Lebererkrankungen in der Schwangerschaft

(LDP - Liver disease in pregnancy)

Alexander Scharf

Einleitung - Einteilung

- 3-5 % aller Schwangeren weisen im Verlauf der SS abnorme Leberbefunde auf

- Systematik der Lebererkrankungen in der SS (LDP - Liver disease in pregnancy):
  - SS mit neu aufgetretener (coincidental) akuter Lebererkrankung, selten → icterus in graviditate
  - Chronische Lebererkrankung mit zusätzlicher SS, selten → icterus in graviditate
  - Lebererkrankung, ausgelöst durch SS (pregnancy-related, spezifisch) und nur hier auftretend, häufig → icterus e graviditate

Einteilung SS-spezifische LDPs („icterus e graviditate“)

• Präeklampsie-assoziiert	• Nicht Präeklampsie-assoziiert	
• Präeklampsie • HELLP-Syndrom • Akute SS-Fettleber (AFLP- acute fatty liver of pregnancy)	• Hyperemesis gravidarum (HG) • Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)	I. Trimenon II. SS-Hälfte

3. Trimenon

Leberlabor - Physiologische Veränderungen in SS

Table 1. Physiological Changes in Liver Tests During Normal Pregnancy

Test	Normal Range
Bilirubin	Unchanged or slightly decreased
Aminotransferases	Unchanged
Prothrombin time	Unchanged
Alkaline phosphatase	Increases 2 to 4-fold
Fibrinogen	Increases 50%
Globulin	Increases in α and β globulins
α-fetoprotein	Moderate increase, especially with twins
WBC	Increases
Ceruloplasmin	Increases
Cholesterol	Increases 2-fold
Triglycerides	Increases
Globulin	Decreases in gamma-globulin
Hemoglobin	Decrease in later pregnancy

Hyperemesis gravidarum (HG)

- 0,3 % aller SS
- LS: Unbeherrschbares Erbrechen im I. Trimenon mit Notwendigkeit der intravenöse Hydrierung
- Ass. Faktoren: Immunologisch, hormonell, psychologisch
- Risikofaktoren: Hyperthyreose, psychiatr. Erkrankungen, Molen-SS, präexist. DM, Mehrlings-SS
- Diagnose: Klinisch (unstillbares Erbrechen mit Dehydrierung zwi der 5. und 12. SSW)
- Leberdysfunktion: In 50% der Fälle, Aminotransferasen bis zu 20x höher als normal, gelegentlich Auftreten eines Icterus
- NB: Unkompliziertes SS-Erbrechen verursacht keine Leberdysfunktion
- DD: Virushepatitis ausschließen, Leberbiopsie nur, wenn sich klinisch-DD der Verdacht auf schwerwiegendere Lebererkrankungen ergibt
- Histologie Leber: unauffällig-normal oder Zeichen einer leichten Cholestase
- Th: Hospitalisierung (Rehydrierung, Nahrungszufuhr, symptomat. med. Behandlung der Emesis (Antiemetica), gelegentlich ist die Anwendung von Steroiden (→ immunologischer Ansatz) notwendig

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)

- Def: Kombination aus Pruritus und erhöhten Gallensäurewerten in der 2. SS-Hälfte
- Verschwindet nach Entbindung
- Tritt typischerweise nicht mehr in Folgeschwangerschaften auf!
- Nach Virushepatitis zweithäufigste Ursache des SS-Ikterus!
- Ätiologie: Heterogen (hormonelle, genetische und exogene Faktoren üben in unterschiedlichen Individuen unterschiedliche Einflüsse auf Hepatozyten aus → Abnormer biliärer Transport über die kanalikuläre Membran
- Gewisse Relation mit weiblichen Geschlechtshormonen (Hormonspitzen im 3. Trimenon, bei Mehrlingen, Abfall durch exogene Progesterongabe im 3. Trimenon)

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

- Geschlechtshormone üben cholestatischen Effekt aus über die Hemmung der Gallensalz-Exportpumpe
- Hypothese: Abnorme metabolische Antwort auf in SS erhöhte Geschlechtshormone
- Genetische Prädisposition (fam. Häufung und gewissen Ethnien): in 15% der Fälle Mutation im MDR3-Gen (MDR3: Phospholipidtransporter über kanalikuläre Membranen) → reduzierter Gallensäure-Transport über die kanalikuläre Membran → Anstieg der Gallensäuren
- Mögliche fetale Komplikationen: vW, PLI, plötzlicher IUFT aufgrund erhöhter fetaler Gallensäurespiegel

Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)

Klinik und Labor

- Klinik: Einsetzen des Pruritus typischerweise zwischen 25. und 32. SSW, gelegentlich auch bereits im 1. Trimenon
- Alle Körperteile betroffen, nachts Symptomveschlechterung, quälend bis hin zur Suicidalität (!)
- Gelegentlich Diarrhoe und Steatorrhoe
- Icterus in 10-25%, 2-4 Wochen nach Einsetzen des Pruritus
- GOT/GPT leicht bis nachhaltig erhöht (x10 bis x25), Bili < 5mg%
- AP ebenfalls erhöht, aber in SS nicht richtungsweisend
- In 30% gGT leicht erhöht
- Sensitivster und spezifischster Marker: Gallensäurewerte > 10 µmol/l (n < 6 µmol/l), kann bis um den Faktor 100 erhöht sein

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)

Leitsymptome und Diagnose

- LS: Die typischen klinischen Befunde (Pruritus > 20. SSW, erhöhte Gallensäuren, ± Icterus) bei Abwesenheit/nach Ausschluß anderer Lebererkrankungen
- Anamnese: In Vor-SS ebenfalls aufgetreten und unmittelbar nach Entbindung verschwunden
- Leberbiopsie: Nur in unklaren Fällen und um ernsthaftere Lebererkrankungen auszuschließen
- DD: weit, incl. V-Hepatitis und Gallensteine
- Cave: Nicht jeder Ikterus in SS ist eine ICP
- Die SS ist ein cholestatischer und pruritogenischer Zustand und kann dadurch zugrundeliegende chronische Lebererkrankungen wie PSC (Prim. skleros. Cholangitis) oder Hep C demaskieren!

