

HYPERTENSION HOS GRAVIDE

Revideret og godkendt januar 2003

Arbejdsgruppens medlemmer:

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

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

Guidelines

Kategorier: Essentiel hypertension:

Hypertension tidligt i eller forud for graviditeten

Graviditets betinget hypertension uden proteinuri:

Hypertension optrædende efter 22 - 24 uge hos en forud rask gravid

Præeklamsi = graviditets betinget hypertension med proteinuri inkl. HELLP

Eklamsi: præeklamsi + kramper

Præeklamsi "overbygget" på kronisk essentiel hypertension:

Proteinuri og blodtryksstigning hos en kvinde med bestående hypertension

Definitioner: Hypertension: BT \geq 140 systolisk og/eller \geq 90 mmHg diastolisk (mindst 3 målinger)

- Blodtrykket måles med den gravide i halvtsiddende/skrå sideleje. Overarmen skal være i hjertehøjde. Trykket måles efter mindst fem minutters hvile
- Systolisk tryk registreres ved Korotkoff fase I og diastolisk tryk ved fase V. Så fremt fase V udebliver benyttes fase IV
- Blodtryksapparat. Ideelt set bør et kviksølv-sfygmomanometer anvendes, men både manuelle og automatiske BT-apparaturer kan benyttes. Det vigtigste er, at samme apparatur benyttes ved gentagne målinger på samme patient. Ved brug af automatiske måleapparater er det væsentligt at udstyret jævnlige kalibreres

Proteinuri: 0.3 g/24 timer eller \geq 1+ ved steril urinstix

For Bayer og Boehringer Mannheim stix gælder: 1+ \approx 0.3g/l

- Bemærk forskellige referenceområder for andre stix-typer

Svær præeklamsi: BT \geq 110 mmHg diastolisk **og/eller** forekomst af subjektive symptomer og abnorme laboratoriefund som følge af organpåvirkning. Det systoliske blodtryk er kun vigtigt i denne sammenhæng ved meget høje værdier ($>$ 180 mmHg):

- **CNS:** Hovedpine, synsforstyrrelser, kramper (eklamsi)
- **Kredsløb:** Lungestase, lungeødem
- **Lever:** Smerter i epigastriet, udtalt forhøjede leverenzymmer (ASAT/ALAT $>$ 100) , s-bilirubin forhøjet
- **Nyrer:** Oliguri $<$ 400 ml/24 timer, svær proteinuri $>$ 3 g/24 timer, S-Urat $>$ 45 mmol/l, S-Creatinin $>$ 110 mmol/l
- **Koagulation:** Trombocytter $<$ $100 \times 10^9/l$, dissemineret intravaskulær

koagulation, hæmolyse, (LDH >1000 og/eller haptoglobin < 1),
APTT >1,5 x udgangsværdien, AT-III < 70, D-dimer > 2 mg/l

HELLP-syndrom: Hemolysis, Elevated Liverenzymes (ALAT/ASAT > 100U/l), Low Platelets (<100 x 10⁹/l).

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

Håndtering/behandling af præeklamsi:

Ambulant:

Hovedparten af gravide med let hypertension/præeklamsi kan observeres ambulant. Følgende har en forholdsvis lav risiko for alvorlig progression og kan følges ambulant efter de givne retningslinjer:

- gestationsalder ≥ 34 +0
- diastolisk BT ≤ 100 mmHg
- proteinuri ≤ 1,5g/l (2+ på stix)
- fravær af subjektive symptomer (ukarakteristisk hovedpine er en svag parameter)
- ingen eller kun lidt påvirkning af biokemiske parametre (præeklamsiprøver)
- velbefindende foster (f.eks. vurderet ved fostervandsmængde, fosterbevægelser, Doppler flow i navlesnor, CTG)

Monitorering:

- BT og urinus x 2 ugentlig (gerne døgnurinopsamling hjemme)
- Fosterets velbefindende tjekkes én gang ugentlig
- Biokemiske prøver (trombocytter, s-urat, ALAT/ASAT, LDH, s-creatinin) x 1 ugentlig
- Biometri af fosteret hver 14.dag

Indlæggelse:

Gravide, der ved ambulante besøg ikke opfylder ovenstående, indlægges. Kan eventuelt senere overgå i ambulant regi.

Monitorering:

- Principielt som for ambulante patienter, men intensiveres afhængig af sygdommens sværhedsgrad og progression

Forløsningsindikation:

- Let hypertension/præeklamsi indicerer oftest igangsætning af fødsel efter fulde 37 uger
- Gravide med essentiel hypertension kan som regel afvente termin, men bør ikke gå over termin
- Svær præeklamsi 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 uge 34 + 0 bør den gravide om muligt være dækket ind med celeston før forløsnings
- Hvis BT efter behandling er mindre end 110 mmHg diastolisk, og der ikke er andre tegn på svær præeklamsi er forløsning ikke umiddelbart indiceret
- Eklamsi indicerer som regel forløsning snarest muligt (indenfor timer),

når patienten er stabiliseret. I enkelte tilfælde med særlig lav gestationsalder kan der være grundlag for at fortsætte graviditeten, når den gravide er stabiliseret, og såfremt fosteret er upåvirket

- Tegn på føtal distress indikerer forløsning snarest muligt (timer)

Antihypertensiv behandling:

- Blodtryk i området 140-155/90 – 110 mmHg er ikke indikation for antihypertensiv behandling
- Vedvarende BT forhøjelse $\geq 160/110$ mmHg indikerer antihypertensiv behandling. Dette gælder også, selvom forløsning er nært forestående, idet forløsning forudsætter, at patienten er stabiliseret
- Målet er at stoppe blodtrykstigningen og påbegynde en langsom reduktion til BT 140/95 -110 mmHg
- Vælg så vidt muligt peroral behandling for at undgå et for drastisk blodtryksfald

Følgende alternativer kan anvendes:

- Tbl. metyldopa 250 mg - (relativt langsomt virkende, max. plasmakonc. ses først efter 3 - 6 timer). Maksimal klinisk effekt ses først efter 1 – 2 døgn. Startdosis 250 mg x 3, kan øges til max. 500 mg x 4
- Nifedipin 10 mg. (max. plasmakonc. indenfor 30 - 60 minutter). startdosis 10 mg x 2, kan øges til max. 30 mg x 3.
- Tbl. labetalol 200 mg (max. plasmakonc. ses efter 1 - 2 timer). Bør muligvis ikke anvendes til langtidsbehandling. Startdosis 100 mg x 3, kan øges til max. 300 mg x 4

Hvis virkningen af den perorale behandling ikke kan afventes, anvendes:

Intravenøs behandling eller kapsel nifedipine med samtidig CTG monitorering. Intravenøs antihypertensiv behandling er kun indiceret, når blodtrykket skal reduceres i forbindelse med snarligt forestående forløsning:

Medicamina	Dosering	Tid til effekt	Bivirkninger
Nifedipine	10 mg kapsel, tygges og indholdet synkes. Kan gentages efter 20 min	5 -10 min	Udtalt BT-fald, hovedpine, flushing
	10 mg tablet kan gentages efter 30 min max 120 mg/døgn	10-30 min	Som kapslen, måske langsommere BT-fald
Labetalol	5 -20 mg i.v gives over 5 min Ved suboptimal effekt: 40 mg iv efter 10 min max 220 mg	5 min	Udtalt BT-fald, hovedpine, føtal og neonatal bradycardi Cave: Astma og incompensation
Hydralazine	5-(6,25)-10 mg i.v kan gentages hver 20.min Ved effekt: Gentag efter 3 timer Ingen effekt: Skift til anden behandling efter 20 mg	10-15 min	Udtalt BT-fald, hovedpine, flushing, væskeretention

