

# Schwangerschaftsassozierte Lebererkrankungen

Darius Moradpour<sup>a</sup>, Isabelle Pache<sup>a</sup>, Patrick Hohlfeld<sup>b</sup>

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Lausanne

<sup>a</sup> Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie et <sup>b</sup> Département de Gynécologie-Obstétrique et Génétique Médicale



## Quintessenz

- Lebererkrankungen treten in der Schwangerschaft selten auf, können jedoch für Mutter und Kind dramatische Folgen haben, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden.
- Prinzipiell unterscheidet man schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen von interkurrierenden Lebererkrankungen während der Schwangerschaft. Zu ersteren gehören die hepatischen Manifestationen der Hyperemesis gravidarum, die intrahepatische Schwangerschaftscholestase, die Leberbeteiligung bei Präeklampsie bzw. Eklampsie inkl. HELLP-Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber.
- Die Differentialdiagnose schwangerschaftsassoziierter Lebererkrankungen basiert auf der Anamnese (Stadium der Schwangerschaft), der Klinik, wenigen Laboruntersuchungen und einer Ultrasonographie als primärem bildgebendem Verfahren.
- Die Behandlung der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase mit Ursodeoxycholsäure verbessert den Pruritus und die mütterlichen Leberwerte. Eine engmaschige Überwachung der Schwangerschaft bleibt jedoch unabdingbar.
- Beim HELLP-Syndrom und der akuten Schwangerschaftsfettleber ist die rasche Entbindung anzustreben.
- Vorbestehende Lebererkrankungen bedürfen in der Schwangerschaft einer intensivierten Kontrolle.

## Summary

### Pregnancy-associated liver diseases

- *While liver diseases are a rare occurrence in pregnancy, they may have dramatic implications for mother and child if not detected in good time.*
- *A distinction is drawn between pregnancy-specific liver diseases and intercurrent liver diseases during pregnancy. The former include hepatic manifestations of hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, hepatic involvement in preeclampsia or eclampsia, including the HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy.*
- *Differential diagnosis of pregnancy-associated liver disorders is based on history (stage of pregnancy), clinical findings, a few laboratory tests and ultrasound as the primary imaging technique.*
- *Treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy with ursodeoxycholic acid improves pruritus and maternal liver tests. Close monitoring of pregnancy remains however indispensable.*
- *In HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy the aim should be rapid delivery.*
- *Preexisting liver diseases require intensified monitoring during pregnancy.*

## Einleitung

Bei Lebererkrankungen in der Schwangerschaft unterscheidet man prinzipiell schwangerschaftsspezifische (Icterus e graviditate) von interkurrierenden Erkrankungen (Icterus in graviditate) (Tab. 1 [↩]) [1–3]. Zu ersteren gehören die hepatischen Manifestationen der Hyperemesis gravidarum, die intrahepatische Schwangerschaftscholestase, die Leberbeteiligung bei Präeklampsie bzw. Eklampsie inkl. HELLP-(«hemolysis, elevated liver tests, low platelets»-)Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber, wobei zwischen letzteren eine erhebliche Überlappung besteht. Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen treten in charakteristischen Stadien der Schwangerschaft auf (Abb. 1 [📷]) und sind mit der Entbindung prinzipiell reversibel. Interkurrierende Lebererkrankungen umfassen Erkrankungen, bei denen die Schwangerschaft ein Auslöser darstellen kann (z.B. Cholelithiasis, Budd-Chiari-Syndrom), zufällig in der Schwangerschaft auftretende Lebererkrankungen, die zum Teil schwerer verlaufen können (z.B. Hepatitis E), und hepatologische Komplikationen bei vorbestehenden, meist chronischen Lebererkrankungen. Eine besondere Situation stellt die Schwangerschaft nach erfolgreicher Lebertransplantation dar.

## Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Während einer normalen Schwangerschaft treten physiologische Veränderungen auf, die in der Differentialdiagnose schwangerschaftsassoziierter Lebererkrankungen berücksichtigt werden müssen (Tab. 2 [↩]). Lebergrösse, -morphologie und -durchblutung bleiben im Wesentlichen unverändert. Infolge der Hämodilution sinken die Serumalbuminspiegel um 10–20%. Parallel zur Verminderung der Albuminspiegel sind die Bilirubinspiegel in einer normalen Schwangerschaft tendenziell tiefer. Die alkalische Phosphatase steigt kontinuierlich an, besonders im Laufe des dritten Trimenons, erreicht aber selten Werte über dem Zweifachen der Norm. Die Erhöhung

der alkalischen Phosphatase ist durch eine placentare Produktion bedingt. So ist deren Aussagekraft als Cholestaseparameter in der Schwangerschaft limitiert. Die  $\gamma$ -GT-Werte hingegen können im Laufe der Schwangerschaft leicht sinken. Die Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]) bleiben im Normbereich. So kommt diesen

eine besondere Bedeutung bei der Diagnostik von Lebererkrankungen in der Schwangerschaft zu. Die Prothrombinzeit bleibt ebenfalls unverändert. Triglycerid- und Cholesterinspiegel steigen an.

Während der normalen Schwangerschaft können vaskuläre Hautveränderungen («spider naevi», Palmarerythem) auftreten, die sonst bei der Leberzirrhose beobachtet werden. Diese Veränderungen erreichen ihre maximale Ausprägung am Termin und bilden sich nach der Entbindung meistens innerhalb von zwei Monaten zurück.

**Tabelle 1. Schwangerschaftsassozierte Lebererkrankungen (modifiziert nach [1]).**

| Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen             |  |
|---|--|
| –   | Hyperemesis gravidarum   |
| –   | Schwangerschaftscholestase   |
| –   | Leberbeteiligung bei Präeklampsie bzw. Eklampsie und HELLP-Syndrom |
| –   | Akute Schwangerschaftsfettleber                                    |
| Interkurrierende Lebererkrankungen in der Schwangerschaft |  |
| –   | Schwangerschaft als möglicher Auslöser hepatobiliärer Erkrankungen |
| –   | Zufällig interkurrierende Lebererkrankungen                        |
| –   | Komplikationen bei vorbestehenden Lebererkrankungen                |


**Tabelle 2. Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.**

|                          |                           |
|--------------------------|---------------------------|
| Albumin                  | ↓10–20%                   |
| Bilirubin                | unverändert oder leicht ↓ |
| Alkalische Phosphatase   | ↑ bis 2-fache Norm        |
| $\gamma$ -GT             | unverändert oder leicht ↓ |
| Transaminasen (ALT, AST) | unverändert               |
| Prothrombinzeit          | unverändert               |
| Cholesterin              | ↑ bis 2-fache Norm        |

## Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen

Im folgenden Abschnitt werden Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie der schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen zusammengefasst. Für eine ausführlichere Darstellung darf auf die exzellenten Übersichtsarbeiten von Trauner et al. [1], van Dyke [2] und Hay [3] verwiesen werden.

### Hyperemesis gravidarum

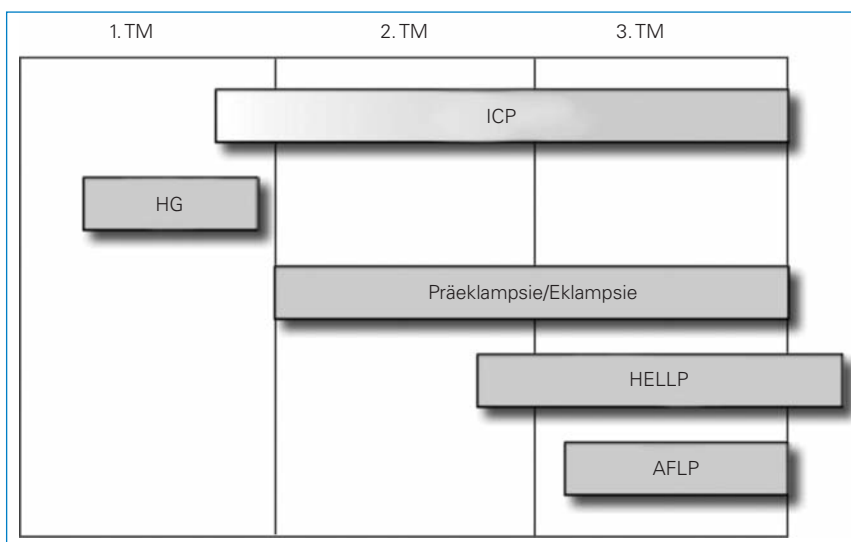
Die Hyperemesis gravidarum stellt keine Lebererkrankung im engeren Sinn dar. Sie tritt typischerweise im ersten Trimenon auf und wird in <1% der Schwangerschaften beobachtet. Erhöhte Transaminasen werden bei bis zu 50% und ein leichter Ikterus in rund 10% beobachtet [1–3] (Tab. 3 ). Die Prognose ist günstig, die Therapie symptomatisch (Rehydratation, Antiemetika).

