

## Hypertension og præeklamsi

### Arbejdsgruppens medlemmer

2018: Lise Hald Nielsen, Iben Sundtoft, Marianne Jenlev Vestgaard, Lisa Persson, Lone Storgaard, Berit Woetmann Pedersen, Louise Bjørkholt Andersen, Marianne Johansen og Jannie Dalby Salvig (tovholder, [jannsalv@rm.dk](mailto:jannsalv@rm.dk))

### Tidligere grupper:

2017: Jannie Dalby Salvig, Berit Booth, Lise Hald Nielsen, Iben Sundtoft, Marianne Jenlev Vestgaard, Gitte Skajaa, Lisa Persson, Lone Storgaard, Berit Woetmann Pedersen og Marianne Johansen (tovholder, [mj@dadlnet.dk](mailto:mj@dadlnet.dk))

2012: Jacob Lykke, Birgit Bødker, Marie Søgaard, Malou Barbosa, Åse Klemmensen, Berit Woetmann Pedersen, Jette Stensgaard, Lone Storgaard, Ulla Bang, Jannie Dalby Salvig (tovholder, [salvig@dadlnet.dk](mailto:salvig@dadlnet.dk))

2007: Lillan Kempf, Frank Pedersen og Marianne Johansen

2003: Kristjar Skajaa, Ulla Bang, Hanne Jensen, Tine Mortensen

2001: Marianne Johansen, Niels Kjærgaard, Jesper Legarth, Jannie Dalby Salvig, Kristjar Skajaa, Charlotte Wilken-Jensen

### Fokusområder for den reviderede version

- Profylakse med magnyl
- Definitioner og målemetoder for BT og proteinuri
- Hjemme monitorering af BT
- Biomarkører som led i screening og som supplement i diagnostikken
- Post partum håndtering

Litteratursøgningen som danner baggrund for revisionen har primært fokuseret på perioden 2012-2017

## Indholdsfortegnelse

Anvendte forkortelser	2
<b>Guideline</b>	<b>3</b>
Profylakse til risikogrupper	3
Definition af begreber	3
Udredning	5
Biomarkører som diagnostisk supplement	5
Håndtering af gravide med hypertension/præeklamsi	6
Forløsning	6
Transport/overflytning af patienter med svær præeklamsi	7
Antihypertensiv behandling	7
Magnesiumprofylakse/behandling til svær præeklamsi/HELLP og ved eklamsi	9
Doserings- og monitoreringskema	10
Væsketerapi	10
HELLP syndrom	11
Eklamsi	11
Post partum håndtering	12
Ambulant opfølgende samtale post partum	13
Kontrol i næste graviditet	13
<b>Baggrundsmateriale og vurderinger</b>	<b>14</b>
Profylakse til risikogrupper	14
Biomarkører	20
Proteinuri	23
Måling af BT	24
Essentiel hypertension	25
Gestationel hypertension	25
Præeklamsi	26
Svær præeklamsi	26

HELLP syndrom	27
Eklampsi	27
Antihypertensiv behandling	27
Hypertensiv krise	28
Magnesiumprofylakse og behandling	29
Kortikosteroidbehandling ved HELLP	31
Håndtering af komplikationer til svær præeklampsi	32
Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)	35
Postpartum håndtering, opfølgning og fremtiden	36
Kardiovaskulær risiko	37
Gentagelsesrisiko for præeklampsi	38
Trombofili/udredning	39
Patientinformation – hvad er præeklampsi?	40
Flowchart – postpartum håndtering af antihypertensiv medicin	43
Flowchart til brug for PIGF	44
Flowchart til brug for sFlt1/PIGF	45

## Anvendte forkortelser

APLA Antifosfolipid antistof syndrome
APTT, Koagulation, overflade induceret
ALAT Alaninaminotransferase
ASAT Aspartataminotransferase
BT Blodtryk
CVP Centralt vene tryk
CTG cardiotocografi
DIC Dissemineret intravaskulær koagulation
D-dimer, Fibrin degraderings produkt
FVL Faktor V Leiden mutation
GA Gestationsalder
HELLP <i>Hemolysis, Elevated Liverenzymes, Low Platelets</i>
IUGR Intrauterine Growth Restriction, intrauterin væksthæmning
IVF In vitro fertilisation
INR Koagulation, vævs-faktor induceret
KFNT Koagulations faktor normal test
LDH Lactatdehydrogenase
LMWH Low molecular weight heparin, lavmolekylært heparin
NSAID Non steroide antiinflammatorika
NS Navlesnor
PE Præeklampsi
PGV Protrombin mutation
PIGF Placental Growth Factor
PTSD Post traumatisk stress disorder
RCT Randomized controlled trial
RDS Respiratory distress syndrome
RR Relativ risiko
SD Standard deviation
SGA Small for Gestational Age
sFlt-1 Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SST Sundhedsstyrelsen

## Guideline

### 1. trimester screening

Nyere studier tyder på, at det er muligt at prædiktere præterm præeklamsi med høj sensitivitet og specificitet allerede i første trimester af graviditeten, såfremt anamnese, blodtryksmåling og flowmåling i arteria uterina kombineres med biokemiske markører (PAPP-A og PIGF). En model for 1. trimester screening planlægges aktuelt implementeret i Danmark.

## Profylakse til risikogrupper

### Magnyl

Tbl. Magnyl 150 mg dgl til natten anbefales opstartet tidligt i graviditeten; evt. i forbindelse med første svangrekontrol hos e.l. og helst inden 16. graviditetsuge med seponering ved GA 37+0 til følgende risikogrupper:

- Svær præeklamsi i tidligere graviditet (evidensgrad A)
- Kronisk nyresygdom (evidensgrad A)
- Autoimmun sygdom som SLE eller antiphospholipid syndrom (evidensgrad B)
- Prægestationel diabetes type 1 eller 2 (evidensgrad B)
- Behandlingskrævende essentiel hypertension (evidensgrad B)
- Æg doneret (evidensgrad B)
- Flerfoldsgravide
- BMI > 30

Såfremt der ikke er opstartet Magnyl behandling før 16. uge kan en vis effekt alligevel forventes, hvorfor man kan overveje at opstarte indtil GA 20.

### Calcium

Anbefales ved lav indtagelse af calcium (< 600 mg/d). Anbefalet dosis fra SST er 500 mg dagligt, mens de fleste studier tester effekten af  $\geq 1000$  mg dgl. (evidensgrad B)

### Vitamin C

Anbefales ikke (evidensgrad A)

### Metformin:

Anbefales ikke aktuelt, afventer flere studier (evidensgrad C)

### Vitamin D

Ved D-vitamin mangel, men ikke til forebyggelse af præeklamsi (evidensgrad B)

### Statiner:

Anbefales ikke aktuelt, men afventer flere *ongoing* studier.

### Motion

Regelmæssig træning x 3 ugentl a 50 min varighed er associeret til reduceret forekomst af gestationel hypertension, præeklamsi, reduceret vægtøgning og mindre forekomst af macrosomi. (evidensgrad B)

## Definition af begreber

Der findes en række hypertensive tilstande hos gravide, evt. kombineret med proteinuri. Desuden findes en række tilstande, som anses for at indgå i præeklamsi sygdomskomplekset, f.eks. HELLP-syndrom, men hvor der ikke nødvendigvis forekommer hypertension.

NB. Isolerede ødemer anses *ikke* for at være en del af sygdomskomplekset.

## Definitioner

### Forhøjet blodtryk:

- BT  $\geq 140$  mmHg systolisk og/eller  $\geq 90$  mmHg diastolisk ved to lejligheder med mindst 4 timers mellemrum efter 20. uge hos en kvinde med tidligere normalt blodtryk
- BT målt hjemme  $\geq 135$  mm Hg systolisk og/eller 85 mm Hg diastolisk.
- Ved blodtryk  $\geq 160$  mmHg systolisk og/eller  $\geq 110$  mmHg diastolisk kan hypertension bekræftes indenfor et kortere interval (min.) for at facilitere rettidig og relevant anti-hypertensiv behandling.

Før målingerne bør kvinden have været i hvile i 5 min. Der måles mindst to blodtryk ved forhøjet værdi. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes. Hvis blodtrykkene afviger mere end 5 mmHg fra hinanden foretages flere målinger.

I forbindelse med håndteringen af kvinder med mild hypertension debuterende i graviditeten

anbefales at diagnosen hypertension bekræftes af målinger af blodtrykket hjemme for at undgå at behandle kvinder med white coat hypertension. Se nedenfor.

### Proteinuri hos gravide (midtstråle)

<b>Steril midtstråleurinstix <math>\geq 1 + (30 \text{ mg/dl})</math></b>
<b>Spoturin protein/kreatinin ratio <math>\geq 30 \text{ mg/mmol (0,3 mg/mg)}</math></b>
<b>Spoturin albumin/kreatinin ratio <math>\geq 8 \text{ mg/mmol}</math></b>
<b>Døgnurin proteinudskillelse <math>\geq 0,3 \text{ gr/d}</math></b>

Waugh<sup>[1]</sup> et al. Spot protein–creatinine ratio and spot albumin–creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. **HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT**; VOL. 21: 61; OCT 2017

### Klassifikation af hypertensive tilstande hos gravide

<b>Kronisk hypertension (oftest essentiel hypertension):</b>	Hypertension diagnosticeret tidligt i (< uge 20) eller forud for graviditeten.
<b>Gestationel hypertension</b>	Nyopstået hypertension uden proteinuri optrædende efter 20. uge hos en forud rask gravid.
<b>White coat hypertension</b>	Forhøjet konsultations BT, men normalt hjemme BT. Denne tilstand er tilstede også udenfor graviditet og behandles ikke. Ca ½ vil dog udvikle gestationel hypertension eller præeklamsi. Kræver derfor fortsat hjemme BT monitorering.
<b>Forbigående graviditetsbetinget hypertension</b>	Forhøjet konsultations BT, som optræder i 2-3. trimester, men som normaliseres ved gentagne målinger over timer/dage. Er dog forbundet med 40 % risiko for at føre til gestationel hypertension eller præeklamsi
<b>Maskeret hypertension</b>	Normalt konsultations BT, men forhøjet hjemme BT. En tilstand som sjældent opdages og hvis betydning vi ikke kender fuldt ud.
<b>Præeklamsi</b>	<p><b>Gestationel hypertension ledsaget af nytilkommen proteinuri OG/ELLER tegn på organdysfunktion i form af følgende:</b></p> <p><b>Trombocytopeni/hæmatologiske komplikationer:</b> trombocytopeni (&lt; <math>100 \times 10^9</math>), tegn på DIC og/eller hæmolyse</p> <p><b>Nyrepåvirkning:</b> Kreatinin konc. større end 1.1 mg/dL (svarende til større end 100 mmol/l) eller en fordobling af konc. i forhold til normalområdet for GA, når der ikke er tilstedeværelse af anden nyresygdom.</p> <p><b>Lever påvirkning:</b> Forhøjede transaminaser til det dobbelte af normal konc. for GA +/- smerter under hø. curvatur/epigastralgi</p> <p><b>Lungeødem</b></p> <p><b>Neurologiske komplikationer:</b> eksempler inkluderer eklamsi, ændret mental status, blindhed, stroke, clonus, svær hovedpine og persisterende synsforstyrrelser*</p> <p><b>Utero-placental dysfunktion:</b> IUGR sv.t. en UL-estimeret vægt mindre end -15% dvs mindre end 10 percentilen.</p>
<b>Præeklamsi "overbygning" på kronisk hypertension</b>	Nytilkommen proteinuri og blodtryksstigning hos en kvinde med bestående hypertension OG/ELLER forekomst af andre tegn på organdysfunktion som beskrevet ovenfor.

\* Alm. let hovedpine alene er *ikke* nok. Såfremt hovedpine betragtes som cerebralt symptom, bør der være tale om svær hovedpine (ofte frontal) og man bør gøre en indsats for at udelukke forekomst af spændings-hovedpine. Der skal være tale om fx ændret eller sløret sensorium som "osteklokke"-fornemmelse, at "man er ved siden af sig selv" eller præsenterer fokale neurologiske udfald, abscesser, synkope, hyperrefleksi, fokale eller generaliserede kramper eller synsforstyrrelser såsom flimmerskotomer og nedsat syn.

## Svær præeklamsi

**BT**  $\geq 110$  mmHg diastolisk og/eller  $\geq 160$  mmHg systolisk **og/eller** forekomst af subjektive symptomer og abnorme laboratoriefund som følge af organpåvirkning:

### Subjektive symptomer

- **CNS:** Hovedpine, synsforstyrrelser, kramper (eklamsi)
- **Kredsløb:** Dyspnø, trykken for brystet (lungestase, lungeødem)
- **Lever:** Smerter i epigastriet, opkastninger

### Påvirket paraklinik

- **Lever:** Udtalt forhøjede leverenzymen (ASAT/ALAT  $> 70$  U/L), s-bilirubin forhøjet
- **Nyrer:** Oliguri  $< 400$  ml/24 timer, svær proteinuri  $> 3$  g/24 timer, S-Urat  $> 45$  mmol/l, S-Kreatinin  $> 110$  mmol/l
- **Koagulation:** Trombocytter  $< 100 \times 10^9$  /l, dissemineret intravaskulær koagulation
- (APTT  $> 1,5$  x udgangsværdien, Antitrombin  $< 70$ ), hæmolyse, (LDH  $> 600$  U/L og/eller haptoglobin  $< 0,3$  g/l =  $< 3$   $\mu$ mol/l).

**HELLP-syndrom - Hemolysis, Elevated Liverenzymes (ALAT/ASAT  $> 70$  U/l), Low Platelets ( $< 100 \times 10^9$  /l).**

En biokemisk parameter, der isoleret fremkommer patologisk og ikke ledsages af andre symptomer eller tegn på svær præeklamsi, skal vurderes med varsomhed, og ikke nødvendigvis føre til eksempelvis akut forløsning.

## Udredning

Kvinder, som henvises på mistanke om hypertensiv sygdom i graviditeten skal som minimum have målt blodtryk og undersøgt urin med urinstix.

Hvis følgende betingelser er opfyldte, er der ingen grund til yderligere udredning:

- Normalt blodtryk
- Blank urinstix
- Fravær af subjektive symptomer
- Normal føtal aktivitet / klinisk fosterskøn

Ellers suppleres med:

- CTG
- Præeklamsi prøver (ALAT, LDH, bilirubin, trombocytter, urat, væsketal incl. kreatinin)
- Ultralydsskanning incl. fostervandsmængde, vægt og flow (ikke akut)

## Biomarkører som diagnostisk supplement

Angiogeneseproteinerne sFlt-1 og PlGF målt som ratio kan bruges til at forbedre prædiktions og evt. diagnostik af præeklamsi blandt patienter med tegn eller symptomer på sygdommen.

- Koncentrationen af sFlt-1/PlGF i serum, eller PlGF alene, er hyppigt, men ikke altid ændret **før** debut af det fulde kliniske symptombillede på præeklamsi evidensgrad (B)
- PlGF-baseret diagnostik, f.eks. sFlt-1/PlGF ratio, kan derfor anvendes som supplement til øvrige kliniske og parakliniske undersøgelser til prædiktions af præeklamsi blandt symptomatiske gravide, især før uge 37 (se flowchart s. 44,45) evidensgrad(B)
- sFlt-1/PlGF ratio er overlegen i forhold til PlGF alene til prædiktions af præeklamsi og komplikationer evidensgrad(B)
- sFlt-1/PlGF er især velegnet til at udelukke præeklamsi blandt symptomatiske patienter pga. en høj negativ prædiktiv værdi ved lav ratio evidensgrad(B)
- Der er endnu ikke tilstrækkelig evidens for rutinemæssig anvendelse af sFlt-1/PlGF til at forudsige udvikling af komplikationer blandt gravide med præeklamsi, men gentagelse af ratioen bør overvejes ved usikker forløsningsindikation ved præterm præeklamsi evidensgrad(C)

## Håndtering af gravide med hypertension/præeklampsi

### Kriterier for ambulat kontrol

Følgende har forholdsvis lav risiko for alvorlig progression og kan følges ambulant:

- GA ved debut  $\geq 34 + 0$
- Diastolisk BT  $< 100$  mm Hg, systolisk BT  $< 150$  mmHg
- Proteinuri  $\leq 1,5$  g/l (2+ på urinstix)
- Fravær af subjektive symptomer
- Normal eller kun let påvirket paraklinik
- Normale føtale undersøgelser (fostervandsmængde, føtal aktivitet, NS-flow, CTG)

### Ambulant kontrolregime

- Ved diastolisk BT  $< 100$  mm Hg ambulant kontrol indenfor 7 dage
- Ved diastolisk BT  $> 100$  mm Hg og/eller systolisk BT  $> 150$  mm Hg ambulant kontrol indenfor 2 dage
- BT og urinstix f.eks. 1 - 2 x ugtl. (gerne ved egen læge eller jordemoder)
- Mindst ugentlig kontrol i svangreambulatoriet med præeklampsiprøver, BT og urinstix, CTG eller NS-flow
- Vægtskanning hver 14. dag

### Kriterier for indlæggelse

Gravide, som ikke opfylder kriterierne for ambulant kontrol indlægges til observation med henblik på stabilisering og/eller snarlig forløsning/igangsætning. Kan evt. senere overgå til ambulant regi.

### Monitorering under indlæggelse

- BT x 3 dagligt
- Urinstix for protein x 1 dagligt
- Evt. døgnurinsamling kun ved mistanke om tilgrundliggende nyrelidelse og efter konf. med intern mediciner/nefrolog
- CTG x 1 - 2 dagligt
- Blodprøver - præeklampsi prøver (ALAT, LDH, bilirubin, trombocytter, urat, væsketal incl. creatinin)
  - Ved trombocytter  $< 100 \times 10^9/l$  suppleres med udvidet koagulationsudredning (antitrombin, APTT, fibrinogen, D-dimer, INR, KFNT)
  - Ved påvirkede levertal suppleres med prøver til vurdering af hæmolyse (haptoglobin, LDH, retikulocytter)
- Ultralydsskanning: Tilvækst hver anden uge, flow x 1 ugtl.

### Forløsning

- Gravide med essentiel hypertension og stabilt blodtryk ( $< 150/100$  mmHg) kan som regel afvente termin, men bør ikke gå over termin grundet risiko for PE-udvikling.
- Gravide med gestationel hypertension og let til moderat præeklampsi anbefales igangsæt ved GA 37-38 forudsat stabilt blodtryk ( $< 150/100$  mmHg) og velbefindende patient
- Svær præeklampsi indicerer oftest, og efter uge 32 + 0 altid forløsning snarest muligt (døgn), når patienten er stabiliseret og under dække af antihypertensiv behandling (se nedenfor). Før GA 34 + 0 bør den gravide om muligt være dækket ind med celeston før forløsningen.
- Hvis BT efter behandling er  $< 110$  mmHg diastolisk og  $< 160$  mmHg systolisk, og der ikke er andre tegn på svær præeklampsi er forløsning ikke umiddelbart indiceret.
- Eklampsi/HELLP indicerer som regel forløsning snarest muligt efter stabilisering (indenfor timer) – BT-kontrol og evt. krampeprofylakse
- Epidural analgesi anbefales (cave: koagulopati). Koagulationstal taget indenfor 3 timer bør foreligge inden epidural/spinal anlæggelse, der kræver trombocytter  $> 80 \times 10^9/l$ .

