8 <i>Akuttherapie</i>	21
5. Antihypertensiva und Ergebnisse	23
5.1 <i>Allgemeines</i>	23
5.2 <i>Zielwerte</i>	24
5.3 <i>β-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)</i>	25
5.4 <i>Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitoren (ACEI)</i>	31
5.5 <i>AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane, ATB)</i>	34
5.6 <i>Reninantagonist</i>	38
5.7 <i>Kalziumkanalblocker (KKB)</i>	39
5.8 <i>Diuretika</i>	41
5.9 <i>Alpha-2-Rezeptoragonisten</i>	45
5.10 <i>Alpha-Rezeptorantagonisten (Alphablocker)</i>	48
5.11 <i>Andere Vasodilatoren (Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid)</i>	49
6. Diskussion und Gegenüberstellung	54
7. Literaturverzeichnis	61

Abkürzungen und deren Erklärung

ACEI	Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor
ADH	antidiuretisches Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATB	AT1-Rezeptorantagonisten
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC	disseminated intravascular coagulation
HES	hypertensive Schwangerschaftserkrankung
i. v.	intravenös
KKB	Kalziumkanalblocker
LDH	Laktatdehydrogenase
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OR _{adj}	adjusted odds ratio
p. o.	per oral
PLGF	placenta growth factor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	relatives Risiko
SGA	small for gestational age
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
s. l.	sublingual
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angriffspunkte von Antihypertensiva im RAAS (created in biorender.com)

32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Organogenese und ihre vulnerablen Phasen: Die roten Bereiche stellen die empfindlichen Phasen dar, in denen schädliche Einflüsse gravierende Fehlbildungen nach sich ziehen können. Die orangen Bereiche stellen die weniger vulnerablen Phasen dar, sie sind seltener mit Fehlbildungen assoziiert. (9)	12
Tabelle 2: Typische Schädigungen im jeweiligen Trimenon (2)	14
Tabelle 3: Langzeitbehandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft (7)	21
Tabelle 4: Therapie des hypertensiven Notfalls bzw. der schweren Hypertonie (7)	22
Tabelle 5: Betablocker in der Schwangerschaft und Handelsnamen	31
Tabelle 6: ACE-Hemmer in der Schwangerschaft und Handelsnamen	34
Tabelle 7: AT1-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft und Handelsnamen	38
Tabelle 8: Reninantagonist Aliskiren in der Schwangerschaft und Handelsname	38
Tabelle 9: Kalziumkanalblocker in der Schwangerschaft und Handelsnamen	41
Tabelle 10: Diuretika in der Schwangerschaft und Handelsnamen	45
Tabelle 11: Alpha-2-Rezeptoragonisten in der Schwangerschaft und Handelsname	48
Tabelle 12: Alpha-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft und Handelsnamen	49
Tabelle 13: Dihydralazin, Minoxidil und Diazoxid in der Schwangerschaft und Handelsnamen	53
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Ergebnisse	60

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Schwangerschaft werden nicht selten versehentlich Medikamente eingenommen - mit dem Risiko teratogener oder fetotoxischer Auswirkungen. Insbesondere in der Frühschwangerschaft kann es zu gravierenden Fehlbildungen kommen. Es gilt daher, einen präexistenten oder neu aufgetretenen Bluthochdruck in der Schwangerschaft mit einer für Kind und Mutter geeigneten Therapie einzustellen.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Zusammenfassung von Studien und Literatur zu geläufigen Antihypertensiva bei Anwendung in der Schwangerschaft und ihre nachteiligen Auswirkungen auf Mutter und Kind zu erstellen. Sie soll Interessierten einen Überblick darüber verschaffen, welche Art von Fehlbildungen oder andere nachteilige Effekte zu erwarten sind, wenn ein bestimmtes Antihypertensivum in der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Methoden: Für diese Übersichtsarbeit wurden Fachbücher, Studien, wissenschaftliche Artikel, Internetportale und Leitlinien verwendet. Für die Recherche von Studien und wissenschaftlichen Artikeln wurde die Datenbank PubMed und die Suchmaschine Google Scholar verwendet.

Ergebnisse: Als unbedenklich gelten Alpha-Methyldopa, bestimmte Betablocker (v. a. Metoprolol) und der Alpha- und Betablocker Labetalol. Für Betablocker sind Wachstumsrestriktionen beschrieben, andere Studien konnten die Ergebnisse nicht bestätigen. Der Alphablocker Urapidil gilt als unbedenklich, andere Alphablocker sind nicht ausreichend untersucht. Dihydralazin ist nicht toxisch, ist aber aufgrund der schweren maternalen Nebenwirkungen nicht mehr im Einsatz. Kalziumkanalblocker sind vermutlich geeignet, jedoch wegen der dürftigen Studienlage und des hohen Blutdruckabfalls nicht Mittel der Wahl. Diuretika sind eher ungeeignet und nur in Ausnahmefällen angebracht, da uteroplazentare Minderperfusionen, eine gesteigerte Urinproduktion des Fetus, ein verzögerter Verschluss des Ductus Botalli und ein Anstieg des freien Bilirubins beim Fetus beschrieben worden sind. Gänzlich ungeeignet sind Antihypertensiva, die im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, da fetotoxische Auswirkungen wie akutes Nierenversagen, Oligohydramnion sowie Hypoplasien der Schädelkalotte dokumentiert sind. Für Minoxidil und Diazoxid existieren Hinweise auf Teratogenität. Alle anderen Antihypertensiva sind unzureichend untersucht.

Abstract

Background: It's not uncommon for women to accidentally take pharmaceuticals in early pregnancy - with possible teratogenic effects for the embryo and fetus. Particularly in the first two months of pregnancy, the risk of malformations and adverse effects is quite high. It is therefore necessary to modulate the antihypertensive treatment of the mother in preexisting and emerging cases of hypertensive disease of pregnancy.

Aim: The aim of this thesis is to summarise studies and literature regarding antihypertensive drugs applied during pregnancy and to work out the adverse effects on the child. It should give those who are interested an overview of which kind of malformations and adverse effects may be expected if a specific antihypertensive drug is used during pregnancy.

Methods: For this overview specialist books, studies, scientific articles, internet portals and guidelines were used. For the research the databases PubMed and Google Scholar were used.

Results: The use of alpha-methyldopa, specific beta blockers (especially metoprolol) and the alpha and beta blocker labetalol is considered safe in pregnancy. For beta blockers growth retardations are described in some studies, others did not confirm these results. The alpha blocker urapidil is considered harmless, but other alpha blockers are not sufficiently evaluated at the time of this paper's publication. Dihydralazine is deemed to be harmless for the child, but due to heavy maternal side effects it is no longer in clinical use. Calcium channel blockers are probably safe for use, but are not a first-line therapy because of poor availability of data and a sharp drop in blood pressure. Diuretics are not suitable in pregnancy, they are indicated only in particular exceptional cases, since reduced uteroplacental perfusion, increased fetal production of urine, delayed occlusion of ductus arteriosus and rise of free fetal bilirubin are reported in some studies. All antihypertensives being effective on the renin-angiotensin system are absolutely contraindicated because of several fetotoxic occurrences such as renal failures, oligohydramnios and calvarial hypoplasia. For minoxidil and diazoxide there are indications for teratogenic effects, but the availability of data is deficient. All other antihypertensive drugs are not sufficiently evaluated.

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit handelt von der Anwendung antihypertensiver Arzneimittel in der Schwangerschaft und ihren Auswirkungen auf das ungeborene und neugeborene Kind. Es werden zunächst die Grundlagen der Schwangerschaftsphysiologie, der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, der Embryologie und der Teratologie erörtert. Anschließend widmet sich die Arbeit ihrem Kern, nämlich der Aufarbeitung und Gegenüberstellung von indizierten und kontraindizierten Antihypertensiva in der Schwangerschaft. Sie soll dabei auf embryotoxische bzw. fetotoxische Auswirkungen der Antihypertensiva eingehen.

Es soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden: Welche Antihypertensiva verabreiche ich zur Behandlung der Hypertonie im Rahmen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung? Welche Alternativen gibt es? Welche embryo- und fetotoxischen Auswirkungen können bestimmte Wirkstoffgruppen bzw. kann ein bestimmter Wirkstoff auf Mutter und Kind haben? Sind teratogene Auswirkungen zu erwarten? Wie ist die Daten- und Studienlage hierzu? Die Ergebnisse sollen erprobte und bewährte Arzneimittel mit der größtmöglichen Sicherheit für Kind und Mutter wiedergeben.

Die folgenden Kapitel sollen Interessierten ermöglichen, eine Zusammenfassung zu Literatur und den wichtigsten Studien vorzufinden und sich einen Überblick darüber zu verschaffen, was der Stand der Wissenschaft ist. Sie kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, jedoch sollen die wichtigsten Ergebnisse vermittelt werden.

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Schwangerschaft musste sich in der Vergangenheit aufgrund diverser Arzneimittelskandale immer wieder einem verschärften Blick unterziehen. So hat der Contergan-Skandal die Arzneimittelsicherheit generell in Frage gestellt. Als Folge dieses Skandals wurden erstmals Zulassungsverfahren eingeführt, welche umfassende Untersuchungen vor der Einführung eines Medikamentes

voraussetzen (1). Hier möchte die vorliegende Arbeit anknüpfen, und die Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft aufarbeiten.

Eine chronische Hypertonie sollte vor der Schwangerschaft auf geeignete Antihypertensiva umgestellt werden, eine neu auftretende Hypertonie muss adäquat behandelt werden. Nicht selten werden in der Frühschwangerschaft versehentlich ungeeignete Medikamente eingenommen, da die Schwangerschaft der werdenden Mutter noch nicht bekannt ist. Statistisch gesehen betrifft das 10-15 % aller Schwangerschaften (2). Dies wirft die Frage auf, welche Auswirkungen auf das Kind zu erwarten sind. Die vorliegende Arbeit möchte versuchen, eine Antwort hierauf zu geben.

Viele pharmazeutische Unternehmen gehen einen sehr sicheren Weg, indem sie für ihre Produkte keine Empfehlung für die Schwangerschaft ausschreiben bzw. ein Präparat nur bei spezieller Indikation empfehlen. Auch werden nicht selten aus Unkenntnis über die Risiken des Medikamentes vermeidbare Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt (2).

Es gilt stets das Nutzen- und Risikoverhältnis für Mutter und Kind abzuwägen. So wie die leichtsinnige Einnahme von Medikamenten nicht zu befürworten ist, so ist auch eine übertriebene Vorsicht oder gar Angst vor Arzneimitteln in der Schwangerschaft nicht angebracht. Beides kann Risiken für Mutter und Kind bergen. Es ist daher bedeutsam, sich ein Bild über die realen Risiken des Medikamentes zu machen (1).

Definitionen:

Embryotoxizität: Sie beschreibt die Schädigung der Frucht durch eine Noxe innerhalb der Embryonalperiode. Die Art der Schädigung kann letal sein, eine Fehlbildung oder Wachstumsverzögerungen nach sich ziehen. (3)

Fetotoxizität: Sie beschreibt die Schädigung der Frucht durch eine Noxe innerhalb der Fetalperiode. Gravierende Fehlbildungen sind in der Fetalperiode in der Regel nicht mehr möglich, durchaus können aber tödliche Ausgänge der Schwangerschaft oder organische Funktionsstörungen auftreten. (3)

Malformation (Synonyme: Fehlbildung, Deformität): Sie ist definiert als eine Fehlbildung oder Kombination von Fehlbildungen (=Fehlbildungssyndrom). Diese können durch endogene (genetisch, erblich, hormonell) oder exogene Einwirkungen (Nährstoffmangel, Teratogene) ausgelöst sein. (3)

Teratogen: Teratogene sind Noxen, die zu einer Fehlbildung führen können. Hierzu zählen Infektionen, ionisierende Strahlung oder toxische Substanzen (3).

Abort (=Fehlgeburt): Sie ist definiert als die frühzeitige Beendigung einer Schwangerschaft bei einem Geburtsgewicht unter 500 g, unabhängig davon, ob diese gewollt oder ungewollt geschieht. (3)

Totgeburt: Sie ist definiert als die Trennung eines Kindes vom Mutterleib ohne Lebenszeichen und einem Geburtsgewicht über 500 g. (3)

Folgende **farbliche Klassifizierung** wird in der vorliegenden Arbeit verwendet:

- Die Wirkstoffe sind nicht teratogen, geeignet und zugelassen.
- Es sind keine schweren Nebenwirkungen oder schweren embryo- bzw. fetotoxischen Auswirkungen beschrieben.

- Die Wirkstoffe sind eingeschränkt geeignet.
- Es besteht eine Eignung für das Kind, es sind aber (schwere) mütterliche Nebenwirkungen möglich.
- Es bestehen Hinweise auf eine Eignung des Wirkstoffes, aber weitere Studien für eine Eignung bzw. Zulassung sind nötig.
- Der Wirkstoff wird nur in Ausnahmefällen empfohlen.

- Es bestehen Hinweise auf Teratogenität.
- Die Wirkstoffe sind aufgrund widersprüchlicher oder sehr schlechter Studienlage nicht zu empfehlen.

- Die Wirkstoffe sind sehr wahrscheinlich teratogen bzw. sind teratogene Auswirkungen beschrieben worden.
- Der Wirkstoff ist daher absolut kontraindiziert.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer Literaturrecherche zum Thema „Antihypertensiva in der Schwangerschaft – Risiken und Möglichkeiten“. Für die Aufarbeitung der Grundlagen wurden Fachbücher und Leitlinien herangezogen. Für die Aufarbeitung der Ergebnisse wurden Studien, wissenschaftliche Artikel, Leitlinien, Internetportale, Datenbanken und Suchmaschinen verwendet. Für die Recherche von Studien und wissenschaftlichen Artikeln wurde die Datenbank PubMed und die Suchmaschine Google Scholar benutzt.

Die Recherche in PubMed und Google Scholar erfolgte unter anderem mit Hilfe der Schlagwörter „pregnancy“, „outcome“, „teratogen“, „adverse effects“ und dem jeweiligen Antihypertensivum bzw. der jeweiligen Wirkstoffgruppe. Anschließend wurden die Resultate nach ihrer Relevanz durchsucht.

Sämtliche Quellen wurden im Literaturverwaltungsprogramm „Mendeley“ mit den erforderlichen Informationen eingetragen und abgespeichert. Die Zitierweise erfolgte im Vancouver-Stil.

Die Struktur der Arbeit entspricht wie folgt: Einleitung, Grundlagen, Ergebnisse und Diskussion. Es wurde zunächst an das Thema in Form einer Einleitung herangeführt. Dann wurden die relevanten Grundlagen aufgearbeitet. Anschließend wurden die Ergebnisse präsentiert: Hierbei wurde auf eine textliche, farbliche und tabellarische Darstellung Wert gelegt. Am Ende der Arbeit finden sich eine Diskussion der Ergebnisse und eine tabellarische Gegenüberstellung.

Bei der Aufarbeitung der Antihypertensiva bzw. der Wirkstoffgruppen wurde darauf geachtet, dass übliche und wichtige Antihypertensiva ermittelt wurden. Seltene oder unübliche Antihypertensiva wurden nicht für die Recherche herangezogen, um den Umfang der Arbeit nicht zu überschreiten.

3. Grundlagen

3.1 Einteilung der arteriellen Hypertonie

Man unterscheidet eine primäre, essentielle oder idiopathische Hypertonie und eine sekundäre Hypertonie. Die primäre Hypertonie macht circa 90 % aller Fälle aus, bei dieser Form der Hypertonie lässt sich in der Regel keine definierte Ursache finden. Sie ist eine multifaktorielle polygenetische Erkrankung und wird zumeist vererbt (60 %). Weitere Risikofaktoren stellen Rauchen, Stress, Alter, Kochsalzsensitivität und Hyperaktivität des Sympathikus dar. Der sekundären Hypertonie liegt eine definierte Erkrankung zu Grunde. Es können endokrine Erkrankungen, Nierenerkrankungen, neurogene Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, Medikamente und andere Krankheitsbilder ursächlich sein. Die Therapie der sekundären Hypertonie beinhaltet daher auch die Therapie der Grunderkrankung, sofern dies möglich ist (4). Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen werden zu den sekundären Hypertonien gezählt (5).

