

HELLP – needs help

Ein perinatalogischer Notfall höchster Morbidität und Mortalität, vermeidbar durch das adäquate Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon

Ätiologie

Präeklampsie und HELLP-Syndrom sind hypertensive Systemerkrankungen, die nur in Schwangerschaft und Wochenbett vorkommen. Ursache ist eine Störung der Trophoblastinvasion und vermutlich molekularer und immunologischer Genese. Pathomechanismus ist eine Endothelschädigung (Intima) mit konsekutiver Permeabilitätsstörung und systemischer Störung des Gefäßregulationssystems, dessen Aktivität zugunsten der Vasokonstriktion verschoben wird (erhöhte Diastole).

Das Wichtigste auf einen Blick

Das HELLP-Syndrom äußert sich in der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett und gehört zur Kategorie der hypertensiven Krankheiten, die der häufigste Grund für Müttersterblichkeit sind. Typisch sind ischämische Symptome, die Labordiagnose erfolgt über die drei Faktoren Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets. Nur das Screening ermöglicht die prophylaktisch effektive Therapie, eine spätere Diagnose auch mittels Quotient aus sFlt-1 und PlGF bewirkt nur eine symptomorientierte Behandlung.

Diagnose

Analyse	Pathologischer Wert
Hämoglobin	initial* > 13 g/dl (> 8,0 mmol/l)
Hämatokrit	initial* > 38 %
Thrombozyten**	< 100 Gpt/l
GPT (ALT)	Anstieg über Normbereich
GOT (AST)	
LDH	
Bilirubin (indirekt)	> 1,2 mg/dl (> 20,5 µmol/l)
Harnsäure	> 5,9 mg/dl (> 350 µmol/l)
Kreatinin	≥ 0,9 mg/dl (≥ 79,6 µmol/l)
Eiweiß/Kreatinin-Quotient	≥ 30 mg/mmol
Haptoglobin	Abfall unter Normbereich
andere Blutgerinnungstests	rapider D-Dimere-Anstieg, Abfall Antithrombin-Aktivität (FX) u. a.
sFlt-1/PlGF-Quotient	> 85 (≤ 34. SSW) / > 110 (> 34. SSW)

* Nach stattgehabter Blutung durch die Gerinnungsstörung kann es längerfristig zum Abfall von Hb und Hkt kommen.

** Ein progredienter Abfall der Thrombozyten muss (auch bei Normwerten) innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden.

In Folge werden fetale und maternale Organ(system)e inadäquat versorgt, was zu final ischämischen Veränderungen und intravasaler Gerinnung führt, die Nekrosen und Hämorrhagien verursachen.

Diesbezüglich können Angiogenesefaktoren (PlGF – placental growth factor, sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1) bestimmt werden.

Epidemiologie

Hypertensive Erkrankungen, im Sinne von Präeklampsie oder der Exazerbation zum HELLP-Syndrom, betreffen 2–8% aller Frauen während Schwangerschaft bzw. Wochenbett. Die Morbidität ist hoch, die Mortalität liegt bei 20–25%. Die Erkrankungen stehen in Europa an 1. Stelle der Müttersterblichkeit, weltweit versterben daran jährlich über 70.000 Mütter, im Schnitt eine Frau alle 12 Minuten. Sie verursachen 15% der Frühchen und betroffene Kinder haben später im Leben ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. Das HELLP-Syndrom stellt die Exazerbation einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung dar. Die Ausbildung eines HELLP-Syndroms nach schwerer Eklampsie wird mit bis zu 15% angegeben.

Klinik

Durch Minderperfusion und Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt es zu typischen Ischämiesymptomen (Schmerzen im rechten Oberbauch, Kopfschmerzen, neurologischen Symptomen wie Augenflimmern bis zu Verwirrtheit und Krampfanfällen) und dem Verbrauch von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren, woraus intravasale Thrombosen und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) resultieren. Die Letalität ist hoch, ein subakuter Beginn erschwert ggf. die Diagnose. Symptome wie Hypertonus (> 140/90) und Proteinurie (> 300 mg im 24-Stunden-Sammelurin oder > 30 mg/mmol im Spontanurin) können fehlen.

