

Labordiagnostik bei Präeklampsie

An einer Präeklampsie (früher: EPH-Gestose) erkranken 6-8% der Schwangeren. Die aktuelle Definition erfordert einerseits eine chronische oder eine i. d. R. nach der 20. SSW neu aufgetretene Gestationshypertonie. Während in der Praxis Hypertonie ab 140/90 mmHg diagnostiziert wird, gelten für die Heimblutdruckmessung bereits Werte ab 135/85 mmHg als hypertensiv [1]. Zur Diagnosestellung wird außerdem mindestens eine neu auftretende Organmanifestation gefordert, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann. Zu den typischerweise betroffenen Organsystemen zählen insbesondere Plazenta (mit fetaler Wachstumsretention), Niere, ZNS, Leber, blutbildendes System und Lunge. Bei der Präeklampsie handelt es sich um eine Multi-Systemerkrankung, bei der es aufgrund einer gestörten Plazentation zur Fehlregulation plazentarer angiogenetischer und antiangiogenetischer Faktoren kommt. Der aktuellen (2024) sK2-Leitlinie der DGGG [1] entsprechend sollen alle Schwangeren im ersten Trimenon über die Möglichkeit eines Präeklampsie-Screenings informiert werden, wozu auch regelmäßige Laborkontrollen ("Präeklampsie-Labor" s. u.) gehören. Der sFlt-1/PlGF-Quotient gibt bereits ab dem frühen 2. Trimenon wichtige prognostische und differentialdiagnostische Hinweise. Das Wiederholungsrisiko nach einer vorangegangenen Präeklampsie liegt bei 12 - 27 %. Präeklampsie-Patientinnen tragen für ihr weiteres Leben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Klinik, Pathogenese und Differenzialdiagnose

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft umfassen die chronische Hypertonie, Gestationshypertonie und Präeklampsie mit assoziierten Zuständen wie der Eklampsie und dem HELLP-Syndrom [1]. Die Präeklampsie wird als Manifestation einer generalisierten endothelialen Dysfunktion verstanden, bei der es aufgrund einer gestörten Plazentation zur fehlregulierten Freisetzung plazentarer angiogenetischer und antiangiogenetischer Faktoren kommt. In der Folge sind typischerweise die Organsysteme Plazenta, Niere, ZNS, Leber, blutbildendes System und Lunge betroffen [1]. Dies führt häufig zu auch im Labor nachweisbaren Veränderungen (Tab. 1). Ein progredienter Abfall der Thrombozyten muss auch im Normwertbereich innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (cave: HELLP-Syndrom, DIG), ebenso ist eine Verlaufsbeobachtung bei rapidem D-Dimer Anstieg (Hinweis für DIG) erforderlich.

Differentialdiagnostisch ist eine Gestationshypertonie dann in Erwägung zu ziehen, wenn es im Verlauf der Schwangerschaft zu neu auftretenden Blutdruckwerten systolisch ≥ 140 und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg bei einer zuvor normotensiven Schwangeren ohne zusätzliche Kriterien kommt, die eine Präeklampsie

Tab. 1: Präeklampsie-Labor entsprechend der Leitlinie 2024 der DGGG, OEGGG und SGGG [1].

Laborwert	Pathologische Veränderung
Blutbild	Hb > 13 g/dl, Hkt $> 38\%$, Thrombozyten < 100 G/l
Kreatinin	$> 0,9$ mg/dl
Harnsäure	$> 5,9$ mg/dl
AST, ALT (GOT, GPT)	Anstieg ≥ 2 -faches des Referenzbereichs
LDH	
Haptoglobin	Abfall unter Referenzbereich
Bilirubin (indirekt)	1,2 mg/dl
Proteinurie bzw. Protein/Kreatinin-Quotient	Protein ≥ 300 mg/d (Sammelurin) $\geq 0,3$ mg/g (Spontanurin)
sFlt-1/PlGF-Quotient	Abhängig vom Analysensystem für den Einschluss oder Ausschluss einer Präeklampsie

(s. o.) definieren [1]. Beim HELLP-Syndrom handelt es sich um eine typische in der Schwangerschaft auftretende Laborconstellation aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und einer Thrombozytopenie von < 100 G/l, die häufig mit einer Präeklampsie assoziiert ist [2, 3]. Anhand des zeitlichen Auftretens der Symptome im Schwangerschaftsverlauf wird zwischen einer early-onset ($< 34+0$ SSW) und einer late-onset ($\geq 34+0$ SSW) Prä-

eklampsie unterschieden. Dieser Unterteilung wird in der Behandlung aber keine klinisch relevante Bedeutung zugesprochen [2]. Die beiden Gruppen unterscheiden sich allerdings durch unterschiedliche Risikofaktoren sowie durch verschiedene zugrundeliegende Pathomechanismen [4].