3.2 Klassifikation der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie:

- **Ohne** Proteinurie wird sie als **Gestationshypertonie** bezeichnet. Sie tritt bei zuvor normotensiven Schwangeren ab der 20. SSW auf. Die Gestationshypertonie liegt ab einem Wert von > 140/90 mmHg nach zweimaliger Blutdruckmessung im Mindestabstand von 6 Stunden vor.
- **Mit** Proteinurie wird sie als **Präeklampsie** bezeichnet. Sie tritt bei zuvor normotensiven Schwangeren ab der 20. SSW auf.
 - o Wenn im Rahmen einer Präeklampsie tonisch-klonische Krampfanfälle auftreten, welche keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden können, spricht man von einer **Eklampsie** (0,1 % aller Schwangerschaften).
 - o Eine Komplikation der Präeklampsie stellt das **HELLP-Syndrom** dar. Hier bestehen zusätzlich zur Präeklampsie eine hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzymwerte und eine Thrombozytopenie. (3,5,6)

Präexistente Hypertonie (=schwangerschaftsunabhängige Hypertonie):

- Handelt es sich um eine vorbestehende Hypertonie oder eine vor der 20. SSW diagnostizierte Hypertonie **ohne** Proteinurie, spricht man von einer **chronischen Hypertonie**. (3)
- Handelt es sich um eine vorbestehende Hypertonie oder eine vor der 20. SSW diagnostizierte Hypertonie **mit** Proteinurie, spricht man von einer **Pfropfgestose** bzw. beim Auftreten von tonisch-klonischen Krampfanfällen von einer **Pfropfeklampsie**.
- Die **Weißkittel-Hypertonie** ist situationsabhängig und psychisch bedingt. (3,5–7)

Die Abgrenzung der einzelnen Formen ist in der Praxis nicht immer einfach zu bewerkstelligen. Dies rührt unter anderem daher, dass sich der Blutdruck im 1. Trimenon um circa 10 mmHg senkt, wodurch sich eine präexistente Hypertonie verschleiern werden kann. Eine korrekte Klassifizierung kann daher oft erst nach der Geburt geschehen. (6)

3.3 Physiologische Veränderungen des Herzkreislaufsystems

Die Schwangerschaft bringt hormonell bedingt physiologische Anpassungen von Herz und Kreislauf mit sich. Zu Beginn macht sich ein Wärmegefühl bemerkbar, das vor allem an Unterarmen, Händen und Füßen zu spüren ist, und als Ausdruck einer gesteigerten Durchblutung zu werten ist. Diese macht sich auch in Form von Gefäßerweiterungen als Folge eines Progesteronanstiegs bemerkbar: In Gesicht und Nagelbett treten Venektasien und im Genitalbereich und Extremitäten Varizen auf. Der Blutdruck senkt sich aufgrund der Gefäßerweiterungen zunächst um circa 10 mmHg; kompensatorisch steigt der Puls um circa 10 Schläge pro Minute an. Ab dem 2. Trimenon nimmt der Blutdruck wieder Normwerte an. Der Puls der Schwangeren hat einen eher harten und kräftigen Charakter. (6)

Im ersten Schwangerschaftsdrittel können als Ausdruck von orthostatischen Dysregulationen Schwindel und Synkopen auftreten. Im 3. Trimenon ist das Auftreten von Synkopen und Schwindel im Liegen möglich, dies ist hier auf den stark vergrößerten

Uterus gegen Ende der Schwangerschaft zurückzuführen. Der Uterus mitsamt dem Kind kann im Liegen auf die sich dorsal befindliche untere Hohlvene drücken und so den Blutrückfluss behindern (Vena-cava-inferior-Syndrom) (3). Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft kann mitunter als unangenehm empfunden werden und zu einer reduzierten Belastbarkeit der Schwangeren führen. (6)

Der durch den Uterus behinderte venöse Rückfluss fördert die Ausbildung von Varizen, insbesondere an den Beinen. Eine Veranlagung zu Krampfaderleiden macht sich hier nicht selten erstmals bemerkbar, zum Beispiel in Form eines Spannungsgefühls an den Beinen. Therapeutisch wirksam können hier Stützstrümpfe, das Hochlagern der unteren Extremitäten und Bewegung zur Förderung des Blutrückflusses sein. Nach der Schwangerschaft bilden sich die Varizen häufig zurück bzw. tritt eine Besserung der Beschwerden ein, weshalb von einer chirurgischen Sanierung abgeraten wird (6). Bei Vorliegen eines thrombophilen Risikos kann niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe verabreicht werden (8).

Die Vergrößerung der Gebärmutter im Verlauf der Schwangerschaft führt zu einem Zwerchfellhochstand und einer Querverlagerung des Herzens. Diese Anhebung des Apex cordis bedingt eine Veränderung der physiologischen und pathologischen Herzgeräusche: Der 1. und 2. Herzton sind bei einer Auskultation lauter wahrnehmbar, auch durch Stenosen bedingte Systolika, wie sie bei einer Pulmonalklappenstenose oder Aortenklappenstenose vorkommen, sind verstärkt wahrnehmbar. Herzgeräusche einer Mitralklappeninsuffizienz werden schwächer. (6)

Die bereits erwähnte Venendilatation kann eine funktionelle Venenklappeninsuffizienz nach sich ziehen und die Ausbildung von Varizen fördern. Das Blut „versackt“ aufgrund der Schwerkraft vor allem in den Beinvenen, Beinödeme können auftreten. (6)

Das zirkulierende Blutvolumen nimmt während der Schwangerschaft zu, was eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens mit sich bringt. In der Schwangerschaft ist ein Ruhepuls von bis zu 80 Herzschlägen/min als normwertig zu betrachten. (6)

Das intravasale Volumen steigt ab dem 2.-3. Schwangerschaftsmonat (8.-12. SSW) bis um den 8. Schwangerschaftsmonat (36. SSW) um circa 30-40 % an, dies ist in erster Linie durch Wassereinlagerungen bedingt. Im Gegensatz dazu nimmt die Anzahl der Erythrozyten um nur 25 % zu. Es kommt daher zu einer Abnahme des Hämatokrits, zu einer relativen Abnahme der Hämoglobinkonzentration und zu einer natürlichen Schwangerschaftsanämie im Sinne einer Pseudoanämie bzw. einer Schwangerschaftshydrämie. Das Fehlen einer solchen Anämie kann somit auch als Frühzeichen einer Pathologie, z. B. im Rahmen einer Präeklampsie, oder als eine inadäquate Anpassung des maternalen Organismus gedeutet werden. Als Grenzwert wird ein Hämoglobingehalt von 11 g/L angesetzt. Eine geringere Hämoglobin (Hb)-Konzentration deutet in der Regel auf eine schwangerschaftsbedingte Eisenmangelanämie (echte Anämie) hin. Der Bedarf an Eisen steigt aufgrund der vermehrten Erythrozytenbildung und der Versorgung für den Fetus auf bis zu 10 mg pro Tag an. Zwar nimmt die Resorption von Eisen im Darm um das Dreifache zu, jedoch kann der Bedarf nicht allein aus der natürlichen Nahrung gedeckt werden, weil der Körper nur 10-15 % des Eisens hieraus resorbieren kann. Eine Substitution wird daher angeraten. (6)

Die Leukozytenzahl steigt während der Schwangerschaft physiologisch auf 10.000 bis 15.000/mL an und kann während der Geburt sogar Werte bis zu 20.000/mL annehmen. Sie ist daher als Entzündungsparameter mit Vorsicht zu betrachten. (6)

Daneben verändert sich auch die Menge an Fibrinogen und die Anzahl von Gerinnungsfaktoren (II, VII, VIII, X, vWF, Protein S, APC). Dies kann eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes auslösen. Diese Hyperkoagulabilität ist als Schutzmechanismus der Mutter vor Blutungen in der Schwangerschaft und während der Geburt zu verstehen, sie birgt aber auch ein Risiko für thromboembolische Ereignisse (8). Dieses Risiko potenziert sich mit dem Gerinnungsrisiko durch die bereits erwähnte Vasodilatation der Venen, welche zu einer Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit führt. Beides ergibt sowohl für die Schwangerschaft als auch im Wochenbett ein um den Faktor 10 erhöhtes Risiko für Thrombosen und Thromboembolien (6).

Die Metabolisation von Arzneimitteln verändert sich in der Schwangerschaft. Da die Flüssigkeitsmenge im Interstitium zunimmt, ändert sich damit auch die Verteilung des

Wirkstoffes im Intra- und Extrazellulärraum. Ferner entsteht ein neues Proteinmuster im Serum der Schwangeren, wodurch sich die Proteinbindung von Wirkstoffen anders verhält. Außerdem nimmt die Aktivität von Leberenzymen zu, was die Elimination von Arzneimitteln beschleunigt. (1)

3.4 Embryologische Grundlagen

Die Entwicklung des Kindes in der Schwangerschaft lässt sich in drei Stadien einteilen (2):

1. Blastogenese (1. – 14. Tag post conceptionem (p.c.))
2. Embryogenese (15. Tag – 56. Tag p.c.)
3. Fetalperiode (57. Tag p.c. – Geburt) (2)

Die Blastogenese und die Embryogenese werden auch als Embryonalperiode zusammengefasst (2). Die Empfindlichkeit für Schädigungen ist in jeder dieser Phasen unterschiedlich hoch. In der Blastogenese gilt das „Alles oder nichts-Prinzip“: Wenn von außen Noxen auf die Frucht einwirken, so führen diese zu einer kompletten Wiederherstellung oder zum gänzlichen Untergang der Frucht. Schädigungen in der Embryogenese betreffen zumeist die Differenzierung der Organanlagen und können zu gravierenden Fehlbildungen führen. Schädigungen in der Fetalperiode betreffen meist die Organfunktion und das Wachstum. (2)

Die **Blastogenese** dauert vom 1. bis zum 14. Tag p. c. an. Entwicklungsstörungen während der Blastogenese werden als Blastopathien bezeichnet (2). Eine Restitutio ad integrum, d. h. eine vollständige Wiederherstellung, ist in dieser Phase aufgrund der sehr hohen Reparationsfähigkeit der Blastozyste möglich. Fehlbildungen kommen hier selten vor, sind dann aber meist von schwerwiegender Natur. Schädigungen während der Blastogenese führen in der Regel zu Doppelfehlbildungen, bei denen sich 2 Embryonen mit gemeinsamen Organanlagen herausbilden, im Volksmund werden diese auch als siamesische Zwillinge bezeichnet. Diese Fehlentwicklung ist

auf eine unvollständige Durchschnürung der Blastula (Blastozyste) zurückzuführen, eine vollständige Teilung dieser lässt eineiige Zwillinge entstehen. (3)

Die Blastogenese beginnt mit der Befruchtung, der Verschmelzung von Eizelle und Spermium. Die erste Zellteilung der Zygote erfolgt circa 30 Stunden nach der Befruchtung, nach 3 Tagen liegt ein 16-Zellstadium vor. Ab diesem Stadium spricht man auch von einer Morula (benannt nach ihrer maulbeerartigen Form). Dieses 16-Zellstadium gelangt vom Eileiter in den Uterus, wo nun Flüssigkeit in die solide Morula eindringt und die blasenartige Blastozyste entstehen lässt. Die äußeren Zellen der Blastozyste bilden den Trophoblasten, während die inneren Zellen den frühen Embryoblasten bilden. Die Einnistung in das Endometrium erfolgt am 6. Tag p. c. Ab der 2. Embryonalwoche bildet der Trophoblast Zotten aus, welche das Endometrium durchdringen. Die Implantation ist am Ende der 2. Embryonalwoche beendet. Dottersack und Amnion sind nun ebenfalls entstanden. Der Trophoblast besteht nun aus zwei Schichten, dem inneren Hypoblast und dem äußeren Epiblast. (2)

Auf die Blastogenese folgt die **Embryogenese**, welche vom 15. bis 56. Tag dauert und in der vor allem die Ausbildung der Organanlagen stattfindet. Schädliche Einflüsse können in dieser vulnerablen Phase zu Fehlbildungen führen (Embryopathien). Abbildung 1 zeigt die zeitliche Organentwicklung und die vulnerablen Phasen der Organsysteme. Häufige Ursachen für Embryopathien sind u. a. „Alkohol, Antikonvulsiva, Vitamin-A-Säure-Derivate, Folsäureantagonisten und virale Infektionen“. (2)

In der 3. Embryonalwoche setzt sich das Wachstum der Zotten weiter fort. Sie verzweigen sich und vergrößern dadurch die Kontakt- und Austauschfläche mit dem mütterlichen Kreislauf. Blutgefäße durchsetzen die Zotten, was den Stoffaustausch zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus gewährleistet. Am Ende dieser Entwicklung steht die Plazenta. Blutgefäße stellen eine Verbindung zwischen Dottersack und Embryo her, sie führen die ersten Erythrozyten zum Embryo. In dieser Frühphase wird die Ernährung noch über den Dottersack sichergestellt. (2)

Außerdem bildet sich in der 3. Embryonalwoche die Neuralplatte zum Neuralrohr aus, welche an ihrem vorderen Ende bläschenartige Gebilde aufweist, die eine Frühform des Gehirns darstellen. Die Ursegmente, welche sich später zur Wirbelsäule entwi-

ckeln, werden nun sichtbar. Das frühe Herz erscheint als schlauchartiges Gebilde. Fast sämtliche Organanlagen sind nun in ihrer Frühform zu erkennen. (2)

In der 4. Embryonalwoche ist die Neurulation abgeschlossen. Das schlauchförmige Herz untergliedert sich und die ersten Herzschläge beginnen, ein primitiver Blutkreislauf bildet sich aus. Die Gliedmaßen sind in Form von Knospen zu erkennen, das Gesicht und die Nierenanlagen differenzieren sich. (2)

Im Verlauf der 5. Embryonalwoche bilden sich Rückenmark, Gehirn und Augen aus. Erste Ansätze von Knochen in Form von Gewebsverdichtungen sind in den Extremitäten zu erkennen. Die Wirbelsäule besteht zunächst aus Knorpelgewebe. Blutgefäße wachsen vom Stamm in Richtung Kopf und Extremitäten, Muskeln entstehen. Der Darm teilt sich in seine verschiedenen Anteile auf, die Lunge differenziert sich „baumartig“ aus. (2)

In der 6. Embryonalwoche findet v. a. die Entwicklung des Kopfes statt, insbesondere die des Prosencephalons. Ferner ist das Herz nun in vier Abschnitte, den späteren Vorhöfen und Kammern, untergliedert. Die Hämatopoese findet ab diesem Zeitpunkt nicht mehr im Dottersack statt, sondern in der Leber. In den Extremitäten bilden sich erste Knorpel; Finger und Zehen sind nun ersichtlich. Urkeimzellen, auch Urgeschlechtszellen genannt, sind in der 6. Woche vom Dottersack in die Genitalleiste gezogen, aus der sich später die Gonaden entwickeln. Die abführenden Genitalgänge sind nun erkennbar. (2)

In der 7. Embryonalwoche entstehen in den Gliedmaßen die ersten Knochen und der knöcherne Schädel bildet sich aus. Der Darm enthält nun Epithelzellen. (2)

In der 8. Embryonalwoche nehmen die großen Blutgefäße ihren Platz ein, Muskeln werden von Nerven durchzogen und von diesen versorgt. Hoden und Eierstöcke sind erkennbar, erste Follikel in der Schilddrüse sind vorhanden. Der physiologische Nabelbruch vollzieht sich im Rahmen der Darmdrehung. (2)

Die **Fetogenese** bzw. Fetalperiode schließt an die Embryogenese bzw. Embryonalperiode an. Schädigungen in diesem Zeitraum werden als Fetopathien bezeichnet. Das Risiko für Fehlgeburten oder Fehlbildungen ist in dieser Phase geringer ausgeprägt. Schädigungen zeichnen sich vor allem durch Wachstums- oder Funktionsstö-

rungen aus. Entwicklungsrückstände sind hier prinzipiell einholbar. Die Organanlagen sind, abgesehen vom Nervensystem, den Zähnen und den Genitalien, nach dem 1. Trimenon in der Regel bereits ausdifferenziert. Störungen in der Fetalperiode sind daher v. a. durch Wachstums- und Funktionsstörungen gekennzeichnet. (2)

Das Wachstum steht in dieser Phase im Vordergrund, es bilden sich aber auch die Anlagen von Nägeln, Zähnen, Haaren und Vagina aus. Die Niere beginnt zu filtrieren. Frühe Reflexe sind nun vorhanden. Weiterhin sind die äußeren Genitalien unterscheidbar. Die Wirbelsäule besteht inzwischen aus Knochen. Der Darm kann in diesem Stadium durch die Ausbildung glatter Muskulatur seine Arbeit aufnehmen. Der physiologische Nabelbruch bildet sich wieder zurück. Ab dem 4. Monat findet die Hämatopoese im Knochenmark statt. Der Nasenrücken bildet sich aus. (2)

		Zygote	Embryonalperiode						Fetalperiode				
Woche		1-2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38	
Häufige Lokalisationen			Herz Gehirn Rückenmark	Herz Auge Arm Bein		Ohr Zähne	Ohr Gaumen Gehirn	Ohr Gaumen Äuß. Geschlechtssteile	Äußere Geschlechtssteile		Gehirn		
Vulnerable Phasen	ZNS		[Red]		[Orange]								
	Herz		[Red]			[Orange]							
	Arme			[Red]				[Orange]					
	Augen			[Red]					[Orange]				
	Beine			[Red]			[Orange]						
	Zähne				[Red]				[Orange]				
	Gaumen				[Red]					[Orange]			
	Genitalien					[Red]				[Orange]			
	Ohr				[Red]					[Orange]			
Voraussichtliche Auswirkungen			Gravierende Fehlbildungen						Funktionelle Störungen bis kleinere Fehlbildungen				

Tabelle 1: Die Organogenese und ihre vulnerablen Phasen: Die roten Bereiche stellen die empfindlichen Phasen dar, in denen schädliche Einflüsse gravierende Fehlbildungen nach sich ziehen können. Die orangenen Bereiche stellen die weniger vulnerablen Phasen dar, sie sind seltener mit Fehlbildungen assoziiert. (9)

3.5 Teratologische Grundlagen

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Teratogenität als die Eigenschaft exogener Noxen, während der Kindesentwicklung im Mutterleib morphologische oder funktionelle Abnormitäten auszulösen. (2)

Man unterscheidet im Rahmen der Teratogenese direkte und indirekte Mechanismen. Unter **direkten** Mechanismen versteht man chemische Noxen (Toxine, Drogen, Arzneistoffe) oder Krankheitserreger, die aufgrund ihrer Partikelgröße in der Lage sind, die Plazentaschranke zu überwinden und dadurch direkt schädlichen Einfluss auf das Kind auszuüben. Ionisierende Strahlen wirken ebenso direkt auf die embryonalen bzw. fetalen Zellen. **Indirekte** Mechanismen wirken auf den Organismus der Mutter, wodurch indirekt Auswirkungen auf das Embryo bzw. den Fetus entstehen können. Hierzu zählen Veränderungen des maternalen Metabolismus (z. B. durch Sympathomimetika), Beeinflussungen der maternalen Gerinnung (z. B. durch Heparin), eine Herabsetzung der uteroplazentaren Durchblutung (z. B. durch Antihypertensiva) und Veränderungen der Uterusspannung (z. B. durch Ergotalkaloide). (2)

Man unterscheidet ferner zwischen exogenen und endogenen Faktoren. Zu den exogenen Faktoren zählen biologische, chemische und physikalische Noxen wie UV-Strahlung, ionisierende Strahlung, Toxine, Drogen, Viren, Pilze, Bakterien, aber auch Faktoren wie Stress und Depressionen. Zu den endogenen Faktoren zählt man die genetische Konstitutionen und den gesundheitlichen Allgemeinzustand der Mutter. (2,3)

Plazentaschranke:

Die Plazenta dient dem Stoffaustausch zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf. Anders als früher angenommen, bietet die Plazentaschranke keinen vollständigen Schutz vor Krankheitserregern oder Schadstoffen (1). Sie stellt eine Barriere für Zellen und größere Moleküle dar. Kleinere, unter Umständen toxisch wirkende Teilchen können jedoch hindurch gelangen. Darüber hinaus verhindert sie eine Abstoßungsreaktion des genetisch fremden Kindes durch den Organismus der Mutter (3).