Risikofaktoren

Erstschwangerschaft, Gerinnungsstörungen/SLE, Antiphospholipidsyndrom, hypertensive Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes, hoher BMI, höheres Alter, vorherige Schwangerschaft oder Familienanamnese mit Präeklampsie (PE) und assistierte Reproduktion sind gut anamnestizierbare Risikofaktoren. Mittels der Messungen von MAP (mean arterial pressure) und UTPI (Uterinadopplerpulsatilitätsindex) sowie den Laborparametern PlGF und sFlt-1 kann ab der 12. SSW das Screening und ab der 20. SSW die Diagnose der Gestose verbessert werden.

Labordiagnostik

Die Diagnose des HELLP-Syndroms erfolgt laborchemisch aus der Trias:

- 1. Hemolysis:** Haptoglobin verringert, Bilirubin und LDH erhöht
- 2. elevated liver enzymes:** GOT, GPT erhöht
- 3. low platelets:** Thrombozyten erniedrigt (< 100/nl) und ggf. zusätzlich: Retikulozyten, Fragmentozyten, CRP, Thrombin-Antithrombin-Komplex.

Screening

Eine prophylaktisch effektive Therapie mit Aspirin (ASPRES-Studie) erlaubt nur das frühe Screening (12.–14. SSW) einschließlich Dopplersonographie und PlGF.

Ziel in SSW 12–14: Identifizierung von Schwangeren, die von einer **prophylaktischen ASS-Einnahme** profitieren, indem diese das Risiko einer frühen Präeklampsie um > 60% reduziert. Die Kombination von uterine artery (**UTPI**, Arteria-Uterinawiderstand im Doppler beidseits), mean arterial pressure (**MAP**, mittlerer arterieller Druck aus 4 Messungen) und **PlGF** unter Berücksichtigung der maternalen Faktoren vermag dabei besonders die gefährlichen frühen Präeklampsien mit etwa 90% zu erkennen (im Gegensatz zum traditionellen Ansatz, der reinen Evaluierung aus mütterlichen Faktoren mit Identifikation von etwa 40%) (Tabelle 1).

Tabelle 1: PE-Screening im ersten Trimenon 12. bis 14. SSW mit therapeutischer Option

Screening-methode	Detektionsrate		
	frühe Präeklampsie (SSW < 34)	mittlere Präeklampsie (SSW < 37)	späte Präeklampsie (SSW ≥ 37)
Maternale Faktoren	58 %	50 %	38 %
Maternale Faktoren plus:			
MAP	65 %	60 %	43 %
MAP, UTPI	80 %	70 %	44 %
MAP, PlGF	85 %	73 %	47 %
MAP, UTPI, PlGF	90 %	75 %	47 %

Optimales Screening auf Entwicklung einer frühen, mittleren oder späten Präeklampsie umfasst in der 12. bis 14. SSW neben maternalen Faktoren UTPI (Arteria-Uterinawiderstand im Doppler beidseits), MAP (mittlerer arterieller Druck aus 4 Messungen) und PlGF. (Quelle 5)

Ziel in SSW 20+: mit **PlGF/sFlt-1-Quotient, UTPI und MAP:** Identifizierung der Schwangeren mit einem absehbar eintretenden Ereignis einer Präeklampsie (Tabelle 2). Eine Prophylaxe verbessert jetzt die Situation NICHT mehr, sie ermöglicht nur die symptomorientierte Behandlung und Schwangerschafts-/Geburtsplanung.

Tabelle 2: PE-Screening ab zweitem Trimenon SSW 20+ ohne therapeutische Option

Screening- methode	Detektionsrate		
	frühe Prä- eklampsie (SSW < 34)	mittlere Prä- eklampsie (SSW < 37)	späte Prä- eklampsie (SSW ≥ 37)
Maternale Faktoren	52 %	47 %	36 %
Maternale Faktoren plus:			
MAP	72 %	60 %	44 %
MAP, UTPI	96 %	80 %	44 %
MAP, PlGF	94 %	75 %	44 %
MAP, sFlt-1	77 %	65 %	44 %
MAP, UTPI, PlGF	94 %	85 %	45 %
MAP, UTPI, PlGF, sFlt-1	100 %	85 %	45 %

Optimales Screening auf Entwicklung einer frühen, mittleren oder späten Präeklampsie umfasst ab der SSW 20+ neben maternalen Faktoren UTPI (Arteria-Uterinawiderstand im Doppler beidseits), MAP (mittlerer arterieller Druck aus 4 Messungen), PlGF und sFlt-1. (Quelle 5)

Erweiterte Vorsorge

Regelmäßige Dopplerkontrollen (2-wöchentlich) und ggf. Kontrolle des PlGF/sFlt-1-Quotienten im Verlauf abhängig von Befund.