## Transport/overflytning af patienter med svær præeklampsi

Ved diskussion med andet fødested om overflytning pga lav GA skal moderens tilstand nøje vurderes, idet hun bør være både alment klinisk og BT-mæssig stabil. Medmindre patienten er klinisk velbefindende, paraklinisk og BT-mæssig stabil bør man nøje overveje om forløsning bør finde sted lokalt. Dette kan evt. foregå med assistance fra neonatalt transporthold fra modtagende sygehus. Patienten kan i så fald overflyttes, når tilstanden er stabiliseret (typisk 1-2 døgn senere). Ved evt. overflytning af en patient bør denne ledsages af kompetent sundhedspersonel efter individuel vurdering af behovet. Man bør som minimum have Magnesiumsulfat og Labetalol til iv. brug med på en sådan transport og relevant stabiliserende medicinsk behandling bør være indledt.

## Antihypertensiv behandling

### Indikation - sædvanligvis opstart under indlæggelse

- Ved vedvarende BT  $\geq$  150 mmHg systolisk og/eller 100 mmHg diastolisk, er behandling indiceret, uafhængigt af om forløsning er nært forestående, idet forløsning forudsætter, at patienten er stabiliseret. Vedrørende BT-måling se venligst nedenfor (s. 22).
- Peroral antihypertensiv behandling foretrækkes for at undgå pludselig, drastisk blodtryksfald
- Før indledning af anæstesi og epidural analgesi tilstræbes BT < 150/100 mmHg

### Behandlingsmål

- Standse blodtryksstigning og foretage en langsom reduktion af blodtrykket til systolisk BT 110-140 mmHg og diastolisk BT mellem 80-85 mm Hg.

### Behandlingsalgoritme

- Methyldopa, Labetalol og Nifedipin er ligeværdige præparater til gravide. Der kan dog først forventes effekt af Methyldopa efter ca. et døgn. Methyldopa er dog første valg ved prægestationel diabetes mellitus, da Labetalol kan maskere og forlænge symptomer på hypoglykæmi

	Akut behandling	Vedligeholdelsesbehandling
<b>Moderat hypertension</b> BT: 150/100 til 159/109 mmHg	Ikke nødvendigt med mindre symptomatisk pt.	Tabl. Methyldopa (Aldomet®) 250-500 mg x 3-4 p.o.  ELLER Tabl. Labetalol (Trandate®) 100-200 mg x 3-4 p.o. Gives evt. i kombination BT måles mindst 4 gange dagligt.
<b>Svær hypertension</b> BT: 160/110 til 180/115 mmHg	Tabl. Labetalol (Trandate®) 200 mg p.o.  Hvis BT > 160/110 mmHg efter 30 min. indledes i.v. behandling: Første dosis: Inj. Trandate 5-10 mg i.v.  Derefter 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg med 10 minutters interval; max dosis 220 mg/d  Hvis BT > 160/110 mmHg 90 min efter første dosis Trandate suppleres med  Tabl Nifedipin (Cordaflex*): Første dosis 10 mg p.o. kan gentages med 30 min interval; max dosis 60 mg	Labetalol (Trandate®) 200-400 mg x 4 p.o.  Evt. suppleret med: Tabl. Methyldopa (Aldomet®) 250-500 mg x 3-4 p.o.  og/eller: Tabl. Nifedipin depottabl. (Adalat®). 30-120 mg x 1 p.o. ELLER 60 mg x 2
	Akut behandling	
<b>Hypertensiv krise</b> BT 180/115 mmHg eller højere Ved subjektive symptomer som udtryk for multiorgansvigt er grænsen for iv.-behandling 160/110 mmHg	Indikation for akut reduktion af blodtrykket indenfor 1 time.  Involver anæstesiologisk speciallæge mhp intensiv monitorering af BT.  BT måles mindst hvert 5 minut indtil BT < 160/110 mm Hg Kontinuerlig invasiv blodtryksmåling kan være indiceret  Der startes direkte med iv Labetalol Inj. Labetalol (Trandate®) 5-10 mg i.v. Derefter 20 mg, 40 mg, 80 mg, 80 mg og 80 mg med 5 minutters intervaller  ELLER ved manglende effekt heraf eller kontraindikation for Labetalol:  Nepresol i.v., idet dette gives i form af 6,25 mg i.v. Kan gentages x 3 med 30 minutters interval.  <i>Ved svigt af behandling overvej:</i> Natriumnitroprusside iv-infusion: Start med 0,15µg/kg/min, øges p.n. Cave hypotension og bradycardi.	

\*Cordaflex kan rekvireres v.hj.a udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen



## **Magnesiumprofylakse/behandling til svær præeklampsi/HELLP og ved eklampsi**

MgSO<sub>4</sub> er det foretrukne antikonvulsivum til behandling og forebyggelse af eklampsi (evidensgrad A)

### **Præparat**

Magnesiumsulfat (MgSO<sub>4</sub>) findes som 100 ml færdigblandet opløsning indeholdende MgSO<sub>4</sub> 0,2 mmol/ml (sv. til 20 mmol MgSO<sub>4</sub> i 100 ml). Virker primært som antikonvulsiv profylakse og behandling, sekundært som antihypertensivum.

### **Indikationer**

Ved svær præeklampsi med ukontrollabelt BT, cerebralial, hyperrefleksi og/eller HELLP-syndrom gives magnesium som profylaktisk behandling. Eklampsi behandles med MgSO<sub>4</sub>, idet den primære effekt er at forebygge nye krampetilfælde.

### **Kontraindikationer**

- Myestenia gravis
- Morbus cordis, specielt AV-blok
- Nedsat nyrefunktion (Se-creatinin > 300 mikromol/l)

## Doserings- og monitoringskema

<b>Krampe behandling (Eklampsi)</b>	
<b>Bolus</b>	100 ml (20 mmol, 5 g) gives i.v. over minimum 5 minutter (Infusionshastighed 1000 ml/time)
<b>Vedligeholdelse</b>	Infusionshastighed 20 ml/time sv.t 1 g/time Behandlingsvarighed min. 24 timer efter sidste krampeanfald Kramper under Mg-infusion skal behandles med ny MgSO <sub>4</sub> bolus på 2,5-5 g over 5 min afhængig af tidsinterval siden sidste bolus
<b>Profylaktisk behandling (HELLP/svær præeklampsi)</b>	
<b>Bolus</b>	100 ml (20 mmol, 5 g) gives i.v. over minimum 5 minutter (Infusionshastighed 1000 ml/time)
<b>Vedligeholdelse</b>	Infusionshastighed 20 ml/time sv.t 1 g/time Behandlingsvarighed afhængig af den kliniske tilstand, der vurderes løbende. Tilstræbes opretholdt i 24 timer, hvorefter ny status og stillingtagen til evt. fortsættelse
<b>Monitorering</b>	
Hver 2. time	Vurdering af sene-reflekser Respirationsfrekvens > 16 Timediurese > 25 ml
<b>Ved bevarede senerereflekser forekommer overdosering ikke.</b>	
S-Mg	S-Mg skal måles ved klinisk mistanke om overdosering eller hvis reflekser ikke kan vurderes pga spinal/epidural anæstesi.  Terapeutisk niveau: Serum- koncentration 2 - 3,5 mmol/l
<b>Overdosering</b>	
Sløve senerereflekser Respirationsfrekvens < 12/min Oliguri < 100 ml/4 timer	Infusionshastighed halveres
Ophævede reflekser Resp. insufficiens Timediurese < 20ml	Infusion stoppes Når reflekser er til stede og resp. er sufficient genoptages infusion med ½ hastighed
<b>Antidot</b>	Calciumchlorid (0,5 mmol/ml) 10 ml langsomt i.v.
<b>Almindelige bivirkninger</b>	
Cirka 1/3 får bivirkninger	Flushing, svedtendens, kvalme, fornemmelse af at "en tung dyne bliver placeret over en".

## Væsketerapi

I behandlingen af svær præeklampsi er restriktiv væsketerapi essentiel for at reducere risiko for overhydrering/lungeødem. Peripartum tilstræbes 0-balance og postpartum negativ væskebalance >1000 ml/24 timer. (evidensgrad C-D)

Oliguri er hyppigt forekommende umiddelbart postpartum. Hvis urinproduktion < 40 ml/time over 6 - 8 konsekutive timer eller ved anuri i 2 konsekutive timer påbegyndes behandling med furosemid: 5-80 mg iv

afhængig af den kliniske situation.

(evidensgrad D)

Ved manglende effekt involveres anæstesiolog.

Væskerestriktion skal fortsætte, indtil diuresen kommer i gang og er sufficient.

(evidensgrad D)

## HELLP syndrom (DO142)

- *Hemolysis* (haptoglobin < 0,3 g/l = < 3 µmol/l, LDH > 600 U/L, bilirubin > 24 µmol/l)
- *Elevated Liver enzymes* (ALAT > 100 U/l)
- *Low Platelets* (Trombocytter < 100 X 10<sup>9</sup>/l)

Er såvel en biokemisk diagnose uden symptomer som en tilstand med svære PE-symptomer. Bør betragtes som en selvstændig variant af svær præeklamsi, men patofysiologien er ikke helt afklaret.

### Symptomer/kliniske tegn

- Ofte diffuse
- Smerter i epigastriet/under h. kurvatur
- Kvalme/opkastninger
- Anæmi
- Blødningstendens
- Evt. ikterus

### Kortikosteroidbehandling

Det kan *ikke* anbefales rutinemæssigt at give kortikosteroid som behandling af HELLP fraset som led i lungemodning.

(evidensgrad B)

## Eklamsi (DO150)

### Symptomer

- Universelle kramper i forbindelse med graviditet, fødsel eller puerperium uden anden påviselig ætiologi

### Behandling

- **Førstehjælp:**
  - Kald hjælp
  - Hindre at pt kommer til skade
  - ABC (*A*irway - frie luftveje, *B*reathing - ilt, *C*irculation - farve/puls)
  - i.v.-adgang (GRØN VENFLON)
- **Krampebehandling:**
  - Magnesiumsulfat – bolus og vedligeholdelse (se skema ovenfor)
  - Ved fortsatte kramper / nyt krampeanfald under vedligeholdelsesbehandling
    - < 4 timer efter Mg bolus: ½ ny bolus
    - > 4 timer efter Mg bolus: 1 ny bolus
- **Krampeprofylakse**
  - Magnesiumsulfat - bolus og vedligeholdelse (se skema ovenfor)
- **Forløsning**
  - Først, når moderen er stabil
  - Ved præmaturitet kan man afvente Celeston virkning - hvis tilstanden er stabil
  - Vaginal forløsning er ikke kontraindiceret
  - Kontinuerlig CTG overvågning
  - Epidural analgesi (cave koagulopati)
  - Overvej instrumentel forløsning - langvarig presseperiode skal undgås
  - Sectio i spinal analgesi ved normale koagulationsforhold (trombocytal > 80 x 10<sup>9</sup>/l målt indenfor 3 timer) ellers generel anæstesi

## Postpartum håndtering

### Svær PE:

- Risikoen for PPH er 2-3 gange øget. Der anbefales derfor konc. Syntocinon-drop post partum. Håndtering af PPH som vanligt, idet Methergin er kontraindiceret (giver BT-forhøjelse). Grundet hæmokoncentration skal blodtab tidligere end vanligt erstattes med blod.
- NSAID kan forårsage forværring af hypertension og akut nyresvigt samt nedsætte koagulationsevnen i blodet, hvorfor man bør undlade behandling med NSAID ved svær præeklamsi, forhøjet kreatinin og/eller lave trombocytter
- Den perorale antihypertensive behandling skal fortsætte efter fødslen, trods spontant BT-fald umiddelbart efter forløsningen, medmindre meget lave BT (< 110/70 mmHg), da BT i mange tilfælde stiger igen på 3-4. dagen. Når BT ligger stabilt under 140/90 mmHg kan udtrapning af antihypertensiva langsomt påbegyndes.
- Diuresen vurderes i svære tilfælde, som minimum det første døgn, og ved samtidig Magnesium behandling altid, mens denne pågår. For monitorering af kvinder med Magnesium se venligst tidligere.
- Negativ væskebalance tilstræbes i 1-2 døgn, afhængig af den kliniske tilstand.
- Varigheden af profylaktisk Magnesium behandling vurderes individuelt, men fortsætter typisk i timerne efter forløsningen og ofte i 24 timer ialt.
- Overvej tromboseprofylakse i form af lavmolekylært heparin (LMWH) indtil pt. er fuldt mobiliseret (typisk 6 dage eller mere), medmindre pågående blødningsrisiko/trombocytal < 60.
- Fjernelse af evt. epiduralkateter tidligst 12 timer efter sidste LMWH-injektion. Første LMWH-injektion gives tidligst 4 timer efter fjernelse af epiduralkateter forudsat trombocytal  $\geq$  80. (se DSAIM)

### Let-moderat PE

- BT falder inden for 48 timer, men stiger ofte igen 3-6 dage post partum i forbindelse med at mælken løber til, hvorfor man med fordel kan afvente dette før udtrapning påbegyndes. Denne BT-stigning er sjældent udtryk for forværring i tilstanden.
- Udtrapning af antihypertensiv behandling kan påbegyndes 1 uge post partum ved stabilt BT < 140/90 mm Hg, såfremt patienten er subjektivt velbefindende. Dosering halveres hvert andet døgn, såfremt BT fortsat < 140/90 mmHg (se flowchart s. 43).  
Princippet for udtrapning er: Først seponeres Methyldopa grundet bivirkningsprofil (gerne i løbet af de første 2 dage – kan erstattes af Trandate), herefter Trandate og til sidst Adalat oros.  
Plan for udtrapning bør fremgå af epikrisen til e.l.  
Udtrapning af antihypertensiv medicin kan foregå enten 1) via e.l., 2) egen udtrapning (hjemme BT-målinger) efter en nøje lagt plan, som evt. bakkes op af telefon-konsultation med kontaktlæge.  
3) ambulat via barselsgangen eller medicinsk afdeling afhængig af lokale forhold og patientens tilstand evt. suppleret med hjemme BT-målinger.
- Patienten kan udskrives ved stabilt BT < 140/90, såfremt hun er subjektivt velbefindende. Ved behov for fortsat antihypertensiv behandling måler patienten BT hjemme.

### Persisterende BT-forhøjelse

- Ved persisterende BT forhøjelse udover 6 uger bør udredes for nyresygdom, herunder nyrearteriestenose, post partum primær hyperaldosteronisme, fæokromocytom, forværring af evt. Graves' sygdom eller post partum thyreoiditis.
- Behandling med Captopril og Enalapril er forenelig med amning og kan således opstartes postpartum som supplement eller som eneste antihypertensivum ved behov herfor.

### Debut af præeklamsi postpartum

- Behandles som ved antenatal debut.

### **Proteinuri postpartum**

- Der undersøges ikke rutinemæssigt for proteinuri efter forløsning, medmindre man mistænker nyrelidelse.
- Ved vedvarende proteinuri anbefales kontrol hos egen læge 6 - 8 uger post partum. Hvis der fortsat er proteinuri ved denne undersøgelse må henvisning til nefrolog overvejes.

### **Opfølgende samtale hos obstetriker**

- Ved HELLP, tidlig svær præeklamsi med/uden IUGR eller kompliceret forløb skal pt. tilbydes opfølgende samtale 6-8 uger post partum.

### **Patientinformation i forbindelse med udskrivelsen**

Man bør ved udskrivelsen informere kvinden om den øgede risiko for persisterende/fremtidig hypertension samt i epikrisen til egen læge understrege dette i tilslutning til planen for BT kontrol og evt. udtrækning af den antihypertensive behandling. Patienten informeres om subjektive præeklampsisymptommer, som hun skal reagere på ved at henvende sig til egen læge eller på det udskrivende sengeafsnit.

### **Ambulant opfølgende samtale post partum**

- Gennemgang af forløbet og samtale om evt. fremtidig graviditet.
- Kvinder med svær PE har en 4 x øget risiko for PTSD
- Informeres om øget risiko for kardiovaskulær sygdom senere i livet (på niveau med diabetes patienter for kvinder med præterm svær PE) og evt. sundhedsfremmende tiltag diskuteres, når relevant (f.eks. væggtab). Tilrådes årlig kontrol af BT, evt. lipidprofil og BS hos EL samt anbefales tobaksfri sund livsstil.
- Gentagelsesrisiko ved næste graviditet 10 – 40 %. Risikoen er associeret til sygdommens sværhedsgrad og faldende GA ved sygdomsdebut i index-graviditeten
- Forløbet i efterfølgende graviditeter er næsten altid mildere og med senere debut.
- Ved HELLP, tidlig svær præeklamsi med IUGR og/eller abruptio henvises til/udføres trombofili udredning, idet der i disse tilfælde er fundet en mulig association med især FVL (faktor V Leiden mutation) og/eller PGV (Protrombin mutation) samt APLA (Antifosfolipid antistof syndrom)
- Prognosen er generelt god for mor og barn i forbindelse med evt. ny graviditet.

### **Kontrol i næste graviditet**

Let til moderat præeklamsi i index graviditet kræver ingen ekstra kontrol, hvis kvinden er velinformeret om sygdomstegn/symptomer, idet kun 1/20 af patienter med PE til termin vil få recidiv af PE i fremtidig graviditet og svangreprofylaksen er designet til at diagnosticere PE.

HELLP/eklamsi/svær præeklamsi med IUGR og/eller abruptio udløser mere intensiv svangre omsorg i efterflg. graviditet:

- Kontrol med en tidlig undersøgelse omkring uge 12 (NF-skanning) og herefter ca. hver 3-4 uge fra GA 20-23, hvor der i tilfælde af svær præeklamsi, og især ved samtidig SGA, foretages UL skanning med flowmåling i aa.uterinae mhp forhøjet PI (notch). De kliniske kontroller bør herefter omfatte kontrol af BT og urinstix, vægtskanning og flow i a. umbilicalis efter en nærmere fastlagt individuel plan.

### **Forebyggende tiltag i næste graviditet**

- Magnyl som skitseret i indledningen (side 3)
- Calcium tilskud ved lavt indtag som skitseret i indledningen (side 3)
- Evt. regelmæssig motion

Ved tidlig og svær præeklamsi, og særligt i kombination med SGA og/eller abruptio og/eller trombofili,

stillingtagen til evt. profylaktisk LMWH, idet gentagelsesrisikoen muligvis herved reduceres. Dette sker dog formentlig på bekostning af en let øget risiko for (ikke alvorlig) blødning. Der hersker dog fortsat en vis usikkerhed omkring denne anbefaling og pendulet svinger p.t. mest i retning af manglende profylaktisk effekt heraf medmindre antifosfolipid antistof syndrom eller tidlig svær PE i index graviditeten var kompliceret af abruptio placentae.

## Baggrundsmateriale og vurderinger

### Biomarkører som led i 1. trimester screening

Maternelle risikofaktorer estimeres at kunne prædiktere ca. 30% af tilfældene af præeklamsi(1). Det er uvist, hvor mange gravide vi i Danmark sætter i magnylbehandling på baggrund af maternelle risikofaktorer, og der mangler større opgørelser over effekten af den iværksatte intervention.