Behandling af eklampsi:

Kramper behandles bedst og mest effektivt med **magnesium:**

Bolus: 20 mmol Mg⁺⁺ (som MgSO₄ eller MgCl₂) fortyndes med NaCl til 50 ml, og indgives i.v. over 5-10 minutter

Færdigblandede bolusopløsninger kan laves af apoteket

Vedligeholdelsebehandling:

Der fortsættes med kontinuerlig infusion: 8 mmol Mg⁺⁺ (MgSO₄ eller MgCl₂) per time. 100 mmol Mg⁺⁺ fortyndes med NaCl til 500 ml, og infusionshastigheden er 40 ml/time i 24 – 48 timer

Monitorering:

Klinisk vurdering af patientens reflekser er normalt tilstrækkeligt til at vurdere eventuel overdosering. Ved bevarede senereflekser forekommer overdosering ikke. Ved tvivlstilfælde kan man måle S-Mg hver 6. time, der tilstræbes da en serum koncentration på 2 - 3,5 mmol/l (normal = 0,7 - 1,2 mmol/l)

Serum koncentrationer over 5 mmol/l kan medføre tab af reflekser. Respirationsdepression forekommer ved S-Mg > 7 mmol/l stigende til respirationsstop samt kardielle blokfænomener > 12 mmol/l

Infusionshastigheden halveres ved sløve patellarreflekser, respirationsfrekvens < 12 eller oliguri, <100 ml/4 timer. Infusionen stoppes ved bortfald af patellarreflekser, eller ved respirationsinsufficiens, SpO₂ < 90%. Når patellarreflekserne atter er til stede og respirationen sufficient, fortsættes med halveret infusionshastighed.

Antidot: Calciumklorid (0,5 mmol/l) 10 ml i.v.

Magnesium udskilles renalt, og man bør derfor tage hensyn til dette i tilfælde af nedsat nyrefunktion

Profylaktisk krampebehandling:

1. Magnesiumsulfat eller magnesiumklorid er fortsat førstevalgspræparat som krampebehandling ved eklampsi, og som forebyggelse mod nye kramper efter det første anfald.
2. Magnesium som krampeprofylakse bør overvejes ved tilfælde af **syg** gravid med svær præeklampsi og/eller HELLP, hvor det skønnes, at kramper kan være nærliggende.
3. Magnesium er således ikke *rutinemæssigt* indiceret ved svær præeklampsi.

Kortikosteroid behandling i forbindelse med HELLP

Der er belæg for, at steroid behandling ved HELLP forbigående bedrer den materielle tilstand. Specielt post partum kan kvindens tilstand bedres med et kortere sygdomsforløb og mindre risiko for respiratorbehandling og invasiv hæmodynamisk kontrol.

Konklusion:

- Antepartum behandling forbedrer forbigående den materielle tilstand
- Uafklaret med hensyn til langtidsfølger for fosteret
- Post partum behandling afkorter forløbet, reducerer risiko for komplikationer

Hvis man vælger at behandle HELLP med steroid kan følgende regime benyttes:

Antepartum:

- 12 mg betamethason i.m./12 timer

Postpartum:

- 12 mg betamethason i.m /12 timer til tilstanden er stabil (24 – 48 timer)

Håndtering af fødsel ved præeklamsi:

- Partus provocatus kan altid overvejes
- Obligatorisk instrumentel forløsning for at undgå presseveer er ikke rutinemæssigt indiceret, men en lang presseperiode bør formentlig undgås.
- Ved meget umodne cervikale forhold er kejsersnit dog som regel indiceret
- Epidural analgesi skal sædvanligvis etableres (cave koagulopati).
CAVE: Inden epidural analgesi/anæstesi kan etableres skal der ved progredierende, svær præeklamsi-tilfælde foreligge et højst 4 timer gammelt sæt trombocytal. I stabile tilfælde kan eet døgn gamle prøver accepteres

Behandling af hypertension opstået akut under fødsel:

Der behandles efter samme retningslinjer som beskrevet under det forudgående afsnit om akut antihypertensiv behandling

Væske:

Væskebalancen skal nøje observeres under fødslen, og der skal tilstræbes en negativ balance. Den fødende skal derfor ikke nødes, men hun må drikke svarende til sin tørst

Ved kejsersnit: Som hovedregel max. 1000 ml NaCl

Efter forløsning (i samarbejde med anæstesiolog):

- Basalt væskebehov: 85-100 ml/time
- Tilstræb negativ væskebalance på > 1000 ml/24 timer
- **Oliguri** er hyppigt forekommende. Hvis urinproduktionen < 40 ml/time over 6-8 konsekutive timer eller anuri i 2 konsekutive timer kan der gives furosomid 20 - 40 - 80 mg iv.

- Såfremt dette er uden effekt:
 - CVK etableres:
 - **CVP < 5 mmHg:** albumin 5 %, 250-750 ml.
 - **CVP > 9 mmHg** og fortsat oliguri trods diuretika:
Dopamin 1-4 ug/kg/min i.v.

Behandling af DIC

- Blødning over 700 ml erstattes med frisk frossen plasma (skal optøes), blod og/eller HAES.
- **Trombocyttransfusion:** I tilfælde af svær trombocytopeni ($< 20 \times 10^9$ /l) gives trombocyt koncentrat
- **ATIII: gives efter behov.** Når ATIII $< 50\%$ kan der gives ATIII efter formelen: ATIII-dosis (IE) = (100 - målt ATIII aktivitet) x legemesvægt (kg)

På barselsafdelingen:

- BT kontrolleres sædvanligvis et par gange i døgnet indtil BT er normalt ($\leq 140/90$ mmHg)
- Antihypertensiv medicin forsøges seponeret efter 2 - 3 døgn
Aftapning (i løbet af 3 døgn) kun nødvendigt hos mødre, der har været i antihypertensiv behandling i flere uger
- Hvis BT vedvarende er diastolisk 110 mmHg eller derover påbegyndes eller fortsættes antihypertensiv behandling
- Mødre i antihypertensiv behandling ved udskrivelsen henvises vanligtvis til ambulant kontrol på medicinsk afdeling
- Mødre med BT $> 140/90$ mmHg ved udskrivelsen skal tilsiges kontrol hos egen læge 1 uge efter udskrivelsen
- Det er unødvendigt at måle proteinudskillelsen i urinen
- Diuresen vurderes i det første døgn

Post-partum rådgivning:

Ved svær præeklamsi tilbydes kvinden opfølgende samtale 2 – 3 måneder efter fødslen. Hun tilbydes eventuelt udredning for tilgrundlæggende trombofili

Gentagelsesrisiko for præeklamsi ved næste graviditet er 10-30%, størst hvis der har været tale om tidlig, svær sygdom. Forløbet ved næste graviditet er næsten altid mildere.

Næste graviditet:

Let præeklamsi – ingen ekstra kontrol, hvis kvinden er velinformeret om eventuelle sygdomstegn.

Svær præeklamsi – kontrol hver 3 – 4 uge fra 24. uge eventuelt i samarbejde mellem egen læge, jordemoder og obstetrisk amb.

Kronisk arteriel hypertension:

Hypertension diagnosticeret før eller i begyndelsen af graviditeten.
Vedvarende hypertension efter fødslen (> 1½ måneder).