### Intrahepatische Schwangerschaftscholestase

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase ist die häufigste schwangerschaftsspezifische Lebererkrankung [1–3]. Sie manifestiert sich typischerweise in der zweiten Schwangerschaftshälfte und ist gekennzeichnet durch cholestatischen Pruritus, erhöhte Gallensäurespiegel im Serum und eine rasche Normalisierung nach der Entbindung. Die Inzidenz variiert regional (<1% der Schwangerschaften in Mitteleuropa, Nordamerika, Asien und Australien; 1–2% in Skandinavien; 5–20% in Chile und Bolivien).

### Pathogenese

Die Pathogenese ist multifaktoriell, wobei hormonelle, genetische und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Die cholestatische Wirkung der während der Schwangerschaft erhöhten Östrogen- und Gestagenspiegel spielt eine zentrale Rolle. So ist die Inzidenz der Schwangerschaftscholestase bei Zwillingsschwangerschaften erhöht. Saisonale Unterschiede in der Inzidenz der Schwangerschaftscholestase (häufiger im Winter als im Sommer) werden u.a. als Hinweis auf Umweltfaktoren gewertet. Eine besondere Bedeutung kommt den kanalikulären Gallentransportsystemen zu. Hierbei sind heterozygote Mutationen im



**Abbildung 1**

Zeitliches Auftreten schwangerschaftsspezifischer Lebererkrankungen (nach [1]).

TM Trimenon

ICP «intrahepatic cholestasis of pregnancy» (Schwangerschaftscholestase)

HG Hyperemesis gravidarum

HELLP «hemolysis, elevated liver tests, low platelets»

AFLP «acute fatty liver of pregnancy» (akute Schwangerschaftsfettleber)

ABC4-Gen hervorzuheben, das für den kanalikulären Phospholipidtransporter MDR3 («multi-drug resistance protein 3») kodiert.

#### Klinik und Diagnose

Klinisches Leitsymptom ist der Pruritus (*Pruritus gravidarum*). Ein Ikterus tritt in rund 20% der Fälle auf, meist mit einer Latenz von zwei bis vier Wochen. Laborchemisch findet sich eine leichte bis mässiggradige Erhöhung der Transaminasen (Tab. 3) sowie der alkalischen Phosphatase. Die  $\gamma$ -GT ist typischerweise normal oder nur leicht erhöht (Tab. 3). Wichtigster diagnostischer und gleichzeitig prognostischer Parameter sind die erhöhten Gallensäurespiegel im Nüchternserum ( $>10 \mu\text{mol/L}$ ).

#### Therapie

Ursodeoxycholsäure ist sicher, lindert den Pruritus, reduziert die Serumgallensäurespiegel, hat einen günstigen Effekt auf die mütterlichen Leberwerte und vermindert wahrscheinlich auch die Frühgeburtenrate, wobei eine Reduktion des Risikos fötaler Komplikationen bisher nicht belegt werden konnte [4, 5]. Als therapeutische Alternative kommt Dexamethason in Frage, das gleichzeitig die Lungenreife fördert. Colestyramin kann einen durch die Cholestase bedingten Vitamin-K-Mangel erhöhen. Patientinnen mit Schwangerschaftscholestase müssen engmaschig überwacht werden (CTG, Doppler-Ultraschall, Serumgallensäuren, Transaminasen und Bilirubin). Gegebenenfalls muss eine vorzeitige Entbindung erfolgen. Insbesondere bei deutlich erhöhten Gallensäurespiegeln ( $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ) sollte diese präemptiv erwogen werden [6].