Die Plazentaschranke besteht aus Synzytiotrophoblasten, einer Basalmembran und den plazentaren Endothelzellen des Embryos bzw. Fetus. Die Durchlässigkeit wird von der Teilchengröße (weniger als circa 1000 Dalton sind durchlässig), der Proteinbindung (je weniger gebunden, desto durchlässiger), der Lipophilie der Teilchen (je lipophiler, desto durchlässiger), dem Grad der Dissoziation und der elektrischen Teilchenladung (je geladener, desto schlechter durchlässig) beeinflusst. Es handelt sich um einen selektiven Transport, welcher durch Diffusion oder aktiv bewerkstelligt wird. O₂, CO₂ und Glukose diffundieren, während Elektrolyte, Aminosäuren und kleinere Proteine durch aktiven Transport übergehen. Die Plazentaschranke kann bei **hypertensiven** Schwangerschaftserkrankungen, aber auch bei Entwicklungsstörungen der Plazenta oder bei Plazentainsuffizienz, beeinträchtigt sein (3).

	1. Trimenon	2. und 3. Trimenon
Art der Schädigung	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlgeburt • Fehlbildung • Fehlbildungssyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • intrauteriner Fruchttod • Wachstumsretardierung • organische Funktionsstörung • Frühgeburtlichkeit • perinatale Sterblichkeit • diaplazentare Tumorgenese

Tabelle 2: Typische Schädigungen im jeweiligen Trimenon (2)

4. Hypertensive Schwangerschaftserkrankung

Der Sammelbegriff „hypertensive Schwangerschaftserkrankung“ (HES) umfasst alle Ausprägungen einer arteriellen Hypertonie, die innerhalb einer Schwangerschaft auftreten. Dies betrifft circa 6-9 % aller Schwangeren und stellt damit eine häufige Komplikation dar (3). In etwa 30 % der Fälle von HES besteht eine präexistente Hypertonie (chronische Hypertonie, Pfropfgestose), in etwa 70 % der Fälle entsteht die HES während der Schwangerschaft (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom) (10). Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie kommt in circa 6 %, die Präeklampsie in 5-8 %, die Eklampsie in circa 0,1 % und das HELLP-Syndrom in circa 0,3 % aller Schwangerschaften vor. Die chronische Hypertonie tritt in circa 3 % aller Schwangerschaften auf und geht in etwa 25 % der Fälle in eine Pfropfgestose über (11,12). Die HES sind eine häufige Ätiologie für das perinatale Versterben der Mutter (15-20 % der Müttersterblichkeit) (6).

Der Pathomechanismus der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist im Detail noch nicht ganz verstanden. Diskutiert wird eine **Entwicklungsstörung** der Plazenta und ihrem Gefäßsystem und eine damit verbundene Unterversorgung und Ischämie der Plazenta. Ein fehlendes Eindringen von Spiralarterien ins Myometrium und ein mangelnder Umbau von kleinlumigen zu großlumigen Spiralarterien führen zu einem erhöhtem Gefäßwiderstand, einer Minderdurchblutung der Plazenta und einer Erhöhung des Blutdruckes. Es tritt ein Ungleichgewicht zwischen angiogenetischen (vascular endothelial growth factor (VEGF), placenta growth factor (PLGF)) und antiangiogenetischen Faktoren auf, sodass es zu einer inadäquaten **Angiogenese** der Plazenta kommt. Darüber hinaus kommt es zu einer **immunologischen Fehladaptation**: Die Genexpression von Transplantationsantigenen (humane Leukozytenantigene HLA-G und HLA-E), welche im Normalfall den Trophoblasten (und damit auch die daraus entstehende Plazenta) vor den Immunzellen der Mutter schützen, ist reduziert. Durch das Fehlen dieser Transplantationsantigene kommt es zu einem Angriff des Trophoblasten durch natürliche Killerzellen der Mutter. (13)

4.1 Gestationshypertonie (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie)

Diese Form der arteriellen Hypertonie ist temporär und tritt bei zuvor normotensiven Schwangeren in der zweiten Schwangerschaftshälfte (ab der 20. Schwangerschaftswoche) auf. Der Grenzwert liegt bei $\geq 140/90$ mmHg. In der Regel normalisieren sich die Werte circa 12 Wochen post partum. In etwa 25 % der Fälle entsteht eine Präeklampsie (5). Wachstumsrestriktionen sind nicht zu befürchten. Die Prognose ist sowohl für die Mutter als auch für das Kind gut. Eine Blutdrucksenkung ist selten notwendig (6).

4.2 Präeklampsie

Bei der Präeklampsie handelt es sich in der Regel um eine Kombination aus arteriellem Bluthochdruck mit Werten $\geq 140/90$ mmHg, Ödemen und Proteinurie (12) mit einer Ausscheidung von ≥ 300 mg/24 h oder einem Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol (7). Der frühere Name EPH-Gestose leitet sich aus den Leitsymptomen Ödeme (Edema), Proteinurie und Hypertonie ab (12). Eine Präeklampsie kann auch ohne Proteinurie auftreten, wenn neben der Hypertonie eine andere (neu auftretende) Organmanifestation in Niere, Leber, Respirationstrakt, dem blutbildenden System, Plazenta oder zentralem Nervensystem vorliegt. Bei Vorliegen von Markern, welche für die Präeklampsie spezifisch sind (sFlt-1/PLGF-Quotient), kann eine Präeklampsie auch ohne Organmanifestation vorliegen (7). Ödeme sind bei der Präeklampsie möglich, müssen aber nicht zwingend vorhanden sein. Sie sind prognostisch nur bei schneller Größenzunahme relevant. Ödeme erscheinen im Rahmen der Präeklampsie zumeist im Gesicht, hier vor allem an den Augenlidern. Beinödeme eignen sich nicht zur Diagnosefindung, da sie auch in Schwangerschaften ohne Präeklampsie passager auftreten (12).

Klinisch macht sich die Präeklampsie neben Ödemen vor allem durch neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Unruhe, Hyperreflexie) bemerkbar (6). Sie kann zu **Komplikationen** wie Eklampsie, HELLP-Syndrom, Wachstumsstörungen, Dystrophie, vorzeitiger Plazentalösung, Asphyxie des Kindes und intrauterinem Fruchttod führen (12).

Bei der schweren Präeklampsie liegt zusätzlich eines der folgenden Kriterien vor:

- ein Blutdruck über 180/110 mmHg
- eine Proteinurie von ≥ 5 g/24 h
- eine Oligurie von weniger als 30 ml/h über einen Zeitraum von mehr als 3 Stunden
- eine Sauerstoffsättigung von weniger als 90 % aufgrund einer respiratorischen Partialinsuffizienz bei Lungenödem
- eine intrauterine Wachstumsrestriktion („small for gestational age“, SGA)
- neurologische Symptomatik (12)

Die einzige kausale **Therapie** ist die Entbindung, alle anderen Behandlungen stellen nur symptomatische Therapien dar. Eine Fortführung der Schwangerschaft kann in Erwägung gezogen werden, da dadurch die Risiken der Frühgeburtlichkeit vermindert werden können. Dies muss aber in Abwägung mit den Risiken für Mutter und Kind erfolgen. Neben Allgemeinmaßnahmen wie Bettruhe und körperliche Schonung ist auch eine stationäre Aufnahme zu veranlassen (bei milder Ausprägung können auch ambulante Kontrollen erfolgen). (12)

Eine antihypertensive Therapie kann im Notfall unter Kardiotokographie-Kontrolle mit Nifedipin p. o. oder Urapidil i. v. erfolgen (Dihydralazin i. v. ist alternativ möglich). Eine langfristige antihypertensive Therapie erfolgt mit Alpha-Methyldopa p. o. als Mittel der Wahl; alternativ stehen Nifedipin, Urapidil oder Betablocker p. o. zur Verfügung. Zu beachten ist, dass eine antihypertensive Therapie zu einer verminderten Durchblutung des Kindes führen kann, weshalb eine strenge Indikation durch eine Fachabteilung erforderlich ist. Zur Prophylaxe einer drohenden Eklampsie kann Magnesium verabreicht werden. (12)

4.3 Eklampsie

Bei der Eklampsie handelt es sich um eine Sonderform der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen (3), die im Rahmen einer Präeklampsie auftritt (5). Eklampsien treten in 2/3 der Fälle un-

ter der Geburt und in 1/3 der Fälle im Wochenbett (vor allem innerhalb der ersten 48 Stunden) auf (12).

Kennzeichnend für eine Eklampsie sind generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, welche sich zuerst an den Extremitäten und später im Gesichtsbereich manifestieren. Des Weiteren kann es zu stärker werdenden Kopfschmerzen kommen, die v.a. frontal und okzipital lokalisiert sind und in 40 % der Fälle einseitig auftreten. Sehstörungen wie Augenflimmern, Doppeltsehen oder Gesichtsfeldausfälle können ebenfalls klinische Zeichen der Eklampsie sein. Häufig ist im Rahmen eines Anfalls ein Zungenbiss zu beobachten. Nach einem Krampfanfall besteht bei neurologischer Symptomatik immer der Verdacht auf Hirnblutung der Mutter bis ein sicherer Ausschluss gegeben ist (CT-Bildgebung). Die maternale Mortalität beträgt 2 % und wird meist durch hypertensive **Komplikationen** wie Hirnblutungen, Hirnödeme oder Lungenödeme verursacht. Auf Seiten des Kindes kann eine intrauterine Asphyxie auftreten, die mit einer hohen Mortalität behaftet ist. (12)

Die Therapie beinhaltet zunächst Maßnahmen, die den Krampfanfall unterbrechen. Dies erfolgt über antikonvulsive Medikamente, Magnesiumsulfat intravenös (i. v.) hat sich hier bewährt. Als Mittel 2. Wahl steht Diazepam i. v. in einer 10 mg Dosierung zu Verfügung. Es gilt außerdem den Kreislauf zu stabilisieren (Volumengabe) und die Atmung über Sauerstoffgabe, das Freihalten der Atemwege sowie gegebenenfalls mittels einer Intubation sicher zu stellen. Die Hypertonie kann im Akutfall medikamentös mittels Nifedipin per oral, Urapidil i. v. oder Dihydralazin i. v. behandelt werden. (12)

4.4 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom stellt eine schwere Form der Präeklampsie dar. Neben der arteriellen Hypertonie und einer Proteinurie bestehen (12):

- Hämolyse; diese zeigt sich durch eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) und einer Erhöhung des indirekten Bilirubins.
- Erhöhte Leberwerte; Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) sind über den doppelten Normwert hinaus erhöht.

- Low platelets (verminderte Thrombozytenzahl) unter 100.000/mm³ (Referenzwert: 150.000 - 400.000/mm³) (12)

Der pathophysiologische Mechanismus ist im Detail noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich treten in der Leber aufgrund der arteriellen Hypertonie Läsionen des Endothels mit Gefäßverengungen auf. Es kommt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit Verbrauch von Blutplättchen (Thrombopenie). Auf diese Weise entstehen Mikrothromben und Leberzellschäden, welche erhöhte Leberwerte nach sich ziehen.

(3)

Klinisch zeigen sich Erbrechen, Übelkeit und Abdominalschmerzen im rechten oberen Quadranten. Aufgrund der Hypertonie können Kopfschmerzen und Augenflimmern auftreten. Außerdem können sich Proteinurie und Ödeme zeigen (3). Ein Drittel der Patientinnen weist keine Hypertonie auf. Der Harn erscheint aufgrund der Hyperbilirubinämie dunkel. Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab. Ein weiteres Drittel der Patientinnen ist erst postpartal vom HELLP-Syndrom betroffen. Der schubweise Verlauf bedingt, dass Laborparameter sich nach 3-4 Tagen normalisieren können und beim nächsten Schub wieder ansteigen (12).

Aufgrund der Verbrauchskoagulopathie kann es zu einer Blutgerinnungsstörung mit vermehrter Blutungsneigung (disseminated intravascular coagulation, DIC) kommen. Als weitere mögliche Komplikation kann eine vorzeitige Plazentalösung mit Asphyxie auftreten. Leberrupturen betreffen weniger als 1 % der Patientinnen mit HELLP-Syndrom, sie sind jedoch mit einer hohen Mortalität von etwa 70 % behaftet. Weitere Komplikationen stellen Oligurie und Lungenödeme dar (12). Die Mortalität beim HELLP-Syndrom beträgt auf Seiten der Mutter weniger als 1 %, auf Seiten des Kindes beträgt die perinatale Mortalität circa 10-15 % (3).

Die einzige Therapiemöglichkeit des HELLP-Syndroms stellt der Abbruch der Schwangerschaft dar. Kortikosteroide regen die Lungenreifung des Kindes an. Bei ausgeprägter Thrombopenie können Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden (12).

4.5 Chronische Hypertonie

Die **chronische Hypertonie** (präexistente Hypertonie) ist vorbestehend oder wird im 1. Trimenon diagnostiziert (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) (3). Man unterscheidet eine primäre (essentielle) Hypertonie und eine sekundäre Hypertonie (7). Etwa 25 % der Schwangerschaften, bei denen eine chronische Hypertonie vorliegt, enden mit einer Frühgeburt, etwa 15 % der Kinder sind zu klein für ihr Alter. Die Therapie fußt auf Alpha-Methyldopa in Kombination mit einem weiteren Antihypertensivum (Nifedipin, Labetolol, Metoprolol, Dihydralazin). Eine präkonzeptionelle Hypertonie sollte bei bestehendem Kinderwunsch nach Konsultation eines Facharztes auf geeignete Antihypertensiva umgestellt werden (6).

4.6 Pfropfgestose

Eine **Pfropfgestose** besteht dann, wenn sich zu einer chronischen Hypertonie eine Präeklampsie „aufpropft“ (5). Klinik, Komplikationen und Therapie entsprechen denen der Präeklampsie (7).

4.7 Langzeittherapie

Als Mittel der Wahl hat sich für die Langzeittherapie mit oralen Antihypertensiva in der Schwangerschaft das zentral wirksame Antiadrenergikum Alpha-Methyldopa bewährt. Als Mittel zweiter Wahl steht der Kalziumkanalblocker Nifedipin zur Verfügung. In Österreich und der Schweiz ist als Mittel dritter Wahl auch der Alpha- und Betablocker Labetalol für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen. Bedingt geeignet sind Betablocker, da hier das Risiko für intrauterine Wachstumsrestriktionen erhöht ist; Metoprolol ist hier das Mittel der Wahl. Dihydralazin ist für die Langzeitbehandlung auch nur bedingt geeignet, da es mütterlicherseits starke Nebenwirkungen wie Reflextachykardien, Kopfschmerzen und Tachyphylaxie auslösen kann; die Nebenwirkungen können die Diagnostik und den Verlauf einer Präeklampsie beeinträchtigen. Gänzlich ungeeignet und nicht zugelassen sind Angiotensin konvertierendes Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), AT1-Rezeptorantagonisten (ATB), Reninantagonisten und Diuretika. (7)

	Wirkstoff	Dosierung und Anwendung
Geeignet	Alpha-Methyldopa	250 – 500 mg p.o. (2 – 4 mal täglich) und max. 2 g/d
	Labetalol (in Österreich und der Schweiz zugelassen)	Anfangsdosis 3x200 mg/d, max. Dosis 4x300 mg/d
	Nifedipin retard	20 – 60 mg ret. oral, max. Dosis 120 mg/d
Bedingt geeignet	Metoprolol (ein selektiver β_1 -Rezeptorenblocker)	25 - 100 mg (2x/d)
Kontraindiziert	ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Reninantagonisten	-

Tabelle 3: Langzeitbehandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft (7)

4.8 Akuttherapie

Beim hypertensiven Notfall und der schweren hypertensischen Episode ist eine Akuttherapie indiziert. Ein hypertensiver Notfall besteht, wenn der Blutdruck für mindestens 15 Minuten über 160/110 mmHg liegt, die Patientin symptomatisch ist und daher ein Organschaden droht (z. B. bei Kopfschmerzen, Sehstörungen, neurologischer Symptomatik). Eine schwere hypertone Episode besteht, wenn der Blutdruck über 160/110 mmHg liegt und nicht mit oralen Blutdrucksenkern einstellbar ist. In einem solchen Fall muss eine rasche antihypertensive Behandlung erfolgen. Hierfür stehen die Wirkstoffe Urapidil intravenös (i. v.), Nifedipin per oral (p. o.) und Dihydralazin i. v. zur Verfügung. In Österreich und der Schweiz ist zusätzlich Labetalol zur i. v. Anwendung zugelassen. Bei Vorliegen eines Lungenödems oder einer Herzinsuffizienz stehen Furosemid i. v. und Nitroglycerin i. v. bzw. sublingual (s. l.) zur Verfügung. Bei Verabreichung von Dihydralazin sollte vor Anwendung eine intravenöse Injektion von 500 ml Elektrolytlösung erfolgen, um einen zu raschen Blutdruckabfall und eine uteroplazentare Minderperfusion zu vermeiden. (7)

Wirkstoff	Dosierung und Anwendung
Urapidil	Anfangs 6,25 mg langsam i.v. über 2 min, danach 3-24 mg/h mittels Perfusor verabreichen.
Labetalol (in Österreich und Schweiz zugelassen)	Anfangs 50 mg i.v. langsam über 1-3 min verabreichen, u. U. ist eine erneute Gabe nach 30 min. Perfusor erforderlich: 120 mg/h einstellen.
Nifedipin	anfangs 5 mg p.o., gegebenenfalls nach 20 min erneute Gabe
Dihydralazin	Anfangs 5 mg i.v. über 2 min, danach 2-20 mg/h mittels Perfusor <i>oder</i> 5 mg alle 20 min verabreichen. Blutdrucksenkung erfolgt nach 3-5 min, z.T. auch erst nach 20 min (v.a. bei Bolusgabe, „und dann häufig überschießend“ (7))
Bei Vorliegen von Lungenödem oder Herzinsuffizienz	
Furosemid	10-20 mg i.v., gegebenenfalls erneute Gabe mit höherer Dosis erforderlich
Nitroglyzerin	0,4-0,8 mg s. l., dann 2-10 ml/h i.v. (Perfusor 50 mg / 50 ml)

Tabelle 4: Therapie des hypertensiven Notfalls bzw. der schweren Hypertonie (7)

5. Antihypertensiva und Ergebnisse

5.1 Allgemeines

Eine zu rasche Blutdrucksenkung erhöht die Gefahr einer uteroplazentaren Minderdurchblutung, eine damit einhergehende Wachstumsretardierung ist daher nicht auszuschließen. Es empfiehlt sich, eine schleichende Blutdrucksenkung vorzunehmen und regelmäßig den Zustand des Kindes zu kontrollieren. Letzteres beinhaltet eine Wachstumskontrolle, die Bestimmung der Fruchtwassermenge, die Doppler-Sonographie, Laboruntersuchungen und die Kardiotokographie (7). Eine KTG-Alteration im Sinne einer Bradykardie kann hierbei auf eine uteroplazentare Durchblutungsstörung hinweisen (12).