Prophylaxe

Nach auffälligem Screening sollten von SSW 16 bis zur SSW 36 täglich zur Nacht 150 mg ASS gegeben werden – je früher, desto effektiver können die Entstehung einer Präeklampsie und ihre Folgen verhindert werden (ASPREE-Study). Ein Beginn nach der 20. SSW ist ineffektiv, da die Trophoblastinvasion dann bereits abgeschlossen ist.

Therapie

Eine stationäre Behandlung ist bei Hypertonus (ab 160/100) sowie klinischen oder laborchemischen Symptomen zu veranlassen. Eine Zuspitzung einer Präeklampsie oder der v.a. HELLP-Syndrom gehört in die Hände perinatologisch erfahrener Spezialisten. Die kausale Therapie des HELLP-Syndroms stellt die Entbindung dar. Hier ist eine Abwägung drohender Frühgeburtlichkeit notwendig, so dass Gestationsalter und Schwere der Erkrankung miteinander korreliert werden und eine Einzelfallentscheidung angestrebt werden muss. Jenseits der 34. SSW sollte entbunden werden. Um den Verlauf z.B. bis zur Durchführung einer Lungenreife vor der 34. SSW zu prolongieren, können Steroide (Methylprednisolon, Dexamethason) in Kombination mit antihypertensiver Therapie (Nifedipine, Urapidil, Dihydralazin, Furosemid) und antikonvulsives Magnesium i. v. angewendet werden.

Nachsorge

Das Risiko für Erstmanifestation/Exazerbation besteht nachgeburtlich für ca. 7 Tage, in denen die Blutdruckmessungen 4 x täglich weitergeführt werden sollten. Ab einem Druck von < 140/90 kann ab Tag 4 die antihypertensive Medikation ausgeschlichen werden. Magnesium-Gaben sollten bis zu 48 Stunden postpartal weitererfolgen.

Etwa 3 Monate post partum sollten eine persistierende Proteinurie (24-Stunden-Sammelurin, Serumkreatinin, Mikroalbuminurie) und Nierenschädigung (ggf. nephrologische Abklärung) sowie das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms oder systemischen Lupus ausgeschlossen werden. Mutter und Kind haben nach HELLP-Syndrom ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. ein erhöhtes Wiederholungsrisiko.

Autoren:

Dr. med. T. Schill, Daniela Gruber, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Jan 15; 142 (2): 159–67.
2. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf
3. Rolnik DL, Wright D et al.: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Jun 28. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
4. Rolnik DL, Wright D et al.: ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Aug 24.
5. Fetal Medicine Foundation London, Nikolaides
6. DGGG: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. S2k-Leitlinie AWMF 015/018. 2019.

Stand: Dezember/2021

**Ihr Ansprechpartner:
endokrinologie@limbachgruppe.com**

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Labor Limbach Aachen
www.labor-aachen.de

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen
www.labor-eveld.de

Frankfurt

MVZ Labor Limbach Frankfurt GmbH

Frankfurt

Laborarztpraxis Rhein-Main MVZ GbR
www.laborarztpraxis.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.labor-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover - Lehrte

MVZ Labor Limbach Hannover
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Kassel
www.labor-kassel.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach
Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.nierenzentrum-fuessen.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin
und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose
und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin
und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Frankfurt

MVZ Humangenetik Berner Straße GmbH
www.laborarztpraxis.de/startseite/humangenetik

Ingolstadt

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
Zweigpraxis Ingolstadt
www.genetik-muenchen.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

München

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
www.genetik-muenchen.de

Passau

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München
Zweigpraxis Passau
www.genetik-muenchen.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com