Nyere studier tyder på, at det er muligt at prædiktere præeklamsi med høj sensitivitet og specificitet allerede i første trimester af graviditeten, såfremt anamnese, blodtryksmåling og flowmåling i arteria uterina kombineres med biokemiske markører(2).

Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) er et angiogent glykoprotein, der dannes i placenta og findes i stigende koncentrationer i maternelt blod under den normale graviditet. PAPP-A er nedsat i graviditeter med trisomi 21, 18 eller 13, intrauterin væksthæmning, ved præterm fødsel og før udvikling af præeklamsi(3;4). PAPP-A har begrænset værdi som enkeltstående markør for præeklamsi, idet kun ca. 20% af tilfældene af tidlig præeklamsi identificeres for en falsk-positiv rate på 5% ved vurdering i første trimester.

Placental Growth Factor (PlGF) er et angiogent glykoprotein, der dannes i placenta. I den normale graviditet stiger koncentrationen af PlGF indtil ca. graviditetsuge 30, hvorefter koncentrationen falder indtil terminen. Koncentrationen af PlGF er nedsat ved præeklamsi, især ved tidlig udvikling af tilstanden og ved samtidig tilstedeværelse af intrauterin væksthæmning(5;6).

Kun ca. 25% af tilfældene af tidlig præeklamsi detekteres i første trimester ud fra PlGF alene(7).

Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) er den opløselige form af vascular endothelial growth factor 1 (VEGF1). Under den normale graviditet er koncentrationen af sFlt-1 uændret indtil tredje trimester, hvorefter koncentrationen stiger indtil terminen(5). sFlt-1 har begrænset værdi ved screening for præeklamsi i første trimester(8).

Derimod viser prædiktionsmodeller, at man kan detektere op til 93% af tilfælde af præeklamsi forløst før 34 uger (for en 5% falsk-positiv rate) ved at kombinere anamnese, blodtryksmåling, flow i arteria uterina, PAPP-A og PlGF(2). Tabel X viser den estimerede detektionsrate for en 5% falsk-positiv rate for forskellige screeningsalgoritmer(9).

*Tabel X:* Den estimerede detektionsrate\* for en 5% falsk-positiv rate for forskellige kombinationer af første trimester markører for tidlig præeklamsi

Kombination af markører	Detektionsrate for en 5% falsk-positiv rate
Maternelle karakteristika	36%
Maternelle karakteristika og PAPP-A	44%
Maternelle karakteristika og blodtryk	58%
Maternelle karakteristika og flow i arteria uterina	59%
Maternelle karakteristika og PlGF	59%
Maternelle karakteristika, blodtryk, flow i arteria uterina, PAPP-A og PlGF	93%

\*Poon & Nicolaides (9)

## Referencer

1. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011 Jan;31(1):66-74.
2. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8-15.
3. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1446-51.
4. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1762-7.
5. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12;350(7):672-83.
6. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2013 Apr;3(2):124-32.
7. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Nov;32(6):732-9.
8. Akolekar R, de CJ, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2010 Mar;30(3):191-7.
9. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014;2014:297397.

## Profylakse til risikogrupper

### Magnyl

Magnyl profylakse er allerede etableret til gravide med risiko for præeklamsi. I The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG, Task force on Hypertension in Pregnancy fra 2013 anbefales 60-80 mg magnyl fra sent i første trimester til risikogravide. Risikogravide inkluderer early-onset præeklamsi og fødsel før 34 GA, samt præeklamsi i mere end en tidligere graviditet(1). I RCOG's NICE guideline fra 2010 anbefales yderligere lav dosis magnyl (75mg) til kronisk nyresygdom, autoimmun sygdom som SLE eller antiphospholipid syndrom, prægestationel diabetes type 1 eller 2 og ved behandlingskrævende essentiel hypertension(2). Anbefaling gælder til ovennævnte grupper i hht NICE guideline, fraset ved ægdonation. Imidlertid er der kommet evidens, der taler for, at denne gruppe vil profitere af lav dosis magnyl. I en metaanalyse fra 2016, der inkluderer 16.000 gravide ved ægdonation, sammenlignes risikoen for, præeklamsi med 118.000 IVF/ICSI eller med 1000.000 spontant gravide. I artiklen indgår kohorte studier, case-control og case studier. Man finder en justeret OR for singleton gravide på 2.11 (95%CI, 1.42-3.15) og for tvilling gravide 3.31 (95%CI, 1.61-6.80)(3).

Virkningsmekanismen af magnyl er, at den vasospasme og de koagulations anormaliteter man ser ved præeklamsi delvist skyldes en ubalance i tromboxan-A2 prostacyclin ratio. Lavdosis magnyl behandling i graviditeten forebygger biosyntesen af trombocyt tromboxan A2 med kun en lille effekt på vaskulær prostacyclin produktion og dermed ændring i balancen(4).

Selve dosis af magnyl samt tidspunkt for opstart i graviditeten har været undersøgt i flere randomiserede studier og metaanalyser(4-6). Resultaterne har været modstridende hvilket skyldes heterogenitet, små studier, forskelle i dosis, forskellige risiko grupper af gravide, forskellige outcomes mht præterm præeklamsi (før 37. uge) og præeklamsi til terminen ( $\geq 37$ . uge).

Der er kommet nyere studier, hvor dosis og tidspunkt for opstart af magnyl ændrer på vores rekommandationer. I RCT studiet publiceret i 2017: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (ASPREE) inkluderes i alt 1620 kvinder(7). Formålet var at sammenligne 150 mg magnyl med placebo givet fra graviditetsuge 11-14 til uge 36 i en population af gravide med risiko for udvikling af præterm præeklamsi (<37. uge). Man screenede alle kvinder ved nakkefoldsskannings tidspunktet ved en algoritme der kombinerede materielle faktorer, blodtryksmåling, a. uterina flow og PPAP-A og placenta growth faktor. Der fandtes en beskyttende effekt af magnyl på udvikling af præterm præeklamsi på OR: 0.38 (0.20-0.74). der var størst effekt for gruppen med præterm præeklamsi før 34. uge med en OR: 0.18 (0.03-

1.03). Man fandt ingen effekt på udvikling af præeklamsi efter uge 37.

I en metaanalyse fra 2017 undersøges primært magnyls forebyggende effekt på præterm præeklamsi, dosis opstart før 16. og efter 16. uge, samt dosis <100 mg versus  $\geq 100$ mg(8). I alt inkluderes 16 trials med deltagelse af 18.907 kvinder. Man fandt en 70 % (RR:0.38; 95% CI: 0.20-0.78) reduktion i præterm præeklamsi ved start af magnyl  $\geq 100$ mg før 16. uge. Magnyl har formentlig størst effekt, hvis det indtages ved sengetid. I et RCT studie fra 2010, undersøgte man effekten af 100 mg magnyl på blodtrykket hos let hypertensive mænd og kvinder(9). Man fandt ingen eller let øget BT når magnyl blev taget om morgen hos især kvinder, samt et signifikant fald i BT hos både mænd og kvinder ved indtagelse ved sengetid. Magnyl har vist sig at hæmme angiotension II med 30 %, når det indtages ved sengetid (10). Måske er det denne effekt, der er gavnlige trods opstart efter 16. graviditetsuge.

## Metformin

Metformin har igennem mange år primært været brugt til behandling af type 2 diabetes. Derudover er der påvist en gunstig effekt ved behandling af infertilitet hos PCO kvinder. Metformin har formentlig en endothel beskyttende effekt. I metaanalyser er der fundet en nedsat dødelighed af kardiovaskulær årsag hos metformin brugere sammenlignet med andre orale antidiabetika(13,14).

Metformin har igennem flere år været brugt i første trimester ved PCO. Derudover bruges metformin i nogle lande til behandling af gestationel diabetes og type 2 diabetes, blandt andet i England. I en enkelt metaanalyse fra 2015 indsamledes trial studier, der sammenlignede effekten af metformin og insulin til behandling af GDM(15). Primær outcome var, blandt mange, forekomsten af gestationel hypertension og præeklamsi. I 3 RCT studier med i alt 553 kvinder, der fik metformin og 557 som fik insulin, fandt man reduceret relativ risiko for PIH (*pregnancy induced hypertension*) 0.53 (95%CI, 0.31-0.90). Præeklamsi blev undersøgt i 5 trials, med i alt 818 i metformin gruppen og 816 i insulin gruppen, RR 0.81 (95%CI, 0.55-1.17), således ikke signifikant.

Virkningsmekanismen på placentas kar er undersøgt af Brownfoot et al(16) Præeklamsi er associeret til placenta ischæmi/hypoxi og øget sekretion af fms-like tyrosin kinase 1 og endoglin, som giver anledning til hypertension og multiorgan påvirkning hos den gravide. Brownfoot et al undersøgte placenta hos early-onset præeklamsi og fandt, at metformin reducerede fms-like tyrosin kinase 1 og endoglin. Metformin reducerede således endothel dysfunktionen, inducerede vasodilatation i oment kar og inducerede angiogenesis. Forfatterne konkluderede, at metformin havde potentiale til at forebygge eller behandle præeklamsi. I Danmark er der ikke tradition for at bruge metformin i graviditeten, fraset ved PCO i første trimester. Metformin passerer placenta og der er en bekymring for en langtidspåvirkning hos børnene. Der findes 2 års opfølgning på børn eksponeret in utero for metformin, hvor man har fundet mere subcutant fedt på skulder og overarm hos de eksponerede(17,18).

Metformin som profylakse ved præeklamsi er endnu eksperimentel og der afventes flere studier før en evt. anbefaling.

## Calcium

Sundhedsstyrelsen anbefaler gravide at indtage  $\frac{1}{2}$  liter mælk dagligt eller 500 mg/dg af kalk.

Epidemiologiske studier har fundet en øget forekomst af præeklamsi i områder med lavt calcium indtagelse. Det understøttes ved fund af lavere calcium blandt kvinder med præeklamsi i forhold til raske gravide.

Der er fremsat flere hypoteser vedrørende virkningsmekanismen. Lavt calcium indtag medfører hypertension via stimulation af parathyroidea eller via renin frigørelse og dermed vasokonstriktion(19) Andre studier har peget på, at calcium tilskud reducerer kontraktiliteten af glatte muskelceller i uterus og dermed øger NO syntesen, hvilket fører til vasodilatation i de uterine og systemiske kar(20).

Der foreligger en del reviews vedrørende calcium tilskud og risiko reduktion for præeklamsi. I det nyeste Cochrane review fra 2015, ekskluderes små studier, defineret ved mindre end 1500 deltager i hver arm, da power ved disse studier fandtes at være for lav(21). I alt inkluderes 10 trials med i alt 24.787 kvinder.

Præeklamsi defineres efter RCOG NICE guideline, dvs hypertension og proteinuri. Man fandt en overordnet 40% risiko reduktion ved indtagelse af calcium på mindst 1g/dag (RR 0.62 (95% CI, 0.47, 0.81)). Man foretog 3 subgruppe analyser: Store versus små studier, lav baseline calcium indtagelse versus normal og gravide med risiko for præeklamsi versus lav risiko gravide:

- 1) Store studier defineres som inkluderende  $\geq 1605$  kvinder i hver arm. I 3 trials med i alt 22.079 kvinder fandt man ingen signifikant effekt (RR 0.93 (95% CI, 0.83-1.04)). Modsat fandt man ved de små studier en risiko reduktion på 70 % (RR: 0.32 (95% CI, 0.21-0.49)).



- 2) Lav baseline calcium indtagelse defineres som < 840mg/dag. Dette undersøgte i 6 RCT med i alt 10.535 kvinder, hvor man fandt en risiko reduktion på 60% (RR: 0.42 (95% CI, 0.23-0.76)). Der var ingen effekt ved høj baseline indtagelse, i alt 2 RCT med 5.045 kvinder (RR: 0.70 (95% CI, 0.34-1.45)).
- 3) Gruppen høj risiko kvinder defineres ved teenager, essentiel hypertension, tidligere præeklamsi og positiv angiotensin II sensitivitetstest(22). Man fandt i 4 RCT studier med i alt 8.665 kvinder en risiko reduktion på 40% (RR: 0.36 (95%CI, 0.13-0.98) ved supplerende calcium indtagelse. I 6 RCT sammenlignedes normal risiko for præeklamsi; i alt 16.122 kvinder og fandt en RR på 0.66 (95% CI, 0.48-0.91)

Forfatterne konkluderede, at det var påfaldende, at de store studier ikke viste en signifikant risiko reduktion. Formentlig kunne det skyldes publikations bias. De anbefalede calcium tilskud til kvinder med lav baseline calcium indtagelse og til kvinder med en a priori høj risiko for at udvikle præeklamsi. Dog nævnes ikke en anbefalet dosis.

### Referencer

1. ACOG, Task force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy practice guideline. 2013;II.
2. NICE guideline, Hypertension in pregnancy: full guideline. (oct 2009).
3. Storgaard M, Loft A, Bergh C, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation - a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016.
4. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2)(2):CD004659.
5. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-414.
6. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: An individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016.
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622.
8. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017.
9. Ayala DE, Hermida RC. Sex differences in the administration-time-dependent effects of low-dose aspirin on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2010;27(2):345-362.
10. Kanzik I, Cakici I, Ersoy S, Ark M, Abacioglu N, Zengil H. Effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors on digoxin-induced arrhythmias and haemodynamics in guinea-pigs. *Pharmacol Res*. 1992;26(3):305-316.
11. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004072. doi(9):CD004072.
12. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-228.
13. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2070-2080.
14. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: A meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):111-120.
15. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: Effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):356.e1-356.e15.
16. Damm P, Mathiesen ER. Diabetes: Therapy for gestational diabetes mellitus--time for a change? *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):327-328.
17. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2015;38(1):65-78.
18. Villar J, Repke J, Belizan J. Relationship of blood pressure, calcium intake, and parathyroid hormone. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(1):183-184.
19. Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(1):45.e1-45.e9.
20. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia

prevention: A meta-analysis and systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(2):181-203.

21. Jones DC, Sanchez-Ramos L. Effect of angiotensin II infusion during normal pregnancy on flow velocity waveforms in the uteroplacental and umbilical circulations. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1093-1096.

## D-vitamin

Ved indtagelse gennemgår D-vitamin 2 hydroxyleringer i kroppen, først til 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) og anden gang til den aktive metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), som også kaldes calcitriol(1).

D-vitamin har betydning for calcium metabolismen. Flere studier tyder på at D-vitamin har større betydning og er associeret med bl.a. kardio vaskulære lidelser, hypertension, adipositas, diabetes mellitus, immunsystemets funktion og præeklamsi (2,3). Dette menes at ske gennem direkte og indirekte regulation af bl.a. cytokiner, inflammatoriske processer og renin-angiotensin systemet (RAS), men de præcise mekanismer er fortsat ikke helt klarlagt (3).

Flere studier, meta-analyser og reviews, har antydnet sammenhæng mellem lavt D-vitamin niveau og øget risiko for at udvikle præeklamsi under graviditet (2,4,5,6).

Kvinder med præeklamsi er vist at have et lavt D-vitamin niveau på diagnose tidspunktet, og nogle studier har vist at D-vitamin niveau var lavt allerede inden sygdomsstart (1).

Den præcise virkningsmekanisme er fortsat uafklaret, men sammenhængen mellem D-vitamin status og renin-angiotensin systemet (RAS) og dets rolle i forbindelse med hypertension, menes at bidrage. Dette er blevet observeret i dyrestudier (5). Placenta bidrager med ca. 50% af D-vitamin niveauet hos gravide, og i præeklamsi, hvor placenta menes at være dysfunktionel, bliver der ikke produceret sufficente mængder af vitaminet (5).

Bodnar et al. fandt en 5 x øget risiko for præeklamsi, hvis man i tidlig graviditet (< GA 22) havde en D-vitamin koncentration på mindre end 37.5 nmol/liter. [(adjusted OR, 5.0; 95% CI, 1.7–14.1), uafhængig af etnicitet, GA ved prøvetagning, præ-gravid BMI, samt uddannelsesniveaue (4).

In vitro, er der påvist en øget forekomst af pro inflammatoriske cytokiner (IL-6, INF- $\gamma$ , og TNF- $\alpha$ ) i placentarvæv fra kvinder med præeklamsi sammenlignet med normotensive gravide kvinder. Behandling med aktivt D-vitamin resulterede i nedregulering af disse cytokiner (in vitro)(6).

### Tilskud af D-vitamin – hvad giver det?

Et review fra 2013 af prospektive observationsstudier og randomiserede kliniske studier med D-vitamin tilskud og risiko for udvikling af præeklamsi finder en tendens til, at lav maternal serum 25(OH) D koncentration øger risikoen for udvikling af præeklamsi og at D-vitamin tilskud kan reducere dette. Dog er dette baseret på mindre studier af svingende kvalitet og forfatterne efterlyser større db-blindede randomiserede kliniske studier, før man kan sige noget endeligt (1).

I Norwegian Mother and Child Cohort Study; en stor spørgeskema undersøgelse fra Norge med 23,423 inkluderede kvinder, fandt man, at de kvinder som rapporterede indtag af D-vitamin tilskud både før graviditet, i tidligere graviditet og 3.trimester havde en 29% reduceret risiko for præeklamsi sammenlignet med dem, som aldrig tog D-vitamin tilskud (7).

Forskningen peger på at D-vitamin muligvis spiller en rolle ved præeklamsi, men hvor meget/om nogen af præeklamsi tilfældene kan forebygges ved med D-vitamin tilskud er fortsat uafklaret. Der er fortsat behov for større klinisk randomiserede studier.

## Referencer

1. Hyppönen, E. E. (2013). "Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis." *Annals of nutrition and metabolism* **63**(4): 331-340.
2. Von Versen-Höyneck, F. F. (2014). "Vitamin D antagonizes negative effects of preeclampsia on fetal endothelial colony forming cell number and function." *PloS one* **9**(6): e98990.
3. Mandarino, N. R., et al. (2015). "Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease?" *The Open Cardiovascular Medicine Journal* **9**: 40-49.
4. Bodnar, L. M. L. M. (2007). "Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia." *The journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**(9): 3517-3522.
5. Seely, E. W. E. W. (2007). "Calcitropic hormones in preeclampsia: a renewal of interest." *The journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**(9): 3402-3403.
6. Barrera, D. D. (2015). "Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies." *Nutrients* **7**(8): 6465-6490.
7. Haugen, M. M. (2009). "Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **20**(5): 720-726.

## Statiner

Årsager til præeklamsi menes at involvere ubalance i angiogene faktorer, det inflammatoriske respons og endotel dysfunktion (2013, Bauer 2013, Morton 2013, Ramma 2014). Der er ved præeklamsi blandt andet fundet øget forekomst af anti-angiogene faktorer som Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) og soluble endoglin (sEng) som binder de pro-angiogene faktorer vascular endothelial growth factor (VEGF) og Placental growth factor (PlGF) resulterende i det kendte sygdomsbillede (Bauer 2013, Ramma 2014).

