

# Bakgrundsmaterial för SFOG ´s riktlinje avseende hypertonisjukdomar under graviditet, 2019.

Sökning	År	Antal artiklar
	160225	6984
	180130	5158
	190124	492
		-----
<b>Totalt</b>		<b>12 634</b>

Borttagna efter screening av titlar och abstracts, och dubletter; 11 345 artiklar

Granskade **fulltextartiklar; 1289 artiklar.**

# Innehållsförteckning

1. Definitioner vid hypertonisjukdomar under graviditet
2. Mätmetoder för blodtryck och proteinuri
  - 2.1. Blodtrycksmätning
  - 2.2. Mätning proteinuri
  - 2.3. Screening för hypertoni och preeklampsi
3. Prediktion för preeklampsi
  - 3.1. Första trimestern
  - 3.2. Andra trimestern
  - 3.3. Tredje trimestern
  - 3.4. Komplikationer till preeklampsi
4. Riskfaktorer för hypertoni och preeklampsi
5. Profylax mot preeklampsi
  - 5.1. Acetylsalicylsyra
  - 5.2. Lågmolekylärt heparin
  - 5.3. Calcium
  - 5.4. Vitamin D
  - 5.5. Övrig profylax
  - 5.6. Fysisk aktivitet
6. Behandling och handläggning av graviditet med kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi
  - 6.1. Hypertoni sBT  $\geq 140$  -  $\leq 160$  och/eller dBT  $\geq 90$  -  $\leq 110$  mmHg

- 6.2. Peroral antihypertensiv behandling
- 6.3. Svår hypertoni  $\geq 160$  och/eller  $\geq 110$  mmHg, behandling
- 6.4. Strikt sängläge, fosterövervakning
- 6.5. Eklampsi
- 6.6. Åtgärder vid misstanke på intracerebral komplikation
- 6.7. HELLP
- 6.8. Misstänkt hjärtsvikt vid hypertoni eller PPCM

## 7. Blodanalyser vid hypertoni och graviditet

## 8. Förlossning

- 8.1. Förlossningstidpunkt
- 8.2. Övrig handläggning av förlossning

## 9. Behandling och uppföljning postpartum av kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

- 9.1. Övervakning
- 9.2. Målblodtryck
- 9.3. Behandling av hypertoni
- 9.4. Blodanalyser
- 9.5. NSAID
- 9.6. Utskrivningssamtal
- 9.7. Uppföljning 8-12 veckor
- 9.8. Åtgärder vid återbesök 8-12 veckor postpartum
- 9.9. Utredning av trombofili
- 9.10. Långtidsuppföljning efter preeklampsi

## 10. Risk för upprepning samt långtidseffekter av hypertonisjukdom under graviditet

## 11. Anestesi och intensivvård vid svår hypertoni och/eller preeklampsi

- 11.1 Anestesiolog tidigt
- 11.2 Monitorering
- 11.3 Smärtlindring vid förlossning
- 11.4 Vätskebalans
- 11.5 Sectio – anestesiform
  - 11.5.1 Regional anestesi – koagulation – transfusion
  - 11.5.2 Sectio – generell anestesi – induktion och åtgärd för att minska hypertensiv stressvar vid laryngoskopi och intubation
  - 11.5.3 Sectio-generell anestesi-svår luftväg
- 11.6 Uterussammandragande medel
- 11.7 Smärtbehandling med NSAID
- 11.8 Eklampsi - behandling
- 11.9 Eklampsi – sederande till postoperativt ventilerade patienter

## **Referenser**

## **Supplement**

- A. Definition av hypertonisjukdomar vid graviditet, internationella guidelines
- B. Blodanalyser tabell 1 och 2.
- C. Outcome-tabeller

# 1. Definitioner vid hypertonisjukdomar under graviditet

Se sammanställning av internationella guidelines, Supplement A.

**NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2010, 2013, 2019

**ACOG** (The American College of Obstetricians and Gynecologists), 2013

**USPSTF** (US Preventive services Task Force), 2017

**SOGC** (The Society of Obstetricians and Gynaecologists in Canada), 2014, 2018

**QLD** (Queensland Clinical Guidelines), 2015

**ISSHP** (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy), 2018

**DSOG** (Dansk Selskab for Obstetrik og gynaekologi), 2018

## 2. Mätmetoder för blodtryck och proteinuri

### 2.1 Blodtrycksmätning

		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella guidelines</b>	<b>NICE, ACOG, USPSTF, SOGC, QLD, ISSHP, DSOG (se supplement A):</b> Tyst rum. Sittande efter 5 minuters vila. Ej korsade ben, rak rygg och stöd för ryggen. Armen i hjärthöjd.  Adekvat manschettbredd. Kalibrerad kvicksilver sphygmanometer <i>eller</i> validerad automatisk mätare Omron T9P eller Omron MIT Elite (HEM-7300WE).	1, 2	

	Korotkoff phase V är dB.T. Puls ska registreras när BT mäts.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	28 instrument studerade, endast validerade mätare ska användas; Microlife Watch BP Home, Omron MIT, kliniska mätare A&D UM-101, Dinamap Pro-Care 400, Nissei DS-400, Omron HEM907, Omron MITE Elite).  Hos normo- och hypertensiva gravida gav automatisk mätning ett lägre BT.  Där kvinnor med risk för hypertoni var sin egen kontroll noterades ingen skillnad. (Omron HEM-2700).	3-5	
<b>Sammanfattning</b>	Automatisk validerad BT mätare används. Om detta ej är möjligt skall en kalibrerad sphygomanometer användas.  BT ska registreras vid varje besök. dB.T är Korotkoff phase V. Puls registreras vid mätning av BT.		Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕⊕  Starkt/⊕⊕⊕⊕

## 2.2 Mätning proteinuri

		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella guidelines</b>	<p><b>NICE:</b> Slumpprov albumin/kreatinin <math>\geq 8</math> mg/mmol eller protein/krea <math>\geq 30</math> mg/mmol och/eller total U-protein <math>\geq 0,3</math> g/24 tim. Screening av alla, automatisk mätare.</p> <p><b>ACOG:</b> Total U-Protein <math>\geq 0,3</math> g/24 tim. Screening initialt, annars vid misstanke preeklampsi (PE).</p> <p><b>SOGC:</b> Slumpprov protein/krea <math>\geq 30</math> mg/mmol och/eller total U-protein <math>\geq 0,3</math> g/24 tim. Screening alla, automatisk mätare.</p> <p><b>QLD:</b> Slumpprov protein/krea <math>\geq 30</math> mg/mmol. Screening initialt, annars vid misstanke preeklampsi</p> <p><b>DSOG:</b> Slumpprov protein/krea <math>\geq 30</math> mg/mmol och/eller total U-protein <math>\geq 0,3</math> g/24 tim</p> <p><b>ISSHP:</b> Protein/krea <math>\geq 30</math> mg/mmol. Screening av alla, automatisk mätare</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Ingen skillnad mellan 12 och 24 timmars mätning av total U-protein.</p> <p>Automatisk mätning av urinsticka är signifikant bättre än visuell avläsning, 338 patienter.</p> <p>Spot alb/krea var signifikant bättre än protein/krea kvot och dygnsmätning. 30 mg/mmol anges som cut-off för signifikans vid prot/krea kvot. Möjlig cut-off var även 8 mg/mmol vid alb/krea kvot.</p>	6-17	

	Ingen skillnad mellan 12 och 24 h total U-protein mätning och slumpmässig albumin/kreatinin eller protein/kreatinin kvot.		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Urinprov skall mätas vid varje besök för screening på MHV.</p> <p>Multistix automatisk mätare för screening av proteinuri på MVC. Om låg misstanke om preeklampsi är visuell sticka till fyllest.</p> <p>Kvantifiera med slumpmässig alb/krea kvot när proteinuri misstänks vid screeningprov (2+ eller ≥1+).</p> <p>Test för proteinuri behöver ej upprepas när signifikant proteinuri konstaterats.</p> <p>Ingen skillnad mellan 12 och 24 timmars mätning av total U-protein.</p>		<p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕O</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕O</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕O</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕O</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕O</p>



## 2.3 Screening för hypertoni och preeklampsi

	Bakgrund	Vetenskapligt underlag/ GRADE
<b>Riskbedömning</b>	<b>NICE, ACOG, SOGC, QLD,ISSHP, DSOG:</b> rekommenderar riskbedömning av alla vid inskrivning MHV.	Måttligt starkt/⊕⊕⊕○
<b>Rekommendation</b>	Riskbedömning av alla vid inskrivning MHV.	
<b>BT mätning</b>	<b>NICE, ACOG, SOGC, QLD,ISSHP, DSOG, :</b> Rekommenderas vid varje besök.	Måttligt starkt/⊕⊕⊕○
<b>Rekommendation</b>	BT mätning vid varje besök	
<b>Proteinuri</b>	<b>NICE, ISSHP, SOGC:</b> Alla vid varje besök.  <b>ACOG, QLD:</b> Alla vid inskrivning, annars bara om misstanke preeklampsi.	Måttligt starkt/⊕⊕⊕○
<b>Rekommendation</b>	Alla kvinnor screenas för proteinuri vid inskrivning på MHV. Vid misstanke på PE eller vid riskfaktorer för PE bör urinsticka för protein kontrolleras vid varje besök på MHV.	