#### Prognose

Die Schwangerschaftscholestase ist nach der Entbindung meist innerhalb von ein bis zwei Tagen reversibel. Die Prognose für die Schwangere ist somit günstig. Das Gallensteinrisiko ist erhöht. Das Rezidivrisiko bei einer weiteren

Schwangerschaft beträgt 45–70%. Das Risiko einer Frühgeburt wird mit rund 20%, das des intrauterinen Fruchttodes mit 1–2% angegeben [1–3]. Fetale Komplikationen korrelieren mit den Serumgallensäurespiegeln [6].

### Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

Die Präeklampsie ist gekennzeichnet durch arterielle Hypertonie und Proteinurie. Sie tritt in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf, häufiger bei vorbestehender Hypertonie, bei besonders jungen oder älteren Erstgebärenden sowie bei Mehrlingsschwangerschaften. Die Inzidenz beträgt bis zu 5%. Bei Auftreten von Krampfanfällen spricht man von Eklampsie (Inzidenz 0,1–0,2%). Eine Leberbeteiligung besteht bei der Präeklampsie zu 10–30% und bei der Eklampsie zu rund 70% [1–3]. Schwere Komplikationen wie Leberhämatom und -ruptur werden in 1–2% der Fälle beobachtet.

Das HELLP-Syndrom stellt eine Komplikation der schweren Präeklampsie dar, wobei in 15% der Fälle keine arterielle Hypertonie besteht. Es wird bei 10% der Patientinnen mit schwerer Präeklampsie, insgesamt somit in bis zu 0,5% der Schwangerschaften, beobachtet. Die meisten Fälle treten zwischen der 27. und 36. Schwangerschaftswoche auf. Das HELLP-Syndrom tritt in 30% der Fälle jedoch postpartal auf, meist innerhalb von zwei Tagen nach der Entbindung.

#### Pathogenese

Pathogenetisch steht eine Endothelaktivierung mit Vasokonstriktion und Gerinnungsaktivierung im Vordergrund. Thrombozytenaggregation und Fibrinthrombi resultieren in Thrombopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie und ischämischen Organschäden.

#### Klinik und Diagnose

Das Spektrum der Leberbeteiligung bei Präeklampsie und Eklampsie reicht von einer leichten Transaminasenerhöhung über das HELLP-Syndrom bis hin zum Leberinfarkt mit den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen des Leberhämatoms und der Leberruptur. Beim HELLP-Syndrom stehen neben den Präeklampsie- bzw. Eklampsie-typischen Symptomen unspezifische Symptome wie Oberbauchschmerzen, Nausea und Erbrechen im Vordergrund. Ein Ikterus wird nur bei 5% manifest. Laborchemisch finden sich eine hämolytische Anämie, erhöhte Transaminasen und Thrombopenie. In typischen Fällen sind Fragmentozyten nachweisbar.

#### Therapie

Bei schwerer Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom ist die rasche Entbindung anzustreben.

Tabelle 3. Typische Laborbefunde bei schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen.


|                            | ALT                       | Bilirubin [ $\mu\text{mol/l}$ ] | Gallensäuren | PT                 | Tc               |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------|------------------|
| HG                         | 1–3 $\times$ $\uparrow$   | <68                             | =            | =                  | =                |
| ICP                        | 1–10 $\times$ $\uparrow$  | <86                             | $\uparrow$   | = / ( $\uparrow$ ) | =                |
| Präeklampsie/<br>Eklampsie | 1–100 $\times$ $\uparrow$ | <86                             | =            | = / $\uparrow$     | = / $\downarrow$ |
| HELLP-Syndrom              | 1–10 $\times$ $\uparrow$  | <86                             | =            | = / $\uparrow$     | $\downarrow$     |
| AFLP                       | 1–5 $\times$ $\uparrow$   | <171                            | =            | $\uparrow$         | = / $\downarrow$ |

|       |  |
|-------|--|
| ALT   | Alanin-Aminotransferase  |
| PT    | Prothrombinzeit  |
| Tc    | Thrombozyten   |
| HG    | Hyperemesis gravidarum   |
| ICP   | «intrahepatic cholestasis of pregnancy» (Schwangerschaftscholestase) |
| HELLP | «hemolysis, elevated liver tests, low platelets»                     |
| AFLP  | «acute fatty liver of pregnancy» (akute Schwangerschaftsfettleber)   |

### Prognose

Die mütterliche Mortalität beträgt in erfahrenen Zentren <1%. Todesfälle sind in erster Linie durch zerebrale und nur sehr selten durch hepatische Komplikationen bedingt. Die kindliche Mortalität wird mit 10–35% angegeben. Das HELLP-Syndrom ist mit der Entbindung prinzipiell reversibel, wobei die Ausprägung unmittelbar postpartal vorübergehend zunehmen kann. Das Risiko, in einer weiteren Schwangerschaft erneut ein HELLP-Syndrom zu entwickeln, wird mit 3–27% angegeben.