Der er en vis lighed med patogenesen ved præeklamsi og kardiovaskulære lidelser og vi ved, at kvinder med præeklamsi har en øget risiko for udvikling af kardiovaskulære lidelser senere i livet (2013). Statiner bliver hyppigt brugt til behandling af kardiovaskulære lidelser. Statiner har ikke blot en kolesterol sænkende effekt, men også en endotel beskyttende egenskab. Det menes, at statiner muligvis virker på præeklamsi ved at bedre den ubalance, der er opstået omkring de angiogene faktorer (Morton 2013). Flere studier har undersøgt effekten af statiner på præeklamsi i dyremodeller. Her er der, i rottomodeller, fundet en positiv effekt på de angiogene faktorer (PlGF, VEGF, sFlt-1 og sEng) (Bauer 2013, Saad 2014).

Ifølge pro.medicin.dk bør statiner ikke anvendes under graviditet grundet utilstrækkelige data. Flere studier har undersøgt brugen af statiner hos gravide i 1. trimester. Her er der ikke fundet tegn på en teratogen effekt af statiner (Edison 2004, Morton 2013, Winterfeld 2013). Der er en teori om, at de hydrofile statiner (Pravastatin) er bedre end de lipofile statiner grundet nedsat evne til at passere placenta og nå fosterets kredsløb (Edison 2004). Men flere reviews har ikke kunne finde holdepunkt for dette (Morton 2013, Winterfeld 2013). Deres rekommandation er derfor, at der ikke er holdepunkt for nogen øget risiko for foster misdannelse ved brug af statiner under graviditet. Det skal dog pointeres, at ingen studier har set på langtidsbrug af statiner ud over 1. trimester, og eksisterende studier er baseret på kvinder som var under behandling inden erkendt graviditet. Der er derfor behov for mere forskning indenfor området.

Der er på nuværende tidspunkt ingen publicerede data omkring brugen af statiner til behandling af præeklamsi hos kvinder. Der er aktuelt 2 randomiserede kliniske forsøg i gang, et i USA og et i England.

- A Proof of Principle, Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled, Multi-centre Trial of pravaStatin to Ameliorate Early Onset Pre-eclampsia – UK 62 deltagere

<http://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/bctu/completed-trial-research/womens/StAMP/index.aspx>

- Pravastatin for Prevention of Preeclampsia – USA, 40 deltagere

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01717586>

Der er publiceret en kasustik fra Grækenland (Lefkou 2014):

30-årig tidligere rask kvinde, P0 G1, udvikler bilateral positiv notch ved GA 22. Ved GA 24 findes der ødem og hypertension og der er føtus mors ved GA 26. 2 dage post partum udvikler hun en DVT og opstartes i AK-behandling. Kvinden diagnosticeres med anti-fosfolipid syndrom. 10 måneder senere er hun gravid igen. Hun behandles med profylaktisk AK-behandling og magnyl (100 mg). Ved GA 21 ser man bilateral notch ved a. uterina og hun øges i AK-behandling (terapi doser). Ved GA 23 udvikler hun proteinuri og hypertension. Grundet den tidligere forhistorie vælger man, at opstarte patienten i Pravastatin 20 mg, baseret på dyrestudier, ved GA 23+2. Notch på højre a. uterina forsvinder og PI normaliseres, venstre side forbliver høj. Mængde af proteinuri falder (360mg/24h til 220mg/24h på 7 uger). Blodtrykket normaliseres efter 1 måned. Patienten blev fulgt med blodprøver og skanninger hver anden uge. Ved GA 36 findes der stagnerende foster tilvækst og man seponerer magnyl og Pravastatin ved GA 37 og forløser en fin pige på 2830g ved GA 38. 4 dage post partum udvikler patienten igen øget proteinuri og hypertension og opstartes igen i pravastatin og magnyl behandling. 120 dage post partum – får hun fortsat magnyl, pravastatin og AK-behandling, er velbefindende herpå. Blodtryk og proteinuri inden for normal området. Fortsat lupus antikoagulans positiv. Barnet udvikler sig normalt.

## Referencer

1. (2013). "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy." *Obstetrics and gynecology* (New York. 1953) **122**(5): 1122-1131.
2. Bauer, A. J. A. J. (2013). "Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension." *Hypertension* (Dallas, Tex. 1979) **61**(5): 1103-1110.
3. Edison, R. J. R. J. (2004). "Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester

statin exposure." *The New England journal of medicine* **350**(15): 1579-1582.

4. Lefkou, E. E. (2014). "Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin." *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* **63**(5): e118-e119.
5. Morton, S. S. (2013). "Statins in pregnancy." *Current opinion in obstetrics & gynecology* **25**(6): 433-440.
6. Ramma, W. W. (2014). "Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia." *Journal of reproductive immunology* **101-102**: 153-160.
7. Saad, A. F. A. F. (2014). "Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* **21**(1): 138-145.
8. Winterfeld, U. U. (2013). "Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* **120**(4): 463-471.

## Biomarkører

### Introduktion

Prædiktion og diagnostik af præeklamsi kan være yderst vanskelig ud fra de nuværende mest anvendte kliniske og parakliniske parametre (1,2). Det er samtidig særdeles vanskeligt at forudsige udvikling af svær præeklamsi blandt gravide med sygdommen. Bedre prædiktion af sygdommen blandt gravide med tegn på præeklamsi kan potentielt spare sundhedsvæsenet og de gravide for unødige kontrolbesøg og målrette opfølgningen mod gravide i høj risiko for at udvikle sygdommen.

De seneste 15 år har cirkulerende angiogenetiske faktorer været genstand for intensiv forskning. Ved placentar iskæmi frigives anti-angiogenetiske faktorer fra placenta, bl.a. proteinet soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), og samtidig falder frigivelsen af det pro-angiogenetiske protein placental growth factor (PlGF) (3). Denne angiogenetiske ubalance kan medføre maternel endotel dysfunktion og dermed bl.a. de karakteristiske tegn på præeklamsi: hypertension og proteinuri (4).

### sFlt-1/PlGF som prædiktor for præeklamsi

Flere studier har vist, at angiogeneseproteiner kan anvendes til prædiktion af præeklamsi blandt symptomatiske gravide (5–9). Ratioen af sFlt-1/PlGF ser i flere studier ud til at være overlegen til dette formål i forhold til PlGF alene (5,6,10). Præeklamsi er associeret med en stigning i ratio, som kan detekteres flere uger før klinisk symptomdebut (11). Ratioen er uspecifik, idet andre tilstande med placentar dysfunktion, bl.a. normotensiv IUGR, ligeledes er associeret med angiogenetisk ubalance (12). Endvidere ses en fysiologisk stigning i ratioen efter uge 37 (12).

Der er publiceret to større og utallige mindre studier af sFlt-1/PlGF ratio målt på kommercielt tilgængelige assays. Det nyeste er et prospektivt studie (5) af ca. 1050 gravide med symptomer eller tegn på præeklamsi, såkaldt gråzonepatienter, (GA: 24-36+6) hvor man fandt en negativ prædiktiv værdi på 99,3% for udvikling af præeklamsi indenfor en uge ved sFlt-1/PlGF < 38. Et case-kontrol-studie (6) af 1149 gravide (GA>20) fandt en sensitivitet på >95% ved stort set samme cutoff: sFlt-1/PlGF < 33, mens øvre cutoff afhænger af GA (se flowchart). På baggrund af bl.a. disse studier har NICE i 2016 anbefalet, at ratioen eller PlGF alene implementeres klinisk og anvendes til at udelukke præeklamsi blandt gråzonepatienter. NICE anbefaler ligeledes anvendelse af ratioen til at styrke mistanken om præeklamsi, hvis den overstiger 85 før uge 34 eller 110 efter samme uge (13). På sigt er det muligt at universelle cut-off værdier skal erstattes af tilpassede algoritmer der tager højde for at specielt sFlt-1 varierer afhængig af mors BMI (Andersen et al 2015), fosterets køn (14) og singleton/flerfoldsgraviditeter (15).

I Tyskland har man undersøgt indflydelsen af sFlt-1/PlGF på klinisk beslutningstagen ved obs. præeklamsi ved median GA 34+0 uger (16). Man fandt, at ved brug af ratioen kunne 11% af gruppen undgå indlæggelse ifht. ved almindelig klinisk vurdering, mens man ved 5,9% ændrede planen til indlæggelse efter måling af sFlt-1/PlGF.

### sFlt-1/PlGF som prædiktor for time-to-delivery

Et mindre studie har vist, at ratioen var en bedre prædiktor for graviditetskomplikationer end en præeklamsi-diagnose i sig selv (17). Andre studier har fundet øget risiko for graviditetskomplikationer med stigende sFlt1/PlGF ratio blandt kvinder med tegn på præeklamsi (6,10,17). Et studie fra 2016 (17) med 1041 symptomatiske kvinder viste, at sandsynligheden for fødsel inden for et døgn efter testen var taget var næsten tredoblet ved ratio > 38. Det var også en betydelig forskel på tid-til-forløsning ved ratio < 35 (median 51 dage vs 17; p<0,001). En oversigt om klinisk anvendelighed af sFlt-1/PlGF fra 2015 fastslog, at svært forhøjede værdier af sFlt-1/PlGF (> 655 ved GA <34+0; > 201 ved GA ≥ 34+0) var tæt forbundne med behov

for forløsning indenfor 48 timer og anbefalede opstart af kortikosteroider ved GA <34 (18). Ratioen skal vurderes i samspil med klinikken og kan ikke prædiktere akut behov for forløsning som stand-alone markør.

### **sFlt-1/PIGF: Prædiktion af komplikationer til præeklamsi**

Der er publiceret flere studier om anvendelse af ratioen til prædiktion af komplikationer til allerede diagnosticeret præeklamsi. Komplikationer kan være både maternelle og føtale og omfatter bl.a. HELLP, abruptio, lungeødem, eklamsi, IUGR, intrauterin fosterdød, neonatal død og præterm fødsel.

Et mexikansk studie af 697 gravide med præeklamsi eller gestationel hypertension fandt en signifikant højere ratio ved svær PE/GH end mild sygdom samt højere ratio ved alvorlige komplikationer som fosterdød og maternelt nyre-/leversvigt (19). Tidligere har Rana et al. (20) fundet stor forskel på hyppigheden af komplikationer blandt gravide med sFlt1/PIGF > 85 ift. gravide med ratio under 85 (52,9 % vs. 0%). Blandt præeklampatikere forløst før uge 34 med normal ratio var indikationen for forløsning udelukkende hovedpine (21).

Hurtig stigning i ratioen ser ud til at være forbundet med større risiko for komplikationer til præeklamsi (22,23). Blandt 100 gravide indlagt på mistanke om præeklamsi havde de kvinder, der udviklede komplikationer, højere ratio ved indlæggelsen samt større dag-til-dag stigning i ratioen (15,1 vs. 2.7 hos gravide uden komplikationer) (22). Der er ikke fastsat sikre tærskelværdier, der er forbundne med komplikationer. Et nyere studie påpeger at prædiktorer bør bruges lineært, evt som del af en algoritme med blodtryk og paraklinik, i stedet for cut-offs i forbindelse med prædiktion af komplikationer og time-to-delivery (24).

Vi konkluderer, at sFlt1/PIGF kan bidrage til prædiktion af komplikationer blandt gravide med præeklamsi sammen med øvrige kliniske og parakliniske parametre.

#### *Referencer:*

1. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Mar [cited 2016 Dec 1];182(3):589–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739512>
2. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JIP, Bonsel GJ, Wolf H, PETRA-investigators. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2016 Dec 1];195(2):495–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643825>
3. Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2015 Aug 20];95(4):211–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916268>
4. Maynard SE, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. Excess Placental Soluble fms-like Hypertension, and Proteinuria in. 2003;58(9):564–81.
5. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(1):13–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1414838>
6. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. Preeclampsia New Gestational Phase – Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 / Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. 2016;
7. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. NIH Public Access; 2014 Jan [cited 2016 Oct 15];27(2):132–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687930>
8. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
9. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez F V. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2016 Dec 10];52(8):1159–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516004>
10. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors

- and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2012;125(7):911–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361>
11. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEnglJMed*. 2004;350(1533–4406 (Electronic)):672–83.
  12. Herraiz I, Simón E, Gómez-arriaga PI, Martínez-moratalla JM. Angiogenesis-Related Biomarkers ( sFlt-1 / PLGF ) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction : An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015;19009–26.
  13. NICE. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia ( T ( Triage riage PIGF test , Elecsys immunoassa immunoassay y sFlt-1 / PIGF r atio , DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test , and BRAHMS sFlt-1 Kryptor / BRAHMS PIGF plus Kryptor PE r ratio atio ). Nice. 2016;(May).
  14. Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Nov 26];117:24–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27359072>
  15. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Nov 29];45(3):286–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491901>
  16. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2016 [cited 2016 Oct 27];11(5):e0156013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243815>
  17. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2016 Oct 25];128(2):261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399996>
  18. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2015 Mar [cited 2017 Nov 24];45(3):241–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736847>
  19. Leaños-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL, Serrano-Rodríguez M, Berumen-Lechuga G, Molina-Pérez CJ, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Nov 24];96(4):e6005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121958>
  20. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2012;125(7):911–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361>
  21. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. Taylor & Francis; 2013 May 31 [cited 2015 Oct 21]; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10641955.2013.784788>
  22. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby Inc.; 2016 Jul [cited 2017 Nov 24];215(1):89.e1-89.e10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816002180>
  23. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2017 Nov 24];41(5):511–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612628>
  24. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, et al. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. American Heart Association, Inc.; 2017 Nov 1 [cited 2017 Nov 22];70(5):1025–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847893>

## Proteinuri

Optimalt anvendes midt-strålen i morgen-urin, men tilfældig spot-urin kan også bruges.  $\geq 1+$  ved steril urinstix, urin albumin/creatinin  $\geq 30$  mg/g eller urin protein/creatinin  $\geq 30$  mg/g definerer proteinuri. Døgnurin-opsamling anvendes kun på særlig indikation (evt. efter konf. med nefrolog).

### Referencer

1. Birn H, Kamper A. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering  
Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2015; Available at: <http://www.nephrology.dk/publikationer/kronisk%20nyresygdom%202015%20endelig,%2014-08-15.pdf>.
2. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens* 2015 Oct;5(4):298-302.
3. Baba Y, Yamada T, Obata-Yasuoka M, Yasuda S, Ohno Y, Kawabata K, et al. Urinary protein-to-creatinine ratio in pregnant women after dipstick testing: prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Dec 14;15(1):331-015-0776-9.
4. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008 May 3;336(7651):1003-1006.
5. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014 May;36(5):416-438.
6. Roberts JM, August P, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin ML, et al. Hypertension in Pregnancy. 2013.

## Måling af blodtrykket

Der er ikke god konsensus omkring, hvorvidt det er nødvendigt at gentage blodtryksmålingen, hvis blodtrykket måles forhøjet ( $\geq 140/90$  mmHg) og ej heller hvor lang tid, der skal gå mellem evt. gentagne målinger. Nogle mener, der bør gå 15 minutter imellem målingerne (5), andre mener 4 timer (6), mens Dansk Hypertensionsselskab m.fl. advokerer for at man blot skal gentage målingen indenfor få minutter, og såfremt der er afvigelse på mere end 5 mmHg fortsætter man med at tage målinger indtil man får 2 værdier, der varierer mindre end 5 mmHg (7-9)

For korrekt blodtryksmåling bør patienten have været i ro i 5 minutter eller mere, ikke have røget 30 minutter forud for målingen, sidde i et roligt rum ved stuetemperatur i en stol med ryglæn uden korslagte ben, have afslappede skuldre og med manchetten placeret i hjertehøjde.

Manchetten bør anbringes tætsiddende og glat på overarmen uden at give stase. Manchetten skal anbringes direkte på huden eller evt. med en tynd skjorte imellem. Den skal placeres således, at underkanten er et par cm fri af albuebøjningen.

Ved overarmsomkreds 22 til 26 cm (måles midt på overarm), bør man bruge manchet størrelse small (S). Ved overarmsomkreds 27 til 34 cm, bør man bruge størrelse medium (M), og ved overarmsomkreds 32-45 cm bør man bruge stor (L) manchetstørrelse.

En for lille manchet kan give et falsk forhøjet BT og en for stor manchet kan ligeledes resultere i fejlmåling.

White coat hypertension i graviditet er vist i få mindre studier at forekomme hos mindst hver tredje med hypertension (4,5). Kvinder med white coat hypertension har formentlig et mildere forløb og bedre graviditetsudkom, end kvinder med reel hypertension (5). Masked hypertension (i.e. hypertension ved målinger hjemme, men ikke ved målinger i klinikken) kan også forekomme, men prævalencen angives betydelig lavere (6).

Hos ikke-gravide defineres white coat hypertension som klinik-blodtryk højere end 140/90 mmHg og blodtryk målt hjemme mindre end 135/85 mmHg. Hvorvidt disse værdier kan anvendes i graviditet vides ikke, men der er danske studier i gang.

Der findes ikke studier, der sammenligner brugen af 24-timers blodtryksmålinger og automatiserede

hjemme blodtryksapparater hos gravide, men implementeringen af hjemme blodtryksapparater skønnes nemmest, idet disse uden det store ubehag kan anvendes i graviditeten.

### Referencer

- 1) National Heart Foundation of Australia. Guide to management of hypertension 2008. 2010; Available at: <https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/HypertensionGuidelines2008to2010Update.pdf>.
- 2) Christensen KL. <br />Hypertensionsdiagnostik 2013 – opdatering fra Dansk Hypertensionselskab . 2013; Available at: <http://www.dahs.dk/index.php?id=7>.
- 3) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013 Jul;31(7):1281-1357.
- 4) Denolle T, Weber JL, Calvez C, Getin Y, Daniel JC, Lurton O, et al. Diagnosis of white coat hypertension in pregnant women with teletransmitted home blood pressure. Hypertens Pregnancy. 2008;27(3):305-13.
- 5) Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005;112(5):601-6.
- 6) Mikami Y, Takai Y, Era S, Ono Y, Saitoh M, Baba K, et al. Provisional criteria for the diagnosis of hypertension in pregnancy using home blood pressure measurements. Hypertens Res. 2017;40(7):679-84.

## Essentiel hypertension (DO100A)

Hypertension diagnosticeret før eller i begyndelsen af graviditeten (< 20 uger) og vedvarende hypertension efter fødslen (> 1½ måneder) klassificeres som underliggende essentiel hypertension. Såfremt den gravide har proteiunuri tidligere end 20 gravidtetsuger tyder dette på kronisk nyreskade eller -sygdom.

Kvinder med essentiel hypertension er ofte i medicinsk antihypertensiv behandling ved graviditetens indtræden. De kan som regel fortsætte den medicinske behandling, fraset ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister og diuretika, der er kontraindicerede pga. risikoen for medfødte misdannelser (1-4). Ved graviditetsønske, bør man derfor prækonceptionelt diskutere anden antihypertensiv behandling med specialist, ligesom behandlingen med førnævnte medikamina bør stoppes ved allerede indtrådt graviditet. Det er ofte nødvendigt, at reducere dosis af den antihypertensive behandling i første halvdel af graviditeten og indimellem kan medicinen helt seponeres i første del af graviditeten. Den medicinske behandling genoptages i disse tilfælde ofte i sidste del af graviditeten og fortsætter i vanlig dosis efter fødslen. Målet med den antihypertensive behandling er et BT < 150/100 mmHg, idet det diastoliske blodtryk ikke skal være lavere end 80 mmHg.