Für viele Wirkstoffe ist die Daten- bzw. Studienlage zu gering ausgeprägt, um eine bedenkenlose und sichere Anwendung in der Schwangerschaft zu gewährleisten. Bestimmte Wirkstoffe können mitunter durchaus geeignet sein, aufgrund des geringen Erfahrungsumfanges ist dennoch von einer Anwendung abzuraten bzw. nur eine eingeschränkte Empfehlung möglich. Länger auf dem Markt erhältliche Antihypertensiva mit großem Erfahrungsschatz sind daher zu bevorzugen. (14)

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES) sind eine der häufigsten Gründe für die maternale Mortalität in der Schwangerschaft und im Kindbett. Auch auf Seiten des Kindes steigt die Morbidität und die Sterblichkeitsrate kurz vor und nach der Geburt bei Vorliegen einer HES an: Die Anzahl der Kinder mit zu geringem Geburtsgewicht („small for gestational age“) und die Anzahl der späten Fehlgeburten (Spätaborte, nach der 12. SSW) ist signifikant erhöht. Dabei korreliert das Ausmaß des Bluthochdruckes mit der perinatalen Sterblichkeitsrate des Kindes: Ein hoher Blutdruck ist mit einer hohen perinatalen Mortalität behaftet (15). Ein gemäßiger Bluthochdruck hat in der Regel nur geringfügige Auswirkungen auf Mutter und Kind, ein großer Blutdruckanstieg erhöht v. a. das Risiko für intrazerebrale Blutungen der Mutter (7). In einer Studie von Redman et al. zeigte sich, dass eine blutdrucksenkende Therapie das Risiko für Spätaborte senken kann (16). Ein Großteil der chronisch hypertensiven Schwangeren weist in der Schwangerschaft eine moderate Hypertonie auf. Eine anti-

hypertensive Therapie kann bei diesen Patientinnen dennoch das Risiko für das Auftreten schwerer hypertensiver Episoden (Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg) senken, welche häufig mit Präeklampsie, Nierenversagen, kardiovaskulären Ereignissen und Frühgeburtlichkeit assoziiert sind (7).

Die wichtigsten Wirkstoffklassen zur antihypertensiven Therapie sind: Betablocker, Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitoren (ACEI), AT1-Rezeptorantagonisten (ATB), Kalziumkanalblocker (KKB) und Diuretika (17). Davon kommen nur wenige Wirkstoffe zur Anwendung in der Schwangerschaft in Frage. Zusätzlich stehen für die Behandlung der HES Alpha-Methyldopa, Dihydralazin, Labetalol und Urapidil zur Verfügung (7).

Im Folgenden werden die Antihypertensiva nach Wirkstoffklassen aufgearbeitet. Es wird in erster Linie auf nachteilige Auswirkungen für die Schwangerschaft eingegangen. Allgemeine Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, welche auch bei Nichtschwangeren eintreten, werden nur dann erörtert, wenn sie für die Schwangere unzumutbar sind oder für den Verlauf der Schwangerschaft nachteilig sind.

Die Handelsnamen wurden aus der Datenbank ROTE LISTE, dem Kompendium der Pharmakologie (Beubler) und Wikipedia entnommen.

5.2 Zielwerte

Laut aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) wird zwischen einer leichten/moderaten Hypertonie mit Werten zwischen 140-159/90-109 mmHg und einer schweren Hypertonie mit Werten $\geq 160/110$ mmHg differenziert. Dabei hat der systolische Wert die höchste Aussagekraft über das maternale Outcome. Uneinigkeit herrscht darüber, ob auch leichte Formen der Hypertonie behandlungsbedürftig sind, diese scheinen nämlich nur geringfügige Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf zu haben. Eine zu starke Blutdrucksenkung kann die

uteroplazentare Perfusion reduzieren und dadurch das fetale Outcome verschlechtern (7).

Die deutschsprachigen Leitlinien schlagen vor, dass eine Hypertonie ab einem Wert von $\geq 150/100$ mmHg unbedingt behandelt werden sollte, um das Risiko für mütterliche Komplikationen zu senken. Die Zielwerte sollten zwischen 130-150/80-100 mmHg liegen. Die Therapie der schweren Hypertonie (Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg) hat unter stationären Bedingungen zu erfolgen, für die moderate Hypertonie kann eine stationäre Aufnahme erwogen werden. Der diastolische Wert sollte in jedem Fall über 80 mmHg liegen. „Start slow and go slow“ im Sinne einer kleinen Anfangsdosis und geringer Wiederholungsraten kann als Orientierung dienen. Die amerikanischen Leitlinien geben Zielwerte von 120-160/80-105 mmHg an, während die englischen Leitlinien als Zielwert $<150/100$ mmHg angeben, wobei auch hier der diastolische Wert 80 mmHg nicht unterschreiten sollte. (7)

Zu beachten ist, dass sich der Blutdruck im 1. Trimenon physiologisch um circa 10 mmHg senkt. Dies muss vor allem bei der Therapie der chronisch hypertonen Schwangeren berücksichtigt werden. Für Schwangere mit chronischer Hypertonie gelten die Zielwerte der kardiologischen Leitlinien. (7)

5.3 β -Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)

Betablocker weisen chemische Strukturähnlichkeit mit den Katecholaminen auf. Sie unterdrücken kompetitiv die Wirkung von „Stresshormonen“ wie Adrenalin oder Noradrenalin (18).

Wirkungen:

- Auf das Herz wirken Betablocker über die Aktivierung von Beta-1-Rezeptoren negativ chronotrop und negativ inotrop, was zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens führt.
- Die Beta-1-assoziierte Reninausscheidung in der Niere nimmt ab, was zu einer verminderten Plasmakonzentration von Angiotensin II führt.
- Über die Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren erhöht sich der Gefäßwiderstand im peripheren Gefäßsystem. Für die Blutdrucksenkung werden daher Betablocker mit

einer Affinität zu Beta-1-Rezeptoren ausgewählt. Die Affinität nimmt mit zunehmender Dosis ab.

- Die präsynaptische Beta-2-vermittelte Sekretion von Noradrenalin im postganglionären Teil des Sympathikus wird unterdrückt.
- Im Alter lässt die Effektivität von Betablockern nach. (17)

Die meisten Studien liefern keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Anwendung von Betablockern im **1. Trimenon**. So führt das Internetportal Embryotox der Universitätsmedizin Charité Berlin an, dass im Rahmen mehrerer Studien mehr als 5000 Schwangerschaften untersucht wurden, wobei kein erhöhtes Risiko für Missbildungen beobachtet werden konnte. (11)

Für das **2. und 3. Trimenon** wurde im Rahmen einer Studie von Xie et al. beobachtet, dass das Geburtsgewicht einiger Kinder nach Anwendung von Betablockern unter der Norm lag („small for gestational age“, SGA) (19). Eine andere Studie von Duan et al. zeigte, dass ein gehäuftes Auftreten von SGA nicht für Metoprolol und Propranolol zutrifft (20). Eine Studie von Kayser et al. aus dem Jahr 2020 bestätigt die Ergebnisse auch für Metoprolol und Bisoprolol. Das Risiko für Frühgeburtlichkeit war ebenfalls signifikant erhöht. Die Autoren betonen aber, dass unklar ist, ob ein kausaler Zusammenhang mit den Betablockern oder der arteriellen Hypertonie existiert (21).

Betablocker sind plazentagängig, die Wirkstoffkonzentrationen im mütterlichen und fetalen Plasma sind daher ähnlich hoch. Deshalb kann beim Neugeborenen eine durch Betablocker vermittelte Symptomatik in Form von Bradykardie, Hypoglykämie und Hypotonie in Erscheinung treten. In der Regel legt sich die Symptomatik in den ersten 48 Stunden postpartal folgenlos (2). Ein Aussetzen der Medikation 24-48 Stunden präpartal wird aus diesem Grund nicht empfohlen, jedoch wird bei längerfristiger Anwendung eine Wachstumskontrolle angeraten (11).

Eine europäische Studie untersuchte das Auftreten kongenitaler Erkrankungen (angeborene Herzfehler, orofaziale Spalten, Neuralrohrdefekte, Hypospadien) bei Betablockertherapie in der Schwangerschaft (für n = 117.122 Schwangerschaften). Ein

Zusammenhang konnte hierbei nicht beobachtet werden. Die Studie zeigte aber ein gehäuftes Auftreten von multizystischer Nierendysplasie; bei diesen Schwangeren wurden allerdings Alpha- **und** Betablocker eingesetzt. Die Autoren betonen daher, dass weitere Studien notwendig sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen bzw. zu widerlegen. (22)

Eine retrospektive Studie aus den USA beobachtete 4.847 Schwangerschaftsverläufe unter Betablockertherapie, von denen 2.628 Frauen Betablocker im 1. Trimenon eingenommen hatten, und untersuchte das Auftreten von kardialen Anomalien des Feten. Tatsächlich war zunächst eine signifikante Häufung von kardialen Anomalien in der Studiengruppe zu beobachten. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich allerdings, dass in dieser Gruppe vermehrt Risikofaktoren zu verzeichnen waren. Insbesondere hohes Alter, ein höherer Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv viel häufiger vertreten. Des Weiteren traten in dieser Gruppe häufiger Präeklampsien bzw. Eklampsien, Herzinsuffizienzen und Herzrhythmusstörungen auf. Hat man nun die oben genannten Größen in der Statistik berücksichtigt, so ergab sich keine statistische Assoziation mehr zwischen Betablockern und kardialer Anomalie. Die Forscher schließen daher, dass die beobachteten kardialen Anomalien beim Kind eher mit den Grunderkrankungen der Mutter bzw. den oben genannten Risikofaktoren zusammenhängen als mit der Einnahme von Betablockern. In dieser Studie kam zu 69 % Labetalol zum Einsatz, das hierzulande häufiger eingesetzte Metoprolol nur zu 7 %. (23)

Eine retrospektive Kohortenstudie aus Kalifornien ging der Frage nach, ob Betablocker zu einem reduzierten Geburtsgewicht von Neugeborenen führen. Die vier am häufigsten verschriebenen Betablocker wurden hierbei untersucht: Labetalol (n = 3357), Atenolol (n = 638), Propranolol (n = 489) und Metoprolol (n = 324). Das mittlere Geburtsgewicht und der prozentuale Anteil an Neugeborenen mit zu niedrigem Geburtsgewicht, d. h. weniger als 2500 g, waren für die jeweiligen Wirkstoffe wie folgt (20):

- Labetalol: 2926 ± 841 g und 24,4 %

- Atenolol: 3058 ± 748 g und 18,0 %
- Propranolol: 3286 ± 651 g und 7,6 %
- Metoprolol: 3163 ± 702 g und 13,3 %
- Kontrollgruppe: 3353 ± 554 g und 5,2 % (20)

Es ergab sich also für Atenolol und Labatolol ein signifikant erhöhtes Risiko, dass das Geburtsgewicht unter dem Gestationsalter liegt. Die adjustierte Odds Ratio (OR_{adj}) beträgt für Atenolol 2,4 und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) beträgt 1,7-3,3; für Labetalol beträgt die OR_{adj} = 2,9 bzw. 95 %-KI = 2,6-3,2. Keine statistische Signifikanz erhielt man für Metoprolol (OR_{adj} 1,5; 95 %-KI: 0,9- 2,3) und Propranolol (OR_{adj} 1,3; 95 %-KI: 0,9- 1,9). Ein reduziertes Geburtsgewicht scheint laut dieser Studie keine generelle Auswirkung von Betablockern zu sein, sondern vom einzelnen Wirkstoff abzuhängen. Die Forscher erklären sich dies mit möglichen unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe, möglicherweise wurden auch unbekannte Störgrößen nicht berücksichtigt (20). Die Ergebnisse stehen im Widerspruch mit den Ergebnissen von Kayser et al. (s. o.) (21).

Metoprolol gehört zu den am besten untersuchten Betablockern und ist unter den Betablockern Mittel der Wahl in der Schwangerschaft. Teratogene Auswirkungen sind nicht bekannt. Es wird empfohlen bei Anwendung von Betablockern auf Metoprolol zurückzugreifen, da hier der Erfahrungsumfang am größten ist. (11)

Für **Betaxolol** hat eine französische Studie keine schädlichen Auswirkungen auf den Fetus oder das Neugeborene feststellen können. Hierbei wurden 22 Schwangerschaftsverläufe (darunter eine Zwillingschwangerschaft) mit 23 lebend geborenen Kindern untersucht. Der Apgar-Score lag nach 1 und 5 Minuten im Mittel bei 8,3 und 9,1, nur ein Neugeborenes hatte einen Score unter 7. Nach 9 Monaten befanden sich alle Kinder in gutem Allgemeinzustand. Die Autoren schließen daraus, dass sich Betaxolol vermutlich für die Schwangerschaft eignet. (24)

Die Studienlage für **Nebivolol** ist dürftig. Ein Bericht aus Italien beschreibt den Fall eines Neugeborenen mit Polyzythämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie und einem Apgar-Score von 6 und 9 nach 1 bzw. 5 Minuten. Das Kind wies keine Anzeichen von Anomalien oder Fehlbildungen auf. Nach Angaben der Mutter hat sie in den letzten vier Monaten der Schwangerschaft aufgrund von unspezifischer Tachykardie täglich 5 mg Nebivolol eingenommen. Die Forscher führen an, dass Nebivolol theoretisch die Beschwerden ausgelöst haben könnte, da bekannterweise bei Betablockern ein Risiko für Hypoglykämie besteht und die uteroplazentare Perfusion reduziert sein kann. Allerdings weisen die Forscher auch daraufhin, dass bisher kein bekannter Fall mit dieser Symptomatik in Verbindung mit Nebivolol existiert. Eine Hypoglykämie sei bei Neugeborenen eine durchaus häufige transiente Beobachtung. Die Autoren heben hervor, dass weitere Studien nötig sind, um eine Schlussfolgerung ziehen zu können. Des Weiteren schreiben die Autoren, dass Nebivolol sehr wahrscheinlich ein ähnliches Risikoprofil wie andere Betablocker aufweist. Das Kind konnte am 10. Tag in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. (25)

Eine israelische Studie verglich den Wirkstoff **Pindolol** mit Alpha-Methyldopa im Rahmen von 32 Schwangerschaften. Die Studienteilnehmerinnen unterschieden sich kaum in Bezug auf Alter, Gewicht, Schweregrad der Hypertonie und Schwangerschaftswoche. Weder bei der Schwangerschaftsdauer (36,33 und 36,6 Wochen) noch beim Geburtsgewicht (2850 g und 2870 g) konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Fehlbildungen traten nicht auf. Jedoch war der Blutdruckabfall bei Pindolol systolisch und diastolisch deutlich größer als bei Alpha-Methyldopa. Bei letzterem mussten in 14 Fällen zusätzliche Blutdrucksenker eingesetzt werden, um hohe Blutdruckspitzen über 160/110 mmHg zu vermeiden, bei Pindolol war dies nur in sechs Schwangerschaften der Fall. Darüber hinaus wird berichtet, dass sich unter Pindolol die Nierenfunktionswerte und Proteinurien gebessert hätten. (26)

Eine weitere israelische Studie untersuchte die Auswirkungen von Pindolol im Vergleich zu einem Placebo bei hypertensiven Schwangeren im 1. Trimenon. Es konnten

keine signifikanten Unterschiede bezüglich kindlicher und mütterlicher Morbidität und Mortalität beobachtet werden. (27)

Da **Sotalol** gut plazentagängig ist und antiarrhythmisch wirkt, ist es für die Behandlung fetaler Herzrhythmusstörungen zugelassen. Sotalol zeigte sich im Tierexperiment nicht teratogen. Der Erfahrungsumfang beim Menschen ist jedoch gering ausgeprägt. Für das 1. Trimenon liegt ein dokumentierter Schwangerschaftsverlauf mit Fehlbildung vor, ein ursächlicher Zusammenhang ist jedoch fraglich. Für das 2. und 3. Trimenon existieren Hinweise auf ein reduziertes Geburts- und Plazentagewicht. (11)