### Akute Schwangerschaftsfettleber

Die akute Schwangerschaftsfettleber ist eine seltene, aber potenziell fatale Komplikation mit einer Inzidenz von 1:10 000–1:15 000 Schwangerschaften [1–3]. Milde Fälle sind möglicherweise häufiger. Sie tritt typischerweise im dritten Trimenon, meistens nach der 35. Schwangerschaftswoche auf, wird jedoch auch in der unmittelbar postpartalen Phase beobachtet. Sie tritt häufiger bei Primigravida, bei Zwillingschwangerschaften und bei Schwangerschaften mit einem männlichen Fetus auf. Charakteristisches histologisches Merkmal ist eine mikrovesikuläre Steatose, ähnlich wie man sie beim Reye-Syndrom, der Valproat- oder Tetrazyklin-Toxizität beobachtet (Abb. 2 ).

### Pathogenese

Pathogenetisch stehen eine Erhöhung der Triglyceride und freien Fettsäuren während der Schwangerschaft sowie Defekte der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation im Vordergrund. In 10–20% liegen Enzymdefekte der «long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase» (LCHAD) vor [7]. Typisch ist die Mutation von Glutamat 474 zu Glutamin (E474Q), wobei eine Risikokonstellation bei einer heterozygoten Mutter mit einem homozygoten oder compound-heterozygoten Fetus vorliegt. So wird bei Patientinnen, die eine akute Schwangerschaftsfettleber entwickelt haben, eine Familienuntersuchung auf die LCHAD-E474Q-Mutation empfohlen.

### Klinik

Bei jeder Leberfunktionsstörung in der Spätschwangerschaft muss an eine akute Schwangerschaftsfettleber gedacht werden. Anfangs stehen unspezifische Symptome im Vordergrund. Unbehandelt folgen Ikterus und schliesslich das Vollbild eines akuten Leberversagens. Bei 20–50% der Fälle von Schwangerschaftsfettleber liegen gleichzeitig Zeichen einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms vor.

Zeichen einer schweren Leberinsuffizienz (hepatische Enzephalopathie, Hypoglykämie, Gerinnungsstörung) stehen oft im Gegensatz zur relativ moderaten Erhöhung der Leberwerte. Häufig

ist auch das Auftreten einer Niereninsuffizienz sowie von Leukozytose, Thrombopenie und Fragmentozyten.

### Therapie

Vordringlich ist die rasche Entbindung. Nur in Einzelfällen ist eine Lebertransplantation notwendig.

### Prognose

Die Prognose wird durch das Ausmass der Leberinsuffizienz bestimmt, wobei alle Komplikationen eines fulminanten Leberversagens auftreten können. Die mütterliche Mortalität lag vor 1980 bei bis zu 85%. Heute liegt sie aufgrund der früheren Diagnosestellung, der rechtzeitigen Entbindung und der verbesserten intensivmedizinischen Betreuung unter 20%. Rezidive bei einer weiteren Schwangerschaft sind sehr selten. Bei Vorliegen eines LCHAD-Defektes beträgt das Rezidivrisiko 25%.

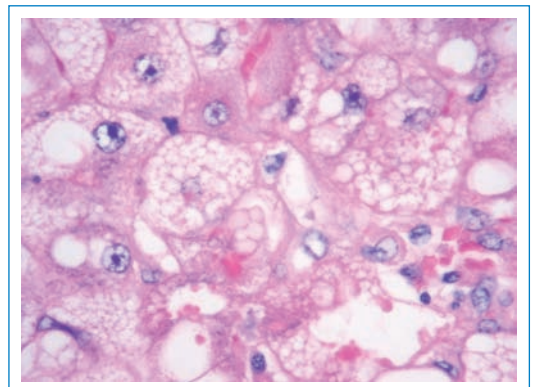
### Interkurrierende Lebererkrankungen in der Schwangerschaft

Interkurrierende Lebererkrankungen in der Schwangerschaft umfassen hepatobiliäre Erkrankungen, bei denen die Schwangerschaft ein Auslöser darstellen kann, zufällig interkurrierende Lebererkrankungen und hepatologische Komplikationen bei vorbestehenden Lebererkrankungen.