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Intrahepatische SS-Cholestase (ICP - intrahepatic cholestasis of pregnancy)

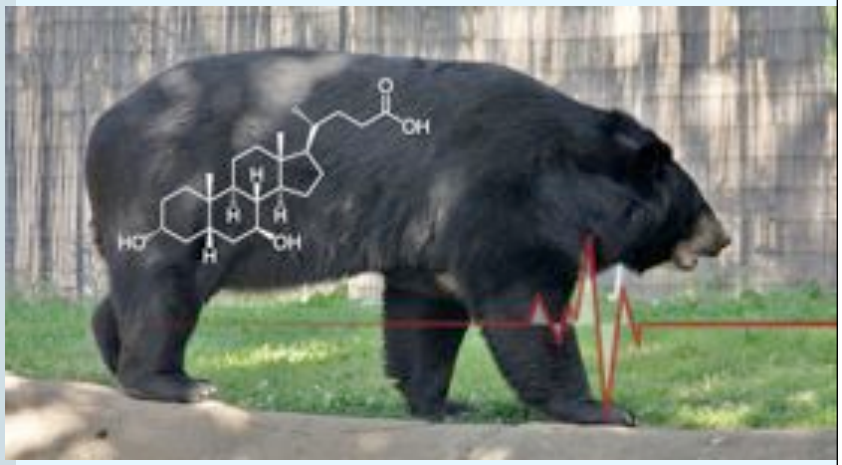
Management

- 2fach:
- Symptomat. Therapie der Mutter: Ursodeoxycholsäure (UDCA) 10-15 mg/kg KG ist die Methode der Wahl, ggf. zusätzlich fettlösliche Vitamine bei Steatorrhoe peripartal
- Monitoring und ggf. vorzeitige Entbindung des Feten →Perinatalzentrum Level I
- Gefahr der akuten Anoxie → Entbindung, sobald Lungenreife gegeben!
- 60% vorzeitige Entbindung
- Fetal distress in 20-40%
- Korreliert mit mütterlichen Gallensäurekonzentrationen

- Hochdosis-UDCA (1,5 -2 g/die) reduziert abnorm erhöhte Gallensäurekonzentrationen bei Mutter und Fet, völlig sicher für Fet!
- Ggf. zus. Dexamethason (12 mg/d über 7 Tage) → gegen erhöhte ALT und Pruritus, zus. Induktion der fet. Lungenreifung

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

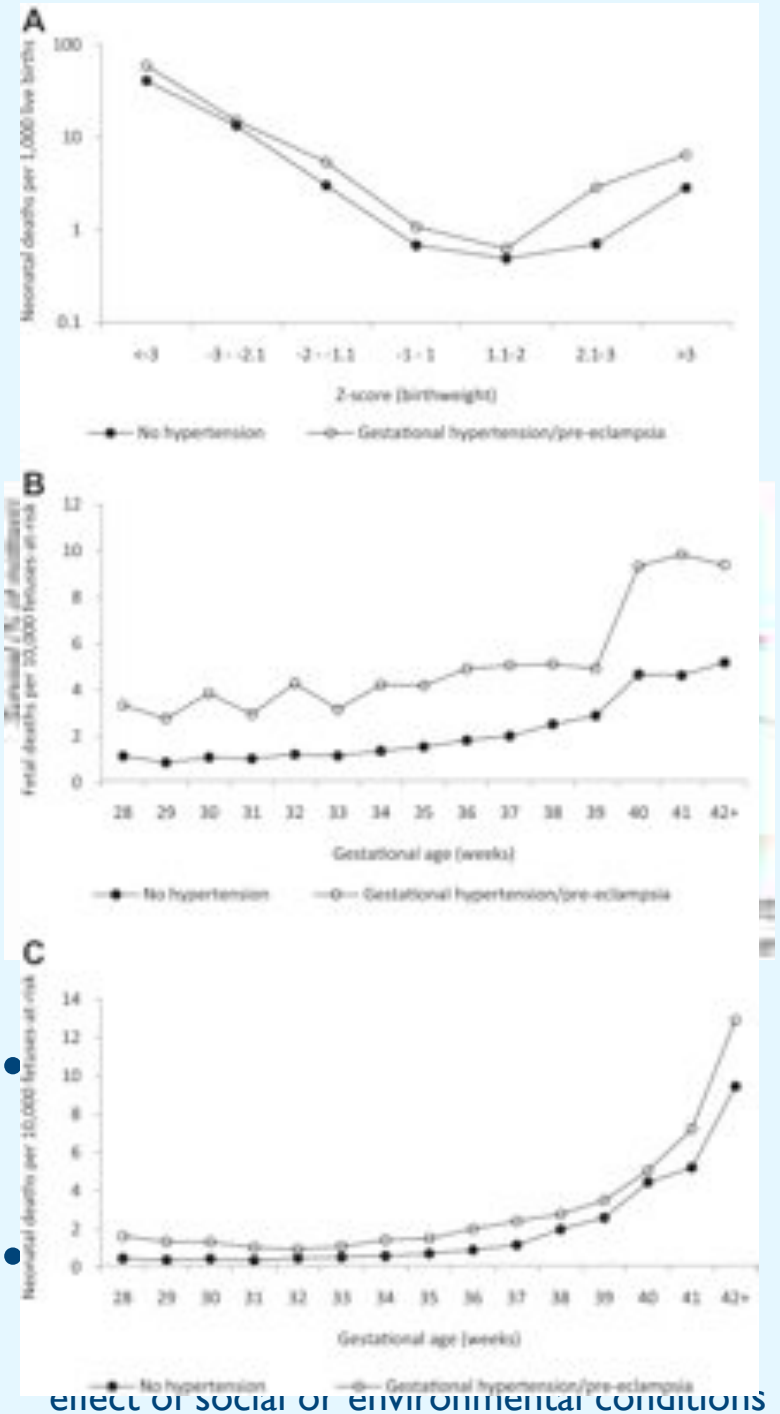
- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)



Präeklampsie

Epidemiologie

- Präeklampsie ist eine der gefährlichsten und gefürchtetsten Erkrankungen der SS
- ca. 5% (2%-8%) aller Schwangerschaften betroffen
- Erstgebärende und Schwangere > 35 Jahre häufiger betroffen
- Weitere Risikofaktoren:
  - PE in Vor-SS aufgetreten
  - Mehrlingsschwangerschaften
  - präexistentielle Hypertonie
  - Adipositas
  - Diabetes mellitus
  - Parodontits
- führende Ursache für maternale und fetale Morbidität und Mortalität
- Verantwortlich für bis zu 40% der maternalen Todesfälle
- Assoziiert mit 15% aller Frühgeburten



effect of social or environmental conditions

Präeklampsie

alte Terminologie

- EPH-Gestose (Edema, Proteinuria, Hypertension)

  Ödeme allein beeinflussen Prognose von Mutter und Kind NICHT -> Grund dafür, diesen Begriff zu verlassen

- Spät-Gestose i.e.S.