Betablocker sind für die **Stillzeit** geeignet. In der Regel zeigen Säuglinge keine Symptome. Vereinzelt gibt es Berichte über Bradykardien des Kindes während der Stillzeit. (11)

Wirkstoffe	Schwangerschaft	Handelsname
Atenolol	<ul style="list-style-type: none"> Hinweise auf SGA (20) 	A, CH, D: Tenormin
Betaxolol	<ul style="list-style-type: none"> Hinweise auf SGA (22) 	A, CH: Betoptic D: Betoptima
Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> Hinweise auf SGA und Frühgeburtlichkeit (20,21) 	A, CH, D: Concor
Carvedilol	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend 	A, CH, D: Dilatrend
Labetalol	<ul style="list-style-type: none"> zugelassen gemäß Leitlinien in A und CH; Hinweise auf SGA (7,20) 	A, CH: Trandate; in der D nicht zugelassen
Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> zugelassen, Mittel 1. Wahl unter Betablockern in Schwangerschaft (7), allerdings existieren Hinweise auf SGA und Frühgeburtlichkeit (21) 	A: Seloken CH, D: Beloc, Lopresor

Nebivolol	<ul style="list-style-type: none"> • Datenlage unzureichend; ein Fallbericht mit Polyzythämie, Hyponatriämie und Hypoglykämie bekannt (25) 	A: Nomexor CH, D: Nebilet
Pindolol	<ul style="list-style-type: none"> • keine Hinweise auf Teratogenität und Fetotoxizität (26) 	A, CH, D: Visken
Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> • keine Hinweise auf Teratogenität und Fetotoxizität (20) 	A, CH: Inderal D: Dociton, Obsitan, Propylox
Sotalol	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf SGA; zugelassen bei fetalen Herzrhythmusstörungen (11) 	A: Sotahexal D, CH: Sotalex

Tabelle 5: Betablocker in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.4 Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitoren (ACEI)

ACEI hemmen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), d. h. die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II (siehe Abbildung 2). Letzteres wirkt stark gefäßkontrahierend und damit blutdrucksteigernd. Captopril und Lisinopril sind direkt wirksam, Ramipril, Enalapril, Fosinopril, Quinapril werden erst in der Leber zu pharmakologisch wirksamen Substanzen im Sinne eines Prodrug aktiviert. ACEI vermindern die Aldosteronproduktion. Häufige Nebenwirkungen sind Hyperkaliämie, trockener Husten und Angioödem. (18)

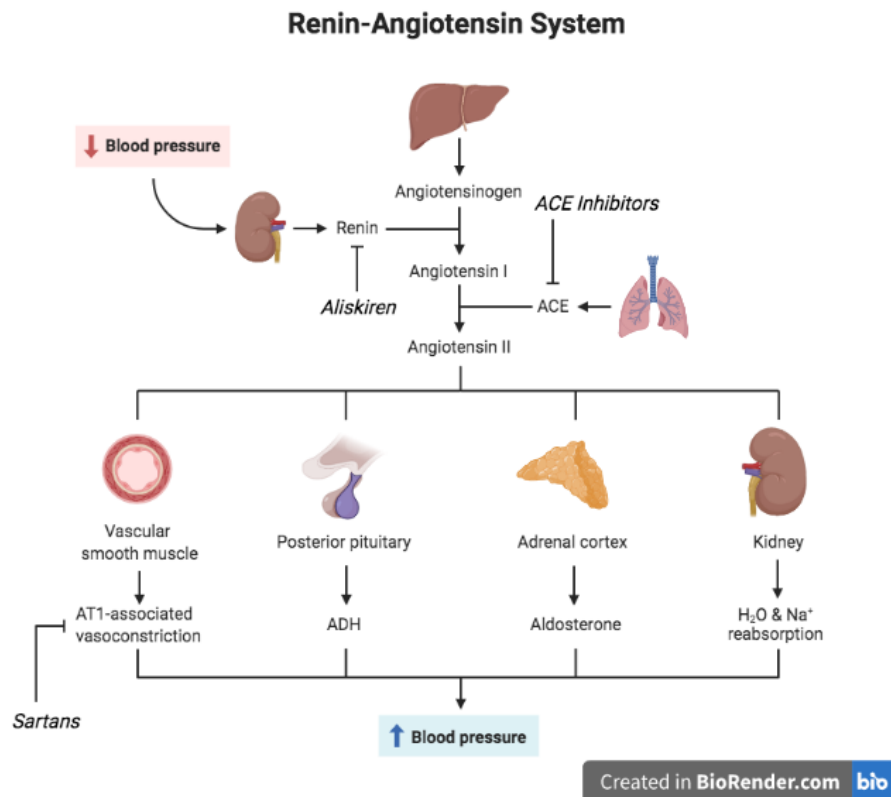


Abbildung 1: Angriffspunkte von Antihypertensiva im RAAS (created in biorender.com)

Für das 1. Trimenon ließ sich einer Studie nach mit mehr als 6000 untersuchten Schwangeren unter ACEI-Medikation kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen feststellen. Im Rahmen einer anderen Studie wurden zwar vermehrt Fehlbildungen beobachtet, hier lagen aber zusätzliche Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Adipositas vor. Unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren war auch hier kein signifikant erhöhtes Risiko mehr gegeben. (11)

Eine amerikanische Studie, welche im Jahr 2006 im New England Journal of Medicine publiziert wurde, kam zu dem Ergebnis, dass ACEI bei Anwendung im 1. Trimenon im Vergleich zu Schwangeren ohne antihypertensiver Therapie ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen mit sich bringen (relatives Risiko (RR): 2,71; 95 % Konfidenzintervall: 1,72-4,27). Das Risiko für Fehlbildungen des Zentralnervensystems und des kardiovaskulären Systems ist ebenfalls erhöht gewesen und wird mit einem RR von 4,39 (95 % Konfidenzintervall: 1,37-14,02) bzw. RR 3,72 (95 % Kon-

fidenzintervall: 1,89-7,3) angegeben. Es fand sich kein erhöhtes Risiko für Malformationen anderer Organsysteme. (28)

Für das 2. und 3. Trimenon sind Fetopathien unter ACEI-Medikation bekannt. Hier kommt vor allem das akute Nierenversagen mit Oligohydramnion bis Anhydramnion vor. Ferner können Muskelverkürzungen (Kontraktionen), Hypoplasien des Schädelknochens und der Lunge auftreten. Gravierende Formen dieser Fetopathien können zum Tod in der Fetal- oder Neugeborenenphase führen. Die Symptome können sich allerdings nach Absetzen der ACEI zurückbilden. Zum langfristigen Outcome dieser Patientengruppe existiert jedoch keine ausreichende Studienlage. (11)

Drei Fallberichte mit ungünstigem Outcome, publiziert im Journal of the American Society of Nephrology, dokumentieren, dass ACEI bei Anwendung im 2. und 3. Trimenon zu diversen Fetopathien führen kann. Die Ergebnisse bestätigen die von oben genannter Studie gemachten Beobachtungen, welche sich in Form von fetaler Hypotension, Anurie und Oligohydramnion, Wachstumsrestriktionen, Lungenhypoplasie, Nierendysplasie und Hypoplasie des Schädeldaches bemerkbar machen. Die Autoren können aufgrund dieser Fetotoxizität keine Empfehlung für ACEI bei Anwendung in der Schwangerschaft aussprechen. (29)

Es ergibt sich also eine absolute Kontraindikation für das 2. und 3. Trimenon, aber auch im 1. Trimenon sollte auf andere Antihypertensiva ausgewichen werden. Im Falle einer (versehentlichen) Medikation sollte insbesondere im 2. oder 3. Trimenon schnellstmöglich auf ein anderes Antihypertensivum umgestellt werden, eine intrauterine Sonographie durchgeführt werden und die Fruchtwassermengen kontrolliert werden. Postpartal sollte eine Kontrolle der Nierenfunktion, eine Sonographie der Nieren und eine Kontrolle der Blutdruckwerte erfolgen. (11)

In Tierversuchen mit Schafen und Kaninchen zeigte sich eine hohe Mortalität für den Fetus nach Anwendung von Captopril. (15)

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Captopril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A: Debax CH: Captosol D: Lopirin Cor, Tensoban
Cilazapril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A,CH: Inhibace D: Dynorm
Enalapril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A: Alapril, Renitec, Mepril CH: Reniten, Elpril D: Xanef
Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A: Acemin, Acetan CH: Prinil, Zestril D: Acerbon
Quinapril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A, CH, D: Accupro
Ramipril	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,28,29) 	A: Hypren, Lannapril CH: Triatec D: Delix

Tabelle 6: ACE-Hemmer in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.5 AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane, ATB)

Sartane haben eine hemmende Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), d. h. sie wirken antagonistisch auf AT1-Rezeptoren, wobei die Affinität zum AT1-Rezeptor um mehr als das 10.000-fache höher ist als zum AT2-Rezeptor. Daher spricht man auch von AT1-Antagonisten. Sartane weisen eine hohe Bioverfügbarkeit auf und sind bis zu 24 Stunden wirksam. Durch die Blockade der AT1-Rezeptoren wird die vasokonstriktorische Wirkung durch Angiotensin II und die Aldosteronausschüttung, ebenfalls ausgelöst durch Angiotensin II, unterdrückt. Außerdem wird die Ausschüttung des antidiuretischen Hormones (ADH) unterdrückt, welche ebenfalls durch Angiotensin II ausgelöst wird. Als Folge dieser Mechanismen senkt sich der Blutdruck. (18)

Ein Vorteil von Sartanen gegenüber ACE-Hemmern (ACEI) sind die weniger ausgeprägten maternalen Nebenwirkungen, insbesondere der trockene Husten, welcher typischerweise bei Anwendung von ACEI auftritt, unterbleibt hier. Dies hat vermutlich auch eine bessere Compliance zur Folge (18). Selten treten Hyperkaliämien auf (17).

Der Erfahrungsumfang mit AT1-Antagonisten in der Schwangerschaft ist nur mäßig ausgeprägt. Für das **1. Trimenon** wurden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie circa 400 Schwangerschaftsverläufe untersucht. Es konnte hierbei kein erhöhtes Risiko für Teratogenität bzw. Fehlbildungen beobachtet werden (11). So konnte die oben genannte prospektive Kohortenstudie von Hoeltzenbein et al. mit 215 beobachteten Schwangerschaftsverläufen zwar einige Fälle mit Fehlbildungen (9/168, 5.4 %) feststellen, diese waren jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (17/570, 3 %) nicht signifikant erhöht (adjusted odds ratio (OR_{adj}) 1.9, 95 %-Konfidenzintervall 0.7–4.9). Unter den Kindern mit Fehlbildungen ließ sich überdies kein bestimmtes Fehlbildungsmuster ausmachen. Laut den Autoren liegen auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten oder Fehlgeburten im Vergleich zu Schwangeren ohne antihypertensive Therapie vor. Die Raten für unreif geborene Kinder (nicht Frühgeburten) und reduziertes Geburtsgewicht waren hingegen nach Adjustierung von Alter und Schwangerschaftswoche signifikant erhöht (30).

Ein Fallbericht des University Medical Centre Ljubljana berichtet über insgesamt fünf Fälle, in denen Sartane im **1. Trimenon** verabreicht wurden. Die Medikation wurde zwischen der 5. Schwangerschaftswoche (SSW) und der 23. SSW abgebrochen. Es wird berichtet, dass von den fünf Kindern zwei gesund und termingerecht zur Welt kamen. Ein Kind wies eine Polydaktylie auf, die zwei übrigen Schwangerschaften waren mit Komplikationen (Oligohydramnion) verbunden und wurden frühzeitig entbunden. Bei einem dieser zwei Kinder wurde eine Nierenfunktionsstörung diagnostiziert. Die Autoren raten daher davon ab, Sartane in der Schwangerschaft einzusetzen. Im Falle einer versehentlichen Einnahme zu Beginn der Schwangerschaft sollte schnellstmöglich auf ein verträgliches Präparat umgestellt sowie Fruchtwasser- und Ultraschallkontrollen durchgeführt werden. Die Autoren betonen allerdings auch, dass weitere Studien nötig sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen. (31)

Sartane haben bei Anwendung im **2. und 3. Trimenon** ähnliche Auswirkungen wie ACEI: In etwa 30 % der beobachteten Fälle kam es ab der 20. Schwangerschaftswoche zu Fetopathien, welche sich klinisch in Form von Oligohydramnion bzw. Anhydramnion bedingt durch eine gestörte Nierenfunktion präsentieren. Weitere Auswirkungen machen sich in Form von Muskelverkürzungen, Thrombosen der Vena cava inferior und Hypoplasien der Lunge und des Schädeldaches bemerkbar. Pränatales Versterben des Fetus und postnatales Versterben des Neugeborenen sind mögliche Folgen. Die Auswirkungen sind teilweise reversibel. (11)

Eine kanadische Studie aus Vancouver beschreibt 15 Schwangerschaftsverläufe, in denen Losartan, Candesartan, Valsartan oder Telmisartan im 2. oder 3. Trimenon verabreicht wurden. Zwei der Kinder sind totgeboren, vier starben innerhalb der ersten 4 Tage postnatal. Ein gewisses Fehlbildungsmuster zeichnete sich ab: Ein Oligohydramnion kam in 14 von 15 Schwangerschaftsverläufen vor; eine Anurie war bei acht von 15 Neugeborenen zu beobachten. Die Autoren schließen daraus, dass Sartane die Nierenfunktion stören, sowie zu reduzierten Harnmengen und Oligohydramnion mit Anurie beim Fetus bzw. Neugeborenen führen. Weitere Symptome machten sich in Form von Lungenhypoplasien, Muskelverkürzungen und Hypoplasien des Schädeldaches bemerkbar (32). Schwere Lungenhypoplasien fanden sich bei drei Neugeborenen. Sie stehen vermutlich mit dem Oligohydramnion im Zusammenhang, da Fruchtwasser auch bei der Bildung der Lungenflüssigkeit, welche die Lungen während der Schwangerschaft ausfüllt und damit ein Kollabieren dieser verhindert, beteiligt ist (33). Dieses Fehlbildungsmuster unter den Kindern ist fast ident mit denen unter ACEI-Medikation. Die Autoren bemerken, dass ACEI und Sartane die fetale Gefäßperfusion und Nierenfunktion beeinträchtigen können, gleichzeitig aber wohl keine Auswirkungen auf die Mutter zu haben scheinen. 9 von 15 Kindern wiesen Hypoplasien der Schädelknochen auf, insbesondere des Schädeldaches. Der hierfür zugrunde liegende Mechanismus ist unklar, aber es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang mit einer durch Sartane bedingten Minderperfusion des Schädeldaches gibt (32).

Es ergibt sich eine Kontraindikation für die gesamte Schwangerschaft. Sollte versehentlich zu Beginn der Schwangerschaft ein Sartan eingenommen worden sein, sollte auf ein besser verträgliches Antihypertensivum gewechselt werden, sowie Ultraschall- und Fruchtwasserkontrollen durchgeführt werden. Postpartal sollte eine Kontrolle der Nierenfunktion, eine Sonographie der Nieren und eine Kontrolle der Blutdruckwerte erfolgen (11). Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch besteht nach Albert Quan, US-amerikanischer Spezialist für Kindernephrologie, bei versehentlicher Einnahme zu Beginn der Schwangerschaft aufgrund des geringen Risikos für Fehlbildungen im 1. Trimenon nicht (34).

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Azilsartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A, CH, D: Etarbi
Candesartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A, CH, D: Blopress
Eprosartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A, CH: Teveten D: Eprosartan
Irbesartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A, CH, D: Aprovel
Losartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A: Lanosaar, Cosaar CH: Cosaar D: Lorzaar
Olmesartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A: Mencord, Olmetec CH, D: Olmetec, Votum
Telmisartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A, CH, D: Micardis
Valsartan	<ul style="list-style-type: none"> nicht geeignet, kontraindiziert (11,31,32) 	A: Angiosan, Diovan CH: Diovan D: Diovan, Provas

Tabelle 7: AT1-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.6 Reninantagonist

Der einzige auf dem Markt zugelassene Wirkstoff dieser Wirkstoffgruppe stellt Aliskiren dar. Es bindet direkt an das Protein Renin und unterbindet dadurch die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I (siehe Abbildung 2). Hierdurch kann das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) nicht mehr adäquat wirken und der blutdrucksteigernde Effekt des RAAS nicht mehr greifen. (17)

Es existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studien zu Reninantagonisten bei Schwangeren. Der Hersteller gibt an, dass in Tierversuchen mit Ratten keine Anzeichen von Malformationen oder Toxizität beim Embryo bzw. Fetus für Dosierungen von bis zu 600 mg/kg/Tag und bei Kaninchen von bis zu 100 mg/kg/Tag beobachtet wurden. Bis zu einer Dosierung von 250 mg/kg/Tag waren keine Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit oder der vor- und nachgeburtlichen Entwicklungen der Ratten zu verzeichnen. Die Dosierungen entsprechen einem Vielfachen der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (35). Unerwähnt lässt der Hersteller, ob es bei noch höheren Dosierungen zu Teratogenitäten oder Beeinträchtigungen gekommen ist.