Proteiniunuri tidligere end 20 graviditetsuge peger på kronisk nyreskade eller -sygdom.

Kvinder med kronisk hypertension er ofte i medicinsk antihypertensiv behandling ved graviditetens indtræden. Kan som regel fortsætte den medicinske behandling, fraset ACE-hæmmere og diuretika. Det er ofte nødvendigt, at reducere dosis 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.

Indikation for medicinsk behandling er iøvrigt som for præeklampsi. Hvis ikke kvinden allerede er i medicinsk behandling, og der findes indikation herfor, vælges de samme præparater, som nævnt for præeklampsi.

Beta-blokker behandling over lang tid indebærer formentlig en risiko for IUGR, og bør medføre regelmæssig undersøgelse af fostervæksten.

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.

Kontrol: let til moderat hypertension (BT med eller uden behandling < 160/110) kan varetages i samarbejde med egen læge. Sværere behandlelige tilfælde kræver ofte indlæggelse og behandling i samarbejde med nefrolog/intern mediciner.

Prognose: har fuldgod prognose, fraset en let øget risiko for udvikling af ”overbygget præeklampsi”.

I tilfælde af nyreskade/sygdom afhænger prognosen af graden af nyrefunktionsnedsættelse. Serum-kreatinin over 150^μ mol/l øger risikoen for IUGR, abort, fosterdød, præterm fødsel.

Baggrund og vurderinger

"Diseases can be diagnosed but syndromes can only be recognised. Screening for the development of a syndrome is at best, imprecise and always, in terms of logic, unsatisfactory. - Pre-eclampsia is a pregnancy-specific syndrome, which may terminate in eclampsia, and is characterized by a group of signs of which hypertension is only one"

Redman and Roberts, Lancet 1993 (1)

Definitioner

Hypertension: BT \geq 140 mmHg systolisk og/eller

BT \geq 90 mmHg diastolisk

Proteinuri (Albuminuri): \geq 0.3 g/24 timer eller \geq 1+ ved steril urinstix

(For Bayer og Boehringer Mannheim stix gælder: 1+ \approx 0.3g/l)

Bemærk forskellige referenceområder for andre stix-typer

Hypertensive tilstande i graviditeten kan klassificeres som følger:

- Essentiel hypertension
- Præeklamsi-eklamsi (herunder også HELLP-syndrom)
- Essentiel hypertension med overbygning af præeklamsi
- Graviditetsinduceret hypertension uden proteinuri

Denne opdeling i fire grupper bygger på et klassifikationssystem udviklet af ACOG i 1972 (2) og siden adopteret i den konsensusrapport, som udkom i 1990 (National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy) (3a) og som stadig er gældende¹, men som jævnligt opdateres, senest i 2000(3b)

Præeklamsi

Hypertension i graviditeten ledsaget af nyrehvervet proteinuri. Indtræder oftest efter 20. graviditetsuge (i sjældne tilfælde tidligere ved mola eller føtal hydrups).

"Svær" præeklamsi

Hypertension og proteinuri er kun to af mange mulige manifestationer af præeklamsi. Tilstanden udvikler sig fra et præklinisk stadie over et symptomfrit subklinisk stadie for til sidst at resultere i diverse former for klinisk manifest 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

¹ I ovenstående definitioner er undladt hensyntagen til forekomsten af ødemer, idet man ikke længere anser tilstedeværelsen af ødemer som et diagnostisk sikkert tegn (subjektivitet, fysiologisk forekommende). Derimod er en vægtstigning \geq 1 kg/uge et mere anvendeligt mål.

forløsning. Nedenfor er angivet nogle af de subjektive symptomer, laboratoriemæssige fund og kliniske manifestationer, som forekommer ved svær præeklampsi:

<i>Svær svangerskabsforgiftning:</i>	
BT > 110 mmHg diastolisk <i>og/eller</i> forekomst af subjektive symptomer og abnorme laboratoriefund som følge af organpåvirkning:	
CNS:	Hovedpine, synsforstyrrelser, hyperreflexi kramper (eklampsi)
Kredsløb:	Lungestase, lungeødem
Lever:	Smerter i epigastriet eller under højre kurvatur Udtalt forhøjede leverenzymmer (ASAT og/eller ALAT > 100) og s-bilirubin
Nyrer:	Oliguri < 400 ml/24 timer svær proteinuri > 3 g/24 timer S-Urat > 45 mmol/l S-Creatinin > 110 mmol/l
Koagulation:	Trombocytter < 100 x 10 ⁹ /l Dissemineret intravaskulær koagulation (almene shocksymptomer, takypnø, hudforandringer, øget blødningstendens, cerebral påvirkning) Hæmolyse (LDH >1000 og/eller haptoglobin < 1)
Foster:	IUGR Tegn på kompromittering (non-reaktiv CTG, abnorm Doppler flow måling) Intrauterin fosterdød

Nedenstående tabel angiver de væsentligste risici, som er forbundet med svær svangerskabsforgiftning. De cerebrale katastrofer forårsages primært af et udtalt forhøjet blodtryk, mens kramperne formentlig først og fremmest udløses af cerebral iskæmi. I overensstemmelse hermed debuterer cirka hver tredje krampetilfælde uden væsentlig forhøjet blodtryk (4). Ligeledes er organpåvirkningen og fosterdøden som nedenfor beskrevet forårsaget af iskæmi.

<i>Risici ved svær præeklampsi:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • cerebrale katastrofer • lungeødem • organsvigt • dissemineret intravaskulær koagulation • kramper • fosterdød

I England er svær præeklampsi/eklampsi den hyppigste årsag til maternel død og 44% af disse tilfælde skyldes primært cerebral patologi (5).

Eklampsi

Universelle kramper hos en gravid kvinde, som ikke kan forklares på anden vis. Præeklampsi kan debutere med kramper uden forudgående *kendt* hypertension. Genesen til kramperne er som anført først og fremmest cerebral iskæmi, men kan formentlig også i nogle tilfælde skyldes hjerneødem eller intracerebral trykstigning på grund af blødninger.

Gravide med epilepsi kan selvsagt få kramper, der ikke kan tilskrives præeklampsi, og ekstremt sjældent vil en gravid få kramper af anden genese end svangerskabsforgiftning.

HELLP-syndrom

(Hemolysis, Elevated Liverenzymes, Low Platelets)

En særlig manifestation af svær præeklampsi karakteriseret ved hæmolyse (haptoglobin < 1 , LDH > 1000 U/l), forhøjede levertal (ALAT/ASAT > 100 U/l,) og trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/l$). Dette syndrom er karakteriseret ved ofte at frembyde diagnostiske vanskeligheder og forbundet med betydelig føtal og maternel morbiditet og mortalitet. Snarere end blodtryksforhøjelse og proteinuri præges billedet ved HELLP syndromet af en udtalt leverpåvirkning med ofte stærke smerter i epigastriet eller under højre kurvatur til følge, anæmi og blødningstendens. Ikterus kan forekomme, og der er talrige eksempler på, at HELLP-syndromet er blevet mistolket som galdestenstilfælde eller anden gastroenterologisk lidelse med et utal af diagnostiske tiltag til følge. Der er imidlertid også sygdomsbilleder af præeklampsi, hvor kun enkelte af elementerne i HELLP-syndromet er tilstede (eksempelvis ELLP). HELLP forekommer hos 10-20% af alle kvinder med svær præeklampsi, 2/3 af tilfældene opstår antepartum. 1/3 postpartum. Antallet af trombocytter lægges til grund for inddelingen i det såkaldte Mississipi klassesystem: Class I: $< 50 \times 10^9/l$, Class II: $< 100 \times 10^9/l$, Class III $< 150 \times 10^9/l$, idet trombocytallet tages som udtryk for sværhedsgraden af sygdommen (6), men laboratorietal er ikke uafhængige variable, de skal ses i sammenhæng med den kliniske tilstand (7).