### Schwangerschaft als möglicher Auslöser hepatobiliärer Erkrankungen

#### Cholelithiasis

Eine erhöhte Lithogenizität der Galle und die verminderte Gallenblasenentleerung während der Schwangerschaft prädisponieren zur Cholelithiasis. So entwickeln während der Schwanger-



**Abbildung 2**

Mikrovesikuläre Lebersteatose (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Prof. Dr. Laura Rubbia-Brandt, Service de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève).

schaft bis zu einem Drittel der Frauen Gallenblasensludge, und am Termin findet man bei 10–12% Gallenblasenkonkremente [2]. Nach der Entbindung bildet sich Sludge praktisch immer zurück und die Konkremeente verschwinden in einem Drittel der Fälle innerhalb eines Jahres. Gallenkoliken treten bei einem Drittel der Schwangeren mit Gallenblasenkonkrementen auf. Eine akute Cholezystitis tritt in 1–8:10 000 Schwangerschaften auf. Die Diagnostik erfolgt primär mittels Ultraschall. Die Therapie sollte, wenn möglich, konservativ und nur in zweiter Linie endoskopisch-interventionell oder chirurgisch erfolgen.

#### **Budd-Chiari-Syndrom**

Das Budd-Chiari-Syndrom ist eine seltene Komplikation der Schwangerschaft. Klinisch stehen Abdominalschmerzen, Hepatomegalie und Aszites im Vordergrund. Ikterus tritt selten auf. Die primäre Diagnostik erfolgt mittels Doppler-Sonographie. Die Therapiemodalitäten sind die gleichen wie ausserhalb der Schwangerschaft.

#### **Zufällig interkurrierende Lebererkrankungen**

Ikterus in der Schwangerschaft ist am häufigsten auf eine akute Virushepatitis zurückzuführen. Der klinische Verlauf und die Prognose unterscheiden sich, mit Ausnahme der Hepatitis A und E sowie der Herpes-simplex-Virus-(HSV-)Hepatitis, nicht bei Schwangeren und Nichtschwangeren.

#### **Hepatitis A**

Gemäss einer kürzlich erschienen Arbeit ist die akute Hepatitis A in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen und Frühgeburtslichkeit assoziiert [8].

#### **Hepatitis E**

Die Hepatitis-E-Virus-(HEV-)Infektion im letzten Trimenon stellt mit einer Mortalitätsrate von 15–20% eine beträchtliche Gefahr für die Schwangere dar. So trägt die Hepatitis E wesentlich zur erhöhten Mortalität von Schwangeren in Asien, Afrika und Zentralamerika bei.

#### **HSV-Hepatitis**

Die HSV-Hepatitis ist bei ansonsten gesunden Erwachsenen selten. Etwa 50% der Fälle wurden jedoch während der Schwangerschaft beobachtet. Hier liegt die Mortalität bei bis zu 40%. Die frühe Diagnosestellung mit Einleitung einer antiviralen Therapie kann lebensrettend sein. Die typische klinische Präsentation umfasst Fieber, allgemeine grippale Symptome und Abdominalschmerzen. Mukokutane Läsionen fehlen in der Hälfte der Fälle. Die Transaminasen sind massiv erhöht (typischerweise >1000 U/l), die Prothrombinzeit

verlängert und das Bilirubin nur leicht erhöht. Leberbiopsie und Virusnachweis erlauben die Diagnosestellung.

#### **Komplikationen bei vorbestehenden Lebererkrankungen**

Bei Frauen mit chronischen Leberkrankheiten, insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose, ist eine Schwangerschaft ein seltenes Ereignis. Tritt sie dennoch auf, stellt sich die Frage des Risikos für Mutter und Kind.