Der skal endvidere anbefales et lavt saltindtag - ikke som behandling, men som supplement til behandling, da det kan reducere BT ved essentiel hypertension.

Såfremt der er hypertension på baggrund af kronisk nyresygdom/skade eller hvis den hypertensive lidelse har medført organskade, bør behandlingen varetages i samarbejde med nefrolog. Hos disse kvinder reguleres den antihypertensive behandling mod et BT < 140/90 mmHg.

Kontrol af let til moderat hypertension (BT med eller uden behandling < 150/100 mmHg) kan varetages i samarbejde med egen læge. Sværere behandlelige tilfælde kræver ofte indlæggelse og behandling i samarbejde med nefrolog/intern mediciner. Prognosen er for disse patienter god, fraset en let øget risiko for præterm fødsel og udvikling af "overbygget præeklamsi".

I tilfælde af nyreskade/sygdom afhænger prognosen dog af graden af nyrefunktionsnedsættelse. Serumkreatinin over 150µmol/l øger risikoen for IUGR, abort, fosterdød, præterm fødsel. Hvis blodtrykket med eller uden behandling er < 160/110 mmHg er forløsning ikke indiceret før 38 uge og kan som regel afvente termin.

### Referencer

1. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. New England Journal of Medicine 2006; 354:(23)2443-51.
2. Tabacova S, Little R, Tsong Y et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003; 12:(8)633-46.
3. Velazquez-Armenta EY, Han JY, Choi JS et al. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: A case report and systematic review of the literature. Hypertension in Pregnancy 2007; 26:(1)51-



66.

4. Sibai BM, Grossman RA, and Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1984; 150:(7)831-5.

## Gestationel hypertension (DO139)

Et blodtryk over 140/90 mmHg hos gravide efter uge 20 uden proteinuri eller andre symptomer klassificeres som gestationel hypertension. Hvis BT stiger til over henholdsvis 160 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk klassificeres tilstanden som svær gestationel hypertension. Disse kvinder har en ligeså høj – hvis ikke højere – risiko for komplikationer under graviditeten som kvinder med PE (1).

I tilfælde af mild gestationel hypertension kan disse kvinder i de fleste tilfælde udredes og behandles som ved mild PE.

I en RCT fra Holland (2) undersøgte man håndteringen af timingen af forløsningen af kvinder med mild præeklamsi eller mild gestationel hypertension (BT < 150/100 mmHg). Risikoen for progression af PE kunne reduceres ved at igangsætte fødslen fra ca. GA 37 uger, specielt ved umodne cervicale forhold, ligesom risikoen for sectio også kunne reduceres, igen specielt ved umodne cervicale forhold. Man har dog ikke i dette studie taget højde for barnets outcome. Således anbefales igangsættelse ved gestationel hypertension og mild præeklamsi fra ca. GA 37-38. Efter terminen synes der ikke at være noget at vinde for barnet ved en afventende behandling.

### Referencer

1. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002;186:66-71.)
2. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet 2009;374:979-88.

## Præeklamsi

Præeklamsi defineres som BT  $\geq$  140 mm Hg systolisk eller  $\geq$  90 mm Hg diastolisk ved gentagne undersøgelser ledsaget af proteinuri eller én af følgende nytilkomne tilstande: trombocytopeni, renal insufficiens, nedsat lever funktion, lungeødem, cerebrale-eller visuelle symptomer eller IUGR (1,2). Proteinuri er således ikke obligat for diagnosen præeklamsi.

Det er kontroversielt, at føto-placental dysfunktion i forbindelse med nytilkommen gestationel hypertension kan definere præeklamsi uden tilstedeværelse af proteinuri. Forfatterne til opdateringen af guideline 2017, mener dog, at dette bør gælde, idet præeklamsi i sig selv er en sygdom i placenta i overensstemmelse med holdningen fra ISSHP (1).

Der er ikke enighed omkring, hvor lavt niveauet af trombocytter bør være, for i tilstedeværelse af gestationel hypertension, at definere præeklamsi (1,2). Forfatterne af opdateringen af guideline 2017 mener, at trombocytterne bør være under  $100 \cdot 10^9$  /l, for at undgå at fejldiagnosticere gestationel trombocytopeni i tilstedeværelse af gestationel hypertension som præeklamsi.

Præeklamsi er en relativ hyppig komplikation i graviditeten og optræder med en hyppighed på ca. 2%. Der er oftest ingen symptomer på let til moderat præeklamsi og tilstanden konstateres ofte tilfældigt i læge-/jordemoderkonsultation.

### Referencer

1. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2014-04-01, Volume 4, Issue 2, Pages 97-104
2. ACOG's guideline

## Svær præeklamsi

Hypertension og proteinuri er kun to af mange mulige manifestationer af præeklamsi. Et blodtryk på  $\geq 160$  mmHg systolisk eller  $\geq 110$  mmHg diastolisk og/eller forekomst af subjektive symptomer og abnorme laboratoriefund som følge af organpåvirkning klassificeres som svær præeklamsi.

Tilstanden udvikler sig fra et præklinisk stadie over et symptomfrit subklinisk stadie for til sidst at resultere i diverse former for klinisk manifesteret organ dysfunktion hos moderen og/eller føtalt syndrom. Sygdomsbilledet varierer meget. Hos nogle gravide er det føtale syndrom dominerende, mens det hos andre er mere præget af maternel organ dysfunktion.

Det er hensigtsmæssigt at afgrænse svær præeklamsi med henblik på indikation for behandling og/eller forløsning (se guideline). En biokemisk parameter, der isoleret fremkommer patologisk og ikke ledsages af andre symptomer eller tegn på svær præeklamsi, skal vurderes med varsomhed, og ikke nødvendigvis føre til akut forløsning.

### Referencer

1. Preeclampsia. Steegers EAP, Dadelszen P von, Duvekot JJ, Pijnenborg R. *Lancet* 2010; 376: 631–44.
- 2.

### HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)

HELLP er en selvstændig præsentationsform af præeklamsi og den gravide har oftest erkendt hypertension og proteinuri, inden det fulminante forløb med HELLP udvikler sig. Men det ses, at hverken hypertension eller proteinuri<sup>1</sup> er til stede, når de øvrige kliniske og para-kliniske stigmata debuterer. Så manglende hypertension og/eller proteinuri udelukker ikke HELLP<sup>2</sup>.

HELLP syndromet forekommer hos 0,3-0,5 % af gravide<sup>3</sup> svt. at 20 % af kvinder med svær præeklamsi får HELLP syndrom<sup>2</sup>.

De hyppigste subjektive symptomer, der giver mistanke om HELLP er voldsom kvalme, nærmest eksplosive opkastninger, trykken i epigastriet og/eller under højre kurvatur, ømhed svt. leveren, uspecifik almen utilpashed og blødnings tendens. HELLP behandles som svær præeklamsi. I sjældne tilfælde se komplikationer i form af lever ruptur, rectus hæmatomer (kasuistisk), DIC, eklamsi, anuri, TTP- HUS<sup>4</sup>

### Referencer

1. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 pt 1):981–991
2. [Turner JA](#). Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. [Int J Womens Health.](#) 2010 Sep 30;2:327-37
3. Klemmensen, ÅK, Olsen, SF, Østerdal, ML, Tabor, A; Validity of Preeclampsia-related Diagnoses Recorded in a National Hospital Registry and in a Postpartum Interview of the Women: *Am J Epidemiol* 2007;166:117–124
4. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006

### Eklamsi

Universelle kramper i forbindelse med graviditet, fødsel eller puerperium uden anden påviselig ætiologi karakteriseres som eklamsi og 86 % har ved første krampeanfald allerede diagnosen præeklamsi.

Tilstanden er sjælden og optræden med en hyppighed i Danmark på 4-5 tilfælde per 10.000 fødende.

I en skandinavisk opgørelse (1) skete 40 % før fødslen, 29 % under fødslen og atter 31 % efter fødslen. Der er beskrevet eklamptiske tilfælde op til en uge efter fødslen, men risikoen kan anses for meget ringe 2 døgn efter fødslen

### Referencer

- Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, Ivarsson A, Ingemarsson I, Langhoff-Roos J, Henriksen T, Straume B, Øian P. *Acta Obstetrica et Gynecologica.* 2006; 85: 929-936

## Antihypertensiv behandling

Der er konsensus om at undlade behandling af gravide ved BT <150/100 mmHg, idet studier har vist en mulig risiko for væksthæmning og ingen bedring af maternel outcome. Ifølge de seneste guidelines fra NICE (2010) og CEMACH (2011) anbefales behandling allerede ved et moderat højt BT ( $\geq 150/100$  mmHg) (1,2). Et systematisk review og metaanalyse fra 2017, hvor behandling med antihypertensiva af gravide med kronisk mild til moderat hypertension sammenlignes med placebo eller ingen behandling fandt ingen signifikant reduktion i forekomsten af præeklamsi. Yderligere fandt de ikke en øget forekomst af SGA ved antihypertensiv behandling. På baggrund af reviewet anbefaler gruppen fortsat kun antihypertensiv behandling ved systolisk BT  $\geq 160$  mmHg eller diastolisk BT  $\geq 105$  mmHg. Dog er der mange bias i reviewet, da inkluderede studier var ældre (1976-1990), få, små og med stor heterogenitet (3). Der er evidens for at svær hypertension skal behandles, da det er en risikofaktor for materielle komplikationer som cerebral blødning. I CEMACH rapporten fra 2007 fandt man, at den 2. hyppigste årsag til maternel død skyldtes cerebral hæmorrhagi i forbindelse med præeklamsi/eklamsi, samt at årsagen oftest var underbehandling af hypertension. De alvorlige komplikationer som pulmonal ødem og abruptio placentae ses hyppigere ved svær gestationel hypertension uden proteinuri end ved mild til moderat præeklamsi (4). I et Cochrane review fra 2007 undersøgt man antihypertensiv behandling versus ekspekterende behandling ved mild til moderat hypertension (5). Man fandt en nedsat risiko for svær hypertension (RR 0,50 (0,41-0,61)), og ellers ingen sikker effekt på de øvrige outcomes (præterm fødsel, SGA). Ovenstående støttes nu af resultater fra CHIPS studiet (2015) (6). Her randomiserede man 1030 gravide med prægestationel hypertension til en mindre stram antihypertensiv behandling (behandlingsmål: diastolisk BT=100 mm Hg) vs. en stram antihypertensiv behandling (behandlingsmål: diastolisk BT=85 mm Hg). Man fandt ikke nogen signifikante forskelle mellem grupperne i primære outcomes, som var perinatale outcomes. Sekundære outcomes var materielle komplikationer, og her fandt man en signifikant større risiko for udvikling til svær hypertension i den gruppe med mindre stram antihypertensiv behandling (OD 1,8 (1,34-2,38)).

Bekymringen vedrørende kompromitering af fostrets vækst med risiko for FGR ved behandling af for højt blodtryk er undersøgt af Magee (7), hvor det konkluderes, at diastolisk tryk under 70 og især hvis trykket sænkes for hurtigt indebærer risiko for lavere fødselsvægt og perinatal død.

Valg af præparat i forbindelse med antihypertensiv behandling er velundersøgt. I den engelske tradition (senest udtrykt i NICE guidelinen fra 2009) anbefaler man labetalol (Trandata®) som første valg og sekundært en calcium-antagonist; methyldopa er angivet som alternativ. I amerikanske standardværker (fx Chesley's 2009) synes methyldopa at være førstevalg, idet der er flest follow-up-studier, der bekræfter sikkerheden omkring dette præparat og ingen andre præparater har vist sig mere effektive. Sekundære analyser fra CHIPS-studiet (2016) (8,9) viste at resultaterne i CHIPS ikke afhang af om man havde behandlet med labetalol eller methyldopa og pga. residual counfounding konkludere gruppen bag CHIPS-studiet dog at labetalol og methyldopa er ligeværdige præparater

## Referencer

1. Hypertension in Pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical guidelines August 2010 (revised reprint January 2011)
2. CEMACH. BJOG 118 (Suppl. 1), 1–203
3. Panaitescu AM, Roberge S, Nicolaides KH. Chronic hypertension: Effect of blood pressure control on pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;1-11.
4. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Walkinshaw SA, CHIPS Study Group. Control of hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2009 Dec;11(6):429-436.
5. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1)(1):CD002252.
6. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, CHIPS Study Group. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2367-2368.
7. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Sep;72(3):394- 401.
8. Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, et al. Control of hypertension in pregnancy study randomised controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG.* 2016;123(7):1135-1141.

9. 4. Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? analysis of data from the control of hypertension in pregnancy study (CHIPS) trial. *BJOG*. 2016;123(7):1143-1151.2.

## Hypertensiv krise

Hypertensiv krise defineres som en akut blodtryksforhøjelse med et systolisk blodtryk  $\geq 180/160$  og/eller et diastolisk blodtryk  $\geq 115/110$  i over 15 minutter. Hypertensiv krise øger risikoen for alvorlige komplikationer som hjerneblødning, blodprop i hjernen, hjerte- og nyresvigt, lungeødem, udvikling af dissekerende aneurismer og hypertensiv encefalopati. Risikoen for alvorlige komplikationer ved hypertensiv krise er forhøjet i forbindelse med en graviditet og op til 6 uger post partum. Hypertensiv krise hos gravide afviger fra ikke-gravide både hvad angår diagnose, behandling og komplikationsrate.

Ved hypertensiv krise ses en akut elevation i den vaskulære modstand hvilket giver endothelskade. Disse skader aktiverer koagulationssystemet hvilket medfører okklusion af de små blodkar og dermed hypoperfusionskader på organer som hjerne, nyrer og hjerte. Den øgede forekomst af lungeødem skyldes et øget hydrostatisk tryk der opstår på baggrund af et øget blodvolumen samtidig med et nedsat kolloid-osmotisk tryk. Denne risiko er yderligere forhøjet ved præeklamptikere med proteinuri grundet en nedsat glomerulær filtrationsrate og nyreinsufficiens. Hypertensiv encephalopati opstår på grund af forstyrrelser i den cerebrale vaskulære autoregulation og i blod-hjerne-barrieren hvilket medfører vasogent ødem særligt i parietal- og occipitallapperne. Der er vist at særligt en stigning i det systoliske blodtryk øger risikoen for hjerneblødning og dermed maternal død (1).

Den anbefalede behandling ved hypertensiv krise er parenteral Labetalol. Parenteral Hydralazine anvendes på linje med Labetalol i flere lande, men præparatet er aktuelt ikke markedsført i Danmark. Et review fra 2016 viser at behandling med peroral Nifedipin er ligeværdig med parenteral Labetalol ved hypertensiv krise (2). Magnesiumsulfat anbefales ikke brugt som antihypertensiva ved hypertensiv krise men ved eklampsi eller krampeprofylaktisk. Den medicinske behandling anbefales varetaget på stamafdelingen for at undgå forsinkelse i iværksat behandling. Der er ikke indikation for kardial monitorering, men der anbefales kontinuerlig ctg. Endvidere anbefales kontrol af BT hvert 10. minut i 1 time når et acceptabelt BT er opnået, herefter hver 15. minut i 1. time, hver 30 minut i 1 time og herefter hver 4. time.

Labetalol: Der gives initielt bolus 20 mg Labetalol iv over 2 minutter. Bolus kan gentages med 10-20 minutters interval og dosis kan øges til op til 80 mg/dosis afhængigt af respons på den foregående dosis. Den maksimale totale dosis er 300 mg per dag. Labetalol kan også administreres som kontinuerlig infusion 1-2 mg/minut. Nifedipin: Der gives tablet Nifedipin 20 mg. med 20 minutters interval til acceptabelt BT er opnået, kan gentages op til 3 gange. Ved manglende effekt anbefales at overgå til behandling med parenteral Labetalol.

### Referencer

1. Clark SL, Christmas JT, Frye DR, et al. Maternal mortality in the US-predictability and the impact of protocols on fatal post-cesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:e1-e9.
2. [Shekhar S](#), [Gupta N](#), [Kirubakaran R](#), [Pareek P](#). Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123(1):40-7.

## Magnesiumprofylakse og behandling

### MgSO<sub>4</sub> virkningsmekanisme og interaktioner

Magnesiumsulfats virkningsmekanisme er kun delvis klarlagt. MgSO<sub>4</sub> virker både som krampebehandling og krampeprofylaktisk via stabilisering af det neuronale membranpotentiale. MgSO<sub>4</sub> virker ligeledes antihypertensivt via direkte kardilatation, både i maternelle muskulære modstandskar, og formentlig også i de uteroplacentære kar.

Den antikonvulsive effekt tilskrives blandt andet cerebral vasodilatation og dermed reduceret cerebral iskæmi, perifer vasodilatation med blodtryksfald til følge, blokade af den epileptogene NMDA-receptoren samt blokade af Ca<sup>2+</sup> receptoren ved den synaptiske kløfte og dermed modulation af den neuromuskulære transmission (1,2)

MgSO<sub>4</sub> har en meget kraftig potenserende virkning på non-depolariserende muskelrelaksantia (eks. rocuronium). Derfor bør den neuromuskulære transmission monitoreres nøje ved brug af disse stoffer. Det er ingen potenserende effekt på suxamethonium, hvor MgSO<sub>4</sub> tværtimod har en antagonistisk effekt.

### Magnesiumsulfat som krampeprofylakse ved præeklampsi

Magnesiumsulfats krampeforebyggende virkning har været meget omdiskuteret. Der er 4 større randomiserede, kontrollerede studier som har undersøgt, hvor effektivt  $MgSO_4$  er til at forebygge krampetilfælde ved præeklampsi. MAGPIE (3) undersøgelsen er det største studie på området, og omfattede 10.141 patienter fra 175 sygehuse i 33 lande. Her sammenlignede man  $MgSO_4$  virkning ifht. placebo. Man fandt, at NNT for at hindre et eklamptisk anfald hos patienter med let til moderat præeklampsi var 109 og 63 hos patienter med svær præeklampsi. Det var stor heterogenitet blandt patienterne i forhold til kliniske karakteristika og mulighed for obstetrisk/intensiv observation og pleje. Mere end halvdelen af patienterne kom fra lande, hvor den perinatale mortalitet er over dobbelt så stor som i Danmark. Der indgik ca. 1.560 patienter fra lande med perinatal mortalitet, der er sammenlignelig med den danske, hvilket rejser tvivl om i, hvilken udstrækning resultaterne fra MAGPIE studiet er repræsentativt for den danske patientgruppe. WHO, FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) og ISSHP (The International Society for the Study of Hypertension in pregnancy) anbefaler  $MgSO_4$  som forebyggende behandling til kvinder med præeklampsi, rekommandationerne skelner ikke mellem sværhedsgraden af præeklampsi (4) ACOG (American college of Obstetricians and Gynecologist) anbefaler  $MgSO_4$  til patienter med svær præeklampsi og anerkender, at der mangler konsensus omkring  $MgSO_4$  som krampeprofylakse (5)

### Medicinsk behandling af eklampsi

The Collaborative Eclampsia Trial (6) dokumenterede effektiviteten af  $MgSO_4$  i behandlingen af svær præeklampsi og eklampsi og anden behandling er i dag obsolet.