Essentiel hypertension

Hypertension opstået før eller tidligt i graviditeten (før 20. uge). Hvis tilstanden diagnosticeres i graviditeten og persisterer > 6 uger post partum er der også tale om essentiel hypertension uanset tidspunkt for debut af forhøjet BT.

Essentiel hypertension med overbygning af præeklampsi

Forekomsten af en relativ BT-stigning i forhold til tidligere målte værdier (helst værdier målt før graviditeten) og/eller fremkomsten af proteinuri. En stigning i se-urat understøtter dette yderligere.

Graviditetsinduceret hypertension uden proteinuri

Når hypertension debuterer i graviditeten eller i første døgn post partum uden andre tilstedeværende tegn på præeklampsi eller essentiel hypertension. Det kræves derfor, at tilstanden hurtigt normaliseres efter fødslen.

Blodtryksmåling

Blodtryksmåling skal foregå under standardiserede forhold:

Stilling: Blodtrykket måles med den gravide i halvsiddende/skrå sideleje. Overarmen skal være i hjerteniveau (8). Trykket måles efter mindst fem minutters hvile.

Trykmålingen: Systolisk tryk registreres ved Korotkoff fase I og diastolisk tryk ved fase V. Såfremt fase V udebliver benyttes fase IV.

Ambulant døgnBT-måling/Hjemme BT vil fremover muligvis udgøre et pålideligt alternativ til hospitals-BT, som er forbundet med *white coat* effekten. Den eksisterende viden om normalværdier og behandlingsgrænser for gravide er dog endnu utilstrækkelig.

Blodtryksapparat

Ideelt set bør et kviksølv-sfygmomanometer anvendes, men både manuelle og automatiske BT-apparaturer kan benyttes. Det vigtigste er at samme apparatur benyttes ved gentagne målinger på samme patient. Ved brug af automatiske måleapparater er det væsentligt at udstyret jævnligt kalibreres; helst én gang årligt ved indsendelse til leverandøren eller testning mod et kviksølvmanometer. Dansk Hypertensionsselskab har for nylig publiceret en liste over godkendte blodtryksapparaturer. Korrekt manchettørrelse skal også sikres: standard manchettørrelse er 12x33 cm. Ballonen skal omslutte overarmen helt. Der findes også mindre (9 x 28 cm) og større manchetter (15x33 cm) (9).

Ætiologi/Patofysiologi

Pato-anatomiske forhold. Under den normale graviditet invaderer cytotrofoblasten spiralarterierne og destruerer det muskulære lag, hvorved arterierne dilateres og kredsløbsmodstanden falder. Spiralarteriernes diameter øges med faktor 3-4, responderer i mindre grad på vasokonstriktorer og bliver således i stand til at honorere placentas og fosterets hastigt stigende energibehov. Ved præeklamsi er denne process mangelfuld og flere arterier efterlades enten uomdannede eller kun delvist omdannede (10). Som konsekvens heraf hæmmes det materielle *blood-flow* til placenta og dermed til fosteret. I den materielle karbane kan der påvises endotheliose og andre tegn på endothelcelleskader (11,12,13).

Biokemiske forhold. I normale graviditeter er der en dominans af vasodilaterende stoffer i forhold til vasokonstriktorer. Der er normalt en dominans af prostacyclin (PGI₂) over thromboxan (TxA₂); det omvendte er tilfældet ved præeklamsi (14). Nitrogenoxid (NO) produktionen synes at være hæmmet ved præeklamsi (15). Endothelin-1 mængden er øget ved præeklamsi (16). Proinflammatoriske cytokiner som skader endothelcellerne (tumor necrotic factor alfa (TNF α), interleukin 1 og 6 (IL-1, IL-6) forekommer i øget mængde ved præeklamsi (17). Der er påvist talrige andre biokemiske ændringer ved præeklamsi, men deres betydning for sygdommen er delvis uafklaret.

I øjeblikket er der mindst 4 fremherskende teorier om årsagen til præeklamsi. Alle er enige om at endothelcelledysfunktionen er det centrale i sygdommen, og at det er denne dysfunktion der medfører blodtryksforhøjelsen og proteinurien samt de kliniske symptomer på organ dysfunktion i varierende grad. Derimod er der stor uenighed om, hvad der fremkalder denne dysfunktion. Nedenfor er de 4 mest fremherskende teorier kort skitseret:

I. Iskæmi teorien

Den insufficente invasion af trofoblasten i spiralarterierne medfører iskæmi i placenta. På grund af dårlig ilttilførsel til syncytiotrofoblasten afstødes øgede mængde af celle membraner fra mikrovilli (børstesømmen) til den materielle cirkulation. In vitro studier tyder på, at disse membraner ødelægger endothelcellerne i moderens

karbane (18).

Der er i dag udbredt enighed om at præeklamsi er en "vaskulit" der angriber endotelcellerne universelt.

Derimod er der fortsat diskussion om det udløsende agens.

II. Very low density lipoprotein teorien

For at imødekomme det øgede energibehov som graviditeten medfører mobiliserer kvinden store mængder ikke esterificerede fedtsyrer. Disse syrer er toksiske for endothelet. Albumin har en neutraliserende effekt på denne toksitet, men hvis kvinden har et lavt plasma albumin destruerer syrerne endothelet (19).

III. Immun maladaptations teorien

Immunologiske forhold medfører ufuldstændig invasion af trofoblasten i spiralarterierne. Decidua frigør under disse omstændigheder øgede mængder af endothel-toksiske cytokiner, proteolytiske enzymer og peroxider (17). I en større undersøgelse med 10 800 kvinder er fundet, at incidensen af præeklamsi hos nullipara er 3,2%, og hos multipara med ny partner 3% (NS); men der var en signifikant lavere incidens hos multipara med samme partner (1,9%) (20).

Analogt til en ændring i paternitet er der en øget incidens af præeklamsi hos gravide, der er blevet behandlet med donor-sæd insemination i modsætning til homolog insemination (21).

Der er fundet association mellem den tid (måned, år), hvor et par har haft regelmæssige, ubeskyttede samlejer (specielt uden "barriere metoder") og præeklamsi, hvor øget længde i tid medfører fald i risiko for udvikling af præeklamsi. Det drejer sig om, at en gravid, hvis genitaltractus jævnligt gennem et tidsrum har været udsat for paternelle antigener i sperma har opnået en vis beskyttelse mod præeklamsi.

Ovenstående fænomen kædes sammen med, at fostret arver paternelle antigener, som den gravides immunsystem *ikke* reagerer på med præeklamsi, hvis den gravides genitaltractus "kender" disse paternelle antigener (22-24).

Oocyt donation er ligeledes associeret med øget incidens af præeklamsi. Det er beskrevet, at 23%-38% af graviditeter, hvor der er foretaget oocyt donation kompliceres af hypertension/præeklamsi (25,26). W.P. Faulk har foreslået at gentagne udsættelser for såkaldte TLX-antigener (trophoblast-lymfocyte cross-reactive antigens) medfører at kvinden danner blokkerende antistoffer som forhindrer at hun senere reagerer på trofoblastens antigener, men teorien er ikke eftervist.