- Schwangerschaftsintoxikation

Präeklampsie

Definition

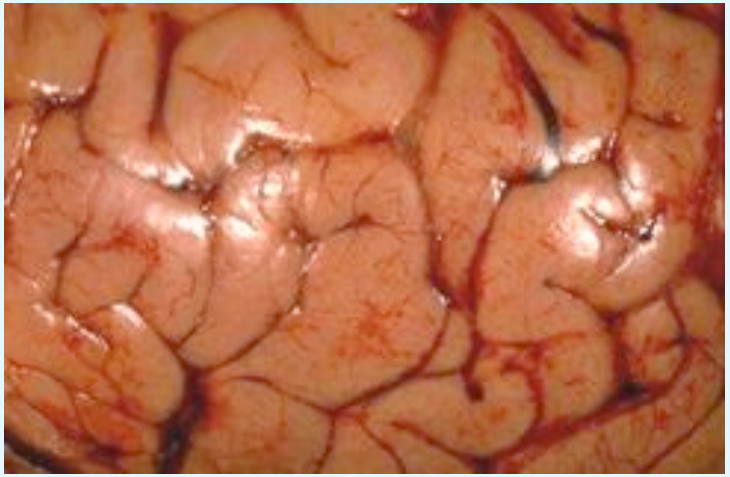
- Hypertonie (>140 / 90 mmHg)
- Proteinurie (>300mg / Tag)

- Bei Fehlen von Proteinurie zusätzlich eines der folgenden Kriterien:
  - Fetale Wachstumsrestriktion/IUGR
  - Leberbeteiligung
  - Lungenödem
  - Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Kreatininerhöhung)
  - Neurolog. Störungen
  - Hämatolog. Störungen (DIC, Thrombopenie, Hämolyse)

Präeklampsie
Leitsymptome

- art. Hypertonie
- Proteinurie
- Ödeme
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Benommenheit
- Sehstörungen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Hyperreflexie

ZNS-Symptome:
Hirnödem

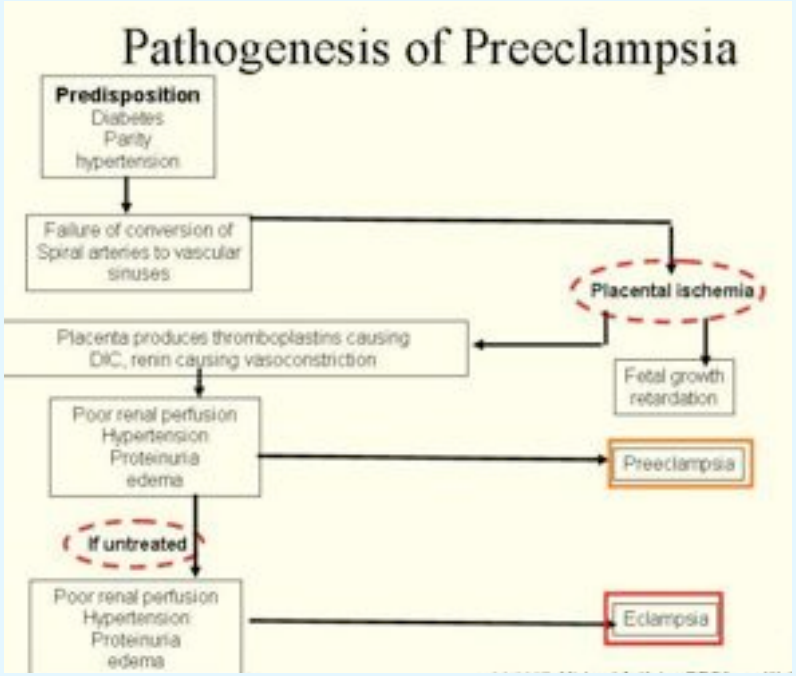


- In 20% Leberbeteiligung:
- Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen, AP, Bilirubin)

Präeklampsie

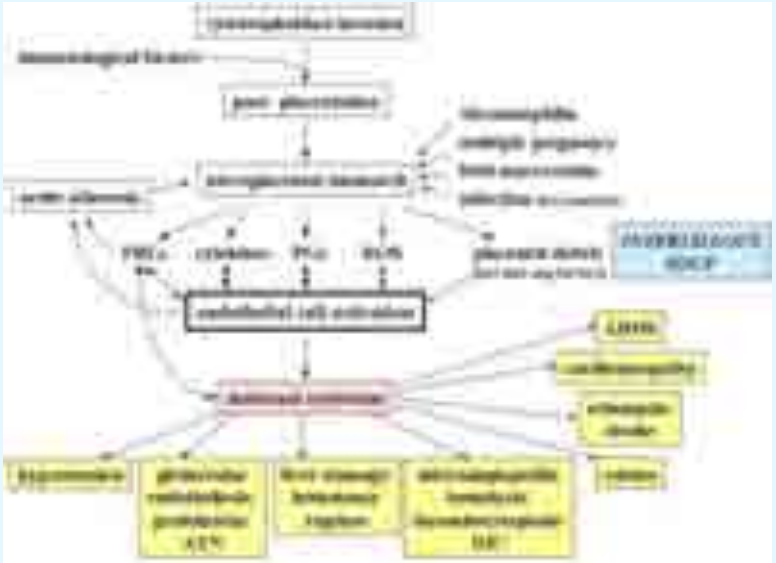
Formale Pathogenese

- multifaktoriell
- Prädispostion
- Mangelnde Trophoblastinvasion
  → endotheliale Zellaktivierung
- → DIC, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)-Pathomechanismus
- → Generalisierter Gefäßspasmus