### 3. Preeklampsi prediktion

#### 3.1 Första trimestern

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, DSOG, ISSHP:</b> Alla rekommenderar riskbedömning av alla vid inskrivning MHV.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<b>Maternella riskfaktorer</b> har en relativt god prognostisk kapacitet; OR 0,76 Detektion rate (DR): Tidig PE (<34 gv) 45-54% Sen PE (>34 gv) 40-45% AUC mellan 0,76-0,79	18-30	Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○
	<b>Medelartärtryck (MAP),</b> AUC 0,77-0,79.  MAP i kombination med maternella riskfaktorer DR: Tidig PE (<37 gv) 66-76% Sen PE (>37 gv) 62% AUC 0,77-0,84	23, 25, 26, 31-34	Begränsat/ ⊕⊕○○
	<b>Blodflödet i arteria uterina</b> har ett prediktivt	21, 35	Otillräckligt / ⊕○○○

	<p>värde Sens 47%, spec 92%</p>		
	<p><b>Biomarkörer:</b> HCG, AFP, PAPP-A (ingår i KUB)</p> <p><b>PAPP-A</b> lågt prediktivt värde som ensam markör.</p> <p><b>bHCG</b> har för höga nivåer (&gt;90 percentilen) risk ratio 3,3 och DR 51%</p> <p><b>Kombinationen glykosilerat HCG och MAP:</b> AUC 0,86</p> <p><b>Kombinationen HCG, AFP, inhibin A, urin E3 och maternella riskfaktorer:</b> AUC 0,78.</p> <p><b>AFP.</b> DR som enskild markör: Tidig PE (&lt;37 gv) 67% Sen PE (&gt;37 gv) 38%</p> <p><b>AFP med TNFR1.</b> DR: Tidig PE (&lt;37 gv) 72% Sen PE (&gt;37 gv) 47%</p> <p><b>AFP med maternella riskfaktorer.</b> AUC: Tidig PE (&lt;37 gv) 0,54 Sen PE (&gt;37 gv) 0,45</p>	19, 30, 33, 36-55	Begränsat/ ⊕⊕OO

	<p><b>s-FLT-1, VEGF, PIGF och Endoglin</b> (angiogenesrelaterade biomarkörer) som enskilda prediktiva parametrar är inte väl studerat.</p> <p><b>sFlt-1/PIGF ratio.</b> AUC 0,88 PIGF 0,70 sFlt-1 0,58.</p> <p><b>Kombinationen PIGF, ADAM12, PAPP-A, PP13 och Inhibin A:</b> AUC 0,89.</p> <p><b>HCG, PAPP-A eller olika metaboliter:</b> AUC 0,83</p> <p><b>HCG, PAPP-A eller olika metaboliter i kombination med arteria uterina Doppler:</b> AUC 0,92.</p> <p>a) <b>MAP plus Taurin.</b> DR 55%</p> <p>b) <b>MAP, Taurin, PIGF, PAPP-A, HCG och ADAM12.</b> DR: Tidig PE (&lt;34 gv) 72% Sen PE (&gt;34 gv) 49%</p> <p><b>PIGF, TNFR1, RBP4 och AFP.</b> DR: Tidig PE 0,63-0,77 Sen PE 0,38-0,47</p> <p>Biomarkörer generellt och angiogenesfaktorer</p>		
--	--	--	--

	<p>speciellt, ingår oftast i de mer komplexa algoritmerna.</p> <p><b>FMF's screening</b> modell DR:  Tidig PE (&lt;34 gv) 100-47%  Sen PE (&gt;37 gv) 43-29%</p>		
	<p><b>Komplexa algoritmer: Riskfaktorer, biofysiska parametrar i kombination med biomarkörer och arteria uterina Doppler mätningar:</b>  AUC upp till 0,89</p> <p><b>Komplexa algoritmer:</b>  Tidig PE DR 96% och AUC 0,96  Sen PE DR 54% och AUC 0,89.</p> <p><b>Maternella riskfaktorer, MAP och PIGF.</b>  AUC:  Tidig PE 0,90  Sen PE 0,79</p> <p><b>Kombinationen maternella riskfaktorer, MAP, PIGF, PAPP-A, och arteria uterina. DR:</b>  Tidig PE 96,3%  Sen PE 51,6%</p> <p><b>Riskfaktorer, MAP, HCG, PAPP-A och arteria uterina</b>  AUC 0,95</p>	20, 22, 25, 30, 48, 53, 54, 56-58	Begränsat/⊕⊕00

<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p><b>Maternella riskfaktorer</b> ger förhållandevis god prediktion och i kombination med <b>MAP</b> ger det ett relativt högt värde AUC/DR, framförallt för tidig debuterad PE (&lt;37 gv).</p> <p>Användning av <b>maternella riskfaktorer för att identifiera högriskgrupper</b> har ett starkt vetenskapligt stöd.</p> <p><b>MAP</b> har som kontinuerlig variabel ett starkt vetenskapligt stöd som tidig prediktor för preeklampsi dock har MAP inte blivit utvärderad som ensam prediktor. Det finns inga tydliga cut off nivåer att använda för att urskilja hög- från lågrisk.</p> <p>Mer än 30 olika biomarkörer är studerade i olika studier, ofta av låg till medelkvalitet. Det aktuella evidensläget är starkast för <b>PIGF</b> som biomarkör i första trimestern.</p> <p>De mer komplexa algoritmerna har ofta en god prediktiv förmåga men det finns ett begränsat vetenskapligt underlag. Modellerna kan inte implementeras i en svensk population innan validering.</p>		<p>Begränsat/ ⊕⊕○○</p> <p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Måttligt/ ⊕⊕⊕○</p> <p>Begränsat/ ⊕⊕○○</p>
------------------------------	--	--	--

### 3.2 Andra trimestern

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, DSOG:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>ISSHP:</b> Inga prediktorer bör användas som rule out i nuläget.</p> <p><b>ISUOG:</b> Doppler undersökning av arteria uterina vid andra trimester undersökning kan ske antingen transabdominellt eller transvaginalt, i relation till lokala preferenser och tillgångar. Medel PI (pulsatilt index) av arteria uterina skall användas för prediktion av preeklampsi.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Sens/DR anges vid 10% falskt positiva svar.</p> <p><b>Maternella riskfaktorer</b>            Tidigt debuterande PE: AUC 0,63            Preterm PE: AUC 0,80, sens 43-55%            Term PE: AUC 0,75, sens 34-41%            Alla preeklampsier: AUC 0,76, sens 41%</p>	19, 27, 28, 34, 59-65	Måttligt starkt /⊕⊕⊕○
	<p><b>Maternella riskfaktorer och MAP i andra trimestern</b>            Tidigt debuterande PE: AUC 0,86, sens 52-60%</p>	23, 34, 59-63	Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	Term PE: AUC 0,78, sens 42-46% Alla preeklampsier: AUC 0,77-0,80, sens 48%, baserat på alla 5 kohortstudierna.		
	<b>Maternella riskfaktorer och MAP i första och andra trimestern</b> Preterm PE: AUC 0,88, sens 60% Alla preeklampsier: AUC 0,81-0,84, sens 48-53%	23, 60	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>Flt/PIGF kvot</b> Tidigt debuterad PE: AUC 0,85 Preterm PE: AUC 0,75, sens 50% Alla preeklampsier: AUC 0,70-0,94 sens 37-80%	66-69	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>PIGF</b> Tidigt debuterad PE: AUC 0,85, sens 25% Alla preeklampsier: AUC 0,76 Svår PE: AUC 0,69	58, 68-71	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>Maternella riskfaktorer och PIGF</b> Preterm PE: AUC 0,91, sens 65-70% Term PE: AUC 0,75, sens 37-39%	27, 63	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>Maternella riskfaktorer och sFlt-1</b> Preterm PE: sens 53-54 % Term PE: sens 37-39%	28, 38	Otillräckligt /⊕OOO
	<b>Arteria Uterina Doppler</b> Tidigt debuterad PE: sens 59% Sent debuterad PE: sens 38% baserat på en RCT.	72-75	Begränsat/ ⊕⊕OO