Der er således ingen tvivl om at en immunologisk-reaktion er medvirkende ved udviklingen af præeklamsi, selvom den nærmere mekanisme er ukendt.

IV. Genetisk predispositions teori

Udviklingen af præeklamsi er betinget af et enkelt maternelt gen hvis penetrans er bestemt af det føtale genom (27).

Det har længe været kendt at der er en udtalt familiær disposition til præeklamsi. Hvis den gravides moder eller søster har haft præeklamsi er den gravides risiko forøget med en faktor 2 – 5 (10). Incidensen blandt døtre til kvinder med præeklamsi var 26 % mod kun 8% hos svigerdøtrene. Der er formentlig tale om et relativt almindeligt allel, der har betydning som et "Major gen", der medfører en øget tendens til udvikling af præeklamsi. Udviklingen af præeklamsi kan være baseret på et recessivt gen eller et dominant gen med inkomplet penetrans. Multifaktoriel arv er en anden mulighed (28,29).

Den mest tungtvejende grund til at være mistro til teorien om et præeklamsi-gen, er resultatet af en mindre

undersøgelse af 10 monocygot tvillingepar, hvor der ikke var sammenfald i udvikling af præeklamsi (30). Man har også ment at risikoen skulle være øget ved visse klasiske HLA antigen typer bla. DR4 (31), men andre undersøgelser har ikke kunnet bekræfte dette (32).

Den *føtale* genotype har betydning for udvikling af præeklamsi. Dette fremgår bl.a af, at der hos føtale kromosom-sygdomme som triploidi, trisomi 13 og sjældne metaboliske sygdomme er øget forekomst af præeklamsi og HELLP (33,34). I et norsk registerbaseret studie af 1,7 mill fødsler konkluderes, at både den gravides og fostrets gener har betydning for udvikling af præeklamsi (35).

Der foreligger således genetisk disposition til præeklamsi selvom den kromosomale lokalisation og arvegangen ikke er klarlagt.

En grundig beskrivelse af de fire nævnte teorier samt et forsøg på at forene dem er publiceret af Dekker og Sibai (36)

Præmorbid konstitutionelle forhold

Essentiel hypertension er associeret med præeklamsi. I en større undersøgelse af 101 patienter med præeklamsi i svær grad blev der diagnosticeret essentiel hypertension hos 38,6% (36).

Diabetes mellitus er associeret med præeklamsi (37,38). I et multicenter-studie af sammenhængen mellem gestationel diabetes og præeklamsi konkluderede man, at gravide med gestationel diabetes mellitus udgjorde en risikogruppe mht. at udvikle præeklamsi, men sammenhængen var ikke signifikant (39).

Sammenhængen mellem adipositas og præeklamsi er kompleks og har formentlig sammenhæng med højt insulin niveau/insulin-resistens hos disse patienter (40).

I et studie af 2503 gravide, der alle havde enten a) diabetes mellitus, b) essentiel hypertension, c) flerfoldsgraviditet eller d) præeklamsi i en tidligere graviditet fandt man risikoen for udvikling af præeklamsi henholdsvis a) 20%, b) 25%, c) 14% og d) 18% (41). Også kvinder med autoimmune lidelser eller kronisk nyresygdom har en øget risiko for udvikling af præeklamsi.

Monitorering af gravide

Ifølge *Sundhedsstyrelsens nye retningslinier* er følgende omfattet af "almindelig" svangreprofilakse:

Vægt: Det anbefales, at den gravides præ-gravide vægt er kendt, og at vejning i øvrigt tilbydes ved helbredsundersøgelserne på indikation.

Proteinuri: Det anbefales at der foretages urinundersøgelse for albumen én gang i begyndelsen af graviditeten, én gang i 3. trimester og på relevante indikationer, f.eks. hvis der er tegn på præeklamsi.

Blodtryk: Det anbefales at der måles BT i forbindelse med eventuel prækonceptionel rådgivning, én gang i henholdsvis 1. og 2. trimester, samt ved hver undersøgelse i 3. trimester.

Som altid er en grundig anamnese til stor hjælp, idet speciel opmærksomhed må udvises overfor følgende risikogrupper:

- 1. gangs gravide
- Flerfoldsgravide

- Fleregangsgravide med præeklamsi i tidligere graviditet, eller flergangs gravide med ny partner
- Gravide med kroniske medicinske sygdomme: diabetes mellitus, hypertensio arterialis, nyresygdom, autoimmune lidelser og adipositas
- Gravide, hvis mødre har haft præeklamsi
- Kvinder, der er blevet gravid efter oocytdonation

Håndtering og behandling ved præeklamsi

Alle gravide med forhøjet blodtryk eller symptomer og tegn på svangerskabsforgiftning eller mistanke herom bør omgående henvises til obstetrisk speciallægeambulatorium til nærmere vurdering.

Let svangerskabsforgiftning

I de fleste tilfælde manifesterer svangerskabsforgiftning sig med forhøjet blodtryk og proteinuri, og i mange tilfælde alene med dette. De fleste tilfælde af svangerskabsforgiftning forbliver lette eller moderate.

Progressionen af sygdommen er dog uforudsigelig, og derfor skal selv lette og moderate tilfælde kontrolleres ofte. Følgende kategorier har en forholdsvis lav risiko for at udvikle alvorlig sygdom:

- Gestationsalder > 34+0 uge
- Diastolisk BT \leq 100 mmHg
- Proteinuri \leq 2+ på stix
- Fravær af subjektive symptomer
- Ingen eller kun lidt påvirkning af biokemiske parametre
- Velbefindende foster

Hovedparten af gravide med svangerskabsforgiftning har let sygdom og falder indenfor disse kategorier. De kan som hovedregel efter en individuel vurdering og efter omhyggelig information følges ambulant, evt i et samarbejde mellem svangreambulatorium og egen læge. Den ambulante kontrol bør finde sted 1 – 2 gange ugentligt og bør udover kontrol af blodtryk, urin og biokemiske parametre omfatte en omhyggelig vurdering af fosterets velbefindende f.eks. med Doppler-flow undersøgelse.

Gravide med præeklamsi, der ved første ambulante besøg ikke opfylder ovenstående, bør indlægges, men kan evt senere overgå til ambulant regi. Gravide, der i et ambulant forløb falder udenfor ovenstående grænser, bør ligeledes indlægges, og i så fald som regel med tanke på snarlig forløsning (se nedenfor).

Svær præeklamsi, inklusive HELLP-syndrom

Alle gravide med svær præeklamsi bør indlægges akut med henblik på stabilisering og snarlig forløsning.

Tilkomsten af smerter i epigastriet, smerter under højre kurvatur, ikterus, udtalt hovedpine, almen sygdomsfølelse, blødningstendens hos en gravid med f.eks. let forhøjet blodtryk med eller uden proteinuri skal tages som udtryk for en alvorlig forværring af tilstanden, og samme symptomer hos en forud helt rask gravid skal lede tanken hen på muligheden for præeklamsi.

Kortikosteroid behandling i forbindelse med HELLP

Corticosteroid-behandling af HELLP er beskrevet i flere artikler både som behandling ante- og post partum. Både præparatvalg, administrationsform og dosis debatteres.