### $MgSO_4$ administration, dosering og infusionsvarighed

$MgSO_4$  kan administreres enten intravenøst eller intramuskulært. Der findes forskellige regimer som adskiller sig fra hinanden ved administrationsmåde og dosis. Da intramuskulær injektion af  $MgSO_4$  er vævsirriterende foretrækkes oftest den intravenøse administration. Det er ingen forskel i effektivitet ved administration i.v eller i.m.

NICE-guidelinen anbefaler "The Collaborative Trial Group"-regimen. (7) Her administreres  $MgSO_4$  intravenøst, med en bolusdosis på 4 g i.v over 5 min, efterfulgt af  $MgSO_4$  infusion 1g/time i 24 timer. Krampeanfald under pågående infusion skal behandles med ny  $MgSO_4$  bolus på 2-4 g over 5 min. Dette regime anbefales ligeledes af RCOG (8)

Den optimale varighed af magnesiumsulfatprofylakse er dårlig undersøgt. Anbefalingen om at fortsætte med  $MgSO_4$  infusion i 24 timer efter fødslen er derfor rent arbitrær. Mange nyere studier foreslår kliniske observationer til at vurdere, hvornår magnesiuminfusionen skal standses. I et observationelt studie med 503 patienter er følgende kriterier blevet anvendt til at seponere infusion før 24 timer post-partum: Fravær af persisterende hovedpine, fravær af synsforstyrrelser, fravær af epigastrielle smerter, mere end halvdelen af post-partum blodtryksmålinger  $< 150/110$  mmHg, ingen indikation for ekstra blodtryksmedicin indenfor de sidste 2 timer (indikation: systolisk BT  $\geq 160$  mmHg eller diastolisk BT  $\geq 110$  mmHg), og spontane diureser  $> 100$  ml/time i  $\geq 2$  timer.

Infusionen blev genstartet, hvis blodtrykket steg til  $> 160/110$  mmHg med samtidig forekomst af hovedpine eller synsforstyrrelser. Infusionen blev genstartet hos 7,6 % af patienterne. Ingen fik kramper (9). I en randomiseret undersøgelse med 98 patienter sammenlignede man 24 timers infusion med seponering af infusionen ved spontane diureser  $> 100$  ml/time i over 2 på hinanden følgende timer, fandtes der ingen forskel i kliniske eller laboratoriemæssige parametre (10). Ingen af studierne havde dog tilstrækkelig styrke til at afgøre om tidligere seponering end 24 timer post-partum øgede forekomsten af kramper.

Monitorering ved behandling med  $MgSO_4$

Der findes ingen konsensus vedr. monitoreringsniveau under behandling med magnesium.

RCOG anbefaler regelmæssig kontrol af diurese, materielle reflekser, respirationsfrekvens og iltmætning, men angiver intet om hyppigheden af ovennævnte kontroller (8).

Patienterne i MAGPIE studiet blev monitoreret med timediurese og dybe senereflekser samt respirationsfrekvens hver 30 minut. (3)

Magnesiumsulfats toksicitet er relateret til serumkoncentrationen af magnesium. Terapeutisk niveau ligger mellem 2-3,5 mmol/l (11). Der er imidlertid ingen videnskabelige undersøgelser, som har sammenholdt magnesiumkoncentration med risikoen for eklampsi og der er således ingen dokumentation for den angivne terapeutiske koncentration. Tab af dybe sene reflekser ses ved serum værdier på 4-5 mmol/l, respirationsdepression ved 5-7,5 mmol/l og hjertestop ved 10-12,5 mmol/l

Magnesium overdosering er usandsynlig ved brug af doseringen anbefalet i denne guideline (8) hvorfor s-Mg<sup>2+</sup> ikke skal måles rutinemæssigt. Stoffet udskilles primært via nyrerne, hvorfor timediuresen (TD) nøje skal observeres. Hvis TD < 20 ml/time skal infusionen standses.

Overdosering kan vurderes vha. klinisk undersøgelse, da det forårsager tab af dybe senereflekser og respirationsdepression. S-Mg<sup>2+</sup> skal måles ved klinisk mistanke om overdosering eller hvis reflekser og respiration ikke kan vurderes p.g.a spinal/epidural anæstesi. Hvis der er bortfald af dybe senereflekser skal infusionen standses.

Behandling af overdosering af MgSO<sub>4</sub> er Calciumklorid (0,5 mmol/l) 5-10 ml i.v. eller Calcium Sandoz (0,22 mmol/ml) 10-20 ml i.v. Dette ophæver ligeledes den krampehæmmende effekt.

### Referencer

1. Belfort MA et al. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 661-666.
2. Hatab MR et al. The effect of magnesium sulfate on large cerebral artery blood flow in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 187-192
3. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890
4. Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S. Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ* 2002; 325:609
5. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159
6. The Eclampsia Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63
7. NICE Clinical Guideline. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2010
8. RCOG. The management of severe preeclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Guideline no.10A. London: RCOG press 2010: March
9. Isler CM et al. Postpartum seizure prophylaxis: using maternal clinical parameters to guide therapy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 66-69
10. Fontenot MT et al. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1788-1793
11. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV Jr. Reassessment of intravenous MgSO<sub>4</sub> therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981; 57:199

### Kortikosteroidbehandling ved HELLP

På baggrund af de eksisterende studier kan det ikke anbefales at give kortikosteroid som behandling af HELLP. I et Cochrane review, hvori der indgik 11 studier (550 kvinder) blev behandling med cortikosteroid vs placebo undersøgt (1) Der fandtes ingen forskel på den behandlede gruppe og placebogruppen hvad angik maternel mortalitet (4 studier 362 kvinder, RR 0.95; 95 % CI 0.28 - 3.21) eller alvorlig maternel morbiditet som leversvigt eller –ruptur, nyresvigt, lungeødem (RR 0,27; 95 % CI 0.03 - 2.12). Der var ingen forskel på risikoen for abruptio (1 studie 31 kvinder, RR 1.07; 95 % CI 0.07 - 15.57). Et enkelt studie undersøgte risikoen for eklampsi og fandt ingen forskel mellem grupperne (132 kvinder, RR 0,80; 95 % CI 0.34 - 1.90).

I fem studier (354 kvinder) blev indlæggelsestid undersøgt og man fandt ingen forskel på grupperne, heller ikke ved analyse af subgrupper

Der fandtes kun en sikker effekt af steroidbehandling på trombocytaltal (standardized mean difference (SMD) 0.67, 95% CI 0.24 - 1.10). Effekten på trombocytaltallet var mest udtalt, hvis behandlingen blev indledt, mens kvinden endnu var gravid (SMD 0.80; 95% CI 0.25 to 1.35). Hvad angik børnene kunne der ikke påvises en forskel på risikoen for perinatal død (RR 0.64, 95% CI 0.21 - 1.97), RDS, intracerebral hæmoragi eller nekrotiserende enterokolitis

### Tid fra behandlingsstart til forløsning

I tre studier (118 kvinder), hvor steroidbehandling blev indledt i graviditeten så man på tiden fra behandlingsstart til forløsning. P.gr.a stor heterogenicitet i studierne hvad angik behandlingsregime, type af corticosteroid og outcome data blev der ikke foretaget metaanalyse på disse studier.

Magann (2) anvendte dexametason til 25 kvinder med HELLP syndrom og fandt ingen forskel mellem behandlings- og placebogruppen (MD 26.00, 95% CI 17.17 to 34.83), Studiet var ublindat og sample size lille.

Ozer (3) så på effekten af betametason sammenlignet med placebo på og fandt heller ingen forskel (MD 5.30, 95%CI -4.28 - 14.88). Heller ikke Van Runnard (4) som sammenlignede prednisolon med placebo (33 women) (MD -26.40, 95% CI -135.61 to 82.81) var i stand til at påvise en forskel.

### Dexametason vs betametason

I to studier sammenlignedes behandling med dexametason med behandling med betametason (5,6). Der var ingen forskel på grupperne hvad angik perinatal død (RR 0,95; 95% CI 0.15-6.17) eller alvorlig morbiditet hos den nyfødte (RR 0,64; 95% CI 0.27-1.48). Der var ingen rapportering af effekt på maternel morbiditet eller mortalitet. Der var mere udtalt effekt på trombocytallet ved brug af dexametason sammenlignet med betametason.

Samlet kunne det konkluderes, at der ikke var effekt på væsentlige kliniske parametre ved behandling med dexametason eller betametason ved HELLP syndrom.

### Referencer

1. Douglas M Woudstra, Sue Chandra, G Justus Hofmeyr, Therese Dowswell. [Corticosteroids for HELLP \(hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets\) syndrome in pregnancy](#). Cochrane database of systematic reviews 2010
2. Magann EF, Bass D Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:1148-53.
3. Ozer 2009; Ozer A, Kanat-Pektas M, Ozer S, Tapisiz OL, Zulfikaroglu EE, Danisman N. The effects of betamethasone treatment on clinical and laboratory features of pregnant women with HELLP syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009;280(1):65-70.
4. Van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;128:187-93.
5. Isler CM et al. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(7):1332-7; discussion 1337-9.
6. Isler CM Magann EF, Rinehart BK. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80(3):290-8

## Håndtering af komplikationer til svær præeklampsi

### NYRER

#### Fysiologiske forandringer under normal graviditet:

Under den normale graviditet vil der specielt i de efferente og afferente nyrearterioler være en stor vasodilatation, der medfører øget renal plasma flow (RPF). Således vil RPF være ca. 80% øget i 2. trimester; i 3. trimester falder RPF dog lidt til en 50% øgning muligvis pga. et øget intra-abdominalt tryk på karrene af uterus. Den glomerulære filtrationsrate (GFR) stiger med ca. 25% i GA 6 uger til ca. 50% i GA 12 uger.<sup>1</sup> Det betyder at creatinin-clearance stiger, og dermed at s-creatinin og s-urat falder med helt op til 50% sammenlignet med ikke-gravide niveauer.<sup>1</sup>

D

#### Under præeklampsi:

I forbindelse med præeklampsi (PE) falder RPF og GFR 30-40% sammenlignet med den normale graviditet ved given gestationsalder.<sup>2</sup>

C

Det elektronmikroskopiske billede af glomerulær endotheliose anses for patognomonisk for PE.<sup>3</sup>

Forandringerne forsvinder som regel inden for 8 uger post partum.<sup>2</sup>

D

#### Svær præeklampsi:

Svær PE kan sekundært til renal hypoperfusion forårsage renal cortical nekrose og akut tubulær nekrose og dermed akut nyreinsufficiens.<sup>2</sup>

D

Oliguri er hyppigt forekommende ved svær PE.<sup>4</sup>

D

#### Akut nyreinsufficiens i forbindelse med svær præeklampsi:

Hos kvinder, der udvikler svær oliguri < 500 ml/døgn eller anuri i forbindelse med HELLP, sepsis eller blødning, er der risiko for akut nyreinsufficiens.<sup>5</sup> Akut nyreinsufficiens er karakteriseret ved et pludseligt og vedblivende fald i GFR og mere end 50% øgning i s-creatinin i løbet af 48 timer.<sup>6</sup> D

Akut nyreinsufficiens er en sjælden, men alvorlig graviditetskomplikation. Svær PE og HELLP er blandt de

hyppigste årsager (ca. 40%) til akut nyreinsufficiens hos gravide.<sup>7</sup> C

Akut nyreinsufficiens forekommer hos ca. 1 % af gravide med PE<sup>7</sup> og 3-15% af gravide med HELLP syndrom<sup>8</sup> og kan debutere såvel ante- som postpartum.<sup>9</sup> B-C

Den perinatale mortalitet ved HELLP er 7-20%, som regel associeret til præmaturitet, IUGR eller abruption placenta. Når HELLP er kompliceret af akut nyreinsufficiens er den perinatale mortalitet øget til 26% og øges med graden af nyreskade.<sup>8</sup> B

Patienter med HELLP og akut nyreinsufficiens kræver intensiv overvågning og ca. 30-50 % kræver dialyse.<sup>9</sup> Irreversibelt nyresvigt ses meget sjældent og er primært beskrevet hos gravide med kronisk essentiel hypertension.<sup>9</sup> B-C

### Subkapsulært renalt hæmatom:

Subkapsulære hepatiske og renale hæmatomer i forbindelse med svær PE eller HELLP syndrom er sjældne, men potentielt livstruende graviditetskomplikationer. Incidensen af subkapsulært hepatisk hæmatom er beskrevet i 1 ud af 40.000 til 250.000 graviditeter.<sup>10</sup> D

Årsagen til subkapsulære og parenkymatøse hepatiske hæmatomer i forbindelse med PE/eclampsie eller HELLP syndrom er beskrevet sekundært til komplicerende dissemineret intravasculær coagulation (DIC), mikroangiopati, fibrintromber i sinusoider, periportale hæmatomer og nekrose, men er ikke endeligt klarlagt.<sup>11</sup> D

Subkapsulært renalt hæmatom er kun beskrevet kasuistisk i forbindelse med svær PE. Et par tilfælde beskrevet uden ledsagende hepatisk hæmatom. Man mener i disse tilfælde at årsagen til hæmatomet har været behandlingsresistent forhøjet BT og evt. ledsagende uræmi.<sup>12-13</sup> D

Ved pludseligt indsættende flankesmerter og/eller hypovolæmisk shock hos patienter med svær PE bør man udelukke evt. subkapsulært renalt hæmatom ved UL/CT/MR.<sup>12-14</sup> D

Explorativ laparotomi kan være indiceret pga. blødning og truet nyrefunktion, men konservativ behandling kan komme på tale ved hæmodynamisk stabil pt., hvor nyrefunktionen gradvist normaliseres og hæmatomet regredierer.<sup>13</sup> D

## CNS

### Stroke og PE:

Incidensen af stroke (såvel hæmorrhagisk som iskæmisk) incl. cerebral venøs trombose er 10- 34/100.000 graviditeter.<sup>15-16</sup> C

Risikofaktorer for cerebral hæmorrhagi i forbindelse med graviditet omfatter essential hypertension (OR 2.6; 95% CI 1.34–5.07), gestationel hypertension (OR 2.41; 95% CI 1.62–3.59), og Præeklampsi /eklampsi (OR 10.4; 95% CI 8.3–13.0). Mortalitet 20%.<sup>17</sup> C

Årsager til non-traumatisk cerebral hæmorrhagi hos *ikke gravide* unge mellem 15-45 år er arteriovenøse malformationer, hypertension, aneurismer og stofmisbrug.<sup>18</sup> C

I en gennemgang af 27 gravide med PE og stroke, havde 25 (89%) cerebral hæmorrhagi og 2 (7%) iskæmisk stroke. Hovedparten (57%) forekom post partum. Mortalitet 54%.<sup>19</sup> C

Symptomer i form af hovedpine (96%), kvalme og opkastning (63%), CNS symptomer (fokale neurologiske udfald, absencer, fokale eller generaliserede krampeanfald, synkope, bevidsthedspåvirkning) (71%) og synsproblemer (37,5%).<sup>19</sup> C

Der er kommet mere fokus på relationen mellem det systoliske blodtryk og risikoen for intracerebral katastrofe. I et nyere studium har man undersøgt sammenhængen mellem blodtryk og intracerebral hæmorrhagi hos kvinder med præeklampsi. Af de kvinder, der fik hæmorrhagi, havde 100 % systolisk blodtryk > 155 mmHg, mens kun 12,5 % havde diastolisk blodtryk > 110 mmHg.<sup>19</sup> C

Cerebral hæmorrhagi er den hyppigste årsag til maternel død ved præeklampsi og eklampsi.<sup>20</sup> Ved neurologiske symptomer og klinisk mistanke om cerebral hæmorrhagi må yderligere udredning med CT eller MR skanning af cerebrum overvejes.

### PRES og PE:

PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome – er beskrevet i forbindelse med PE.<sup>21</sup> C

PRES adskilles patofysiologisk fra såvel iskæmisk som hæmorrhagisk stroke ved et *reversibelt vasogent ødem*, som kan visualiseres på CT eller MR, primært sv.t. occipital- eller parietallap.<sup>22</sup> C

Forandringer beskrives som diffus eller multifocal segmental vasokonstriktion (eller vasospasme).<sup>24</sup>



	D
PRES i forbindelse med PE kan formentlig tilskrives den svækkede cerebrale autoregulation som følge af endothelskade. Store udsving i BT kan resultere i vasogent cerebralt ødem som følge af ubalance mellem det kapillære og cellulære perfusionstryk. <sup>23,24</sup>	C-D
Symptomer i form af absencer, fokale eller generaliserede krampeanfald, hovedpine, encephalopati, reversible synsforstyrrelser og ændret mental status. <sup>23,24</sup>	C-D
Behandling af BT og evt. antiepileptika, som dog sjældent er indiceret efter den akutte fase. <sup>24</sup>	D
Endvidere opfølgning incl. kontrol CT/MR i neurologisk regi.	
<b>RCVS og PE:</b>	
RCVS - reversible cerebral vasoconstriction syndromes (post partum angiopati) – er ligeledes beskrevet i forbindelse med PE. <sup>25</sup>	D
På CT eller MR ses multifokal, segmental vasokonstriktion af cerebrale arterier, som oftest forsvinder inden for dage eller uger. <sup>25</sup>	D
Symptomer i form af en meget intens, pludseligt indsættende hovedpine, omtalt som tordenskrald hovedpine med eller uden neurologiske symptomer. <sup>25</sup>	D
Behandling: RCVS er som regel selvlimiterende. <sup>25</sup> I sjældne tilfælde kan behandling med højdosis steroid <sup>26</sup> eller magnesiumsulfat være indiceret. <sup>27</sup>	B-D

### Referencer

1. Monga, M., Chapter 7. Maternal cardiovascular, respiratory, and renal adaptation to pregnancy, in Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine, R.K. Creasy, et al., Editors. 2009.
2. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al: Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int* 67:2101-2113, 2005
3. Stillman IE, Karumanchi SA: The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 18:2281-2284, 2007
4. Behandling ved Præeklamsi/Eklamsi, Obstetrisk Anæstesiudvalg. 15. september 2008, DASAİM.
5. Pertuiset N et al. Acute renal failure in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1987; 1: 873-890.
6. Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: 7-10.
7. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the united states. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1299-1306.
8. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Ren Fail.* 2004;26:557-562.
9. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:253-256.
10. Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology: a textbook of liver disease.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p 1438.
11. Morgan GH, Gammill SL. Subcapsular hepatic hematoma without rupture, due to severe preeclampsia and the HELLP syndrome. *Journal of the Tennessee Medical Association* 1987;80:736.
12. Jun EJ, Kim YO, Lim SJ et al. Spontaneous renal subcapsular hematoma in a patient with severe preeclampsia. *Nephron* 2000;86: 515–516.
13. Lee S, Park SK, Jin GY et al. Spontaneous renal subcapsular haematoma and acute renal failure complicated by severe pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Mar;18(3):625- 6.
14. Chan AD, Gerscovich EO: Imaging of subcapsular hepatic and renal hematomas in pregnancy complicated by preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Clin Ultrasound* 1999;27:35–40.
15. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER, "Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 3, pp.509–516, 2005.
16. Lanska DJ and Kryscio RJ, "Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium," *Neurology*, vol. 51, no. 6, pp. 1622–1628, 1998.
17. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD et al., "Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome," *Neurology*, vol. 67, no. 3, pp. 424–429, 2006.
18. Toffol GJ, Biller J, Adams HP Jr. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol.* 1987 May;44(5):483-5.
19. Martin J-NJ et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246-254.