	<p><b>A uterina PI &gt;95 % i gv 20-24:</b>          Tidigt debuterad PE: sens 73%          PE gv 34-37: sens 26%          Term PE: sens 15%          Alla preeklampsier: AUC 0,99</p>		
	<p><b>Maternella riskfaktorer, MAP, Arteria Uterina Doppler</b>          Preterm PE: AUC 0,95, sens 81%          Term PE: sens 44%          Alla preeklampsier: AUC 0,85</p>	62, 76	Begränsat/ ⊕⊕○○
<b>Sammanfattning</b>	<p>Internationella guidelines har inga rekommendationer för screening i andra trimestern utöver ISUOG som rekommenderar screening med arteria uterina PI.</p> <p>Maternella riskfaktorer tillsammans med MAP, både i första och andra trimestern, med moderat sensitivitet.</p> <p>Tillägg av Doppler på arteria uterina kan öka sensitiviteten.</p> <p>s-Flt-1/PIGF kvoten lovande.          Ytterligare studier inklusive validering i en svensk population behövs innan införande i klinisk praxis.</p> <p>Ingen kompletterande screening i andra trimestern</p>		Otillräckligt/ ⊕○○○

	rekommenderas.		
--	----------------	--	--

### 3.3 Tredje trimestern

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, DSOG:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>ISSHP:</b> Inga prediktorer bör användas som rule out.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p><b>Maternella riskfaktorer</b>            Preterm PE AUC 0,77-0,80            Term PE AUC 0,66-0,77            DR vid 10% falskt positiva:            Preterm PE 35,7-45%            Term PE 24,2-41%</p>	27, 34, 61, 63, 77-80	Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○
	<p><b>MAP</b>            Preterm PE AUC 0,88            Term PE AUC 0,81            DR vid 10% falskt positiva:            Preterm PE 81%            Perm PE 59,1%</p>	78, 81	Begränsat/ ⊕⊕○○

	<p><b>Flt/PIGF kvot</b>  Preterm PE AUC 0,75-0,99  förlossning före 37 gv  Term PE AUC 0,71 förlossning efter 37 gv  DR vid 10% falsk positiva:  Preterm PE 50%  Term PE 36,9%</p>	34, 58, 66, 67, 82-84	Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○
	<p><b>PIGF</b>  Preterm PE AUC 0,91  Term PE AUC 0,73-0,93  DR vid 10% falsk positiva:  Preterm PE 63-100%  Term PE 22-62,7%</p>	58, 77, 85, 86	Begränsat/ ⊕⊕○○
	<p><b>sFlt-1</b>  DR vid 10% falsk positiva:  Preterm PE 94,7%  Term PE 41,5%</p>	58, 86	Begränsat/ ⊕⊕○○
	<p><b>Maternella riskfaktorer och MAP</b>  Preterm PE AUC 0,91-0,95  Term PE AUC 0,85-0,88  DR vid 10% falsk positive:  Preterm PE 68,2-79%  Term PE 47-53%</p>	34, 63, 78-80	Begränsat/ ⊕⊕○○

	<p><b>Maternella riskfaktorer och PIGF</b>  Preterm PE AUC 0,94-0,97  Term PE AUC 0,78-0,88  DR vid 10% falsk positiva:  Preterm PE 85,7-90%  Term PE 54-64%</p>	27, 63, 77, 79	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<p><b>Maternella riskfaktorer och sFlt-1</b>  Preterm PE AUC 0,97  Term PE AUC 0,81-0,90  DR vid 10% falskt positiva:  Preterm PE 93-94%  Term PE 51-69%</p>	28, 38, 79	Begränsat/ ⊕⊕OO
<b>Sammanfattning</b>	<p>Totalt granskades 48 olika prediktorer och prediktionsmodeller. Många av studierna kom från samma population och samma forskargrupp.</p> <p>Det finns inga rekommendationer angående prediktion i tredje trimestern från internationella guidelines.</p> <p><b>Maternella riskfaktorer</b> och <b>MAP</b> är lovande men har låg DR.</p> <p><b>Maternella riskfaktorer</b> och <b>sFlt-1/PIGF kvot</b> har en moderat till hög prediktiv förmåga men är ännu inte utvärderade i svensk mödravård.</p>		Otillräckligt /⊕OOO

	Prediktionsmodeller kan inte rekommenderas i tredje trimestern.		
--	---	--	--

### 3.4 Prediktion av komplikationer till preeklampsi

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, DSOG:</b> Ingen rekommendation</p> <p><b>ISSHP:</b> Diagnostiska biomarkörer (särskilt PIGF) kan vara till hjälp för diagnos och prognos i framtiden men kan inte rekommenderas i dagsläget.</p>		
<b>Systematiskt litteraturgenomgång</b>	<p><b>Flt/PIGF kvot</b>            Vid 5% falskt positiva:            sens 78,6% för förlossning &lt;1 vecka            Vid 1,7-9,6% falskt positiva:            sens 75,9-76,6% för förlossning &lt;4 veckor            Vid 4,3% falskt positiva:            Sens 20,7% för förlossning &gt;4 veckor            Vid 7% falsk positiva:            Sens 86% för komplikationer till preeklampsi</p>	82, 88-92	Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○
	<p><b>PIERS prediktionsmodell; Gravitetetslängd, bröstsmärta, TPK, ASAT, kreatinin</b></p>	93-95	Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○

	Förlossning <24 timmar AUC 0,80, Förlossning <48 timmar AUC 0,76 Komplikationer <48 timmar AUC 0,97 Komplikationer <7 dagar AUC 0,80		
	<b>PIGF</b> Förlossning <2 veckor AUC 0,87. Vid 28.6% falskt positiva: sens 74,6% för förlossning på grund av PE	88, 91, 96, 97	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>sFlt-1</b> Förlossning <2 veckor AUC 0,83. Vid 31.1% falskt positiva: sens 83,7% för förlossning på grund av PE.	88, 91, 96, 97	Begränsat/ ⊕⊕OO
	<b>S-Eng</b> Förlossning <2 veckor AUC 0,83	91, 96, 97	Begränsat/ ⊕⊕OO
<b>Sammanfattning</b>	12 olika kombinationer av prediktorer för komplikationer till preeklampsi efter diagnos.  Internationella riklinjer rekommenderar att inte använda prediktorer för komplikationer till preeklampsi.  Flt/PIGF kvoten och PIERS prediktionsmodell har starkast vetenskapligt stöd men har inte utvärderats för iatrogena konsekvenser och/eller om de är hälsoekonomiskt fördelaktiga jämfört		Otillräckligt / ⊕OOO

	dagens praxis i svensk sjukvård.		
--	----------------------------------	--	--

## 4. Riskfaktorer för preeklampsi

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE						
<b>Internationella guidelines</b>	<p><b>NICE:</b>  <i>Hög risk:</i> Tidigare svår PE, PE med förlossning &lt;v34, IUGR, IUFD, eller ablatio, tidigare GH, kronisk hypertoni, kronisk njursjukdom, diabetes typ 1 eller 2, autoimmun sjukdom som SLE eller APS.  <i>Moderat risk:</i> 0-para, ≥40 år, graviditetsintervall &gt;10 år, hereditet, BMI ≥35 vid inskrivning, flerbörd.</p> <p><b>ACOG/USPSTF:</b> ovanstående faktorer plus tidigare eklampsi, tidigare komplicerat graviditetsutfall, sBT ≥130 mmHg eller dBT ≥80 mmHg vid inskrivning, afroamerikan, lågt socioekonomiskt status.</p> <p><b>SOGC:</b> som ovan plus signifikant proteinuri vid inskrivning.</p> <p><b>QLD:</b> Riskfaktorer (enligt Lowe et al: The SOMANZ Guidelines 2014  <a href="https://www.somanz.org/">https://www.somanz.org/</a>) :</p> <table> <tr> <td>APS</td> <td>RR 9,72</td> </tr> <tr> <td>tidigare PE</td> <td>RR 7,19</td> </tr> <tr> <td>diabetes</td> <td>RR 3,56</td> </tr> </table>	APS	RR 9,72	tidigare PE	RR 7,19	diabetes	RR 3,56	98, 99	
APS	RR 9,72								
tidigare PE	RR 7,19								
diabetes	RR 3,56								



	duplex RR 2,93 0-para RR 2,91 hereditet PE RR 2,90 högt BMI RR 2,47 ålder ≥40 och 0-para RR 1,68, ålder ≥40 och multi-para RR 1,96 sBT ≥130 mmHg vid inskrivning RR 2,37 dBT ≥80 mmHg vid inskrivning RR 1,38 gravitetsintervall >10 år RR 1,12 RR kan ej bedömas: njursjukdom, kronisk autoimmun sjukdom, kronisk hypertoni.  <b>ISSHP:</b> som NICE  <b>DSOG:</b> som NICE		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	APS (antifosfolipidantikroppssyndrom), PE i anamnes, kronisk HT (hypertoni), GDM (gravitetsdiabetes), BMI>30, IVF-graviditet är riskfaktorer för PE. Högre risk för PE vid proteinuri.  Fetalt kön visar ingen skillnad i frekvens PE.  Ökad risk för PE vid äggdonation.  Vid IVF påverkade CVB (Chorionvillibiopsi) ej	100-145	