Ante partum behandling:

Formålet med at behandle ante partum er at stabilisere og bedre tilstanden frem til forløsning. Bla. med henblik på at afvente effekten af lungemodnende behandling ved graviditeter <34 GA, transportere frem til tertiær enhed samt øge muligheden for brug af lokalanæstesi frem for generel anæstesi.

Til belysning af dette findes i hvert fald 2 randomiserede studier med 25-40 deltagere (42,43) . Derudover findes et prospektivt men ikke randomiseret studie med 93 deltagere (44) samt en række retrospektive studier og casereports med op til 46 i den behandlede gruppe.

Studierne er ikke umiddelbart sammenlignelige, idet der er benyttet forskellige inklusionskriterier, præparater (IV dexametason eller IM betametason (Celeston)) og behandlingsregimer.

Kun et prospektivt randomiseret studium med 25 deltagere har en ikke behandlet kontrolgruppe holdt op mod dexametasonbehandling (42), formentlig grundet i de etiske problemer forbundet med at undlade steroidbehandling i graviditeter <34GA. I dette plus andre studier, der sammenlignede behandlede med ikke behandlede blev fundet association mellem behandling og umiddelbar men forbigående bedring af specielt trombocytallet , men også mht. levertal, MAP (mean arteial pressure) og urin output blev der fundet bedring i flere studier. Der var flere i de behandlede grupper, som fik lokal anæstesi frem for generel. Derudover var tiden fra ankomst til fødsel længere i behandlede grupper end i ikke-behandlede grupper, hvilket vel næppe er en parameter, der er uafhængig af behandlingsregimet.

I ét af de prospektive randomiserede studier (43) blev effekten af 10mg IV dexametason givet hver 12. time sammenlignet med 12mg betametason IM hver 24. time frem til forløsning eller klinisk bedring. Første nævnte regime havde bedre effekt på: MAP og urin output, og der var færre tilfælde af oligouri eller behov for akut antihypertensiv behandling.

Det prospektive, ikke-randomiserede studie (44) viste at 12mg IM betametason givet x2 med 12 timers interval havde den bedste effekt på leverparametrene sammenlignet med 6mg dexametason hver 6. time.

Et andet studium viste at højdosisregime med >24mg corticosteroid indenfor 24 timer holdt op mod standard dosis til lungemodning, var relateret til en større stigning i trombocytaltal samt længere tid fra ankomst til forløsning; men GA var lavere i højdosis-gruppen, hvilket formentlig har påvirket klinikerens tilbøjelighed til at afvente effekt mht. lungemodning. I casereports er refereret tilfælde, hvor tiden frem til forløsning har været udsat i op til 41 dage i forbindelse med stabilisering af HELLP ved hjælp af daglig steroidbehandling.

I flere af studierne blev der observeret en forværring af tilstanden post partum efter endt behandling. Det blev derfor konkluderet at der var indikation for at fortsætte behandlingen post partum til tilstanden var i bedring (42). Der blev ikke observeret øgede komplikationer såsom sårinfektioner eller endometritis. Der er ikke lavet langtidsopfølgninger af børnene, ej heller kendes kvaliteten af trombocytterne.

Post partum behandling:

Formålet med at behandle post partum er at forebygge accelerering af forløbet og afkorte rekonvalescens perioden.

Til belysning af dette findes i hvert fald 3 randomiserede, men ikke placebokontrollerede studier (45 - 47) med

30-40 deltagere, samt en række retrospektive studier med op til 43 behandlede og 237 ikke-behandlede. I samtlige studier er benyttet IV dexamethason 30 mg givet enten (10mg+10mg+10mg) eller (10mg+10mg+5mg+5mg) med 12 timers interval fra umiddelbart efter fødslen.

Generelt for alle studier kunne ses en accelereret normalisering af laboratorieværdierne, specielt trombocytterne, i den behandlede gruppe. Desuden sås i flere studier desuden accelereret bedring klinisk af MAP og urin output samt en kortere indlæggelsestid og mindre behov for blodtransfusion, respiratorbeh. og invasiv hæmodynamisk monitorering. Bedringen blev observeret indenfor 22-72 timer post partum.

Der blev ikke observeret øgede komplikationer såsom sårinfektioner eller endometritis.

Der er ikke lavet langtidsopfølgninger af børnene, ej heller kendes kvaliteten af trombocytterne.

Indikation for forløsning

Den definitive behandling af svangerskabsforgiftning er forløsning, idet det drejer sig om at bortskaffe alt trofoblastvæv fra moderens organisme. Valget står mellem umiddelbar forløsning og en mere afventende holdning. Beslutningen træffes på baggrund af moderens og fosterets øjeblikkelige tilstand sammenholdt med gestationsalderen.

Ved *let præeklampsi* er en afventende holdning med henblik på at øge fosterets modenhed rimelig, omend komplicerende føtale forhold i form af intrauterin væksthæmning eller akut påvirkning vil indicere forløsning.

Ved *svær præeklampsi* bør man på grund af risikoen for kvinden formentlig altid forløse kvinden efter fulde 32 graviditetsuger, hvor fosteret har en god prognose. Før 32 uger foretages et nuanceret skøn med henblik på en afvejning af den føtale umodenhed overfor den gravides risiko. Det er indlysende, at såfremt fosteret er påvirket, er der ingen grund til at forlænge graviditeten yderligere, idet præeklampsien altid forværres med tiden, selvfølgelig med større eller mindre hast. Ved forløsning før 34 fulde graviditetsuger skal den gravide om muligt have corticosteroid (dexamethason) 24 – 48 timer forud for fødslen.

Medicinsk antihypertensiv behandling

Der er konsensus om ikke at behandle let til moderat hypertension hos gravide (48,49). Derimod er der generel konsensus om, at svær hypertension (sBT \geq 170 mmHg systolisk og /eller dBT \geq 110 mmHg) indicerer akut medikamentel behandling (1, 49, 50). Det er veldokumenteret, at middelarterie blodtryk på >140 mmHg kan forårsage cerebral arterioleskade. Histologiske forandringer optræder allerede 10 min efter indsættelse af svær hypertension, og arterioleskader indenfor få timer (51,52). Cerebral hæmorrhagi er den hyppigste årsag til maternel død ved præeklampsi og eklampsi (5). Udover de cerebrale skader udgør svært forhøjet blodtryk en risiko for nyre-og leversvigt, retina forandringer og lungestase, og for barnet risiko for nedsat placentaperfusion og placentaløsning (1).

Svær hypertension indicerer derfor behandling og indlæggelse. Behandlingen skal tilstræbe en gradvis sænkelse af blodtrykket, idet for drastiske blodtryksfald kan ophæve autoregulationen i cerebrum og nyrer og nedsætte perfusionstrykket i det uteroplacentare kredsløb (49). Maternel hypotension er en særlig risiko hos kvinder med svær præeklampsi pga nedsat intravaskulært volumen (50).

Valg af medikamentel behandling

Ifølge et Cochrane review fra 2002 (50) er der ingen evidens for at fremhæve et antihypertensivum frem for andre til akut behandling af svær hypertension under graviditet. Af de 14 studier, der indgik i review'et, sammenlignede de 5 af studierne hydralazine med et andet præparat. I øvrigt undersøgte: nifedipine, labetalol,

diazeoxide, prostacyclin, ketanserin, urapidil, magnesium sulfat og nimodipine. Diazeoxide var dog forbundet med mere udtalt BT-fald og kesserin var mindre effektivt end hydralazine, og disse to medikamenter bør derfor næppe anbefales.