Aliskiren ist, wie alle Wirkstoffe, die im RAAS ansetzen, in der Schwangerschaft kontraindiziert. Es wird von der amerikanischen Arzneimittelbehörde „Food and Drug Administration“ in der „Pregnancy Category“ als Stufe C für das 1. Trimenon und als Stufe D für das 2. und 3. Trimenon eingeordnet, was einem nachgewiesenen Risiko im Tierversuch bzw. einem Risiko beim Menschen entspricht. Es sind daher ähnliche teratogene bzw. fetotoxische Auswirkungen wie bei ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten zu erwarten. (35)

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Aliskiren	<ul style="list-style-type: none"> kontraindiziert (35) 	A, CH, D: Rasilez A: Riprazo, Spimeo

Tabelle 8: Reninantagonist Aliskiren in der Schwangerschaft und Handelsname

5.7 Kalziumkanalblocker (KKB)

Der Wirkmechanismus beruht auf einer Blockade der Kalziumkanäle der glatten Muskelzellen und Herzmuskelzellen. Die Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäßwände wird durch einen spannungsabhängigen Kalziumeinstrom ausgelöst. Eine Blockade dieser Kalziumkanäle durch Kalziumkanalblocker, auch als Kalziumantagonisten bezeichnet, führt zu einer Erschlaffung der Gefäßwände, wodurch der periphere Widerstand abnimmt und sich der Blutdruck senkt. Kalziumkanalblocker wirken auf das Herz negativ inotrop, negativ chronotrop und negativ dromotrop (17). Sie werden daher auch als Antiarrhythmika eingesetzt (18).

Nebenwirkungen machen sich in Form von Reflextachykardie, starkem Blutdruckabfall, Vertigo, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Flush-Symptomatik, Ödemen und Störungen des Magen-Darm-Traktes bemerkbar. Aufgrund der unerwünschten Reflextachykardie und des starken Blutdruckabfalls, werden KKB nur noch selten eingesetzt bzw. Präparate mit verzögertem Wirkungseintritt verwendet. (3,17)

Für die antihypertensive Therapie sind die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle bedeutsam. Diese finden sich vor allem in den Membranen von glatten Muskelzellen, im Herzmuskel sowie im Sinus- und AV-Knoten. Kalziumkanalblocker werden für die Behandlung der arteriellen Hypertonie, supraventrikulären Arrhythmien und bei chronisch stabiler Angina pectoris angewendet. (18)

Erfahrungen mit Kalziumantagonisten in der Schwangerschaft sind gering ausgeprägt. Kalziumantagonisten sind in der Lage, die Plazentaschranke zu passieren, jedoch konnte bisher kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Hinweise auf Teratogenität beobachtet werden (11). Die am besten untersuchten Wirkstoffe sind Verapamil und Nifedipin (14). Aufgrund der Tatsache, dass viele Entwicklungsschritte im 1. Trimenon kalziumabhängig sind, wurde eine Teratogenität von KKB diskutiert, was sich jedoch in Studien nicht nachweisen ließ (11). So hat eine prospektive, multizentrische (n=11) Beobachtungsstudie des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) aus dem Jahr 2008 insgesamt 299 Schwangerschaftsverläufe im **1. Trimenon** mit einer Kontrollgruppe (n=806) verglichen. Im Vergleich zur Kontroll-

gruppe konnte kein gehäuftes Auftreten für Fehlbildungen in der Verumgruppe beobachtet werden. In der Verumgruppe war allerdings das Geburtsgewicht der Neugeborenen signifikant niedriger, die Zahl der Frühgeborenen höher. Die Autoren führen diese Beobachtungen jedoch nicht auf die Behandlung mit KKB zurück, sondern auf die Grunderkrankung der Schwangeren. Die Studie schlussfolgert, dass von KKB keine Teratogenität im 1. Trimenon ausgehen (36).

Auch wenn beim Menschen keine Fälle von Fehlbildungen bekannt sind, zeigten sich in Tierversuchen durchaus Fälle mit teratogenen Auswirkungen. Diese Ergebnisse sind jedoch laut Tranquilli et al. nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar, da ein Vielfaches der Maximaldosis des Menschen appliziert wurden. So wurden für Nifedipin in Tierversuchen mit trächtigen Schafen, welche eine Abnahme der uterinen Durchblutung und des fetalen arteriellen Sauerstoffgehalts unter KKB aufwiesen, Plasmakonzentrationen bis zu 110 ± 12 ng/ml (nach der 1. Infusion) bzw. 267 ± 35 ng/ml (nach der 2. Infusion) erreicht, während die Plasmakonzentrationen beim Menschen Werte in Höhe von 4.3 ± 3.2 ng/ml (median 3.2 ng/ml) annehmen. Weiterhin seien die unterschiedlichen Entwicklungsverläufe der Plazentas von Versuchstieren und Mensch nicht miteinander vergleichbar. (37)

Klinische Studien konnten bis auf zwei Ausnahmen keine fetotoxischen Auswirkungen von KKB im **2. und 3. Trimenon** nachweisen. Zwei Studien, im Rahmen derer 137 Schwangere mit Verapamil behandelt wurden, haben keine nachteiligen Auswirkungen auf das Kind aufzeigen können. In einem Fall ist ein tödlicher Verlauf aufgrund eines AV-Blockes 3. Grades eingetreten, wobei hier vermutlich die Kombination aus Verapamil und Digitalis zum Tod führte (11): Beide Wirkstoffe verlängern die Überleitungszeit im AV-Knoten (3). In einem anderen Fall ist unter Verapamil im 3. Trimenon ein Kind mit hypertropher Kardiomyopathie zur Welt gekommen. Verapamil ist zur Behandlung von fetalen Arrhythmien zugelassen, zum Teil werden sie zusammen mit Herzglykosiden hierfür eingesetzt (11).

Der von manchen Autoren gestellte Verdacht, dass KKB bei Neugeborenen zu Krampfanfällen und Hämorrhagien führen, konnte nicht bestätigt werden. (11)

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Amlodipin	<ul style="list-style-type: none"> unklare bzw. unzureichende Studienlage; nicht zugelassen (11,36,37) 	A, CH, D: Norvasc
Felodipin	<ul style="list-style-type: none"> unklare bzw. unzureichende Studienlage; nicht zugelassen (11,36,37) 	A, CH: Plendil D: Felodipin, Felobeta
Lercanidipin	<ul style="list-style-type: none"> unklare bzw. unzureichende Studienlage; nicht zugelassen (11,36,37) 	A, CH: Zanidip; D: Carmen, Corifeo
Nifedipin (retard)	<ul style="list-style-type: none"> zugelassen, jedoch nicht Antihypertensivum der 1. Wahl; wird auch als Tokolytikum eingesetzt (7,11) 	A, CH, D: Adalat
Nilvadipin	<ul style="list-style-type: none"> unklare bzw. unzureichende Studienlage; nicht zugelassen (11,36,37) 	A: Tensan, CH:-, D: Escor
Nitrendipin	<ul style="list-style-type: none"> unklare bzw. unzureichende Studienlage; nicht zugelassen (11,36,37) 	A, CH: Baypress, D: Bayotensin
Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> zugelassen gegen fetale Arrhythmien, nicht aber bei arterieller Hypertonie (11,36,37) 	A, CH, D: Isoptin

Tabelle 9: Kalziumkanalblocker in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.8 Diuretika

Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden (17). Gesichert ist, dass er auf der Ausscheidung von Elektrolyten beruht, die sekundär über Osmose zu einer ver-

mehrten Ausscheidung von Wasser führen (18). Dadurch verringern sich das Herzminutenvolumen, das Auswurfvolumen und das Plasmavolumen. Außerdem senkt sich langfristig der periphere Widerstand (15).

Für Schwangerschaft und Stillzeit sind keine Studien bekannt, die ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen dokumentiert haben. Dennoch werden Diuretika aufgrund ihrer Nachteile nicht in der Schwangerschaft eingesetzt. Der größte Nachteil stellt die verminderte uteroplazentare Perfusion dar, wodurch sich die Mikrozirkulation der Endstrombahn und damit der Gas- und Nährstoffaustausch verschlechtert. Als Folge davon können Wachstumsstörungen eintreten. Das herabgesetzte Plasmavolumen erhöht die Viskosität des Blutes und damit das Risiko der Mutter, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Dieses Risiko ist aufgrund der schwangerschaftsbedingten Veränderungen der mütterlichen Physiologie ohnehin schon erhöht (siehe Abschnitt 2.3) und kann durch Diuretika weiter angehoben werden. (15)

Im Rahmen einer Studie von Collins, Yusuf und Peto konnte durch Auswertung von Metadaten dargelegt werden, dass das Auftreten von Präeklampsien bei Anwendung von Diuretika signifikant niedriger ist. Zu bemerken ist jedoch, dass der Zustand des Kindes bei der Geburt nicht dokumentiert wurde (Outcome) (38). Diuretika sind bei Präeklampsien aber dennoch nicht zu empfehlen. Das Plasmavolumen ist nämlich bei der Präeklampsie aufgrund von Ödembildungen ohnehin verringert, bei Gabe von Diuretika könnte das Plasmavolumen auf ein bedenkliches Niveau absinken (39). Ausgenommene Indikationen für die Anwendung von Diuretika in der Schwangerschaft sind Herzinsuffizienz und Lungenödem, hier wird laut Leitlinien Furosemid zur Entwässerung empfohlen (7). Das Institut Embryotox empfiehlt Hydrochlorothiazid, wenn ein Diuretikum in der Schwangerschaft verabreicht werden muss (11).

Thiazide haben den Nachteil, dass sie die Elimination von Harnsäure über den Urin blockieren und somit Hyperurikämien bzw. Gicht begünstigen. Harnsäure dient als Frühmarker einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Unter Thiazidbehandlung können daher falsch hohe Werte vorkommen und die Harnsäure kann nicht mehr als früher Laborparameter herangezogen werden. Störungen des Elektrolyt-

haushalts wie Hyponatriämien und Hypokaliämien sind ebenso unerwünschte Nebenwirkungen. Seltene Nebenwirkungen von Thiaziden sind Hyperglykämie (cave bei Diabetikern), Pankreatitis und ein Anstieg des LDL-Cholesterins. (15)

Im Rahmen einer Studie mit circa 500 Schwangeren konnte für Thiazide im 1. Trimenon keine teratogene Wirkung beobachtet werden. Für das 2. und 3. Trimenon sind uteroplazentare Minderperfusionsen bekannt, welche intrauterine Wachstumsstörungen nach sich ziehen können. Weiters können Thiazide zu neonatalen Hyponatriämien, Hypokaliämien und Thrombozytopenien führen. Unklar ist, ob ein inhibitorischer Effekt auf die glatte Muskulatur existiert und dies zu einem protrahierten Geburtsverlauf führen kann. (11)

Für **Furosemid** zeigten sich im Tierversuch ototoxische Effekte, welche aber mit einer aufgetretenen Hypokaliämie und metabolischer Alkalose assoziiert wurden. Bei normalen Elektrolytkonzentrationen zeigten sich keine ototoxischen Auswirkungen mehr. Unklarheit herrscht darüber, ob Furosemid den Verschluss des Ductus Botalli hemmt, was insbesondere bei Frühgeborenen zu dyspnoischer Symptomatik führen kann. Belegt ist, dass Furosemid das Bilirubin aus seiner Plasmaeiweißbindung treiben kann, und dadurch vermehrt freies Bilirubin im Plasma schwimmt (11).

Spirolacton weist, neben seiner entwässernden und kaliumsparenden Wirkung, zusätzlich einen antiandrogenen Effekt auf, der klinisch bei Frauen, die unter Hirsutismus leiden, und Jungen mit vorzeitiger Geschlechtsreife zur Anwendung kommt (11). Aufgrund dieser Wirkungsweise wurde die Gefahr einer gestörten oder unvollständigen Androgenisierung bei männlichen Feten diskutiert. Ein Fallbericht einer 20-jährigen Frau, die drei Schwangerschaften unter Spirolacton durchlief, berichtet von zwei gesund und unauffällig geborenen Jungen und einem ebenso gesund geborenen Mädchen. Beide entwickelten sich normal, der Ältere der beiden Jungen durchlief 13 Jahre später eine normale und unauffällige Pubertät. Bei den beiden männlichen Kindern wurde eine leichte Lernschwäche diagnostiziert, abgesehen davon verlief die Schullaufbahn jedoch gut. Die Dosierung betrug in den drei Schwangerschaften 200 mg/Tag, eventuell auch bis zu 400 mg/Tag (unklare Anamnese). Eine man-

gelhafte Androgenisierung konnte sich hier nicht bestätigen. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Gefahr vermutlich theoretischer Natur und eher unbegründet ist. Allerdings seien zur Bestätigung weitere Fallberichte nötig (40).

Für **Amilorid** und **Triamteren** sind keine teratogenen Auswirkungen dokumentiert. Eine Studie hat 318 Kinder nach Anwendung von Triamteren und 28 Kinder nach Anwendung von Amilorid in der Frühschwangerschaft kurz nach der Geburt untersucht. Es konnten weder Fehlbildungsmuster noch einzelne Fehlbildungen beobachtet werden. (14)

Für **Torasemid** sind nur sehr wenige Daten bzw. Studien vorhanden. Teratogene Auswirkungen sind bisher nicht bekannt. (14)

Zusammengefasst sind keine teratogenen Auswirkungen unter Diuretikatherapie beschrieben, jedoch überwiegen die nachteiligen Effekte deutlich, insbesondere die uteroplazentare Minderperfusion. Diuretika sind also nur bei speziellen Fragestellungen in der Schwangerschaft zu empfehlen.

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Amilorid	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend, vermutlich nicht teratogen (14) 	A: Amilostad, CH: - D: Amilorid
Furosemid	<ul style="list-style-type: none"> nur bei speziellen Indikationen wie Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödem zugelassen. Nicht teratogen, aber uteroplazentare Minderperfusionen sind beschrieben (11) 	A, CH: Lasix D: Furosemid
Hydrochlorothiazid	<ul style="list-style-type: none"> nur bei speziellen Indikationen wie Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödem zugelassen. Nicht teratogen, aber uteroplazentare Minderperfusionen sind beschrieben (11,15) 	A: -, CH: Esidrex, D: Disalunil/Esidrix

Spironolacton	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend, vermutlich nicht teratogen (11,40) 	A, CH, D: Aldactone
Torasemid	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend (14) 	A, CH, D: Torasemid
Triamteren	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend, vermutlich nicht teratogen (14) 	A: Dytide, CH: - D: Dytide

Tabelle 10: Diuretika in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.9 Alpha-2-Rezeptoragonisten

Clonidin, Alpha-Methyldopa und Moxonidin zählen zu den Alpha-2-Rezeptoragonisten. Sie regen präsynaptisch Alpha-2-Rezeptoren an, was durch negative Rückkopplung zu einer reduzierten Noradrenalinausschüttung führt. Letzteres führt wiederum zu einer verminderten Anregung postsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren, es kommt zu einer Sympathikolyse. Clonidin und Moxonidin wirken außerdem agonistisch auf sympatholytische Imidazolrezeptoren. Es ergibt sich eine Senkung des Sympathikotonus, der Blutdruck fällt ab. (17)

Eine Studie von Hartikainen-Sorri mit zehn Schwangeren und neun Frauen in Stillzeit ergab, dass **Clonidin** die Plazentaschranke (außerdem auch die Blut-Hirn-Schranke (3)) überwindet: Im Serum der Neugeborenen ist die Konzentration an Clonidin halb und im Fruchtwasser viermal so hoch wie im mütterlichem Serum. Die neurologischen Untersuchungsergebnisse, die Serumelektrolyt- und die Blutglukosekonzentrationen waren vergleichbar mit der unbehandelten Kontrollgruppe. (41)

Ein teratogenes Risiko konnte bisher nicht beobachtet werden. In der Mehrheit der Fälle wird Clonidin von Schwangeren gut vertragen. Nur vereinzelt sind Fälle mit nachteiligen oder fetotoxischen Auswirkungen auf das Kind bekannt. So sind wenige Fälle vom plötzlichen Fruchttod dokumentiert. Es existiert ein Bericht über eine kurzfristige Hypertonie bei mehreren Neugeborenen, bei der es sich laut Autor um eine Art Entzugssymptomatik handeln könnte. Bei mehreren Kindern im Alter von sechs Jahren, deren Mütter während der Schwangerschaft Clonidin erhalten haben, wurden

Schlafstörungen und Hyperaktivität beobachtet. Clonidin ist aufgrund der schlechten Studienlage nicht geeignet. Ein Schwangerschaftsabbruch bei versehentlicher Einnahme ist jedoch nicht gerechtfertigt. (11,14)

Alpha-Methyldopa stellt das Mittel der Wahl in der Schwangerschaft dar. Es wird seit circa 60 Jahren eingesetzt, der Erfahrungsumfang ist somit groß (11). Alpha-Methyldopa wird im Körper zu Alpha-Methylnoradrenalin umgebaut, was den tatsächlich wirksamen Stoff darstellt. Alpha-Methylnoradrenalin aktiviert zentral Alpha-2-Rezeptoren in der Medulla oblongata, was eine sympatholytische Wirkung auslöst: Herzfrequenz und Blutdruck sinken (18).

In der Regel wird Alpha-Methyldopa von Mutter und Kind gut vertragen. Für das 1. Trimenon existiert keine Studie, die auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko hinweist. So hat eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2017 261 Schwangerschaften unter Alpha-Methyldopa im 1. Trimenon mit 526 Schwangerschaften ohne antihypertensive Therapie verglichen. Die Studie zeigte kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Es waren aber tendenzielle Häufungen von Fehlgeburten zu verzeichnen. Es waren auch die Risiken für Frühgeburten, untergewichtige Neugeborene und zu kleine Kopfumfänge bei Jungen signifikant erhöht, nicht jedoch bei Mädchen. Die Autoren vermuten aber, dass diese Auswirkungen eher auf die Grunderkrankung (chronische Hypertonie) der Mutter zurückzuführen sind als auf den Wirkstoff Alpha-Methyldopa. Für Schwangere mit chronischer Hypertonie seien o. g. Auswirkungen durchaus bekannt und beschrieben (42). Die in einer Fall-Kontrollstudie von de Jong et al. gefundenen Unregelmäßigkeiten des Urogenitaltraktes und des Verdauungssystems stehen wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit Alpha-Methyldopa (11).