	<p>risken för PE.</p> <p>Positiv association av PE vid Vit D brist, preeklampsi och låg vitamin D-nivå(&lt;30nmol/L).</p> <p>Högre risk för PE graviditetsintervall &gt;4 år.</p> <p>Över 35 års ålder en måttligt ökad risk för PE för förstföderskor.</p> <p>Obstruktiv sömnapné ökad risk.</p> <p>Högt BMI och extensiv viktuppgång under graviditet ökad risk.</p> <p>Aktivitet eller stillasittande under graviditet, ingen skillnad</p> <p>UVI.</p>		
<p><b>Sammanfattning:</b></p>	<p>De flesta guidelines ansåg att riskbedömning ska göras av alla gravida i tidig graviditet avseende BT, proteinuri och anamnes.</p> <p><b>Hög risk:</b>  APS (antifosfolipidantikroppssyndrom)  SLE (systematisk lupus erytematosus)  Tidigare PE eller eklampsi  Tidigare GH med förlossning &lt;gv34, IUGR (intrauterin tillväxthämning), IUFD (intrauterin</p>		<p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p>

	fosterdöd) eller ablatio Diabetes typ 1 o 2 Flerbörd Kronisk njursjukdom Proteinuri vid inskrivning Kronisk hypertoni IVF med äggdonation  <b>Moderat risk</b> Nullipara BMI>30 Ålder >40 Hereditet Graviditetsintervall >4 år sBT >130 eller dBT >80 mmHg vid inskrivning Afrikanskt ursprung Verifierad obstruktiv sömn-apné		
--	--	--	--

## 5. Profylax mot preeklampsi

Profylax ges om hög risk för preeklampsi eller flera måttliga riskfaktorer.

### 5.1 Acetylsalicylsyra (ASA)

	Bakgrund	Referenser	Vetenskapligt underlag /GRADE
<b>Internationella</b>	<b>NICE:</b> 75 mg/d från gv12 till partus till kvinnor		

<p><b>riktlinjer</b></p>	<p>med hög risk (tidigare PE, kronisk hypertoni, njursjukdom, autoimmun sjukdom, flerbörd). Ges även till kvinnor med <math>\geq 2</math> riskfaktorer (0-para, <math>&gt;40</math> år, graviditetsintervall <math>&gt;10</math> år, BMI <math>\geq 35</math>, PE i familjehistorien, flerbörd).</p> <p><b>ACOG:</b> 60-80 mg/d sent i första trimestern till kvinnor med tidigare PE och partus före v34 eller tidigare PE i flera graviditeter.</p> <p><b>USPSTF:</b> 81 mg/d efter gv12 till kvinnor med hög risk samt till kvinnor med flera moderata riskfaktorer. Kvinnor med låg risk rekommenderas ej acetylsalicylsyra.</p> <p><b>SOGC:</b> 60-162 mg/d från tidig graviditet till partus till kvinnor med hög risk.</p> <p><b>QLD:</b> 100 mg/d innan gv 16 t o m gv 37 till kvinnor med moderat till hög risk. Konstaterar att lågdos ASA reducerar PE med 24%, prematuritet med 14%, IUGR med 20%. NNT 42 för att förhindra ett fall av PE (95% tI 26-200).</p> <p><b>ISSHP:</b> 150 mg/d till natten med start innan gv16. Senare start kan även ha effekt.</p> <p><b>DSOG:</b> 150 mg/d till natten från tidig graviditet som vid inskrivning på MHV, dock helst innan gv 16 till gv37+0</p>		
--------------------------	--	--	--

<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<p>50-150mg/d ASA rapporteras som profylax och det är en fördel med ASA profylax till högriskpatienter. Bara 2 RCT studier finns med en dos &gt;100mg/d.</p> <p>Från ASPRE-studien rapporteras följande:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vid profylax rekommenderas intag av ASA till natten och med start innan gv16.</li> <li>2. Ayala et al 2013 inkluderade 250 riskgraviditeter där ASA 100 mg insattes gv12-16 vid olika tidpunkter på dygnet. Bäst effekt om intag till natten (p&lt;.001).</li> <li>3. I en SR inkluderades totalt 20 909 patienter varav 554 + 93 fick 150mg, övriga 50-100mg. De 554 kvinnor som behandlades med 150 mg efter gv 16 visade ingen signifikant skillnad i utfall.</li> <li>4. I en multicenterstudie randomiserades 1776 högrisk-kvinnor till ASA 150 mg till natten (798) eller placebo (822) från gv 11 - 14 till gv 36. Preterm 1.6% vs 4.3% i respektive grupper, p=0.004.</li> <li>5. ASA-profylax, 150 mg, till 1620 pat vilket medförde färre förlossningar &lt;gv37 (p=0.004)</li> </ol> <p>ASA profylax, 100mg, vid riskfaktorer och patologiskt arteria uterinaflöde gavs och ingen skillnad avseende PE.</p>	<p>98, 146-173</p>	
<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p>Kvinnor med hög risk rekommenderas 75-100 mg</p>		<p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p>

	<p>ASA till natten med start senast gv12 till och med gv36. Insättning senare än gv16 kan ha effekt.</p> <p>Till patienter med flera moderata riskfaktorer ges samma rekommendation.</p> <p>Kvinnor med APS eller SLE ges ASA redan innan graviditet, se ARG-rapport 76 Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi, 2018</p>		<p>Begränsat/ ⊕⊕○○</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p>
--	---	--	---

## 5.2 Lågmolekylärt heparin (LMH)

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE ISSHP, ACOG:</b> Rekommenderas ej</p> <p><b>SOGC:</b> Kan övervägas till gruppen med upprepade placentamedierade komplikationer.</p> <p><b>QLD:</b> otillräcklig evidens för rutinprofylax, i speciella fall såsom APLS</p> <p><b>DSOG:</b> I vissa speciella fall såsom SLE</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Moderat riskreduktion av PE hos kvinnor med hög risk för PE med LMH.</p> <p>ingen effekt avseende placenta medierade komplikationer till patienter med hög risk.</p>	174-177	

<b>Sammanfattning</b>	<p>LMH profylax mot PE rekommenderas EJ rutinmässigt.</p> <p>Indicerat i selekterade fall såsom APS och vissa kvinnor med trombofili.</p> <p>Kan övervägas till gruppen med upprepade placentamedierade komplikationer Se HemARG Rapport nr 79</p>		<p>Begränsat/⊕⊕○○</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Otillräckligt/⊕ ○ ○ ○</p>
-----------------------	--	--	--

### 5.3 Calcium

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>QLD</b> och <b>SOGC</b>: Ca-tillägg eventuell riskreduktion för högriskindivider med för litet calciumintag. Otillräcklig evidens för rutinprofylax</p> <p><b>ISSHP</b>: Calcium 1g/d till kvinnor med lågt calciumintag</p> <p><b>NICE, ACOG</b>: saknas</p> <p><b>DSOG</b>: vid lågt intag</p>		
-----------------------------------	--	--	--

<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Ingen signifikant skillnad i utfall avseende preeklampsi.	178-180	
<b>Sammanfattning</b>	Ej rutinprofylax. Vid lågt Ca intag övervägs calcium tillskott.		Begränsat/ ⊕⊕00

## 5.4 Vitamin D

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE, ISSHP:</b> Rekommendationer saknas</p> <p><b>ACOG:</b> Viss evidens för tillskott vid brist</p> <p><b>SOGC:</b> Otillräcklig evidens för rekommendation</p> <p><b>QLD:</b> Rekommendationer saknas</p> <p><b>DSOG:</b> Vid brist</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Supplementering vid vitamin D brist kan kanske förbättra utfall avseende PE Ingen skillnad vid Vit D tillskott.	128, 180-182	
<b>Sammanfattning</b>	Ej rutinprofylax.		Begränsat/ ⊕⊕00