Präeklampsie

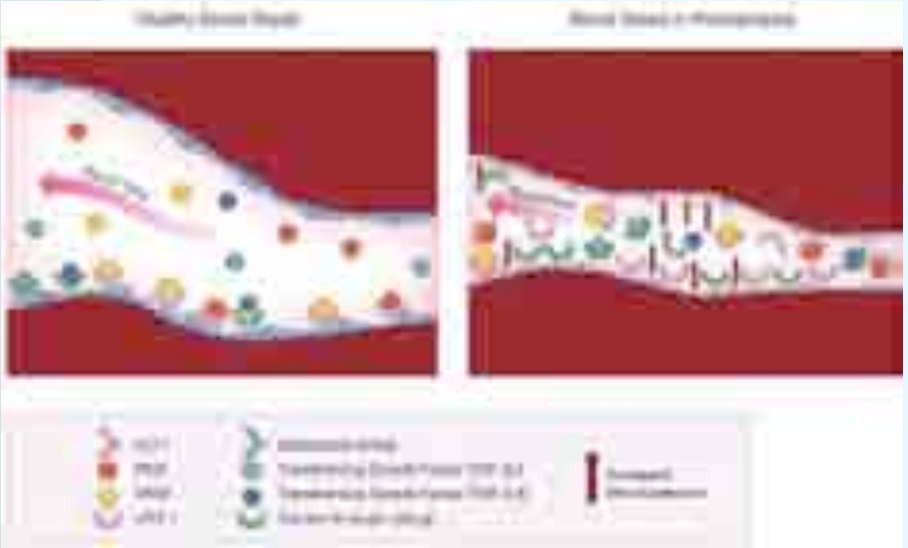
Endotheliale Zellaktivierung - zentraler Pathomechanismus



soluble-Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase) ⬆

PlGF ⬇

sENG ⬆



Präeklampsie
Angiogenetische Faktoren

- Soluble Flt-1 (sFlt-1) is a splice variant of VEGF receptor 1 (Flt-1) which is produced by a variety of tissues

  A cleaved form of soluble-Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase, disables proteins that cause blood vessel growth) increases during third trimester in women who will develop PE within five weeks and at the time of the disease

  binds and reduces free circulating levels of the proangiogenic factors VEGF (vascular endothelial growth factor) and PlGF (placental growth factor)

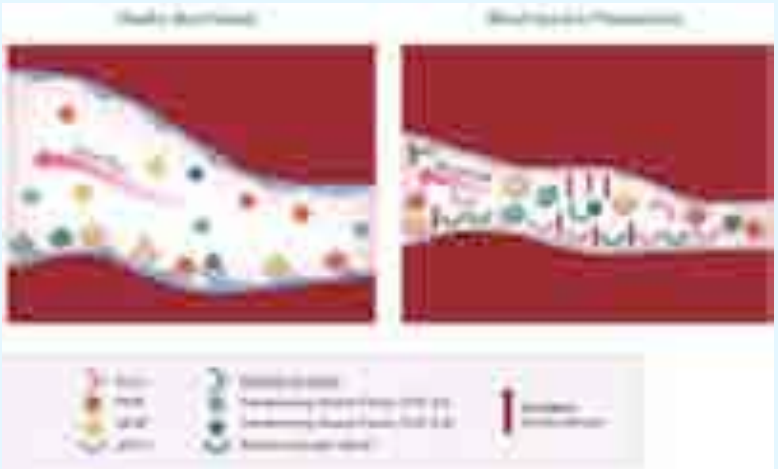
  sFlt-1 thereby blunts the beneficial effects of these proangiogenic factors on maternal endothelium, with consequent maternal hypertension and proteinuria

- PlGF: produced in large amounts by villous and extravillous cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast
  PE associated with decreased serum PlGF in the early onset

- Soluble endoglin (sENG) observed to increase in PE

- Thus, alterations in sFlt, PlGF and sENG are more pronounced in early onset PE compared with late onset PE

- Angiogenic markers: Not specific for PE, since similar changes in angiogenic marker profiles are observed in cases of fetal growth restriction not associated with PE

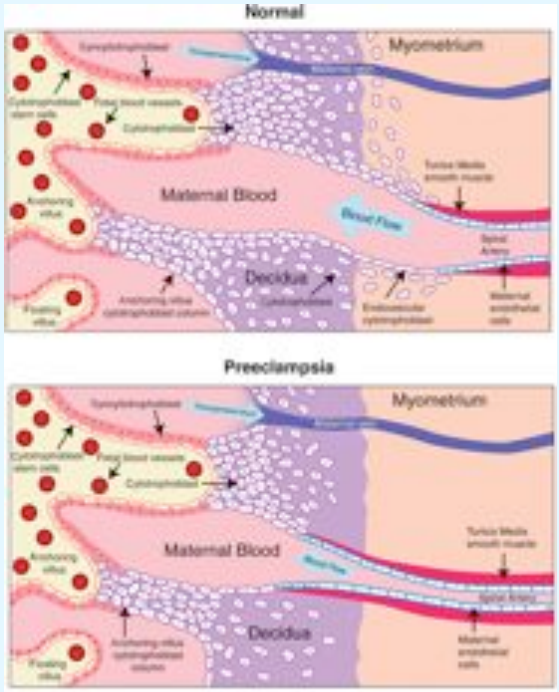


Präeklampsie

Organ-Pathogenese - Folge des gen. Gefäßspasmus

- Placenta: IUGR, PLI
- Nieren: ANV
- Leber: ALV
- Hirn: Hypoxische Hirnschädigung
- u.a.m. (Lunge, GIT, Herz)

- Common ground: Hypoxisches Organversagen
- LS: Zellödem → Organödem



Präeklampsie
Diagnostik

- Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge:
  - Blutdruck-Messung > 140/90 mmHg
  - oder Steigerung > 30/15 mmHg
  - Protein-Streifentest
- Weiterführende Diagnostik:
  - 24h-Sammelurin
  - Gestose-Labor“ (Leber, Niere, Thrombozyten)
  - A. uterina-Doppler

Gestoselabor:

- Quick
- PTT
- Fibrinogen
- Blutbild
- Leberwerte

mit Glutamatoxalacetattransaminase (GOT)
mit Glutamatpyruvattransaminase (GPT)
mit Bilirubin- und Laktatdehydrogenase (LDH) - Konzentration

Präeklampsie

Diagnostik - pathologische Laborbefunde

Tabelle 4 : Laborbasisuntersuchungen bei Schwangerschaftshypertonie

Untersuchung	Kommentar
Hb, Hämatokrit	↑: Hämokonzentration bei Schwangerschaftshypertonie ↓: bei schwerer Hämolyse
Thrombozyten	↓ im Rahmen mikroangiopathischer Prozesse, Verlaufsparameter bei HELLP
GOT, GPT	Leberbeteiligung, Prognosemarker
LDH	im Rahmen von HELLP Hämolyse, Leberbeteiligung
Kreatinin	Normalerweise ↓ bei Schwangeren, ggf. Kreatininclearance
Harnsäure	↑ bei Schwangerschaftshypertonie, Hinweis auf Schweregrad
Urin-Teststreifen	Falsch positive und falsch negative Befunde möglich, ggf. Quantifizierung im 24-Urin
Proteinurie/24h	> 2g/d engmaschige Überwachung, > 3g/d u.U. Entbindung sinnvoll