Einige Studien beobachteten eine möglicherweise durch Alpha-Methyldopa bedingte Häufung von positiven Coombs-Tests (Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozyten) und Alpha-Methyldopa als fragliche Ursache. So hat eine Übersichtsarbeit von Martin S. Bell fünf positive Coombs-Test in einer Gruppe von 57 mit Alpha-Methyldopa behandelten Patientinnen beobachten können, in der Kontrollgruppe von 47 mit anderen Blutdrucksenkern behandelten Patientinnen fand sich kein einziger positiver Coombs-Test. Der Unterschied ist laut Studie zwar signifikant, keine der Pa-

tientinnen erkrankte jedoch an einer Anämie. Die positiven Coombs-Tests sind also klinisch nicht relevant. (43). Manche Arbeiten geben sogar an, dass die Häufigkeit für einen positiven Coombs-Tests 20 % beträgt. Komplikationen wie Leberfunktionsstörungen, hämolytische Anämien oder Fieber wurden nur in sehr seltenen Fällen beobachtet (15).

Im Rahmen einer anderen Studie von Moar et al. zeigte sich, dass die Neugeborenen von mit Alpha-Methyldopa behandelte Schwangeren im Durchschnitt einen kleineren frontookzipitalen Kopfumfang aufwiesen (44). Die Differenzen waren nach einem Jahr aber nicht mehr vorhanden (45). Eine Untersuchung im 4. Lebensjahr zeigte überdies, dass diese Kinder motorisch und geistig sogar etwas besser entwickelt waren als die Kinder der unbehandelten hypertensiven Schwangeren (46).

Die Datenlage bei Anwendung von **Moxonidin** in der Schwangerschaft ist nur unzureichend, weshalb eine Beurteilung oder Empfehlung nicht ausgesprochen werden kann. Dem Institut Embryotox sind nur wenige Fälle zu Schwangerschaften bekannt, bei denen Moxonidin angewendet wurde. Bei diesen wenigen Verläufen zeigte sich kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. (11)

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Clonidin	<ul style="list-style-type: none"> • vermutlich nicht teratogen • Einzelne Fälle mit plötzlichem Fruchttod sowie mehrere hyperaktive Kinder im Alter von 6 Jahren mit Schlafstörungen sind beschrieben. (14,41) 	A, CH, D: Catapresan
Alpha-Methyldopa	<ul style="list-style-type: none"> • geeignet und zugelassen, Mittel der 1. Wahl (7,11) • gute Verträglichkeit (11) • Eine leichte Häufung von Frühgeburtlichkeit, Untergewicht und reduzierten Kopfumfängen ist beschrieben. Gewicht und Kopfumfänge normalisierten sich 	A: Aldometil, CH: Aldomet D: Presinol, Dobegyt

	<p>nach einem Jahr aber wieder. Ein Zusammenhang mit Alpha-Methyldopa ist fraglich. (42,44–46)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinzelt ist eine Häufung von positiven Coombs-Tests beschrieben, jedoch ohne klinische Relevanz. Ergebnisse ließen sich nicht reproduzieren. (43) • sehr selten Leberfunktionsstörungen, hämolytische Anämien oder Fieber beschrieben (15) 	
Moxonidin	<ul style="list-style-type: none"> • Datenlage unzureichend, bisher keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Auswirkungen (11) 	A: Normohex, CH: Physiotens, D: Cynt

Tabelle 11: Alpha-2-Rezeptoragonisten in der Schwangerschaft und Handelsname

5.10 Alpha-Rezeptorantagonisten (Alphablocker)

Sie entfalten ihre Wirkung über eine Blockade der Alpha-Adrenozeptoren und hemmen dadurch die sympathotone Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin. (18)

Urapidil ist für die Anwendung bei schwerer Form der arteriellen Hypertonie bzw. für die Akuttherapie in der Schwangerschaft zugelassen. Urapidil weist im Vergleich zu Dihydralazin weniger mütterliche Nebenwirkungen auf (u. a. Kopfschmerzen und Reflextachykardie), was die Abgrenzung zu den Symptomen der Präeklampsie erleichtert (7). Außerdem kommt es, im Gegensatz zu Dihydralazin, zu keinem Anstieg des Hirndruckes (14). In jedem Fall sollte zusätzlich eine Elektrolytlösung verabreicht werden, um einen zu starken Blutdruckabfall zu vermeiden. (7)

Die Studienlage zu Urapidil ist gering ausgeprägt. Es existiert ein Bericht über eine passagere Atemwegsstörung eines Neugeborenen, dessen Mutter mit Urapidil behandelt worden war. Die Autoren vermuten, dass Urapidil zentral über 5-HT_{1A}-Rezeptoren in der Medulla oblongata hemmend auf die Atmung wirkt. Das Neugebo-

rene war zusätzlich hypoton sowie bradykard und wies nach einer Minute einen Apgar-Score von 1 und nach 5 Minuten einen Apgar-Score von 8 auf. Es musste daher kurz nach Geburt intubiert werden und benötigte weitere 24 Stunden Atemhilfe. Es handelt sich um einen Einzelfall, weitere Berichte über Atemstörungen liegen nicht vor. (47)

Die Studienlage zu Doxazosin und Terazosin ist zu gering ausgeprägt, um eine Bewertung abgeben zu können. Es existiert ein Fallbericht einer Schwangeren, der aufgrund eines Phäochromozytoms Alphablocker verabreicht wurden. Blutdruck, Apgar-Score und Gewicht des Kindes waren normwertig, auch sonst wurden keine Auffälligkeiten beim Neugeborenen beobachtet (48). In einem anderen Bericht wird erwähnt, dass Alphablocker bereits bis zu 25 Wochen lang während mehrerer Schwangerschaften zum Einsatz kamen – mit einem sehr guten kindlichen Outcome. Dennoch ist die Sicherheit von Alphablockern nicht ausreichend belegt (49).

Wirkstoff	Schwangerschaft	Handelsname
Doxazosin	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend, bisher keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Auswirkungen (48,49) 	A: Supressin, D: Cardular PP, CH: Cardura
Terazosin	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage unzureichend 	A: Vicard, CH: Hytrin D: Flotrin
Urapidil	<ul style="list-style-type: none"> geeignet und zugelassen, Mittel der Wahl in der Akutbehandlung und bei schwerer Hypertonie (7,47) 	A, CH, D: Ebrantil

Tabelle 12: Alpha-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft und Handelsnamen

5.11 Andere Vasodilatoren (Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid)

Dihydralazin ist eines der am längsten verwendeten Antihypertensiva in der Schwangerschaft und war jahrzehntelang das Mittel der Wahl (14). Es wird mittlerwei-

le aufgrund der mütterlichen Nebenwirkungen (v. a. Reflextachykardie und Kopfschmerzen) und der damit verbundenen erschwerten Abgrenzung zu den Symptomen der Präeklampsie nicht mehr eingesetzt. Es ist daher nur noch als Mittel 3. Wahl für die antihypertensive Akuttherapie einzuordnen (7).

Im Detail ist der Wirkmechanismus von Dihydralazin noch nicht verstanden. Er beruht auf Vasodilatation, d. h. es löst eine Relaxation der glatten Muskulatur von Arterien und Arteriolen aus. Die Nebenwirkungen umfassen Tachykardien mit Palpitationen und Flush-Symptomatik, Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Hyperreflexie, Oligurie, Tremor, Übelkeit und Erbrechen (3). Die Vielzahl an Nebenwirkungen erschweren die symptomatische Abgrenzung zur Präeklampsie (7). Dihydralazin erhöht das Herzzeitvolumen. Dies mindert zwar die blutdrucksenkende Wirkung ab, wird aber als positive Auswirkung auf die uteroplazentare Durchblutung diskutiert. Ob dieser Effekt tatsächlich gegeben ist, ist allerdings fraglich. (15)

Hinweise auf teratogene Auswirkungen liegen nicht vor, allerdings existieren auch nur wenige Daten für das 1. Trimenon. Im Rahmen einer Studie mit 40 Schwangeren kam ein Neugeborenes mit Fehlbildungen zur Welt (11).

Eine Studie von Vink et al. hat die Auswirkungen auf die fetale Herzfrequenz von Dihydralazin bei intravenöser Verabreichung untersucht. Von 33 Probanden wiesen 19 einen Abfall der fetalen Herzfrequenz auf, von diesen 19 Feten wiesen wiederum 13 Wachstumsretardierungen auf. Von den übrigen 14 Feten (ohne Abfall der fetalen Herzrate) wurde nur ein Kind mit Wachstumsretardierungen beobachtet. (50)

Eine prospektive randomisierte multizentrische Vergleichsstudie hat vier Fälle von vorzeitiger Plazentalösung unter 22 Schwangeren dokumentiert. Auffällig war auch ein vermehrtes Auftreten des HELLP-Syndroms (10 Schwangere). (51)

Außerdem ist in einem Fall eine Lupus erythematoses-ähnliche Symptomatik für Mutter und Kind dokumentiert, im Rahmen dessen das Kind verstorben ist. Allerdings bestand möglicherweise auf Seiten des Kindes eine gewisse Anfälligkeit für die Entwicklung dieser Symptomatik. (11)

Minoxidil öffnet Kaliumkanäle, wodurch es zu einem vermehrten Kaliumausstrom kommt, was wiederum eine Hyperpolarisation der Zellmembran nach sich zieht. Da Kalziumkanäle spannungsabhängig sind, sinkt hierdurch der Einstrom von Kalzium in die Zelle. Die glatte Muskulatur reagiert kontraktile auf den Kalziumeinstrom. Ein reduzierter Kalziumeinstrom führt daher zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur und zu einer Vasodilatation. (18)

Daten zur systemischen Anwendung in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Studien zur topischen Anwendung in der Schwangerschaft existieren vereinzelt. In einem Fall kam es bei Anwendung von Minoxidil, Captopril und Propranolol zu mehrfachen kongenitalen Missbildungen. Des Weiteren war eine passagere Hypertrichose beim Neugeborenen und der Mutter zu beobachten gewesen, welche für Minoxidil jedoch bekannt ist, da es auch als Haarwuchsmittel Verwendung findet. Ein klarer Zusammenhang mit Minoxidil kann nicht hergestellt werden, da Captopril und Propranolol ebenso verabreicht wurden. In Tierversuchen mit erheblich höheren Dosierungen war Minoxidil nicht teratogen (52). Die systemische Aufnahme bei topischer Anwendung liegt bei 2-3 % (14).

Eine prospektive einjährige Beobachtungsstudie mit 66 Schwangeren, von denen 17 mit einer topischen Minoxidillösung behandelt wurden und 49 in die unbehandelte Kontrollgruppe eingeteilt wurden, lieferte folgende Ergebnisse: 14 von 17 Neugeborene aus der Minoxidilgruppe bzw. 46 von 49 aus der Kontrollgruppe kamen gesund zur Welt. Perinatale Komplikationen sind bei 4 von 17 bzw. 7 von 49 Kindern beobachtet worden. Ein Kind aus der Minoxidilgruppe wurde mit einer angeborenen Herzerkrankung geboren. Außerdem kam es in beiden Gruppen zu einer Fehlgeburt. Laut den Autoren liefern diese Ergebnisse keine signifikanten Anzeichen für eine Assoziation mit Minoxidil. Anzeichen von anderen Anomalien und embryo- oder fetotoxischen Auswirkungen im Zusammenhang mit Minoxidil wurden nicht beschrieben. (53)

In einer weiteren Studie wird ein Fall einer 28-jährigen Frau beschrieben, welche täglich Minoxidil (2 %) gegen Haarausfall auf die Kopfhaut auftrug. In der 22. SSW ergab eine routinemäßige Ultraschalluntersuchung diverse Missbildungen an Gehirn, Herz und Gefäßen des Fetus; es wurde daraufhin ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Eine Untersuchung der Plazenta fand ischämische Areale und Entwicklungs-

rückstände der Plazentazotten. In den Zotten fand sich eine verminderte Anzahl an Kapillaren, welche stark erweitert und randständig waren. Das Herzvolumen des Fetus war erhöht und das Herz wies eine kugelige Form auf. In der Aorta fand sich eine distal gelegene Stenose. Das Hirn wies vergrößerte Ventrikel und ausgiebige Einblutungen auf. Histopathologische Untersuchungen fanden demyelinisierte Areale mit Vermehrung von Gliagewebe, außerdem fanden sich Zeichen einer gestörten Angiogenese und umstrukturierte Kapillaren. Die Autoren berichten von einer zweiten Schwangerschaft, bei der Minoxidil vor der Schwangerschaft abgesetzt wurde. In diesem Fall wurde ein gesundes Kind geboren. Für die Autoren scheint der Wirkstoff Minoxidil daher eine plausible Erklärung für die Malformationen der ersten Schwangerschaft zu sein (54). Für Minoxidil liegt somit eine widersprüchliche Studienlage vor.

Diazoxid ist laut Hersteller Merck Sharp & Dohme nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft zu empfehlen. Tierversuche an Ratten, Kaninchen, Ziegen und Schafen zeigten, dass es zu „erhöhte[n] Resorptionsraten, Geburtsverzögerungen, skelettale[n] Anomalien, Herzmissbildungen, [und einer] Degeneration der Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln“ (55) kommen kann. Für Mäuse wurden im Rahmen von in vitro Versuchen Fehlbildungen und Wachstumsverzögerungen bei Dosierungen bis zu 100 µg/ml verzeichnet (56). Auswirkungen auf den Menschen könnten daher theoretisch vorkommen. Anwendungen bei Schwangeren liegen allerdings kaum vor. Gesichert ist, dass Diazoxid plazentagängig ist und „beim Feten/Neugeborenen zu Hyperbilirubinämie, Thrombozytopenie sowie zu einem veränderten Kohlenhydratstoffwechsel führen“ (55) kann. Darüber hinaus kann die Ausschüttung von Insulin reduziert sein, in diesem Zusammenhang sind beim Neugeborenen bereits Hyperglykämien festgestellt worden. Im Rahmen der Blutdrucksenkung kann eine Unterversorgung der Plazenta mit daraus folgender Bradykardie des Kindes auftreten. Haarausfall, vermehrtes Auftreten von Flaumhaar und eine gestörte Knochenentwicklung sind für Diazoxid beschrieben worden. Auf Seiten der Mutter sind tokolytische Effekte geschildert worden. (55)

Wirkstoffe	Schwangerschaft	Handelsname
Diazoxid	<ul style="list-style-type: none"> • im Tierversuch teratogen und wachstumsverzögernd • Hyperbilirubinämie, Thrombozytopenie, Hyperglykämien beim Feten/Neugeborenen möglich • vermehrtes Flaumhaar, Haarverlust und eine gestörte Knochenentwicklung bei Neugeborenen beschrieben (55,56) • schlechte Datenlage 	D, CH: Proglidem A: -
Dihydralazin	<ul style="list-style-type: none"> • nicht teratogen • allerdings aufgrund mütterlicher Nebenwirkungen nicht mehr im Einsatz • jahrzehntelang mit gutem kindlichem Outcome im Einsatz gewesen • Vereinzelt beschriebene nachteilige Auswirkungen sind Wachstumsverzögerungen, ein Abfall der fetalen Herzfrequenz und ein vermehrtes Auftreten des HELLP-Syndroms. (7,11,14,50,51) 	A, CH, D: Nepresol
Minoxidil	<ul style="list-style-type: none"> • Datenlage für die systemische Anwendung unzureichend • widersprüchliche Studienlage zur topischen Anwendung mit vereinzelt Hinweisen auf teratogene Auswirkungen (52–54) 	A,CH: Loniten D: Lonolox

Tabelle 13: Dihydralazin, Minoxidil und Diazoxid in der Schwangerschaft und Handelsnamen

6. Diskussion und Gegenüberstellung

Alpha-Methyldopa ist als Mittel 1. Wahl für die **Langzeitbehandlung** der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft bzw. der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen geeignet. Alternativ dazu stehen Labetalol (Alpha- und Betablocker, zugelassen in Österreich und der Schweiz) und Nifedipin als Mittel 2. Wahl zur Verfügung. Als Mittel 3. Wahl wird Metoprolol (Betablocker) eingeschränkt aufgeführt. Diese Einschränkung hängt mit den in einigen Studien beschriebenen Wachstumsrestriktionen für **Betablocker** zusammen (7,20,21). Hierzu liegt allerdings eine widersprüchliche Studienlage vor, da andere Studien keine Wachstumsrestriktionen für Metoprolol und Propranolol beobachten konnten (20). Die deutschsprachigen Leitlinien gehen von einer allgemeinen Wachstumsrestriktion bei Anwendung von Betablockern aus (7). Metoprolol zeigte im Vergleich zu Alpha-Methyldopa keine Vorteile bei Anwendung in der Schwangerschaft (42). Betablocker sind nicht teratogen (11).

Für die **Akuttherapie** bzw. die Behandlung der schweren hypertonen Krise eignen sich laut den deutschsprachigen Leitlinien Urapidil (Alphablocker), Nifedipin (Kalziumkanalblocker), und Labetolol (A, CH) (alternativ auch Dihydralazin) (7). Das Institut Embryotox der Berliner Universitätsmedizin Charité spricht für Urapidil, Nifedipin und Dihydralazin nur eine eingeschränkte Empfehlung aus. Dies liegt für Urapidil vermutlich an der schlechten Studienlage. Für Nifedipin hängt diese Entscheidung vermutlich mit dokumentierten Einzelfällen zusammen, im Rahmen deren von (zu) starken Blutdrucksenkungen und fetalen Hypoxien berichtet wurden. Außerdem äußerte eine Forschergruppe den Verdacht, dass Nifedipin bei Neugeborenen zu vermehrten Krampfanfällen und Hämorrhagien führen kann. Beides ließ sich allerdings in weiteren Studien nicht bestätigen (11).