Alle de undersøgte præparater i øvrigt blev fundet effektive som blodtryksnænkende midler, og der var ingen væsentlige negative virkninger hos kvinder eller børn. Bivirkninger blev kun rapporteret i 4 af studierne, og var stort set de samme for de forskellige præparater. Der var ingen langvarig follow-up i disse undersøgelser. Ingen studier af behandling af svær hypertension er udført med placebo kontrol.

Nifedipin er i to nylige studier fundet mere effektivt end henholdsvis methyldopa og hydralazine til blodtrykskontrol, og øger tillige urinproduktionen såvel præ- som postpartum (53,54). Endvidere bevirker nifedipin, sammenlignet med methyldopa, en signifikant øgning af det uteroplacentare bloodflow og en øget føtal vækst efter flere ugers behandling (53).

I en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse af nifedipine og labetalol fandtes de to præparater ligeværdige med hensyn til blodtrykskontrol, men nifedipin bevirkede samtidig en signifikant øgning af cardiac index og et fald i den perifere modstand, hvilket ikke sås efter labetalol (55). Øgning af cardiac output og oxygentransport kan mindske organskader hos kritisk syge patienter.

Konklusivt er der ved metaanalyser ingen sikker forskel i effekten af de antihypertensiva, der generelt anvendes til behandling af svær hypertension: methyldopa, labetalol, hydralazine og nifedipin. De er alle effektive til blodtrykskontrol, men nylige undersøgelser tyder på en mere gunstig effekt af nifedipin på nyrefunktion/urinproduktion, cardiac output og placentakredsløb, hvorfor dette præparat bør være førstevalg ved behandling af svær hypertension-/præeklamsi.

Behandling af og forebyggelse mod eklamsi

Magnesiumsulfat MgSO₄ er førstehåndspræparat til både behandling og profylakse mod eklamptiske kramper. Magnesiumsulfat er bedre end både diazepam og phenytoin til at forebygge nye kramper hos en patient som allerede har haft sit første eklamptiske krampeanfald. (56). Magnesiumsulfat reducerer risikoen for eklamsi hos patienter med præeklamsi (57).

NNT for at hindre et eklamptisk anfald hos patienter med svær præ-eklamsi er 63 (95% CI 38-181). NNT for at hindre et eklamptisk anfald hos patienter med præ-eklamsi men ikke svær præ-eklamsi er 109 (95% CI 72-225), (57). Magnesiumsulfat kan således være indiceret ved svær præ-eklamsi. Indikationsgrænsen er en afvejning mellem NNT, lokale ressourcer og risikoen for komplikationer og bivirkninger til magnesium.

Konklusion: Magnesiumsulfat eller magnesiumklorid er fortsat førstevalgspræparat som krampebehandling ved eklamsi, og som forebyggelse mod nye kramper efter det første anfald.

Magnesium som krampeprofylakse kan overvejes ved tilfælde af svær præeklamsi, hvor det skønnes, at kramper er nærliggende.

Magnesium er således ikke rutinemæssigt indiceret ved svær præeklamsi.

Dosering

Magnesiumsulfat kan administreres enten intravenøst eller intramuskulært. Doseringen i de to ovennævnte multicenterstudier (56, 57) var: Intravenøst regime: Bolus 4-5 g i.v. efterfulgt af kontinuerlig i.v. infusion 1 g/time. Der er ikke evidens for at en højere dosering, i.e. 2 g/time, som anbefalet af BM Sibai (58), er mere effektiv.

MgSO₄ monitorering:

MAGPIE studiet har vist, at behandlingen kan gennemføres sikkert uden monitorering af S-Mg²⁺ (57). Normal total S-Mg²⁺ er 0,75-1,0 mmol. Terapeutisk total S-Mg²⁺ angives oftest som 2-3,5 mmol/l (59). Der er imidlertid ingen dokumentation for den terapeutiske koncentration. Ioniseret magnesium, som er den aktive form, udgør kun ca. halvdelen af total magnesium i serum. Der er ingen korrelation mellem ioniseret magnesium og total magnesium i det terapeutiske område (60).

MgSO₄ virkningsmekanisme:

Ætiologien til eklampsi og magnesiumsulfats virkningsmekanisme er fortsat uklar. Teoretisk kan magnesiumsulfat virke anticonvulsivt via cereblal vasodilatation, NMDA-receptor blokade og reduceret Ca²⁺-induceret celledskade ved iskæmi (61-63).

MgSO₄ interaktion:

MgSO₄ har en meget kraftig potenserende virkning på non-depolariserende muskel relaksantia (64). Ved anvendelse af non-depolariserende muskel-relaksantia bør den neuromuskulære transmission monitoreres. Risiko for recurarisering ved injektion af MgSO₄ efter fuld recovery/revertering af non-depolariserende neuromuskulær blokade (65).

MgSO₄ bivirkninger:

Kvalme, opkastning, varmfølelse, flushing, kortvarigt blodtryksfald. Virker afslappende på uterus (tocolytisk). Hæmmer de kompensatoriske mekanismer ved blødningsforårsaget hypovolæmi. Passerer placentabarrieren. Reduceret variationsbredde på CTG. Udskilles langsomt hos den nyfødte. Udskilles i modermælk. Bivirkninger hos det ammende barn er sløvhed, dårlig sutteevne og respirationsproblemer. Stoffet kumuleres hos barnet ved længerevarende behandling.

MgSO₄ komplikationer ved overdosering:

Somnolens, dobbeltsyn, utydelig tale. Respirationsdepression. Neuromuskulært blok. Kardiale arytmier, ledningsforstyrrelser, hjertestop.

MgSO₄ kinetik:

Magnesium reabsorberes i de renale tubuli ved aktiv transport med et transportmaksimum lige over den normale plasmakoncentration på 1.1 mmol/l. Som konsekvens heraf er der ved normal diurese en hurtig udskillelse af overskydende magnesium. Eliminationshalveringstiden ved normal nyrefunktion af henholdsvis total magnesium og ioniseret magnesium er 707 ± 160 minutter vs. 313 ± 29 minutter (60).

Behandling af DIC

Den primære behandling består i sikring af sufficient organperfusion og oxygenering. Der opsættes isotonisk saltvand, eventuelt suppleret med 5% humant albumin og SAG-M erythrocytkoncentrat.

DIC er primært en trombotisk komplikation, hvor der forbruges koagulationsfaktorer og naturlige koagulationshæmmere, især antitrombin III (AT-III). I behandlingen af DIC er det afgørende at forsøge at genskabe de normale koagulationsforhold ved at erstatte de forbrugte koagulationsfaktorer og tilføre den fysiologiske koagulationshæmmer AT-III.

Hvis patienten bløder tilføres frisk frossen plasma (FFP), som indeholder koagulationsfaktorerne II, VII og X, AT-III og i nogen grad fibronogen. Ved trombocytopeni og manglende hæmostase efter indgift af FFP gives trombocyt koncentrat. Hvis patienten derimod ikke bløder, bør FFP undgås, da lavt niveau af koagulationsfaktorer bidrager til at modvirke yderligere mikrotrombedannelse. Indgift af antikoagulantia i form af AT-III kan anvendes, idet antitrombindeficit (når antitrombin ≤ 50) substitueres med antitrombinkoncentrat efter formlen: Antitrombindosis i IE = (100 - målt antitrombinaktivitet) x legemsvægt i kg (66,67).