Parameter	pathologisch	
Hämoglobin	> 13 g/dl	
Hämatokrit	> 38%	
Thrombozyten	< 100.000/µl	
- ein Abfall der Thrombozyten muss innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (Cave: HELLP-Syndrom)		
SGPT	Anstieg	}3-fache
SGOT	Anstieg	}Standard-
LDH	Anstieg	} abweichung
Bilirubin (indirekt)	>1,2 mg/dl	
Harnsäure	> 6 mg/dl	
Kreatinin	> 1,2 mg/dl	
Eiweiß im Urin	> 0,3 g/24 h	
Haptoglobin	Abfall	
Andere Blutgerinnungsteste		
(z.B. Antithrombin	< 70%	
Fibrinogenabfall	< 150 mg/dl	
D-Dimer Anstieg oder vergleichbare Tests wie TAT (Thrombin-Antithrombin-Komplex) oder FP 1+2 (Prothrombin-Fragmente))		

Präeklampsie
Komplikationen

- Eklampsie
- Hirnödem, Hirnblutung
- HELLP-Syndrom
- Akutes Nierenversagen
- Multiorganversagen
- Exitus letalis

- Placentainsuffizienz
- Fetale Wachstumsretardierung
- Frühgeburtlichkeit

- **Central nervous system**
  - Eclampsia (seizures)
  - Cerebral haemorrhage (stroke)
  - Cerebral oedema
  - Cortical blindness
  - Retinal oedema
  - Retinal blindness
- **Renal system**
  - Renal cortical necrosis
  - Renal tubular necrosis
- **Respiratory system**
  - Pulmonary oedema
  - Laryngeal oedema
- **Liver**
  - Jaundice
  - HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, and lowered platelets)
  - Hepatic rupture
- **Coagulation system**
  - Disseminated intravascular coagulation
  - Microangiopathic haemolysis
- **Placenta**
  - Placental infarction
  - Placental abruption
- **Baby**
  - Death
  - Preterm birth
  - Intrauterine growth restriction

Präeklampsie

Behandlungskette-Logistik bei schweren Fällen und Komplikationen

Präeklampsie
Therapiekonzepte - Prinzipien

- Ursache der Erkrankung bisher unklar → Vorsicht mit Behandlung der Symptome!
- → Versuch, Ödeme mit salzarmer Kost oder gar Entwässerungskuren zu bekämpfen, führt in der Regel zur Verschlechterung des Gesundheitszustands der Schwangeren und zu einem bedrohlichen Zustand des Fötus → mündet oft in Notsectio!
- Unkontrollierte medikamentöse Senkung des Blutdrucks → Unterversorgung des Fötus → erst – zum Schutz der Schwangeren – bei ständigen Werten über 170/110 mmHg
- RR nicht unter 140/90 senken, um „Erfordernishochdruck" des Kindes nicht zu stark zu senken und Kind nicht zu gefährden

Voraussetzungen für eine ambulante Betreuung

- Druckbegrenzung < 160 mmHg systolisch
- Abgeschlossene Abklärungskaskade
- Compliance der Mutter (Blutdruckprotokoll)
- Möglichkeit der körperlichen Schonung
- Soziales Umfeld (Arbeitsunfähigkeit)
- Möglichkeit der individualisierten Kontrolle

Konzept der ambulanten Betreuung

- Erfassung und Reduktion von hypertensiven Krisen
- Lifestyleberatung (Stressvermeidung, Nikotinvermeidung)
- genügend Ruhephasen (auch Begrenzung der Hausarbeit oder Betreuung älterer Kinder)
- Reduktion der diagnostischen Interventionen

Präeklampsie

Therapie ambulant: Antihypertensiva

Tabelle 3: Langzeitbehandlung mit oralen Antihypertensiva.

	Medikament	Anmerkungen
Geeignet	Alpha-Methyldopa	Mittel der 1. Wahl
Einge-schränkt geeignet	Nifedipin	nicht indiziert im 1. Trimenon aufgrund teratogener Effekte im Tierversuch
	selektive β-1-Rezeptorblocker	erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion (Metoprolol als Mittel der Wahl)
	Dihydralazin	Reflextachykardie, Kopfschmerzen; Tachyphylaxie
Nicht geeig-net	Diuretika	potentielle Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion. Ausnahme: Gabe möglich bei Frauen mit einer mittelschweren und schweren Hypertonie, die bereits eine ausreichende Zeit vor Eintritt einer Schwangerschaft (> drei Monate) in einer Kombinationsthera-pie effektiv mit einem Thiaziddiuretikum eingestellt waren
	ACE-Hemmer	akutes Nierenversagen bei Neugeborenen; Oligohydramnion, Schädelkalottendefekte, teratogene Effekte (1. Trimenon) (14)
	Angiotensin-AT1-Antagonisten	Oligohydramnion, Schädelknochenhypoplasie. Im Analogie-schluss zu ACE-Hemmern potentiell teratogen und nephroto-xisch für das Neugeborene
	alle anderen Antihy-pertensiva	ungenügende Informationen über Anwendung in der Schwan-gerschaft

Präeklampsie
Therapiekonzepte - Prinzipien

- Weitstellung der uterinen Gefäße mit spez. Medikamenten → effektive, für die Mutter notwendige Blutdrucksenkung und gleichzeitig kindliche Versorgung sichergestellt
- Aufgrund Proteinurie muss durch Ernährung genügend Eiweiß zugeführt werden
- In schweren Fällen → Auftreten von Krampfanfällen (→ Eklampsie).
- Obligatorisch:
  - regelmäßige Kontrolle CTG)
  - regelmäßige Wachstums- und gegebenenfalls Dopplerkontrollen des Feten (Ausschluß und rechtszeitige Diagnose chronische Plazentainsuffizienz)
  - Im Extremfall vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft unumgänglich, um Eklampsie zu verhindern → für Kind als auch Mutter lebensgefährlich