#### **Leberzirrhose**

Die Morbidität und Mortalität einer Schwangeren mit Leberzirrhose ist deutlich erhöht, wobei die Leberfunktion und der Grad der portalen Hypertension berücksichtigt werden müssen. Ösophagusvarizenblutungen stellen eine gefürchtete Komplikation dar. Aborte und Frühgeburten sind häufig. Lebendgeborene Kinder dieser Mütter sind jedoch im Allgemeinen gesund und entwickeln sich normal.

#### **Autoimmunhepatitis**

Patientinnen mit einer medikamentös gut kontrollierten Autoimmunhepatitis tolerieren eine Schwangerschaft im Allgemeinen gut. Hingegen wurden schwere Exazerbationen und sogar Todesfälle nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie während der Schwangerschaft beschrieben. So muss die Therapie während der Schwangerschaft unbedingt fortgesetzt werden. Der Einsatz von Azathioprin während der Schwangerschaft wird aufgrund seiner möglichen teratogenen Wirkung kontrovers diskutiert. Die bisherigen Erfahrungen, auch bei Organtransplantierten sowie Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen. Auf eine Exazerbation nach der Entbindung ist besonders zu achten und die Therapie ggf. postpartal zu intensivieren.

#### **Chronische Hepatitis B**

Bei der chronischen Hepatitis B steht die Prävention der Übertragung auf das Neugeborene im Vordergrund. Das HBsAg-Screening der Schwangeren ist heute Standard. Bei Nachweis einer Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion der Mutter muss das Neugeborene unmittelbar nach der Entbindung kombiniert aktiv und passiv immunisiert werden.

#### **Chronische Hepatitis C**

Bei Patientinnen mit einer chronischen Hepatitis C wird während der Schwangerschaft gelegentlich eine Normalisierung der Transaminasen, oft assoziiert mit einem Anstieg der Virämie, beobachtet. Eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin ist während der

Schwangerschaft kontraindiziert. Das Risiko der Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Übertragung auf das Kind liegt bei rund 5% [9]. Bei gleichzeitig bestehender HIV-Infektion liegt das Transmissionsrisiko aufgrund der höheren HCV-Virämie bei 20–30%, wobei eine adäquate antiretrovirale Therapie dieses Risiko deutlich senken kann. Bei alleiniger HCV-Infektion erlaubt die aktuelle Datenlage keine Empfehlung zum elektiven Kaiserschnitt. Von invasiven Manipulationen (z.B. fetales Skalp-Monitoring) soll, wo immer möglich, Abstand genommen werden. Von einer Amniozentese wird ebenfalls abgeraten. Das Stillen wird bezüglich einer HCV-Übertragung jedoch als unbedenklich erachtet.

Beim Neugeborenen wird gelegentlich eine transiente Virämie beobachtet. Mütterliche Antikörper können bis zu 18 Monate nach der Geburt nachweisbar sein. So basiert die Diagnose einer HCV-Infektion des Kindes auf mindestens zwei positiven PCR-Untersuchungen nach dem zweiten Lebensmonat und/oder einer positiven Anti-HCV-Serologie nach dem 18. Lebensmonat [9].

#### **Morbus Wilson**

Die Therapie bei Morbus Wilson muss während der Schwangerschaft unbedingt fortgesetzt werden. Schwere und in Einzelfällen sogar fatale Reaktivierungen der Krankheitsaktivität wurden nach Absetzen der Chelattherapie beobachtet. Es wird empfohlen, die Dosis von D-Penicillamin oder Trientin im letzten Trimenon auf 250–500 mg täglich zu reduzieren. Die Pyridoxin-Substitution sollte auch während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Zink stellt als Erhaltungstherapie eine mögliche Alternative zu D-Penicillamin oder Trientin dar.

#### **Lebertumore**

Leberadenome können während einer Schwangerschaft wachsen und ggf. rupturieren. So sollte eine Resektion grösserer Adenome (>5 cm) vor einer geplanten Schwangerschaft angestrebt werden.