	D-vitaminbrist ska ha tillskott.		
--	----------------------------------	--	--

## 5.5 Övrig profylax

<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>QLD, SOGC, ACOG, NICE, ISSHP:</b> ingen evidens för riskreduktion av hypertonisjukdom under graviditet med rutinbehandling med: magnesium- eller zink-tillskott, sängvila, saltrestriktion, eller antioxidanter.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Ingen signifikant skillnad avseende preeklampsi av folsyra, Vit B6, Fiskolja, Omega 3.  Möjlig riskreduktion av PE med folsyretillägg hos kvinnor med BMI <25.  Supplementering med L-Arginin visade en viss riskreduktion hos kvinnor med högrisk.	181-192	
<b>Sammanfattning</b>	Ej rutinbehandling med: magnesium eller zink tillskott, sängvila, saltrestriktion, antioxidanter, folsyra, Vit B6, Fiskolja, Omega 3, L-Arginin.		Otillräckligt/ ⊕000  Otillräckligt/ ⊕000

## 5.6 Fysisk aktivitet

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Råd som till friska gravida</p> <p><b>ISSHP:</b> 50 min 3 ggr/v</p> <p><b>ACOG:</b> 50 min 3 ggr/v</p> <p><b>SOGC:</b> Råd som till friska gravida</p> <p><b>QUEENSLAND:</b> Rekommenderar ej vila</p> <p><b>DSOG:</b> Råd som till friska gravida</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Riskreduktion vid regelbunden fysisk aktivitet t.ex 30 min 2-7 ggr/v.</p>	<p>193-195</p>	
<b>Sammanfattning</b>	<p>Gravida kvinnor rekommenderas daglig fysisk aktivitet minst 30 minuter.</p> <p>Minska stress.</p>		<p>Begränsat/ ⊕⊕00</p> <p>Otillräckligt/ ⊕000</p>

## 6. Behandling och handläggning av graviditet med kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

### 6.1 Hypertoni (kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi)

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> behandling om BT <math>\geq 150/100</math> mmHg. MålBT sBT <math>&lt; 150</math> mmHg, dBT 80-100 mmHg. MålBT vid organpåverkan <math>&lt; 140/90</math> mmHg, dBT <math>\geq 80</math> mmHg</p> <p><b>ACOG:</b> behandling om BT <math>\geq 160/110</math> mmHg. MålBT <math>&lt; 160/110</math> mmHg</p> <p><b>SOGC:</b> behandling vid <math>\geq 140/90</math> mmHg. MålBT sBT <math>\leq 140</math> mmHg, dBT 85 mmHg</p> <p><b>QLD:</b> saknas evidens för behandling vid specifik nivå, men övervägs om sBT 140-160 mmHg och/eller dBT 90-100 mmHg. MålBT sBT <math>&lt; 140</math> mmHg, dBT <math>&lt; 90</math> mmHg</p> <p><b>ISSHP:</b> behandling vid <math>\geq 140/90</math> mmHg (eller <math>\geq 135/85</math> mmHg i hemmet). MålBT: sBT 110-140 mmHg och/eller dBT 85 mmHg dBT <math>\geq 80</math> mmHg</p> <p><b>DSOG:</b> behandling om sBT <math>\geq 150</math> mmHg och/eller</p>		

	dBT 100 mmHg. MålBT sBT <150 mmHg, dBt (80) 90-100 mmHg		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Antihypertensiv behandling vid hypertoni (sBT 140-169 mmHg, dBt 90-109 mmHg) halverar risken för att utveckla svår hypertoni under graviditet (20 studier, 2558 kvinnor; RR 0.49; 95% KI 0.40-0.60)</p> <p>Vid kronisk HT eller GH med dBt 90-100 mmHg mellan gv 14-36, medförde "less tight" kontroll (dBt målBT 100 mmHg) jämfört med "tight" kontroll (dBt målBT 85 mm Hg) signifikant högre risk för svår maternell hypertoni (aOR 1.80; 95% KI 1.34-2.38).</p> <p>Ingen skillnad i risk för PE, missfall, fosterdöd, neonatal intensivvård ("primary outcome") eller total frekvens maternella komplikationer mellan "less-tight" och "tight" kontroll med 987 kvinnor.</p> <p>Det var ingen skillnad avseende SGA för "less tight" vs. "tight" kontroll.</p> <p>Sekundär analys av CHIPS studien: i gruppen "less tight" kontroll var svår hypertoni associerat med allvarliga maternella komplikationer.</p> <p>Blodtryckssänkning (dBt&lt;80 mmHg) kan medföra</p>	196-198	

	risk för tillväxthämning hos fostret		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Behandling av hypertoni under graviditet (sBT 140 - 169 mmHg, dBT 90-109 mmHg) halverar troligen risken för att utveckla svår hypertoni</p> <p>Behandling av hypertoni under graviditet (sBT 140 - 169 mmHg, dBT 90 - 109 mmHg) medför troligen en liten eller ingen minskad risk för att utveckla preeklampsi.</p> <p>Behandling av hypertoni under graviditet (sBT 140 - 169 mmHg, dBT 90 - 109 mmHg) medför troligen en liten eller ingen minskad risk för intrauterin, perinatal eller neonatal död eller risk för SGA</p> <p>Det är osäkert om behandling av hypertoni under graviditet (sBT 140 - 169 mmHg, dBT 90 - 109 mmHg) minskar risken för maternell död eller svår maternell morbiditet (eklampsi, stroke, lungödem, HELLP eller njurinsufficiens)</p>		<p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p> <p>Otillräckligt/ ⊕○○○</p>

## 6.2 Peroral antihypertensiv behandling

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>NICE:</b> labetalol, vid kontraindikation nifedipin och metyldopa <b>ACOG:</b> labetalol, nifedipin och metyldopa <b>SOGC:</b> labetalol, nifedipin och metyldopa likvärdiga <b>QLD:</b> labetalol och metyldopa likvärdiga <b>ISSHP:</b> nifedipin och metyldopa <b>DSOG:</b> labetalol, nifedipin och metyldopa likvärdiga		

<p><b>Systematiska litteraturgenomgång</b></p>	<p>Betablockerare och nifedipin vs metyldopa visar att metyldopa är sämre avseende risk för svår hypertoni och risk för preeklampsi. Ingen skillnad vid jämförelse betablockerare vs metyldopa, nifedipin vs metyldopa eller betablockerare vs nifedipin</p> <p>I en <i>subanalys</i> av CHIPS studien hade kvinnor som behandlats med metyldopa bättre utfall än de som behandlats med labetalol (färre "fetal loss", mindre svår hypertoni, färre SGA, preeklampsi, och förlossning före gv 34 [gällde fra kvinnor med kronisk hypertoni])</p>	<p>196, 199-200</p>	
<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p>Behandling av hypertoni (sBT 140-169 mm Hg, dBT 90-109 mmHg) med labetalol, nifedipin eller metyldopa resulterar troligen i liten eller ingen skillnad mellan de olika preparaten i risk för att utveckla svår hypertoni under graviditet</p> <p>Angiotensin Converting Enzyme (ACE) hämmare och angiotensin receptor blockers (ARB) är kontraindicerade under graviditet enligt internationella riktlinjer</p>		<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Starkt /⊕⊕⊕⊕</p>

### 6:3 Svår hypertoni, $\geq 160$ och /eller 110 mmHg (kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi)

MBRRACE-UK (2011); för åren 2006 - 2008 rapporterades att vid bristande behandling av svår hypertoni (speciellt sBT > 150 mm Hg) var den enskilt viktigaste faktorn för maternell död.