Krankenhaus-einweisung

- Hypertonie > 160 syst >100 diast
- Manifeste Präeklampsie
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im dritten Trimenon > 1kg/Woche
- Suspekter/pathologischer Doppler
- IUGR < 10. Perzentile
- Hypertonie oder Proteinurie und weitere Risikofaktoren
  – vorbestehende mütterliche Erkrankungen (Diabetes)
  – Mehrlingsgravidität
  – < 34.SSW
- An-/Oligohydramnion

Sofortiger Transport in die Klinik (mit Arztbegleitung)

- „Hypertone Krise“
  – BP > 170 mmHg > 110 mmHg
- Persistierende Oberbauchschmerzen
- Neurologische Prodrome

Präeklampsie

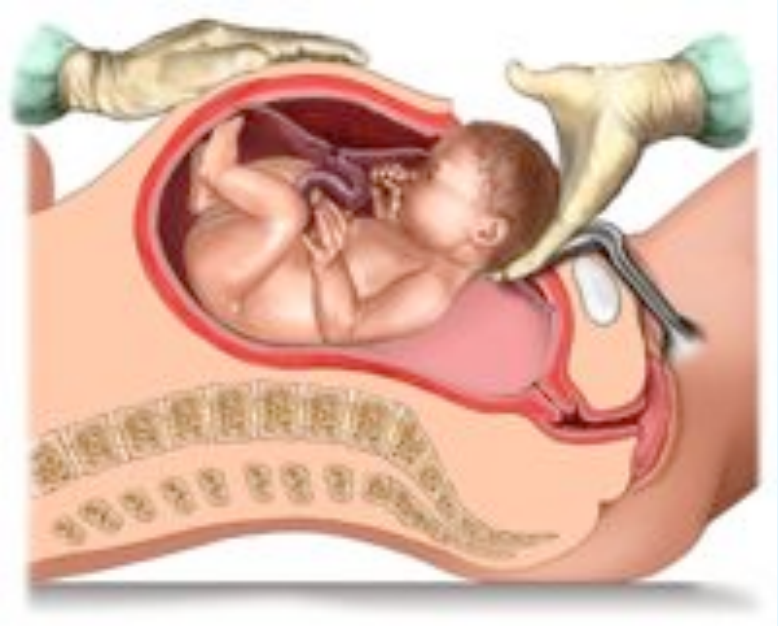
Therapie stationär - i.v.

Tabelle 4: Medikamentöse Akuttherapie: Substanzen und Dosierung.

Antihypertensive Therapie	Nifedipin: initial 5 mg oral, ggf. Wiederholung nach 20 min oder Urapidil: initial 6,25–12,5 mg i.v. als Bolus über 2 min, danach 3–24 mg/h (Perfusor) alternativ Dihydralazin: 5 mg i.v. alle 20 min oder 5 mg i.v. als Bolus und anschl. 2–20 mg/h (Perfusor)
Antikonvulsive Therapie	Magnesiumsulfat: 4–6 g i.v. über 15–20 min, Erhaltungsdosis 1–2 g/h bis 24–48 h post partum Mittel der 2. Wahl: Phenytoin 250 mg i.v.
Bei Lungenödem/Herzinsuffizienz	Furosemid: 10–20 mg i.v., ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis

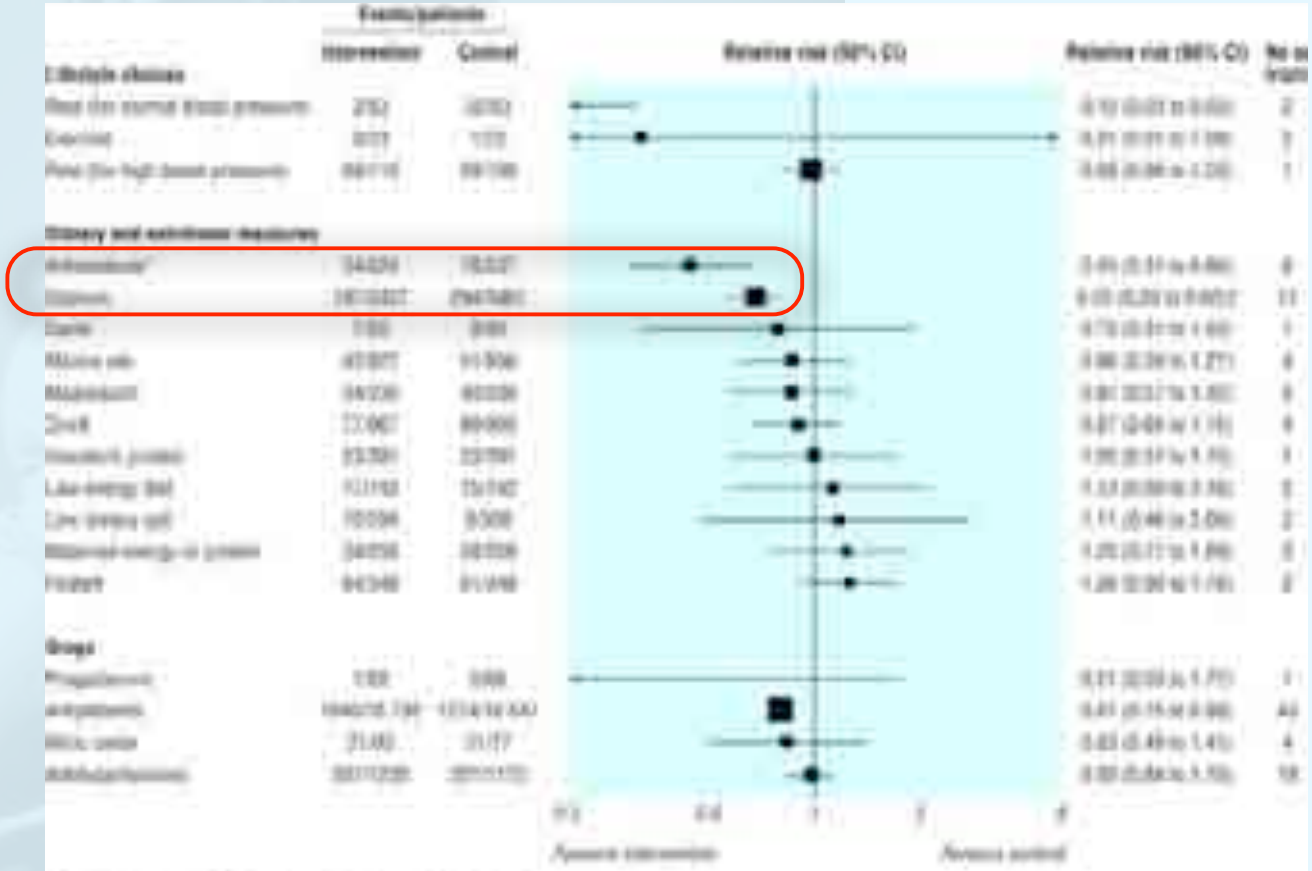
Präeklampsie
Indikation zur Entbindung

- Entbindung: Einzige kurative Behandlungsform der PE
- Milde PE > 37. SSW: Weheneinleitung, sofern keine IUGR oder auff. Doppler
- Schwere PE/HELLP ≥34 SSW: Unmittelbare Entbindung nach maternaler Stabilisierung
- Schwere PE/HELLP 24-33 SSW: Exspektativ in Perinatalzentrum Level 1 (Engl.: Tertiary perinatal center), situativ von mütterl. u/o fet. Zustandsbild abhängig
- Entbindungsmodus: Vaginal nur, wenn Mutter und Fet stabil, ansonsten SECTIO



Präeklampsie

Management - Wirksamkeitsevidenz



Duley L et al.: Management of pre-eclampsia, BMJ 2006; 332: 463

Präeklampsie

Weitere Lebensführung - Weitere SS

Aufklärung über erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: >90% der Patientinnen entwickeln nach 20-25 Jahren eine chronische Hypertonie

Aufklärung über das Wiederholungsrisiko einer Präeklampsie / HELLP-Syndroms: dieses liegt bei 2-19%

Diagnostik und ggf. Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin, Blutfette, Diabetes, metabolisches Syndrom, Lebensstiländerung)

Beratungsgespräch (Internist / Frauenarzt) vor geplanter Schwangerschaft

HELLP-Syndrom
Definition

- Schwerwiegende Erkrankung während der Schwangerschaft, die zu den Hypertensiven Störungen gehört
- HELLP: Akronym für englische Begriffe der wichtigsten Symptome:
  - Haemolysis (hämolytische Anämie)
  - Elevated Liver enzyme levels (erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, GLDH, LDH, AP, GGT, Bilirubin))
  - Low Platelet count (Verminderung der Thrombozyten (Blutplättchen) = Thrombozytopenie)
- Prävalenz: 1:150 bis 300 Schwangerschaften vor, etwa 4 bis 12 % der Schwangeren mit schwerer Präeklampsie bilden ein HELLP-Syndrom aus

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Symptome

- Neben den Symptomen der Präeklampsie (Ödeme, Bluthochdruck, Eiweiß im Harn) eine Leberfunktionsstörung mit massiven, meist ausstrahlenden Schmerzen vor allem im rechten Oberbauch (Leberkapselspannung)
- Begleitend auch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- Auch Kopfschmerzen, Sehstörungen (dadurch evtl. Verwechslung mit drohender Eklampsie!)
- Eventuell schnelle Entwicklung eines Schocksyndroms als Folge von DIC, akutem Nierenversagen, Lungenödem, Hirnblutung oder der Ruptur eines subkapsulären Leberhämatoms mit intraabdominaler Blutung

→ alte Terminologie:
Eclampsia sine Eclampsia!

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Diagnostik - Labor

- Entscheidend für Diagnose: "laborchemische Trias" aus Hämolyse (erniedrigtes Haptoglobin), Transaminasenanstieg (ASAT, ALAT) und Thrombozytopenie

- Hämolysezeichen (Hb, Bilirubin, LDH, Haptoglobin), Hämatokritwerte
- Thrombozytenabfall
- Verminderung der Gerinnungsfaktoren
- Anstieg von GOT, GPT, LDH und Bilirubin

- Kreatininanstieg (Niereninsuffizienz), Proteinurie

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom

Diagnostik - Fetus

- Intrauterin: bis zu 50% Wachstumsretardierung
- Asphyxie mit CTG-Veränderungen infolge der Plazentainsuffizienz

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Prognose

- Materne Letalität 3-5%
- fetale perinatale Letalität 10-40%
- Keine Korrelation mit der Schwere der Präeklampsie, insbesondere der Höhe des Blutdrucks

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Verlauf

- Hämolyse kann bis zur massiven Anämie mit deren Symptomen
- Thrombopenie: Innere Blutungen oftmals nicht auszuschließen
- Mit zunehmender Dauer des HELLP-Syndroms nimmt Leberzellschädigung konstant zu → bis zu Hämatomen unter der Leberkapsel und Leberrupturen
- Weitere schwere Komplikation: akutes Nierenversagen und die plötzliche Ablösung der Plazenta

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Ätiologie

- noch nicht eindeutig geklärt
- Hypothese: Schädigung des Endothels placentarer → DIC
- Hierdurch sinkt Zahl der Thrombozyten gefährlich ab
- Ablagerung des überschüssigen Fibrins führt zur zunehmenden Schädigung der Leber

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

HELLP-Syndrom
Therapie

- Dynamik des HELLP-Syndroms: Sehr schwer abzuschätzen → in den meisten Fällen Sectio
- Intensivmedizinischen Überwachung
- In der akuten Situation kommen Antihypertensiva zur Blutdruckkontrolle und Antikonvulsiva zum Einsatz
- Eine konservative Therapie mit ASS, Immunglobulinen, Plasmapherese gelten als Sonderfälle und werden bei sehr frühen Schwangerschaften und sehr langsamen Krankheitsverlauf eingesetzt. Der Grund ist die schon erwähnte unvorhersehbare Dynamik
- Eine terminale Leberruptur kann innerhalb kurzer Zeit zum Tod der Schwangeren führen

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Definition

- Akute katastrophale Erkrankung der Leber in der SS
- praktisch immer im dritten Trimenon
- Mikrovesikuläre fettige Infiltration der Leber → Leberversagen → hepatische Enzephalopathie
- → Signifikante perinatale und maternale Mortalität
- → Frühe Diagnosestellung und Therapie/Intervention essentiell zur Vermeidung von mütterlicher u/o fetaler Mortalität