Die meisten **Kalziumkanalblocker** (KKB) sind sehr wahrscheinlich für die Schwangerschaft geeignet und nicht teratogen (Mittel 2. Wahl), jedoch werden besser untersuchte Antihypertensiva bevorzugt. Viele KKB werden als Tokolytikum oder bei fetalen Arrhythmien eingesetzt. Unter bestimmten Umständen kann eine begonnene antihypertensive Therapie mit KKB fortgeführt werden. (11,14,36,37)

Diuretika sind aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht Mittel der Wahl. Hier hat sich vor allem die verminderte uteroplazentare Perfusion als nachteilig herausgestellt, da Wachstumsverzögerungen zu befürchten sind (15). Für Furosemid sind eine gesteigerte fetale Urinproduktion und beim Neugeborenen ein vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli mit Atemnotsymptomatik, eine Erhöhung des freien Bilirubins sowie Elektrolytstörungen beschrieben worden (11). Für Thiazide sind beim Neugeborenen neben Elektrolytstörungen auch Thrombozytopenien und Hyperglykämien beobachtet worden. Für Spironolacton ist ein antiandrogener Effekt möglich, aber noch nicht beim Menschen beobachtet worden (11,14,15). Ausnahmeindikationen stellen Lungenödem und Herzinsuffizienz der Schwangeren dar (7).

Für **Alpha-2-Rezeptoragonisten** ist die Daten- und Studienlage schlecht ausgeprägt. Es bestehen zwar keine Hinweise auf Teratogenitäten, jedoch sind zumindest für Clonidin einzelne Fälle vom plötzlichen Fruchttod sowie Schlafstörungen und Hyperaktivitäten von Kindern im Alter von 6 Jahren bekannt, bei denen Clonidin in der Schwangerschaft angewendet wurde. Außerdem existiert ein Fallbericht eines Neugeborenen mit vorübergehender Hypertonie, hier handelt es sich laut Autor um eine Art Entzugssymptomatik. Alpha-Methyldopa stellt das Mittel der Wahl in der Schwangerschaft dar. Eine generelle Bewertung ist aufgrund der schlechten Studienlage nicht möglich. (11,14)

Von den **Alphablockern** ist lediglich Urapidil zugelassen (s. o.) (7). Es liegen keine Hinweise auf teratogene Auswirkungen vor, allerdings ist die Studienlage dürftig ausgeprägt (11). In einem Fallbericht wird geschildert, dass diverse Alphablocker bis zu 25 Wochen lang in der Schwangerschaft verabreicht wurden, mit einem sehr guten kindlichen Outcome. Alphablocker sind vermutlich nicht teratogen, jedoch muss die Sicherheit durch weitere Studien bestätigt werden (49).

Gänzlich ungeeignet sind Antihypertensiva, die ihren Wirkmechanismus im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entfalten, da hier die Teratogenität und Fetotoxizität

durch Publikationen nachgewiesen ist. Zu diesen Wirkstoffen zählen die **ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker** und **Reninantagonisten**. (11,28–30,32)

Dihydralazin galt lange Zeit als Mittel der Wahl, ist aber aufgrund der maternalen Nebenwirkungen nur mehr als Reserveantihypertensivum zu betrachten (11,14). Es ist nicht teratogen, allerdings existieren Berichte über Wachstumsretardierungen, ein vermehrtes Auftreten des HELLP-Syndroms und vorzeitige Plazentalösungen (11,50,51).

Für **Minoxidil** ist die Studienlage nicht eindeutig. Vereinzelt sind teratogene Auswirkungen an Gehirn, Herz und Gefäßen bei topischer Anwendung beschrieben. Andere Studien konnten die Ergebnisse hingegen nicht reproduzieren. Außerdem ist eine reversible Hypertrichose bei Mutter und Kind bekannt. (52–54)

Für die Anwendung von **Diazoxid** in der **Schwangerschaft** liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige Daten vor. Laut Hersteller kann es beim Feten oder Neugeborenen zu Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Thrombozytopenie, uteroplazentarer Minderperfusion und einem Abfall der fetalen Herzrate kommen. In Tierversuchen sind „erhöhte Resorptionsraten, Geburtsverzögerungen, skelettale Anomalien, Herzmisbildungen [und eine] Degeneration der Beta-Zellen der Langerhansschen Insel“ (55) beschrieben worden. (55,56)

Im Folgenden ist eine tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse vorzufinden:

Antihypertensivum	Anmerkung
Betablocker 1/2	<ul style="list-style-type: none"> • nicht teratogen (11) • Metoprolol zugelassen (11) • Sotalol bei fetalen Arrhythmien zugelassen (11)
Betablocker 2/2	<ul style="list-style-type: none"> • widersprüchliche Studienlage zu Wachstumsrestriktionen bei Anwendung von Betablockern (20,21) • Sotalol für fetale Arrhythmien zugelassen (11)

	<ul style="list-style-type: none"> • Betablocker-Nebenwirkungen sind beim Neugeborenen beschrieben (Bradykardie, Hypoglykämie, selten Hypotonie). Die Ergebnisse sind allerdings sehr unterschiedlich (keine bis signifikant erhöhte Zahl an Fällen). (11,14,20)
ACE-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • teratogen: Schädelhypoplasien und Lungenhypoplasien beschrieben (11,14,28) • Fetopathien: Nephrotoxische Auswirkungen wie Nierenversagen, Oligohydramnion bis Anhydramnion, reduzierte Harnmengen des Neugeborenen sowie Wachstumsverzögerungen, Muskelverkürzungen und Thrombosen sind beschrieben. (11) • Fetopathien waren teilweise reversibel. (11) • Captopril zeigte im Tierversuch eine hohe Sterblichkeitsrate. (15)
AT₁-Rezeptorblocker	<ul style="list-style-type: none"> • teratogen: Schädelhypoplasien und Lungenhypoplasien (11,14,32,33) • Fetopathien: Nephrotoxische Auswirkungen wie Nierenversagen, Oligohydramnion bis Anhydramnion, reduzierte Harnmengen des Neugeborenen sowie Muskelverkürzungen und Thrombosen sind beschrieben. • Fetopathien waren teilweise reversibel. (11,14,32) • signifikant vermehrtes Auftreten von unreif geborenen und untergewichtigen Kindern (30) • in seltenen Fällen maternale Hyperkaliämie aufgetreten (17)
Reninantagonisten (Aliskiren)	<ul style="list-style-type: none"> • sehr schlechte Studienlage • ähnliche Angriffstelle wie bei anderen teratogenen Wirkstoffen, die im Renin-Aldosteron-Angiotensin-System greifen, daher nicht zu empfehlen (17,18) • Es sind ähnliche teratogene und fetotoxische Auswirkungen wie bei ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorblockern zu erwarten. (35)
Kalziumkanalblocker (KKB) 1/1	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin in der Akuttherapie zugelassen (7) • Verapamil bei fetalen Arrhythmien zugelassen (11)

	<ul style="list-style-type: none"> • KKB finden Einsatz als Tokolytikum. (11) • Viele KKB sind vermutlich geeignet und nicht teratogen, jedoch werden besser untersuchte Antihypertensiva bevorzugt. (11,36)
Kalziumkanalblocker 2/2	<ul style="list-style-type: none"> • In Tierversuchen sind KKB bei sehr hohen Dosierungen teratogen gewesen, allerdings sind die Ergebnisse aufgrund der sehr hohen Dosierungen nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar. (37) • Für Nifedipin und gleichzeitiger Magnesiuminfusion sind Einzelfälle von starken Blutdruckabfällen und Hypoxien beim Fetus beschrieben. Dabei ist allerdings keine Systematik zu beobachten gewesen. (11) • Für Verapamil existiert ein Einzelfall von fetaler hypertropher Kardiomyopathie, jedoch sind keine weiteren Fälle bekannt. Außerdem liegt ein tödlicher fetaler Ausgang nach einer Kombinationsgabe mit einem Herzglykosid vor. (11)
Diuretika	<ul style="list-style-type: none"> • Uteroplazentare Minderperfusionen (generell) (15), gesteigerte fetale Urinproduktion (Furosemid) (11), vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli mit Atemnotsymptomatik (Furosemid) (11), Erhöhung des freien Bilirubins beim Feten (Furosemid) (11) und Elektrolytstörungen (Furosemid, Thiazide) bei Feten und Neugeborenen beschrieben worden (11,15) • Für Thiazide sind außerdem Thrombozytopenien und Hypoglykämien beobachtet worden. (11,15) • Für Spironolacton ist ein antiandrogener Effekt möglich, aber noch nicht beim Menschen beobachtet worden. (11) • Ausnahmeindikation: Lungenödem oder Herzinsuffizienz der Schwangeren (7)
Clonidin (Alpha-2-Rezeptoragonist)	<ul style="list-style-type: none"> • keine Hinweise auf Teratogenität, jedoch mäßige Studienlage (11,14) • wenige Fälle vom plötzlichen Fruchttod beschrieben (11,14) • ein Bericht mit passagerer Hypertonie eines Neugeborenen (11,14)

	<ul style="list-style-type: none"> Schlafstörungen und Hyperaktivität bei wenigen Kindern im Alter von 6 Jahren nach Clonidinbehandlung in der Schwangerschaft sind beschrieben. (11,14)
Alpha-Methyldopa (Alpha-2-Rezeptoragonist)	<ul style="list-style-type: none"> Mittel der 1. Wahl in der Schwangerschaft (7,11) jahrzehntelange Erfahrungen mit Alpha-Methyldopa (11) gute Verträglichkeit von Mutter und Kind (11) nicht teratogen (11,14,15) Eine Studie beschreibt eine leichte Häufung von Frühgeburtlichkeit, Untergewicht und reduzierten Kopfumfängen. Gewicht und Kopfumfänge normalisierten sich nach einem Jahr jedoch wieder. Ein Zusammenhang mit Alpha-Methyldopa ist fraglich. (42,44–46) Vereinzelt ist eine Häufung von positiven Coombs-Tests beschrieben, jedoch ohne klinische Relevanz. Ergebnisse ließen sich nicht reproduzieren. (43) sehr selten Leberfunktionsstörungen, hämolytische Anämien oder Fieber beschrieben (15)
Moxonidin (Alpha-2-Rezeptoragonist)	<ul style="list-style-type: none"> sehr schlechte Studienlage bei Anwendung in der Schwangerschaft, daher keine Bewertung möglich (11)
Urapidil (Alphablocker)	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage gering ausgeprägt für Urapidil keine Hinweise auf teratogene Auswirkungen bekannt (7,11,14) zugelassen für die Akuttherapie (7) weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu Dihydralazin (Reflex tachykardie, Anstieg des intrazerebralen Druckes, Kopfschmerzen, Tachyphylaxie) (7,14)
Andere Alphablocker	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage schlecht ausgeprägt im Rahmen von Fallberichten keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Auswirkungen gefunden (14,48,49)
Dihydralazin	<ul style="list-style-type: none"> Dihydralazin ist nicht teratogen und war lange Zeit das Mittel der Wahl, ist jedoch wegen starker maternaler Nebenwirkungen nicht mehr im Einsatz. (7,11) Ein Abfall der fetalen Herzrate (50) sowie vermehrtes

	<p>Auftreten des HELLP-Syndroms und vorzeitiger Plazentalösungen sind beschrieben worden. (51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reserveantihypertensivum in der Schwangerschaft (7,14)
Minoxidil	<ul style="list-style-type: none"> • widersprüchliche Studienlage: Vereinzelt sind teratogene Auswirkungen an Gehirn, Herz und Gefäßen beschrieben. (52–54) • passagere Hypertrichose für Mutter und Kind bekannt (52)
Diazoxid	<ul style="list-style-type: none"> • Diazoxid war im Tierversuch bei hohen Dosierungen teratogen und wachstumsretardierend. (55,56) • Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Thrombozytopenie beim Feten und Neugeborenen möglich (55,56) • vermehrte Lanugobehaarung, gestörte Knochenentwicklung und Haarausfall bei Neugeborenen beschrieben (55,56) • uteroplazentare Minderperfusionen und Abfall der fetalen Herzrate (Bradykardie) möglich (55,56)

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Ergebnisse

7. Literaturverzeichnis

1. Smollich M, Jansen AC. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit - Schnell und sicher beraten. 1. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart; 2009.
2. Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM. Die Geburtshilfe. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
3. Fachredaktion. Pschyrembel Online [Internet]. Walter de Gruyter; [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.pschyrembel.de>.
4. Lüscher J, Steffel T. Herz-Kreislauf. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
5. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold (Eigenverlag); 2011.
6. Weyerstahl T, Stauber M. Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
7. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019). [cited 2020 Dec 23]; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>.
8. Fischer T. Venöse Thromboembolien in Schwangerschaft und Wochenbett. Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie. 2012;(02):6–11.
9. Siegler R, Eisenberg N, DeLoache J, Saffran J, Siegler R, Eisenberg N, et al. Pränatale Entwicklung, Geburt und das Neugeborene. In: Entwicklungspsychologie im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
10. Rath W. Präeklampsie: aktuelles Management. Die Hebamme. 2008;21(2):84–9.
11. Fachredaktion. Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.embryotox.de>.
12. Petru E. Geburtshilfe - Zellbiologie, Histologie, Embryologie, Pathologie. 7. Auflage. Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2013.
13. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen [Internet]. Amboss - Fachwissen

für Mediziner. [cited 2021 Jan 13]. Available from:

https://www.amboss.com/de/wissen/Hypertensive_Schwangerschaftserkrankungen.

14. Schäfer C, Spielmann H, Klaus V. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2012.
15. Stumpe KO. Therapie mit Antihypertensiva. In Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1983.
16. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Ounsted MK. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;308(7989):753–6.
17. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. 4. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018.
18. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Repetitorium - Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflag. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2013.
19. Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, et al. Beta-Blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(9):1090–6.
20. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee MS. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens*. 2018;20(11):1603–9.
21. Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C, et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: A cohort study with two comparison groups. *J Hypertens*. 2020;
22. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor MC, Barisic I, Caverro-Carbonell C, et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf*. 2018;41:415–27.
23. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Nguyen J, Shen AYJ, et al. β -Blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):885–7.

24. Boutroy MJ, Morselli PL, Bianchetti G, Boutroy JL, Pépin L, Zipfel A. Betaxolol: a pilot study of its pharmacological and therapeutic properties in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(6):535–9.
25. Sullo MG, Perri D, Sibilio M, Rafaniello C, Fucile A, Rossi F, et al. Hypoglycemia, polycythemia and hyponatremia in a newborn exposed to nebivolol during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(1):45–8.
26. Ellenbogen A, Jaschevatzky O, Davidson A, Anderman S, Grunstein S. Management of pregnancy-induced hypertension with pindolol-comparative study with methyldopa. *Int J Gynecol Obstet.* 1986;24(1):3–7.
27. Bott-Kanner G, Hirsch M, Friedman S, Boner G, Ovadia J, Merlob P, et al. Antihypertensive therapy in the management of hypertension in pregnancy - a clinical double-blind study of pindolol. *Hypertens Pregnancy.* 1992;11(2–3):207–20.
28. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354:2443–245.
29. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3(9):1575–82.
30. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:679–687.
31. Gersak K, Cvijic M, Cerar LK. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: A report of five cases. *Reprod Toxicol.* 2009;28(1):109–12.
32. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123–30.
33. Kalache KD. Die fetale intratracheale Lungenflüssigkeitsdynamik (Habilitationsschrift). 2000.
34. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23–8.

35. Novartis. Highlights of Prescribing Information - Tekturna HCT [Internet]. 2008 [cited 2021 Jan 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022107s021lbl.pdf
36. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):24–30.
37. Tranquilli A, Giannubilo S. Use and Safety of Calcium Channel Blockers in Obstetrics. *Curr Med Chem*. 2009;16:3330–40.
38. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):17–23.
39. Schmailzl KJG, Hackelöer B-J. Schwangerschaft und Krankheit - Wechselwirkung, Therapie, Prognose. Berlin, Wien: Blackwell-Verlag; 2002.
40. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1655–6.
41. Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol*. 1987;69(4):598–600.
42. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, et al. Pregnancy Outcome after First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017;70(1):201–8.
43. Belle MS, Mas IR. Methyldopa and Positive Coombs' Test. *JAMA*. 1967 Jun 5;200(10):900.
44. Moar VA, Jefferies MA, Mutch LMM, Ounsted MK, Redman CWG. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1978 Dec;85(12):933–7.
45. Mutch LMM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CWG. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. II. The growth and development of the infant in the first year of life. *Early Hum Dev*. 1977;1(1):59–67.
46. Ounsted MK, Moar VA, Good FJ, Redman CWG. Hypertension during pregnancy with and without specific treatment; the development of the children

- at the age of four years. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1980;87(1):19–24.
47. Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr.* 2009;168(2):221–3.
 48. Versmissen J, Koch BCP, Roofthoof DWE, ten Bosch-Dijksman W, van den Meiracker AH, Hanff LM, et al. Doxazosin treatment of pheochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):568–569.
 49. Hermayer KL, Szpiech M. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy: A case report. *Am J Med Sci.* 1999;318(3):186–9.
 50. Vink GJ, Moodley J, Philpott RH. Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. *Obstet Gynecol.* 1980;55(4):519–22.
 51. Bolte AC, Van Eyck J, Kanhai HH, Bruinse HW, Van Geijn HP, Dekker GA. Ketanserin versus dihydralazine in the management of severe early-onset preeclampsia: Maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2):371–7.
 52. Kaler SG, Patrinos ME, Lambert GH, Myers TF, Karlman R, Anderson CL. Hypertrichosis and congenital anomalies associated with maternal use of minoxidil. *Pediatrics.* 1987;79(3):434–6.
 53. Shapiro J. Safety of Topical Minoxidil Solution: A One-Year, Prospective, Observational Study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7(4):322–9.
 54. Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, Di Lollo S, Moroni F. Topically Applied Minoxidil May Cause Fetal Malformation: A Case Report. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):997–1001.
 55. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Proglycem (Diazoxid) - Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. p. 1–4. Available from: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/proglycem.pdf>.
 56. Smoak IW. Embryopathic effects of diazoxide and the reduction of sulfonyleurea-induced dysmorphogenesis in vitro. *Toxicol Vitro.* 1994;8(5):1121–7.