#### **Schwangerschaft nach Lebertransplantation**

Während die Leberzirrhose mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz meistens mit einer Amenorrhoe und Infertilität assoziiert ist, resultiert eine erfolgreiche Lebertransplantation bei prämenopausalen Patientinnen innerhalb von Monaten in einer Normalisierung der Fertilität [10]. So muss eine zuverlässige Kontrazeption schon früh nach einer Lebertransplantation diskutiert werden. Eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation erfordert eine engmaschige und interdisziplinäre Betreuung. Die Rate von Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburten ist erhöht. Die Kinder entwickeln sich jedoch normal. Eine Schwangerschaft wird im Allgemeinen ein bis zwei Jahre nach erfolgreicher Transplantation mit stabiler Transplantfunktion als sicher

erachtet [10]. Die immunsuppressive Therapie muss während der Schwangerschaft fortgesetzt werden, wobei die Spiegel von Cyclosporin A und Tacrolimus sorgfältig überwacht und gegebenenfalls angepasst werden müssen. Vom Einsatz von Mycophenolat Mofetil oder Rapamycin wird während der Schwangerschaft abgeraten.

#### **Differentialdiagnose schwangerschaftsassoziierter Lebererkrankungen**

Bei erhöhten Leberwerten in der Schwangerschaft sind prinzipiell schwangerschaftsspezifische und interkurrente Lebererkrankungen zu differenzieren. Das Schwangerschaftsstadium, der Verlauf früherer Schwangerschaften und die Familienanamnese können wichtige diagnostische Hinweise geben. Symptome und klinische Zeichen wie Pruritus, Ikterus, Oberbauchschmerzen, Hypertonie und Ödeme sind besonders wichtig. Laborchemisch stehen Transaminasen, Bilirubin, Serumgallensäurespiegel, Blutbild (Thrombopenie, Anämie), Prothrombinzeit und Proteinurie im Vordergrund (Tab. 3). Die Ultrasonographie stellt das primäre bildgebende Verfahren dar. Eine Leberbiopsie ist selten indiziert (z.B. bei Verdacht auf akute Schwangerschaftsfettleber oder HSV-Hepatitis).

Bei Auftreten eines cholestatischen Bildes mit Pruritus im dritten Trimenon steht die Schwangerschaftscholestase im Vordergrund. Die Differentialdiagnose umfasst u.a. dermatologische Erkrankungen, eine medikamentöse Hepatopathie, eine cholestatische Manifestation einer vorbestehenden Lebererkrankung, wie die chronische Hepatitis C oder eine primär biliäre Zirrhose, oder eine durch Gallenkonkremente bedingte mechanische Cholestase. Bei Übelkeit und Erbrechen im ersten Trimenon liegt am ehesten eine Hyperemesis gravidarum vor. Treten diese Symptome in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf und kommen Kopfschmerzen, Ödeme und Abdominalschmerzen hinzu, muss an die Präeklampsie bzw. Eklampsie, an das HELLP-Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber gedacht werden. Hier ist das Ausmass der Transaminasenerhöhung zur weiteren Differenzierung hilfreich. Sehr hohe ALT-Werte (>20-fache Norm) sprechen für eine akute Virushepatitis sowie für einen Leberinfarkt, ein Leberhämatom oder eine Leberruptur als Komplikation einer Präeklampsie bzw. Eklampsie. Ein ALT-Wert <10-fache Norm wird, neben der Schwangerschaftscholestase, typischerweise beim HELLP-Syndrom, der Schwangerschaftsfettleber sowie beim akuten Budd-Chiari-Syndrom gemessen. Thrombopenie, mit oder ohne Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung, findet man bei der Präeklampsie bzw. Eklampsie, dem HELLP-Syndrom und der akuten Schwangerschaftsfettleber.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. Darius Moradpour  
Service de Gastroentérologie  
et d'Hépatologie  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
[darius.moradpour@chuv.ch](mailto:darius.moradpour@chuv.ch)

#### Literatur

- 1 Trauner M, Fickert P, Pertl B. Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen. *Dtsch Arztebl.* 2004;101:A 3416–25.
- 2 Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology.* 5th ed. 2006. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.
- 3 Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47:1067–76.
- 4 Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42:1399–405.
- 5 Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005;129:894–901.
- 6 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467–74.
- 7 Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med.* 1999;340:1723–31.
- 8 Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology.* 2006;130:1129–34.
- 9 Pembrey L, Newell M-L, Tovo P-A, the European Paediatric HCV Network Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children – European Paediatric HCV Network. *J Hepatol.* 2005;43:515–25.
- 10 Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6: 671–85.