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Ätiologie

- Erbliche Störung des mitochondrialen Fettsäure-Stoffwechsels (FAO-Fettsäureoxidation)
- long-chain-3-hydroxyacetyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD) → autosomal vererbte Genmutation ist eng mit der Entwicklung einer AFLP assoziiert, bes. G1548C-Mutation
- Rd. 2/3 Mütter der Babies mit FAO-Defekten haben AFLP oder HELLP-Syndrom
- 20% der Mütter von Kindern mit (ar) LCHAD-Mangel (=heterozygote Mütter) entwickeln AFLP → LCHAD-Mangel reduziert mütterl. Kapazität, Langketten-Fettsäuren in Leber und Placenta (=Fetal) zu oxigenieren → Akkumulaiton von potentiell hepatotoxischen LCHAD Metaboliten
- Exogene Faktoren (Diät, Carntinmangel u.a.) können Situation exacerbieren

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Klinik

- 40-50% Nulliparae
- Mehrlinge ⬆
- Entsteht praktisch ausschließlich zwi 28. und 40. SSW, selten postpartal oder im II. Trimenon
- von oligosymptomatisch bis akutes Leberversagen
- Typische Anamnese: 1-2 Wo Anorexie, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schmerzen im re OB, allg. Krankheitsgefühl, krankes Aussehen, Ikterus, RR ⬆, Ödeme, Ascites, kleine (!) Leber, hepatische Ecephalopathie
- Gefahr IUFT!
- In 50% Präeklampsie!!
- Klinisch gewisse Überlappung mit HELLP-Syndrom!

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Labor

- AST/GOT (n< 52 U/l) bis 1000 ⬆, meist 300-500
- ALT/GPT (n< 50 U/l) bis 1000 ⬆, meist 300-500
- Bilirubin meist < 5 mg/dl, bei Komplikationen oder schwerem Verlauf erhöht
- Normochrome, normozytäre Anämie
- Leukos ⬆
- Thrombos n/⬇
- Coagulopathie mit und ohne DIC
- Metabol. Acidose
- Nierenversagen
- Hypoglycämie
- biochemische Pankreatitis

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Management/Therapie

- Frühe Diagnosestellung!
- Sofortige SS-Beendigung (essentiell für Mutter und Fet)!! Keine Besserung vor Entbindung bekannt!
- Entbindungsmodus: Wenn mgl. (INR < 1,5, Thrombos > 50.000/ml) vaginal zur Verhinderung von intraabd. Blutungen, ansonsten Sectio!
- Intensivstation!! Interdisziplinär!!
- Rekonvaleszenz 1-4 Wochen
- schwerstes Krankheitsbild!
- mat. Mortalität 7-18%
- fet. Mortalität 9-23%
- Todesursachen: Infektionen und Blutungen

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Akute SS-Fettleber (Acute fatty liver of Pregnancy - AFLP)

Nachsorge/Beratung

- Meisten Patientinnen werden nach AFLP nicht mehr schwanger (entweder Z.n. HE oder aufgrund schwer traumatischen Erlebnisses)
- Nachgewiesene LCHAD-Mutations-Carrier: Risiko des Rezidivs in Folge-SS von 20-70%
- Alle Kinder auf FAO-Defekte untersuchen!
- Wenn genetische Untersuchungen unauffällig → geringes Risiko für erneute AFLP in Folge-SS

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

SS-spezifische Lebererkrankungen

DD - Übersicht

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Table 1. Clinical features of the most common liver conditions that occur in pregnancy.

Condition	Main symptoms	Trimester	Bilirubin	Transaminases	Platelets	Other features
Hyperemesis gravidarum	Prolonged nausea and vomiting	1st	↑	↑ Up to <250 IU/L)	Normal levels	Ketonuria
Intrahepatic cholestasis of pregnancy	Itching	2nd-3rd	↑↑↑	↑ Up to <250 IU/L)	Normal levels	Bilirubinuria
Acute fatty liver of pregnancy	Epigastric/right upper quadrant pain*, malaise, vomiting	3rd	↑	↑↑ Up to <500 IU/L)	↓	High uric acid levels, proteinuria, hypertension, peripheral edema
Pre-eclampsia	Epigastric/right upper quadrant pain*, malaise, vomiting	2nd-3rd	Normal levels	↑	Normal levels or ↓	High uric acid levels, proteinuria, hypertension, peripheral edema
HELLP syndrome	Epigastric/right upper quadrant pain*, malaise, vomiting	2nd-3rd (and *post partum*)	↑	↑	↓↓	Hypertension and proteinuria (but sometimes both absent)

* Sudden, severe pain may indicate hepatic hematoma and/or rupture. HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

Image courtesy of Remedica Journals
http://www.remedicajournals.com/CML-Gastroenterology/Bro-ssetissues/Volume-27-Issue-2/Article-Liver-Diseases-Specific-to-Pregnancy

SS-spezifische Lebererkrankungen

Therapie - Übersicht

- Nicht Präeklampsie-assoziiert
  - Hyperemesis gravidarum
  - Intrahepatische SS-Cholestase

- Präeklampsie-assoziiert
  - Präeklampsie
  - HELLP-Syndrom
  - Akute SS-Fettleber (AFLP-acute fatty liver of pregnancy)

Table 2. Current treatment strategies for liver diseases specific to pregnancy.

Liver disease	Treatment strategies
Hyperemesis gravidarum	Rehydration, nutritional support, anti-emetics
Intrahepatic cholestasis of pregnancy	Early delivery, close fetal monitoring First-line treatment with UDCA. Less effective alternatives include dexamethaxone (to aid fetal lung maturation), *S*-adenosyl-L-methionine, and cholestyramine Vitamin K and other fat-soluble vitamins, particularly in patients receiving cholestyramine
Acute fatty liver of pregnancy	Immediate delivery, supportive measures during and after delivery similar to those used for fulminant liver failure
Budd-Chiari syndrome	Anticoagulation, radiological or surgical shunting, liver transplantation (rare)
Hypertension-associated liver dysfunction	
Pre-eclampsia and eclampsia	Immediate delivery, control of hypertension, management of complications such as liver hematoma and seizures
HELLP syndrome	Immediate delivery, management of complications such as liver hematoma, multi-organ dysfunction, disseminated intravascular coagulation, renal failure, abruptio placentae, plasma expansion, plasmapheresis, prostacyclin, steroids
Liver infarcts, hematomas, and rupture	Conservative management, laparotomy, liver transplantation (very rare)

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count. UDCA: ursodeoxycholic acid.

Image courtesy of Remedica Journals
http://www.remedicajournals.com/CML-Gastroenterology/Browseissues/Volume-27-Issue-2/Article-Liver-Diseases-Specific-to-Pregnancy