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>internationella riktlinjer</b>	<p>Konsensus: svår hypertoni sBT <math>\geq 160</math> mmHg och/eller dBT <math>\geq 110</math> mmHg skall behandlas med <b>måIBT</b> enligt nedan:</p> <p><b>NICE:</b> &lt;150/80-100 mmHg</p> <p><b>ACOG:</b> &lt;160/110 mmHg</p> <p><b>SOGC:</b> &lt;160/110 mmHg</p> <p><b>QLD:</b> sBT 130-150 mmHg, dBP 80 till 90 mmHg</p> <p><b>ISSHP:</b> dBP 85 mmHg och sBP minst &lt;160 mmHg</p> <p><b>DSOG:</b> sBT &lt;150 mmHg och dBT mellan (80) 90-100 mmHg</p> <p>Rekommenderad behandling: labetalol, nifedipin</p>		



	eller hydralazin (NICE, SOGC, QLD, DSOG)		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Jämförelse mellan kalciumantagonister och labetalol, hydralazin och labetalol, hydralazin och kalciumantagonister finns.</p> <p>Kalciumantagonister är mer effektiva som blodtryckssänkande än hydralazin enligt en SR, men inte enligt en RCT. De flesta studier visar ingen eller liten skillnad i blodtryckssänkande effekt (tid till effekt, antal doser etc) eller negativa maternella och neonatala utfall mellan olika preparat (kalciumantagonister, labetalol, hydralazin).</p> <p>Risk för neonatal hypoglykemi och bradykardi finns vid behandling med betablockerare.</p>	201-217	
<b>Sammanfattning</b>	Antihypertensiv behandling med nifedipin, labetalol, eller hydralazin vid svår hypertoni under graviditet resulterar troligen i liten eller ingen skillnad mellan de olika preparaten avseende effekt på blodtryckssänkning eller risk för negativt maternellt och neonatalt utfall.		Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○

## 6.4 Strikt sängläge och fosterövervakning

		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>Strikt sängläge</b></p> <p><b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, ISSHP, DSOG:</b> Rekommenderas ej</p> <p><b>NICE:</b> Ultraljud för fostertillväxt, fostervattenmängd, blodflöde i a. umbilikalis. CTG vb, datoriserad tolkning ej fördel</p> <p><b>ACOG:</b> Ultraljud för fostertillväxt, fostervattenmängd, blodflöde i a. umbilikalis Räkna fosterrörelser</p> <p><b>SOGC:</b> Ultraljud för fostertillväxt, fostervattenmängd, blodflöde i a. umbilikalis</p> <p><b>QLD::</b> Ultraljud för datering, för fostertillväxt, fostervattenmängd, blodflöde i a. umbilikalis, CTG</p> <p><b>ISSHP:</b> NA</p> <p><b>DSOG:</b> Ultraljud för fostertillväxt, fostervattenmängd, blodflöde i a. umbilikalis, CTG</p>		
<b>Systematisk</b>	Strikt sängläge rekommenderas ej.		Otillräckligt/ ⊕000

<b>litteratur- genomgång</b>	Fosterövervakning sker med ultraljud och individuellt med CTG		Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○
<b>Sammanfattning</b>	Strikt sängläge rekommenderas ej.  Fosterövervakning sker med ultraljud och individuellt med CTG		

## 6:5 Eklampsi

Förekomst av ett eller flera krampanfall under graviditet, förlossning eller de första veckorna efter förlossning hos kvinnor med preeklampsi och som inte kan förklaras av andra orsaker, exempelvis epilepsi.

Eklampsi är svårt att förutsäga och kan uppträda utan föregående symtom.

Hypertoni och/eller proteinuri kan saknas före krampanfallet

Eklampsi kan förekomma före, under och efter förlossningen, vanligen inom 24 tim.

*Generella kramper hos gravid kvinna är alltid eklampsi tills motsatsen har bevisats.*

## Magnesiumsulfat

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE, ACOG, SOGC, Queensland, ISSHP, DSOG:</b>  Magnesiumsulfat är "the drug of choice" för prevention och behandling av eklampsi.  Bolusdos 4 g iv under 5-10 -15 -20 min  Underhållsdos 1-2 g/tim under 24 tim  Vid recidiverande kramper: 2-4 g iv under 10 min</p> <p>Kontroll av S-magnesium rekommenderas inte rutinmässigt utan enbart vid misstanke toxicitet.</p> <p>Vid utebliven effekt av magnesiumsulfat, då annan etiologi för kramper måste övervägas, kan diazepam eller fenantoin användas.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Utvärdering av lägre doser, kortare behandlingstid.  Inget som ändrar ovanstående rekommendationer.</p>	218-228	

<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p>Magnesiumsulfat är förstahandspreparat för behandling av kvinnor med eklampsi</p> <p>Magnesiumsulfat rekommenderas som profylax mot eklampsi till kvinnor med svår preeklampsi och cerebrala symptom och/eller fotklonus antepartum, intrapartum och inom de första 24 tim postpartum, HELLP</p> <p><u>Behandlingsschema för magnesiumsulfat:</u>  Bolusdos 4g iv under minst 5 min  Underhållsdos 1 - 2g/tim under 24 tim  Vid recidiverande kramper: 2- 4g iv under 10 min  Kontroll av serum magnesiumnivåer rekommenderas inte rutinmässigt</p> <p>Magnesiumsulfat är mer effektivt än diazepam eller fenantoin för att förhindra nya kramper vid eklampsi</p> <p>Magnesiumsulfat är mer effektivt än diazepam/fenantoin/placebo/ingen behandling till kvinnor med svår preeklampsi för prevention av eklampsi.</p> <p>Vid utebliven effekt av magnesiumsulfat, då annan etiologi för kramper måste övervägas, kan diazepam eller fenantoin användas.</p>		<p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p>
------------------------------	--	--	---

## 6.6 Åtgärder vid misstanke på intracerebral komplikation

Aspekt	Bakgrund/åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, ISSHP. DSOG:</b> Inget ställningstagande till utredning eller behandling		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p><b>BLÖDNING:</b> Ökad risk för intracerebrala blödningar vid svår hypertoni. Handläggs som hos icke-gravida patienter (ingick inte i PICO, ingen systematisk sökning).</p> <p><b>PRES;</b> hjärnödem som kan inträffa vid eklampsi och preeklampsi. Angiogen och vasotoxiskt ödem förekommer vanligtvis occipitalt och parietalt.</p> <p>Klinisk bild är HV, synrubbningar, kramper, illamående och kräkningar.</p> <p>Diagnos görs med MRI.</p> <p>Behandling rekommenderas med antihypertensiv terapi, magnesium, diuretika, kortikosteroider men ingen studie visar vilket som är bäst.</p>	229-240	<p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Begränsat /⊕⊕○○</p>

	Tillståndet vanligtvis reversibelt.		Måttligt starkt/⊕⊕⊕○
<b>Sammanfattning</b>	PRES är ett hjärnödem med vanligtvis synrubbingar som är reversibelt. MRI används för diagnostik. Behandling enligt rutiner för preeklampsi och hjärnödem.		

## 6.7 HELLP (Hemolysis Elevated Liverenzymes Low Platelet Syndrome)

Svår preeklampsi, hemolys, trombocytopeni och förhöjda transaminaser, vanligt med epigastralgi

Aspekt		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Sedvanlig definition, kortikosteroider för lungmognad inte för HELLP, MgSO<sub>4</sub>,</p> <p><b>ACOG:</b> Sedvanlig definition, förlös ≥34 gv, transfusion om låga TPK ingen gräns, ev MgSO<sub>4</sub> Inget om kortikosteroider.</p> <p><b>SOGC:</b> Sedvanlig definition, behandling MgSO<sub>4</sub>, antihypertensiva, kortikosteroider för lungmognad inte för HELLP, förlös ≥34 gv, inte använda plasmaferes</p> <p><b>QLD:</b> Sedvanlig definition, förlös ≥34 gv, transfusion om låga TPK ingen gräns, ev MgSO<sub>4</sub> Inget om kortikosteroider.</p> <p><b>ISSHP 2018:</b> sedvanlig definition, behandlas som preeklampsi</p> <p><b>DSOG:</b> Förlös efter stabilisering</p>		



<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<p>Magnesiumsulfat och antihypertensiv behandling.</p> <p>Vanligast komplikation blodtransfusion. Leverhematomoch kapselruptur kan inträffa</p> <p>Expektans med behandling med betametason och prednisolon ger bättre neonatalt resultat än bara betametason och förlossning inom 48 timmar. Kortikosteroider ges för lungmognad hos fostret som vid annan preeklampsi</p> <p>Kortison förbättrar lab data men ingen skillnad i maternell morbiditet eller mortalitet, ingen skillnad i neonatal morbiditet men i neonatal mortalitet.</p>	<p>241-247</p>	<p>Begränsat /⊕⊕00</p> <p>Begränsat /⊕⊕00</p> <p>Begränsat /⊕⊕00</p>
<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p>HELLP är en allvarlig form av preeklampsi. Leverhematom och kapselruptur kan inträffa.</p> <p>Behandlas med magnesiumsulfat och antihypertensiv behandling samt avslut av graviditet.</p> <p>Korrigerig av patologisk hemostas.</p> <p>Kortikosteroider rekommenderas inte för behandling av leverförändring men för lungmognad vid graviditet &lt;34 gv.</p>		<p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Begränsat /⊕⊕00</p> <p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Begränsat /⊕⊕00</p>