Risikofaktoren

A-priori-Risikofaktoren für eine Präeklampsie sind ein höheres maternales Alter, ein höherer BMI, die Ethnizität (kaukasisch $<$ afrikanisch $<$ südasiatisch), eine positive Familienanamnese, das Auftreten einer Präeklampsie bei der Mutter, Primiparität (gegenüber Multiparität ohne vorangegangene Präeklampsie), eine vorangegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie (gegenüber Primigravität), die Art der Konzeption (assistierte Reproduktion, Kryokonservierungszyklus, Eizellspende), eine Mehrlingsschwangerschaft, eine chronische Hypertonie, ein systemischer Lupus erythematoses, das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom und Nikotingebrauch. Als weitere Risikofaktoren gelten ein Hydrops fetalis, Trisomien, eine Blasenmole oder erhöhte Widerstände in den Aa. uterinae, Nierenerkrankungen, Proteinurie/Gestationsproteinurie oder die „Weißkittelhypertonie“ [1].

Präeklampsie-Labor einschließlich sFlt-1/PlGF-Quotient

Bei Vorliegen schwangerschaftsassoziierter Risikofaktoren oder klinischer Hinweiszeichen für die Entwicklung einer Präeklampsie ist als Teil des „Präeklampsie-Labors“ (s. o.) die Bestimmung angiogenetischer und antiangiogenetischer Faktoren im Blut geeignet, das Risiko für die Manifestation der Präeklampsie einzuschätzen [5, 6]. Dazu haben sich die Biomarker sFlt-1 und PlGF bewährt. Sie spielen bereits in der frühen plazentaren Pathogenese der Präeklampsie eine wichtige Rolle und sind deshalb auch als prädiktive Marker geeignet - im Gegensatz zu den herkömmlichen Laborwerten, die erst einen bereits eingetretenen Endorganschaden nach generalisierter Manifestation abbilden. Bei hohem Risiko für eine Präeklampsie kann PlGF alleine oder in Kombination mit sFlt-1 (sFlt-1/PlGF-Quotient) im Blut der Schwangeren gemessen werden, um eine Präeklampsie auszuschließen oder die Entwicklung einer Präeklampsie frühzeitig zu erkennen [7, 8]. Das sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosin kinase 1) wirkt antiangiogenetisch und weist bei Präeklampsie erhöhte Werte auf. Es kann als Gegenspieler des proangiogenetischen Wachstumsfaktors PlGF (Placental Growth Factor) betrachtet werden, der bei Präeklampsie erniedrigt ist. Die Bildung eines Quotienten aus beiden Messwerten erhöht die diagnostische Aussagekraft der Laboruntersuchung erheblich. Präeklampsie führt zu erhöhten Quotienten, niedrige Werte sprechen für andere Ursachen der Hypertonie in der Schwangerschaft.

Lebenslanges Hypertonie-Risiko

Patientinnen, die bereits eine Präeklampsie hatten, sind auch bei folgenden Schwangerschaften einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Zusätzlich besteht ein lebenslang erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Patientinnen sollten also auch nach der Entbindung bezüglich der Optimierung ihres Risiko-

profils beraten und mittels Nachsorgepass [1] begleitet werden (z. B. Pille, Rauchen, Sport, Blutdruckkontrolle, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, GFR, Proteinurie, Kreatinin, HbA1c).

Anforderung und Untersuchungsmaterial

Anforderung:

Präeklampsie-Labor (oder Gestose-Labor oder EPH-Labor) mit sFlt-1/PlGF-Quotient

Material:

1 EDTA- und ein Vollblut-Röhrchen zur Bestimmung des Eiweiß/Kreatinin-Quotienten,
10 ml Spontanurin

Anforderung:

nur sFlt-1/PlGF-Quotient (oder Präeklampsie-Quotient)

Material:

1 Vollblut-Röhrchen

Voraussetzungen für die Berechnungsfähigkeit der sFlt-1 und PlGF-Bestimmung in der Gebührenordnung (Bewertungsausschuss des G-BA vom 14. August 2019) sind [7]:

- ein neu auftretender oder bestehender Hypertonus
- Präeklampsie-assoziiertes organisches Untersuchungsbefund
- Präeklampsie-assoziiertes labordiagnostischer Untersuchungsbefund
- Fetale Wachstumsstörung
- auffälliger dopplersonographischer Befund der Aa. uterinae

Literatur

1. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/018, June 2024). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018>
2. Magee LA, Brown MA, Hall DR et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27: 148-169. DOI: 10.1016/j.pregphy.2021.09.008
3. (SOMANZ) Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand, Hypertension in Pregnancy Guideline 2023, https://somanz.org/content/uploads/2024/01/SOMANZ_Hypertension_in_Pregnancy_Guideline_2023.pdf
4. Masini G, Foo LF, Tay J et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: S1006-s1018. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.052
5. Hund M, Allegranza D, Schoedel M et al. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Child-birth* 2014; 14: 324. DOI: 10.1186/1471-2393-14-324
6. Verlohren S, et al., The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul 30. [E-pub ahead of print] doi:10.1016/j.ajog.2011.07.037
7. Bundesvereinigung K. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 441. Sitzung am 14. August 2019 zu Empfehlungen zur Vereinbarung von Veränderungen der Morbiditätsstruktur nach § 87a Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 SGB V gemäß § 87a Abs. 5 Satz 1 Nr. 2 SGB V für das Jahr 2020. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: A-1677 / B-1385 / C-1357.