Håndtering post partum

Lette til moderate tilfælde af svangerskabsforgiftning er som regel raske umiddelbart efter forløsningen, dog kan blodtrykket være højt i en del dage efter fødslen, og kræve at antihypertensiv medicinsk behandling fortsættes eller påbegyndes. I svære tilfælde opleves af og til, at sygdommen tilsyneladende progredierer umiddelbart efter forløsningen, selv om årsagen til svangerskabsforgiftningen jo er bortskaffet fra moderens organisme. Disse kvinder kræver derfor en tæt monitorering af tilstanden i nogle døgn efter fødslen.

Væsketerapi

Det er karakteristisk for svær svangerskabsforgiftning, at diuresen er sparsom grænsende til oliguri post partum, men sædvanligvis vender den spontant tilbage i løbet af 6 – 8 timer efter fødslen. Det er vigtigt ikke at forsøge at inducere diuresen med store væskemængder, idet risikoen for lungeødem i så fald er særdeles stor. Kvinder med svær svangerskabsforgiftning skal helst være i let negativ væskebalance for at undgå risiko for lungeødem, også i forbindelse med operativ forløsning og i det første døgn post partum.

Gentagelses-risiko.

I et amerikansk multicenter studie angives præeklamsi at udvikles hos 5,3% af nullipara (57). I et norsk studie fandtes en effekt af paritet på præeklamsi. I første graviditet var risikoen over 3%, let stigende med moderens alder. Mødre, som havde haft præeklamsi i første graviditet var også i risikogruppe i næste graviditet. Risikoen var 13,1% med samme partner, men faldt til 11,8% med ny partner (35). Har man haft HELLP-syndrom eller anden form for svær præeklamsi er risikoen for præeklamsi i efterfølgende graviditet mellem 20 og 40 % (58). Blandt de kvinder som har haft præeklamsi vil cirka 1/6 senere i livet udvikle essentiel hypertension mod kun 1/18 i gruppen af kvinder som har gennemført en normal graviditet .

Rådgivning post partum

Som med enhver form for rådgivning er det overordentlig vigtigt at tage udgangspunkt i det enkelte tilfælde. Som anført ovenfor er gentagelsesrisikoen afhængig af mange faktorer. Det er vigtigt at erindre sig at selv ved svær præeklamsi er gentagelsesrisikoen for præeklamsi i en eller anden form cirka 30%. Altså vil cirka 7/10 kvinder efterfølgende gennemføre en graviditet uden tegn på præeklamsi. På visse af landets obstetriske afdelinger henviser man kvinderne til trombofili-udredning.

Referencer

- (1) Redman CWG and Roberts JM. Management of pre-eclampsia. Lancet 1993; 341: 1451-54.
- (2) American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preeclampsia. ACOG Technical Bulletin, February 1986, No. 91.
- (3) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689-1712.
- (3b) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Bloodpressure in Pregnancy. AM J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22.
- (4) Douglas KA and Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994;309:1395-1400.

- (5) Department of Health and Social Security. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1991.
- (6) Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):924-928.
- (7) Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2):444-448.
- (8) van Dongen *et al.* Postural blood pressure differences in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1-5.
- (9) Klaringsrapport: Hypertensio arterialis; Dansk Hypertensionsselskab 1999: No 9, 1999.
- (10) Hustin J, Foidart JM, Lambotte R. Materna vascular lesions in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: Light microscopy and immunofluorescence. *Placenta* 1983;4 spec no: 489-98.
- (11) Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-1450.
- (12) Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 4999-506.
- (13) Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia 1. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:735-41.
- (14) Meagher EA, FitzGerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1993; 88: 1324-33.
- (15) Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1008-13.
- (16) Rogers RG, Thorp, Jr JM. Pregnancy induced hypertension: Genesis of and response to Endothelial injury and the role of endothelin 1. *Obst Gynecol survey* 1997; 52: 723-27.
- (17) Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 240-9.
- (18) Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CWG. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-ecliptic women on the growth of endothelial cells in vivo. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100: 943-49.
- (19) Arbogast BW, Leeper SC, Merrick RD, Olive KE, Taylor RN. Hypothesis: which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia?. *Lancet* 1994; 343: 340-1.
- (20) Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7: 240-4.
- (21) Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 455-8.
- (22) Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262: 3143-7.
- (23) Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344: 973-5.
- (24) Redman CWG. Immunology of preeclampsia. *Sem perinatol* 1991; 15: 257-62.
- (25) Serhal PF, Craft IL. Oocyte donation in 61 patients. *Lancet* 1989; 1: 1185-7.

- (26) Abdalla HI, Billet A, Kan AKS, Baig S, Wren M, Korea L, Studd JWW. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gyn* 1998; 105: 332-7.
- (27) Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993;68: 495-532.
- (28) Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of preeclampsia. *Hypertens Pregn* 1993; 12: 1-23.
- (29) Arngrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familiar predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 762-9.
- (30) Thornton JH, Onwude JI. Preeclampsia: Discordance among identical twins. *BMJ* 1991; 303: 1241-2.
- (31) Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989;ii:1063-4.
- (32) Hoff C, Steven RG, Mendenhall H, Peterson RDA, Spinnato JA. Association between risk for pre-eclampsia and HLA DR4. *Lancet* 1990; 335: 660-61.
- (33) Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993; 341: 407-8.
- (34) Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Preeclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987; 2: 397-9.
- (35) Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316: 1343-7.
- (36) Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
- (37) Ekblom P. Pre-pregnancy microalbuminuria predicts pre-eclampsia in insulin-dependent diabetes mellitus. Copenhagen Pre-eclampsia in Diabetic Pregnancy Study Group. *Lancet* 1999; 353: 377.
- (38) Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol* 1998; 25: 873-85.
- (39) Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1032-7.
- (40) Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BM, Jakobs C, Van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8.
- (41) Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, Thom E, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, McNellis D, Roberts J. Predictors of preeclampsia in women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 946-51.
- (42) Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN, Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(4):1148-1153.
- (43) Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN, Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7):1332-1337.
- (44) Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):304-309.
- (45) Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59(3):217-221.
- (46) Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61(2):141-148.

- (47) Magann EF, Perry KG, Jr., Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN, Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(4):1154-1158.
- (48) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane review* 2002.
- (49) Magee LA. Antihypertensives. Review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* Vol 15, No 6, pp 827-845, 2001.
- (50) Duley L, Henderson-Smart. Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane review* 2002.
- (51) Goldby FS, Beilen LJ. How an acute rise in arterial pressure damages arterioles. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 569-584.
- (52) Johansson B, Strandgaard S, Lassen NA. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Circul Res* 1974; 34:167-171.
- (53) Borghi C, Immordino V, Cassani A, Ambrosioni E, Bovicelli L. Comparison between nifedipine GITS and methyl dopa on blood pressure and fetal outcome in pre-eclampsia [Abstract]. *J Hypertens* 2000; 18: S 156.
- (54) Aali BS, Nejad SS. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 25-30.
- (55) Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 862-866.
- (56) The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
- (57) 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.
- (58) Sibai BM. Seeking the best use for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *Contemporary Ob/Gyn* 1987; 29: 155-164.
- (59) James MFM. Magnesium in obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1998; 7: 115-123
- (60) Taber EB, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1017-21.
- (61) Belfort MA, Moise KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebocontrolled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-666.
- (62) Goldman R, Finkbeiner SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischaemia and seizure. *N Eng J Med* 1988; 309: 1224-5.
- (63) Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989; 20: 1273-5.
- (64) Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OHG, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74: 405-409
- (65) Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996; 76: 465-466.
- (66) Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ* 1996;312:683-7
- (67) Colvin BT. Management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1998; 101 (suppl 1):15-17