20. Lewis G. (ed). The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. CEMACH 2007: London.
21. Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al., "A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 8, pp. 494–500, 1996.
22. V. H. Lee, E. F. M. Wijdicks, E. M. Manno, and A. A. Rabinstein, "Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome," *Archives of Neurology*, vol. 65, no. 2, pp. 205–210, 2008.
23. R. B. Schwartz, S. K. Feske, J. F. Polak et al., "Preeclampsia/eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy," *Radiology*, vol. 217, no. 2, pp. 371–376, 2000.
24. G. G. Zeeman, "Neurologic complications of pre-eclampsia," *Seminars in Perinatology*, vol. 33, no. 3, pp. 166–172, 2009.
25. L.H. Calabrese, D.W. Dodick, T. J. Schwedt, and A. B. Singhal, "Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes," *Annals of Internal Medicine*, vol. 146, no. 1, pp. 34–44, 2007.
26. R. A. Hajj-Ali, A. Furlan, A. Abou-Chebel, and L. H. Calabrese, "Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup," *Arthritis Care and Research*, vol. 47, no. 6, pp. 662–669, 2002.
27. A.B. Singhal, "Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy," *Archives of Neurology*, vol. 61, no. 3, pp. 411–416, 2004.

## Dissemineret intravaskulær coagulation (DIC)

DIC ses som komplikation til svær præeklamsi. DIC er et fulminant syndrom, som opstår i tilslutning til underliggende sygdom/syndrom. Ved klinisk vurdering må man aldrig kun henholde sig til skæve laboratorieresvar, men altid forholde sig til de kliniske manifestationer og til behandlingen af den udløsende årsag.<sup>1</sup>

DIC er en alvorlig og erhvervet koagulations defekt, der opstår som følge af ubalance i processerne for koagulation og antikoagulation – processer, der opstår som respons på grundlæggende alvorlig sygdom f.eks. svær præeklamsi/HELLP/stor blødning/ kirurgi/stort traume.

Tilstanden (hyper-koagulation) giver initialt intravaskulær aktivering af det hæmostatiske system (aktivering af proinflammatoriske cytokiner og aktivering af cellulære komponenter). Initialt aktiveres både koagulation og fibrinolyse, senere opstår multiple mikrotromber, der kan medføre multiorgansvigt – ofte med start i lunger, hjerne og nyrer. En vedvarende abnorm vævsfaktor betinger generering af trombin og medfører fibrin udfældning. Der opstår mangel på Protein C, antitrombin mm., som giver svigt af det fibrinolytiske system. Parallelt hermed opstår systemisk inflammation, dysfunktion af endothelet og forbrug af pro-koagulations faktorer og mangel på trombocytter, som medfører diffus blødning<sup>2,3,4</sup>

Behandling sker i intensiv regi og i tæt samarbejde med koagulationslaboratorium og evt. blodbanken. Der skal løbende tages DIC og TEG/ROTEM -prøver og behandlingen styres ud fra svarene.

### Referencer

1. Baker WF Jr.; *Semin Thromb Hemost.* 1989 Jan;15(1):1-57
2. de Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ.; *Drugs.* 1998 Jun;55(6):767-77
3. Rivers *NEJM* 2001-345-1386
4. Dellinger *International Guidelines Sepsis* 2008

## Postpartum håndtering, opfølgning og fremtiden

Hos kvinder med PE falder BT inden for 48 timer, men BT stiger igen mellem 3-6 dage post partum (1). Persisterende hypertension post partum kan udover hos kvinder med essentiel eller kronisk hypertension også ses hos patienter med graviditetsbetinget hypertension (gestationel hypertension, PE eller eklamsi). Post partum *de novo* hypertension forekommer enten som led i post partum debut af PE, iatrogen bl.a. som følge af NSAID, der kan forværre hypertension (2) eller forårsage akut nyresvigt (3) eller kan ses sekundært til andre årsager til hypertension. Post partum PE er beskrevet med incidens på 5,7 % (4) Genindlæggelse på grund af hypertension sker hyppigst 6.-8. døgn post partum med kendte PE-symptomer, specielt hovedpine (4 og 5). Svær hypertension, SBT  $\geq$  160 og/eller DBT  $\geq$  110, skal i disse tilfælde behandles med intravenøs antihypertensiva (Labetalol eller Hydralazin) og med fast peroral behandling ved SBT  $\geq$  150 og/eller DBT  $\geq$  100

mmHg for at forebygge sequelae af hypertension (intracerebral blødning og eklampsi (6 og 7).

Goel et al fandt i et prospektivt studie af 988 graviditeter på et tertiært hospital at kvinder, som udviklede de novo post partum hypertension (77/988) havde samme kliniske risikofaktorer og antenatal plasma angiogen profil som kvinder med præeklampsi (8)

Hos patienter med hypertension og persisterende kvalme, opkastning og smerter sv.t. epigastriet bør HELLP syndrom udelukkes. HELLP syndrom udvikler sig i 30 % af tilfældene post partum med debut 1-7 dage post partum og skal behandles med magnesium sulfat og antihypertensiva som tilfælde, der optræder ante- og intrapartum. Der ses generelt klinisk og paraklinisk bedring inden for 48 timer efter behandling. Ved manglende bedring eller evt. forværring bør differentialdiagnoser som TTP (trombotisk trombocytopenisk purpura), HUS (hæmolytisk uræmisk syndrom) og AFLP (acute fatty liver of pregnancy) eller forværring af lupus nefritis udelukkes bl.a. med blodudstrygning (9, 10 og 11).

Patienter med persisterende hypertension trods maksimal antihypertensiv behandling bør udredes for nyresygdom, herunder nyrearteriestenose, post partum primær hyperaldosteronisme, fæokromocytom, forværring af evt. Graves' sygdom eller post partum thyreoiditis (12, 13, 14, 15 og 16). Hwang et al (17) fandt i et prospektivt studie, hvor man fulgte 600 patienter med hypertensive lidelser i graviditeten 6 måneder post partum, at de kvinder, som udviklede kronisk hypertension var mere tilbøjelige til at have tidligt indsættende hypertension med *organ failure*, være rygere, have højere BMI og comorbiditet end de kvinder, hvor BT normaliseredes.

Methyldopa bør omlægges til alternativt præparat post partum (Trandate eller Adalat Oros eller ACE-hæmmere, som er forenelige med amning), da det kan forårsage sedation, ortostatisk hypertension og depression (18 og 19).

I et stort amerikansk populationsstudie har man undersøgt associationen mellem PPH og diverse risikofaktorer. Her fandt man at præeklampsi var associeret med PPH med en aOR på 3,1 (20).

Kvinder med præeklampsi har endvidere en øget risiko for DVT/LE post partum med en aOR på ca. 2. (21).

## Referencer

1. Walters BN, Walters T. Hypertension in the puerperium. *Lancet* 1987;2:300).
2. Vigil-De Gracia P, Solis V, Ortega N. Ibuprofen versus acetaminophen as a post-partum analgesic for women with severe pre-eclampsia: randomized clinical study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Aug 2:1-4.
3. Ungprasert P, Cheungpasitpom W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015 May;26(4):285-91.
4. Matthys LA et al. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1464-66).
5. Al-Safi Z et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1102-07).
6. Sibai BM et al. Etiology and management of post partum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(6):470-475
7. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102:181.
8. Goel A et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation.* 2015;132:1726-1733.
9. Sibai BM. Diagnosis and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;105:402-10
10. Sibai BM. Imitators of severe pre-clampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:196-205
11. Martin JN et al. Trombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies:1955-2006. *AM J Obstet Gynecol* 2008;199:98-104.
12. Podymow T et al. Postpartum course of gestational hypertension an preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:294-300
13. Patil-Sidoa K et al. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16:118-29
14. Girling J et al. Thyroid and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2007;17:349-55
15. Nezu M et al. Primary aldosteronism as a cause of severe postpartum hypertension in two women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:745-6
16. Kamari Y et al. Peripartum hypertension from pheochromocytoma: a rare and challenging entity. *Am J Hypertens* 2005;18:1306-12
17. Hwang J-w et al. The Risk Factors That Predict Chronic Hypertension After Delivery in Women With a

- History of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Medicine*. 2015;94(42):1-6.
18. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. London; 2010
  19. Bramham K et al. Postpartum management of hypertension. *BMJ*. 2013;346:f894
  20. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage Michael S. Kramer et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013-11-01, Volume 209, Issue 5, Pages 449.e1-449.e7
  21. Tepper NK et al. Postpartum Venous Thromboembolism. Incidence and Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(5):987-996

## Kardiovaskulær risiko

Kvinder, der har haft en hypertensiv tilstand i graviditeten, vil have en øget forekomst af hypertension/præhypertension allerede i de første 12 mdr. efter fødslen (1) samt kardiovaskulær sygdom senere i livet. Afhængig af sværhedsgraden af tilstanden (2) og forekomsten af flere hypertensive graviditeter (3) vil den senere risiko være minimal eller massivt øget. . American Heart Association føjede i 2011 tidligere præeklamsi til listen over risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. På baggrund heraf har man i konsensus rapporten fra ACOG Task Force anbefalet at kvinder med tidligere præeklamsi årligt får kontrolleret BT, lipidprofil og BS samt anbefales sund, tobaksfri livsstil. Der findes dog endnu ingen interventionsstudier eller longitudinelle kohortestudier, som støtter denne anbefaling (reference: ACOG Task Force: Hypertension in Pregnancy; 2013).

I NICE guidelinen fra 2010 angives en øget risiko for kardiovaskulær sygdom (hypertension, AMI, stroke og hjertesvigt) hos kvinder, der tidligere har haft præeklamsi (4). Evidensen er især baseret på to reviews:

Risiko for hypertension: I oversigts artiklen af Bellamy et al. (5) finder man i en analyse, der ekskluderede små studier, en relativ risiko for at udvikle hypertension på 2.37 ( 2.11 - 2.66). Follow up tiden var 14,1 år. De fandt også, at kvinder med præeklamsi i en vilkårlig graviditet sammenlignet med første graviditet havde en endnu højere relativ risiko for fremtidig hypertension. Derudover fandt man, at kvinder med early-onset præeklamsi havde den højeste risiko for kardiovaskulær sygdom.

Risiko for iskæmisk hjertesygdom: Ved iskæmisk hjertesygdom forstås myokardieinfarkt, angina, coronar bypass, svær koronar iskæmi og hjerteinsufficiens. I 8 studier fandtes en RR 2.16 (1.86 - 2.52) ved en follow up tid på 11,7 år. I oversigten af McDonald et al.(6) findes lignende RR (2,29 (1,73-3,04)).

I et case-kontrol studie fandt Heidema et al (7) at traditionelle risikofaktorer for det metaboliske syndrom er mere prevalent hos kvinder, som har haft præeklamsi sammenlignet med BMI-matched kvinder. Dette tolkes som udtryk for at præeklamsi er en stærkere indikator for kardiovaskulær risiko end fedme alene.

I et populationsbaseret studie af Ray et al (8) fandt man efter 5 års follow up blandt midaldrende kvinder, som havde gennemgået en koronar ballon udvidelse, at tidligere maternal placenta syndrom fordoblede risikoen for død.

## Gentagelsesrisiko for PE

Kvinder, der har haft præeklamsi vil have en tendens til gentagelse. Denne vil være afhængig af sværhedsgraden af sygdommen (9) samt tidsintervallet fra denne, partnerskift og ændringer i andre risikofaktorer (10).

Overordnet er gentagelsesrisikoen for uspecificeret præeklamsi mellem 14 % og 38 % afhængig af sværhedsgraden (9). Dog synes risikoen for gentagelse af den svære præeklamsi at være relativt lav, dvs. ved svær præeklamsi i første graviditet er risikoen for svær præeklamsi i næste graviditet kun på ca. 4-12% (11).

GA for forløsning i første gr.	Andel af PE i første	Risiko for PE i anden	OR (95% CI)
--------------------------------	----------------------	-----------------------	-------------

	graviditet	graviditet	
Uge 37-43	84%	14%	1
Uge 32-36	10%	25%	2.08 (1.87–2.31)
Uge 28-31	2%	32%	3.00 (2.45–3.67)
Uge 20-27	0.4%	38%	3.89 (2.50–6.05)
Ikke reg. GA.	3.3%	18%	1.28 (1.04–1.57)

Ref. Lykke (9)

I en stor metaanalyse af Oostwaard MF et al. (12) fandt man en gentagelsesrisiko for graviditetsbetinget hypertension (alle typer) på 20,7 % (95% CI, 20,4-20,9). Samtidig HELLP syndrom eller forløsning af SGA barn øger risikoen for gentagelse af graviditetsbetinget hypertension. Faldende gestationsalder ved forløsning i index graviditeten øger risikoen for såvel gentagelse af komplicerende graviditetsbetinget hypertension som præmatur forløsning. Var første graviditet en tvillingegraviditet fandtes gentagelsesrisikoen at være lavere.

### Referencer

1. Black MH, Zhou H, Dacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN and Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertension* 2016;34:728-735.
2. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive Pregnancy Disorders and Subsequent Cardiovascular Morbidity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Mother. *Hypertension*. 2009 June 1, 2009;53(6):944-51.
3. Wikstrom A-K, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005;112(11):1486-91.
4. NICE clinical guideline 107 – Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010.
5. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):974.
6. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *American Heart Journal*. 2008;156(5):918-30.
7. Heidema WM et al. History of preeclampsia is more predictive of cardiometabolic and cardiovascular risk factors than obesity. *European J Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology*. 2015; 194:189-93.
8. Ray JG et al. Prognosis after maternal placental events and revascularization: PAMPER study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:106.e1-14.
9. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring Complications in Second Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1217-24.
10. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 June 18, 2009;338(jun18\_1):b225
11. McDonald SD, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG*. 2009;116(12):1578-84.
12. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence og hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:624,e1-17

### Trombofiliudredning? /tromboseprofylakse i næste graviditet?

Rodger et al (1) har gennemført en multicenter og multinational open-label RCT mhp at vurdere sekundær profylaktisk effekt af lavmolekylært heparin (Innohep) til kvinder med trombofili til forebyggelse af tromboembolier og placenta associerede/medierede graviditetskomplikationer (n=289); herunder PE. Antenatal profylaktisk Innohepbehandling forebyggede ikke i dette studie tromboemboliske hændelser, abortrisiko eller placenta-medierede komplikationer (svær præeklamsi og/eller IUGR) hos kvinder med kendt trombofili. Flere kvinder i Innohep-gruppen fik mindre blødningsepisoder.

Den samme gruppe publicerede i 2016 en metaanalyse baseret på individuelle patient data fra i alt 8 RCTs (2),

idet man i denne metaanalyse inkluderede kvinder (med og uden trombofili) med tidligere kompliceret graviditet i form af et af følgende: Præeklamsi, abruptio, tidligere SGA barn, 2. trimesters abort(er). I den primære analyse fandt man ingen forskel i forekomsten af en af følgende placenta medierede komplikationer i en efterfølgende graviditet: tidlig PE (< GA 34), svær PE, SGA, sent graviditetstab eller forløsning pgra abruptio med ialt 62/444 (14%) i LMWH-gruppen sammenlignet med 95/443 (22%) i ingen-LMWH-gruppen med en absolut forskel på -8% (95% CI -17.3-1.4, p=0.09) eller relativ risiko 0,64 95% CI 0.36-1.11, p=0.11) . I subgruppe analyserne fandt man at LMWH i multicenter trials reducerede forekomsten af placentamedierede komplikationer for kvinder som i index graviditeten havde haft abruptio, men ikke for nogle af de øvrige typer af tidligere graviditetskomplikationer. Man konkluderede således i denne metaanalyse at daglige LMWH-injektioner ikke synes at reducere forekomsten af placentamedierede graviditetskomplikationer hos højrisiko patienter fraset en lille subgruppe af kvinder med tidligere abruptio.

I et systematisk review og metaanalyse af den sekundært forebyggende effekt af LMWH mod IUGR og PE hos kvinder uden trombofili finder Mastrolia et al (3) derimod at LMWH behandling forebygger PE og IUGR, men understreger at de inkluderede studier var af varierende kvalitet og antallet af studier lille.

I endnu en RCT fandt Haddad et al (4) ikke nogen signifikant forebyggende effekt af at supplere aspirin med LMWH til kvinder med tidligere svær PE debuterende før GA < 34+0 i index graviditeten mhp at forebygge placentamedierede graviditetskomplikationer i ny graviditet.

Samlet set synes evidens pendulet således p.t. at svinge i retning af, at der ikke er nogen overbevisende effekt af sekundær LMWH profylakse til kvinder med tidligere PE (+/- trombofili), idet kvinder med PE og samtidig abruptio dog må formodes at have effekt af profylaktisk LMWH i ny graviditet.

Skal vi så overhovedet screene for trombofili efter PE? I en update udtaler Marc Rodger sig om dette (5). Med baggrund i en metaanalyse med gennemgang af i alt 28 studier konkluderer han at lupus antikoagulans og antikardiolipin antistoffer er associeret med PE. Derimod finder de i modsætning til Lykke et al (6) ikke nogen stærk association mellem FVL eller Protrombin gen mutationen og PE. Han mener således kun, at der er fagligt belæg for at screene kvinder som har haft svær PE og særligt når der er tale om tidlig PE med/uden SGA/abruptio.

## Referencer

1. Rodger MA et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1673-83.
2. Rodger MA et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388:2629-41.
3. Mastrolia SA et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. *Tromb Haemost*. 2016; 116:868-878.
4. Hadda B et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications – A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:10053-63.
5. Marc A. Rodger. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Trombosis Research*. 2013. Suppl. 1:25-27.
6. Lykke JA et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. 2012. *J Tromb Haemost*. 10(7):1320-5.

## Patientinformation - Hvad er svangerskabsforgiftning?

Svangerskabsforgiftning (præeklampsi) er en tilstand, hvor du som gravid har forhøjet blodtryk og æggehvdestoffer (proteiner) i urinen. Ofte udvikler svangerskabsforgiftning sig langsomt, og du kan følges ambulant. I nogle tilfælde er det nødvendigt med indlæggelse til tæt observation, da flere af kroppens organer kan påvirkes. Svangerskabsforgiftning rammer ca. 2-5 % af alle graviditeter efter 20. graviditetsuge og hyppigst i slutningen af graviditeten.

Du har større risiko for at få svangerskabsforgiftning, hvis dette er din første graviditet, hvis du venter tvillinger (eller trillinger?), er overvægtig, har forhøjet blodtryk, diabetes eller er nyresyg i forvejen eller hvis du har haft svangerskabsforgiftning i en tidligere graviditet. Endelig er der også.

Det kan være meget overvældende at være gravid og så pludselig blive syg. Vi ønsker at lytte til dine ønsker, og hvad du tænker. Vi vil inddrage dig i, hvad vi – jordemødre, læger og sygeplejersker – beslutter. Med denne pjece vil vi gerne informere dig og din partner, så det bliver lettere for jer at spørge ind til netop din situation.