	<p>Förlossning indicerad efter stabilisering om <math>\geq 34</math> gv.</p> <p>Vid tidigare graviditetslängd individuellt ställningstagande, om möjligt vänta 24-48 timmar för effekt av kortikosteroider på fetal lungmognad.</p>		<p>Begränsat /⊕⊕00</p> <p>Måttligt stark/ ⊕⊕⊕0</p>
<b>Uppföljning</b>	<p>Normalisering sker snabbt efter partus, men en försämring kan inträffa under de första 3 - 4 dyggen</p> <p>Fortsatt kontroll av lab. prover till normalisering</p> <p>Vid ny graviditet ökad risk för recidiv. 25% får svår preeklampsi vid ny graviditet. Skärpt övervakning!</p>		<p>Måttligt stark/ ⊕⊕⊕0</p>

## 6.8 Misstänkt hjärtsvikt vid hypertoni eller peripartumkardiomyopati (PPCM)

		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>NICE, ACOG, SOGC, QLD, ISSHP, DSOG:</b> Inget ställningstagande till utredning eller behandling		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p><b>Akut hjärtsvikt</b> vanligast under 3:e trimestern. Ofta egen eller familjeanamnes på hjärtkärlsjukdom. Hjärtsvikt med fotödem, hypertoni, begynnande lungödem.</p> <p><b>PPCM</b> hjärtsvikt, vanligast postpartum. Tidigare hjärtfrisk kvinna med försämrad kammarfunktion med systolisk dysfunktion, dilaterad vänsterkammare. Tromboemboliska komplikationer kan förekomma. Förekomst med eller utan preeklampsi. Bättre prognos om samtidigt preeklampsi. Incidens 0,02%, mortalitet 1,3%, allvarliga komplikationer 13,5%, mortalitet vid ny graviditet 16%.</p> <p><b>Diagnostik:</b> EKG, UCG. EKO-bild överlappar mellan dessa tillstånd.</p> <p><b>Lab:</b> Troponin-1, BNP och NT-proBNP används vid</p>	248-263	<p>Måttligt starkt//⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt stark/⊕⊕⊕○</p> <p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p> <p>Starkt/⊕⊕⊕⊕</p>

	bedömning om misstanke på hjärtsvikt. Övriga analyser bestäms i samråd med kardiolog. S-urat har studerats förhöjt vid PPCM Andra lab variabler		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Samarbete med kardiolog.</p> <p><b>Akut hjärtsvikt</b> kan uppträda under graviditet vid preeklampsi, vanligast 3:e trimestern. Sedvanlig hjärtsviktsbehandling</p> <p><b>PPCM</b> akut hjärtsvikt som kan uppträda under graviditet med eller utan preeklampsi, vanligast postpartum. Systolisk dysfunktion. Hög mortalitet, även vid ny graviditet. Bromocriptin och undvikande av amning har rekommenderats och diskuteras. Avråd ny graviditet</p>		<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p>

## 7. Blodanalyser vid hypertoni och graviditet

Biokemiska analyser för bedömning av organfunktioner och svårighetsgrad av av preeklampsi. Se Supplement B: Laboratorieanalyser vid preeklampsi.

Analyser	Bakgrund	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>NICE:</b> Hb, TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, S-albumin, urat, protein/krea kvot, alb/krea kvot, proteinsticka. Om signifikant proteinuri inte följa detta.</p> <p><b>ACOG:</b> TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, protein/krea kvot, alb/krea kvot, proteinsticka. Om signifikant proteinuri inte följa detta.</p> <p><b>SOGC:</b> Hb, TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, urat, proteinsticka Om signifikant proteinuri inte följa detta. APTT, PK(INR), fibrinogen, B-glukos, antifosfolipidantikroppar</p> <p><b>Queensland:</b> Hb, TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser, APTT, PK(INR), bilirubin, fibrinogen, B-glukos, haptoglobin, LDHS-albumin, urat, protein/krea kvot om proteinsticka <math>\geq 2+</math>, upprepa sticka vid 1+.</p> <p><b>ISSHP:</b> Hb, TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, S-albumin, urat, protein/krea kvot eller alb/krea kvot, proteinsticka. Ingen absolut</p>		

	<p>rekommendation vid signifikant proteinuri inte följa detta. Proteinuri &gt;5g/L mer neonatal morbidiet, prot/krea &gt;900 mg/mmol sämre maternellt utfall.</p> <p>24 h urinmätning för nefrotiskt syndrom och ställningstagande till trombosprofylax.</p> <p>LDH, PK(INR).</p> <p><b>DSOG:</b> ALAT, LDH, bilirubin, TPK, urat, krea, Na, K</p>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<p>Se tabeller 1-3 med sammanställning från guidelines.</p> <p>Inga studier som svarar på prognos för kvinnan eller barnet i relation till lab analys identifierades.</p> <p>Hb, TPK, kreatinin, ALAT(ASAT) rekommenderas av samtliga och som komplettering rekommenderas APTT, PK, S-albumin, S-urat, haptoglobin. Laboratorieanalyser till för att upptäcka organ engagemang.</p> <p>Proteinuri kan bedömas genom sticka, protein/krea kvot eller albumin/krea kvot.</p> <p>Urat en markör för sämre perinatalt utfall.</p> <p>Troponin-1 och BNP kan användas för upptäckt av hjärtpåverkan.</p>	<p>264-299</p>	

	<p>Syremättnad POX</p> <p>Leverpåverkan kan förekomma under preeklampsi.</p> <p>Trombocytantal räcker inte för att utesluta hemostasrubbing.</p> <p>Hemostasen påverkas framför allt vid tidigt debuterande och svår PE</p> <p>Antitrombin kan sjunka kraftigt vid preeklampsi.</p> <p>Det finns ingen säker association mellan PE och ärftlig trombofili men däremot mellan antifosfolipid antikroppar och PE</p> <p>ADAMTs13 kontrolleras vid misstanke TTP.</p> <p>S-Flt/PLGF ratio diskuteras som prediktor PLGF och s-Flt 1 diskuteras som prediktorer.</p>		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Grundanalyser är Hb, TPK, kreatinin, ASAT/ALAT, proteinuri med tillägg av antitrombin, urat, haptoglobin, APTT PK(INR) och fibrinogen samt LDH och bilirubin vid avvikande grundanalyser eller klinisk misstanke på organpåverkan.</p> <p>Urat en markör för sämre perinatalt utfall,</p>		<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p>

	<p>används av de flesta guidelines.</p> <p>För bedömning av hemostas räcker inte trombocytantal.</p> <p>Antirombin kan sjunka kraftigt vid preeklampsi.</p> <p>Viscoelastiska metoder (TEG/Rotem) kan användas vid hemostasrubbnig.</p> <p>ADAMTs13 kontrolleras vid misstanke TTP.</p> <p>S-Flt/PLGF ratio diskuteras som prediktor för IUGR.</p>		<p>Begränsat/⊕⊕OO</p> <p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕O</p> <p>Begränsat/⊕⊕OO</p> <p>Begränsat/⊕⊕OO</p> <p>Begränsat/⊕⊕OO</p>
--	--	--	---



## 8. Förlossning

### 8.1 Förlossningstidpunkt vid hypertoni och graviditet

Alla internationella riktlinjer påpekar att förlossning är det enda som kan bota preeklampsi men rekommendation av tidpunkt för förlossning varierar.

Internationella riktlinjer	Förlossningstidpunkt					
	Graviditets-hypertoni(GH)	Preeklampsi				
		<24+0 gv	24+0-33+6 gv	34+0-36+6 gv	≥37 gv	Svår
<b>NICE</b>	≥37 gv	Individuellt	Expektans	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Förlossning	> 34+0 gv, tidigare om instabilt tillstånd
<b>ACOG</b>						
<b>SOGC</b>	≥37 gv	svår PE; förlös efter stabilisering	Expektans	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Förlossning	> 34+0 gv, tidigare om instabilt tillstånd
<b>QLD</b>						
<b>DSOG</b>	≥37 gv	Individuellt	Expektans	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Förlossning	Förlossning
<b>ISSHP</b>	≥37 gv, expektans kan övervägas	NA	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Förlossning	Förlossning

	37 - 38 gv	NA	Expektans	Expektans om stabilt BT/tillstånd	37 - 38 gv	>32 gv
	39 +6 gv vid stabilt BT	Individuellt	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Expektans om stabilt BT/tillstånd	Förlossning	

		Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p><b>Kvinnor med kronisk hypertoni</b>  <b>38-40 gv:</b> optimal tidpunkt för förlossning.  <b>&lt;37 gv:</b> Induktion jämfört med expektans medförde mer neonatala komplikationer.  <b>≥39 gv:</b> Induktion jämfört med expektans medförde mindre risk för preeklampsi.</p> <p><b>Graviditetshypertoni</b>  <b>≥34 gv:</b> Induktion vs expektans visar minskad risk för maternell morbiditet och mortalitet (RR 0,69; 95% KI 0,59-0,83) och signifikant lägre risk för HELLP och njurpåverkan. För neonatal mortalitet och morbiditet ej konklusivt, men vid tidig induktion högre frekvens IRDS och längre neonatalvård.  Expektans bättre neonatalt utfall både för &lt;34 gv och 34-37 gv. Förlossning rekommenderas efter 37 gv.</p>	300-308	

**38+0-38+6 gv:** Induktion medförde lägre risk för maternell morbiditet än i **≥39 gv** (aOR 0.45-0.84). Ingen skillnad i neonatal morbiditet, eller kejsarsnitt.