Hvad kommer svangerskabsforgiftning af?

Årsagen til svangerskabsforgiftning er ukendt, men man ved, at det ikke har noget med forgiftning af mor eller barn at gøre. Kroppen reagerer ved, at blodkarrene i moderkagen trækker sig sammen, så både moderkagen og fosteret får mindre blodtilførsel. Hos alle gravide udskiller moderkagen stoffer, som i varierende grad kan give karsammentrækning og "utæthed" i de små blodkar i hele moderens krop. Dette sker i mere udtalt grad i forbindelse med svangerskabsforgiftning.

Sammentrækning af de små kar kan betyde, at der mangler ilt til flere af kroppens organer. Flere af symptomerne opstår på grund af iltmangel og karrenes "utæthed" og symptomerne kan stamme fra forskellige organsystemer som konsekvens heraf.

Symptomer og behandling

Svangerskabsforgiftning kan ikke behandles. Det forsvinder først, når du har født. Tilstanden kan i sjældne tilfælde udvikle sig meget (alvorligt?), og der er næsten ikke to forløb, der er ens. Hvis tilstanden debuterer sidst i graviditeten og efter uge 37, vil hospitalet oftest anbefale at fødselen sættes i gang. Hvis svangerskabsforgiftning opstår før graviditetsuge 37, vil du blive kontrolleret tættere i graviditeten. Du vil blive fulgt af jordemoder og læge. Forskellige tiltag kan bedre symptomerne.

Symptomer på let svangerskabsforgiftning:

- Blodtryk over 140/90 mmHg
- Protein i urinen
- Væskehobning i kroppen

Du får taget blodprøver, der viser, om svangerskabsforgiftningen påvirker din lever og dine nyrer. Dit blodtryk bliver målt, og du får evt. medicin, som nedsætter dit blodtryk. En jordemoder undersøger, om barnet har det godt ved at køre en CTG, der måler barnets hjertelyd. I nogle tilfælde får du lavet en ultralydsskanning for at vurdere barnets vægt og moderkagens funktion.

Ofte vil du kunne følges ambulant 1 til 2 gange om ugen. Du vil blive indlagt til tættere observation, hvis du bliver mere syg.

Symptomer på svær svangerskabsforgiftning:

- Blodtryk over 160/110 mmHg
- Proteiner i urinen
- Hovedpine og synsforstyrrelser, f.eks. prikker eller små lysglimt for øjnene

- Smerter/ trykken i øverste del af maven/mellemgulvet/brystkassen
- Hurtig vægtøgning på grund af væskeophobning
- Nedsat urinproduktion
- Kvalme og opkastninger
- Ubehag og uro i kroppen

Svær svangerskabsforgiftning kan på grund af sammentrækninger af blodkarrene i hjernen i meget sjældne tilfælde føre til eklampsi, som er kramper før, under eller efter fødslen.

En anden komplikation af svær svangerskabsforgiftning er HELLP-syndromet. Det er en tilstand, hvor de røde blodlegemer ødelægges (hæmolyse, H), mængden af leverenzymmer i blodet stiger (eleverede lever enzymer, EL) og antallet af blodplader falder (lave blodplader, LP). Der opstår således forstyrrelser i blodets evne til at størkne og en påvirkning af leveren, sidstnævnte giver smerter i den øverste del af maven.

Ved svær svangerskabsforgiftning bliver du indlagt til observation og behandling af dig og dit barn. Lægerne vil tage stilling til, hvornår fødslen skal sættes i gang, om du kan føde eller om dit barn skal fødes ved kejsersnit. Du vil blive observeret tæt efter fødslen, men indenfor de første 48 timer er din tilstand oftest blevet normal igen. Sjældent kan den dog forværres umiddelbart efter fødslen.

Hvordan kan vi behandle dig ved svær svangerskabsforgiftning?

- Du kan få medicin, der nedsætter blodtrykket.
- Du kan få magnesiumsulfat i drop, der forebygger kramper.
- Du får binyrebarkpræparat, der modner barnets lunger, hvis du er før graviditetsuge 34.
- Du må kun drikke lidt i tilslutning til fødslen og umiddelbart herefter, da væsken har en tendens til at ophobe sig i kroppen.
- Du får et kateter i blæren, så vi kan observere nyrernes evne til at producere urin
- Du får ofte taget blodprøver, der kan sige noget om påvirkningen af især din lever- og nyrefunktion.

Hvad med barnet?

Efter fødsel eller kejsersnit kan barnet være hos dig, hvis det er stort nok til at kunne klare sig, ellers bliver barnet indlagt på børneafdeling. Din nærmeste pårørende kan følge barnet på børneafdelingen. Vi ved, det er svært, at være adskilt fra sit nyfødte barn, og så snart du er klar, bliver du kørt over til dit barn.

Ønsker du at amme, kan du gøre det, så snart du og barnet er klar til det. Den medicin, som du evt. får, er ikke skadelig for dit barn. Er barnet indlagt på børneafdeling, vil vi hjælpe dig med at malke ud, så barnet kan få råmælken.

Hvordan er efterforløbet?

I de fleste tilfælde forløber svangerskabsforgiftning ukompliceret. Vi ved dog, at forløbet kan opleves meget voldsomt, og du kan have svært ved at huske detaljer. Du er altid velkommen til at spørge og fortælle om dine tvivl og tanker, da vi så bedre kan støtte dig gennem forløbet.

Du og din partner eller pårørende kommer til at tale med en fødselslæge, inden du bliver udskrevet. Her aftaler I eventuel kontrol af dit blodtryk og lægger plan for udtrapning af blodtryksænkende medicin.

Derudover har du mulighed for at blive indkaldt til en samtale 6-8 uger efter udskrivelsen. Lav en aftale om behovet for en samtale inden udskrivelsen. Det er en god idé at skrive eventuelle spørgsmål og tvivl ned inden samtalen.

Ved næste graviditet har du 15-40 % risiko for at udvikle svangerskabsforgiftning, men forløbet vil næsten altid være mildere. Hvis du har haft svær svangerskabsforgiftning får du tilbudt kontrol i svangreambulatoriet med en tidlig undersøgelse omkring 12. uge. Ved denne kontrol planlægges resten af kontrolforløbet i graviditeten. Hvis du har haft svær svangerskabsforgiftning, vil du blive anbefalet at spise en børnemagnyl på



100 mg dagligt fra tidlig graviditet til uge 37, idet dette har vist at kunne minimere risikoen for gentagelse af tilstanden i evt. ny graviditet.

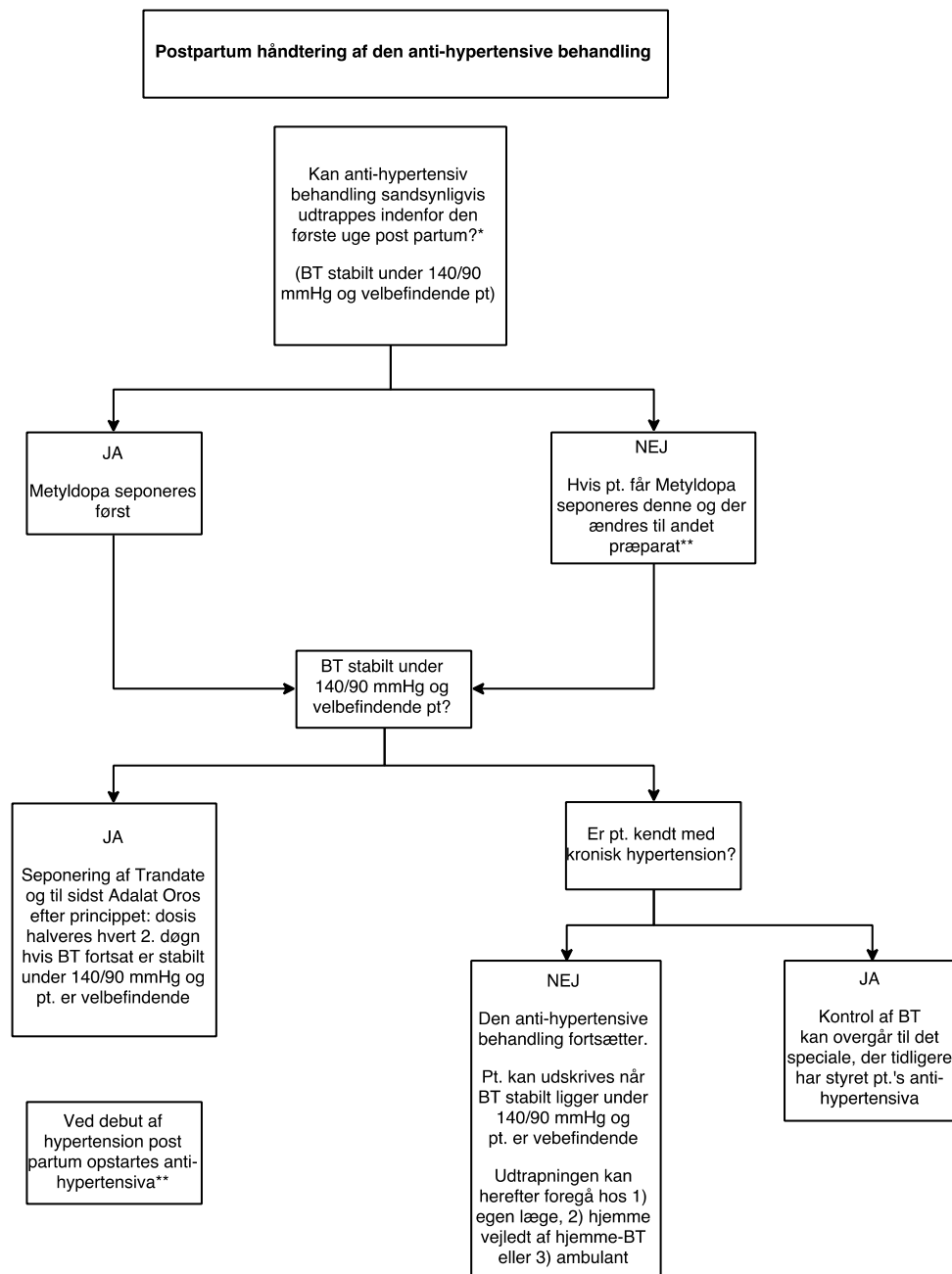
Kilder:

Guidelines fra Dansk selskab for obstetrik og gynækologi <http://www.dsog.dk/sandbjerg/Hypertension-Preeklampsi.pdf>

Sundhed.dk <http://patienthaandbogen.dk/graviditet/sygdomme/svangerskabsforgiftning-preeklampsi-2651.html>

<http://patienthaandbogen.dk/graviditet/sygdomme/hellp-syndrom-19437.html>

<http://laegehaandbogen.dk/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/preeklampsi-og-eklampsi-2691.html>

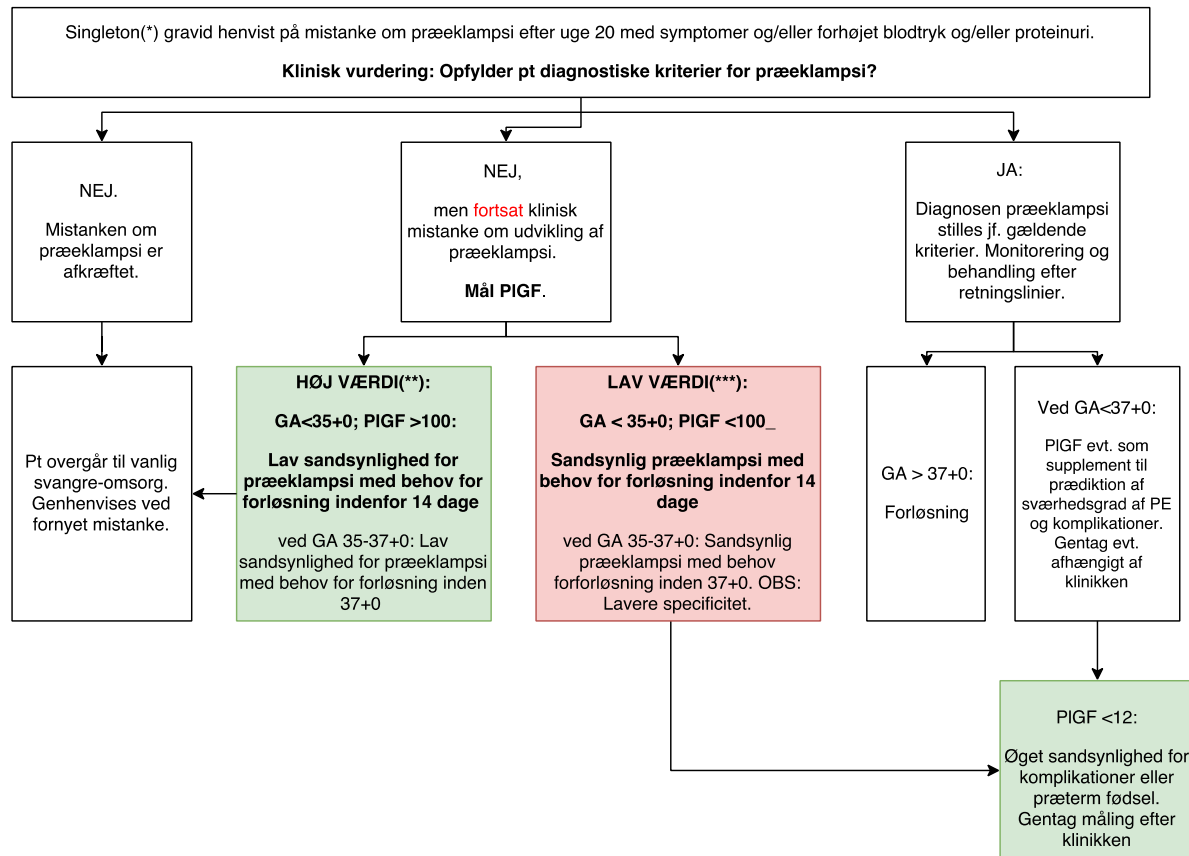


\* OBS BT stiger i mange tilfælde på 3.-4. dagen post partum (i forbindelse med at mælken løber til)

\*\* Trandate, Adalat oros, Captopril og Enalapril

Flowchart udarbejdet af Marianne Johansen og Marianne Vestgaard til brug for DSOG, december 2017

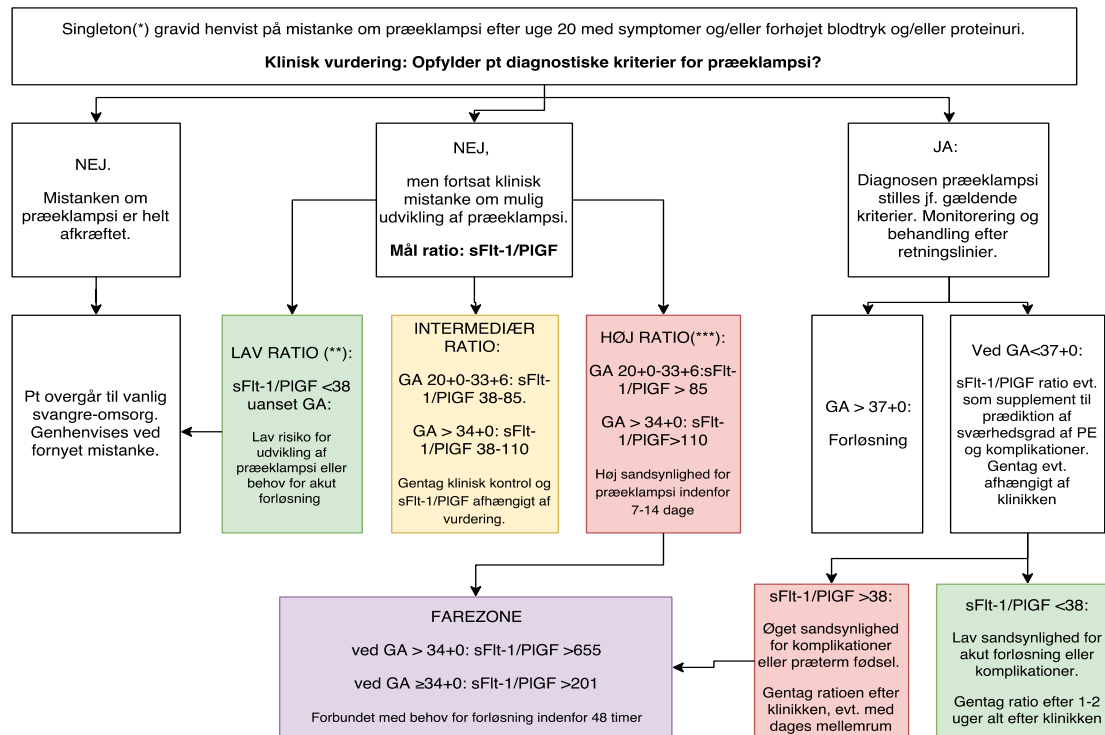
Flowchart for brug af PIGF målt på Alere Triage som værktøj til diagnostik og monitorering af mistænkt præeklamsi



Kilder: Chapelle et al Circulation 2013, Stepan et al Hypertension in Pregnancy 2016. Udfærdiget af Lisa Grange Persson og Louise Bjørkholt Andersen til brug for DSOG, november 2017.

(\*) For flerbørdsgravide er der ikke fastsat specifikke cut-offs. (\*\*): HØJ VÆRDI: Mistanke om PE afkræftet. For <35+0 er NPV: 90% for udvikling af præterm PE, 96% for PE med forløsning indenfor 2 uger. For 35-37 uger er NPV 94% for forløsning inden 37+0. PE-varsel. PIGF bør kun gentages hvis pt genhenvises obs. PE (\*\*): LAV VÆRDI: Indlæggelse, vurdering af indikation for forløsning, monitorering af BT og paraklinik. For <35+0 er PPV: 65% for udvikling af præterm PE, 47% for PE med forløsning indenfor 2 uger. For 35-37 uger er PPV 32% for forløsning inden 37+0

Flowchart for brug af sFit-1/PIGF som værktøj til diagnostik og monitorering af **mistænkt** præeklamsi



Kilder: Stepan et al Ultrasound Obstet Gynecol 2015, NICE guidelines fra 2016, Zeisler et al NEJM 2016. Udfærdiget af Lisa Grange Persson og Louise Bjørkholm Andersen til brug for DSOG, november 2017. (\*): For flerfaldsgravide er de fastsatte cut-offs forbundet med nedsat prædiktiv værdi, men kan dog stadig bruges som rettesnor: et optimalt cut-off var fastsat ved 53 med sensitivitet på 94.4% og specificitet på 74.2%. Cut-offs fastsat for singletons på 33 og 85 gav sensitivitet på 100% hhv 83.3 og specificitet på 67.7% hhv. 80.6% for PE ved flerfaldsgravide. (Drøge et al USOG 2015) (\*\*): Mistanke om PE afkræftet. NPV: 99.3% indenfor en uge, 96% indenfor 2 uger. PE-varsel. sFit-1/PIGF ratio bør kun gentages hvis pt genhenvises obs. PE (\*\*\*) Indlæggelse, vurdering af indikation for forløsning, monitorering af BT og paraklinik