**Preeklampsi**

**24 gv-34 gv:** För små studier för att dra slutsatser om maternellt utfall vid intervention vs expektans. Mer sectio i interventionsgruppen och fler barn med IVH (RR 1,82; 95% KI 1,06-3,14), RDS (RR 2,30; 95% KI 1,39-3,81), ventilation (RR 1,50; 95% KI 1,11-2,02), kortare graviditetslängd imedel 9 dagar, längre neonatalvård i medel 11 dagar, men mindre SGA (0,30; 95% KI 0,14-0,65).

**<26 gv:** Neonatal överlevnad 19% och 6.6% före 24 v. Komplikationer i 84% bland överlevare. Maternella komplikationer i 54%, 31% fick PE i nästa graviditet.

**<34 gv:** Induktion vs expektans visade ingen skillnad i maternellt utfall.

**≥34 gv:** Induktion medförde minskad risk för maternell morbiditet och mortalitet. Expektans medförde bättre neonatal utfall både för <34 v och 34-37 veckor. Förlossning rekommenderas efter 37 veckor.

**≥34+0 gv:** Induktion vs expektans minskade risken för maternell morbiditet (RR 0,64; 95% KI 0,51-0,80), vid svår PE <34 gv för ablatio (RR 0,43, 95% KI 0,19 -0,98).

	Induktion <34 gv medförde ökad neonatal morbiditet (IVH, HIE) och ≥34+0 gv ingen säker skillnad i neonatalt utfall.		
<b>Sammanfattning</b>	<p><b>Kronisk hypertoni/icke svår hypertoni:</b> Expektans kan övervägas efter 37 gv. Ställningstagande till förlossning senast gv 39+6.</p> <p><b>Graviditetshypertoni:</b> <b>38+0-38+6 gv</b> Induktion medförde lägre risk för maternell morbiditet än i gv 39+ (aOR 0.45-0.84). Ingen skillnad i neonatal morbiditet, eller kejsarsnitt.</p> <p><b>Preeklampsi:</b> Val av förlossningstidpunkt beror på svårighetsgrad och graviditetstidslängd. Att fortsätta graviditeten innebära ökad risk för kvinnan men en bättre prognos för fostret vid tidig graviditetstidslängd. <b>&lt;34+0 gv</b> Eftersträva att om möjligt fortsätta graviditeten för att förbättra barnets prognos. Överväg transport till annat sjukhus för rätt vårdnivå. <b>34+0-36+6 gv</b> För kvinnor med icke svår hypertoni, kan förlossning minska risken för negativt maternellt utfall men ökar risken för</p>		<p>Begränsat/⊕⊕OO</p> <p>Begränsat/⊕⊕OO</p> <p>Begränsat/⊕⊕OO</p>

	<p>neonatal morbiditet. Överväg expektans, men förlös om den kliniska situationen försämras. <b>≥37+0 gv</b> Planera för förlossning</p>		
	<p><b>Svår PE, inklusive eklampsi och HELLP</b></p> <p>Förlossning oavsett graviditetslängd vid instabilt tillstånd eller snabb försämring såsom instabilt blodtryck trots behandling, lungödem, POX &lt;90%, progressiv försämring i lever-, njurfunktion, hemolys, sjunkande trombocytantal, DIC, tilltagande neurologiska symtom, placentaavlossning, fosterpåverkan, IUFD.</p> <p><b>Stabilisera inför förlossning!</b></p>		Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○

## 8.2 Övrig handläggning av förlossning

<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
<b>Kortikosteroider för fetal lungmognad</b>	<p><b>NICE:</b> Ja, &lt;34 gv. Övervägs även i gv 35 och 36.</p> <p><b>ACOG:</b> Ja, om svår PE ≤34+0 gv och expektans. Ges ≤33+6 gv och även om förlossning planeras direkt efter stabilisering.</p>		

	<p><b>SOGC:</b> Ja, <math>\leq 34+6</math> gv Kortikosteroider kan övervägas vid elektivt sectio om <math>\leq 38+6</math> gv.</p> <p><b>QLD:</b> Ja, <math>&lt; 34</math> gv.</p> <p><b>DSOG, ISSHP:</b> Anges inte.</p>		
<b>Förlossningssätt</b>	<p><b>NICE:</b> Förlossningssätt skall bestämmas utifrån den kliniska bilden.</p> <p><b>ACOG:</b> Förlossningssätt skall bestämmas utifrån graviditetslängd, cervixstatus, moderns och fostrets tillstånd. Ej nödvändigtvis sectio.</p> <p><b>SOGC:</b> Vaginal förlossning. Sectio på obstetrisk indikation. Vid omogen cervix rekommenderas cervixutmognad.</p> <p><b>QLD:</b> Vaginal förlossning. Sectio på obstetrisk indikation. Vid omogen cervix rekommenderas cervixutmognad.</p> <p><b>ISSHP, DSOG:</b> Anges inte.</p>		
<b>Vätskebalans</b>	<p><b>NICE:</b> Begränsa vätsketillförsel vid svår preeklampsi till 80 ml/timme. Använd inte volymexpansion för att sänka BT.</p>		

	<p><b>ACOG:</b> Vätskerestriktion rekommenderas pga risken för lungödem.</p> <p><b>SOGC:</b> Vätskerestriktion rekommenderas pga risken för lungödem. Oliguri definieras som &lt;15 ml/tim under 6 konsekutiva timmar. Furosemid rekommenderas ej.</p> <p><b>QLD:</b> Vätskerestriktion rekommenderas pga risken för lungödem. Diuretika ges endast vid övervätskning eller lungödem.</p> <p><b>ISSHP:</b> Totalt vätskeintag skall begränsas till 60 - 80 ml/tim. Vätskerestriktion gäller tills diuresen kommit igång.</p> <p><b>DSOG:</b> Vätskerestriktion rekommenderas pga risken för lungödem. Peripartum rekommenderas balanserad vätskebalans och postpartum negativ balans. Om oliguri &lt;40 ml/tim i 6-8 tim eller vid anuri under 2 konsekutiva timmar ges furosemid 5-80 mg iv.</p>		
--	---	--	--

<p><b>Sammanfattning</b></p>	<p><b>Kortikosteroider:</b> Ges för lungmognad hos fostret när förlossning planeras mellan 22+0 gv-33+6 gv. Avvakta om möjligt förlossning 48 timmar.</p> <p><b>Förlossningssätt:</b> Vaginal förlossning rekommenderas. Vid spontant värkarbete och huvudbjudning kan vaginal förlossning ske oavsett graviditetsvecka under noggrann övervakning av moder och foster.</p> <p>Induktion och vaginal förlossning kan prövas efter 32 gv. För induktion av förlossning kan mekanisk dilatation, prostaglandin och oxytocin användas.</p> <p>Sedvanliga obstetriska indikationer för kejsarsnitt och vanligtvis kejsarsnitt vid förlossning före 32 gv.</p> <p><b>Vätskebalans:</b> Använd inte volymexpansion. Vätskerestriktion till omkring 80 ml/timme. Risk för lungödem vid övervätskning.</p>		<p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p>
------------------------------	--	--	--



## 9 Behandling och uppföljning postpartum av kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

### 9.1 Övervakning postpartum

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Om <i>ingen pågående antihypertensiv behandling</i>: BT 4 gånger dagligen i 2 dygn. Minst en gång dagligen dag 3-5. <i>Vid pågående antihypertensiv behandling</i>: BT minst 4 gånger dagligen under vårdtiden. Därefter varannan dag i upp till 2 veckor postpartum eller till dess behandling avslutats.</p> <p><b>ACOG:</b> Inneliggande minst 72 timmar med BT-mätning. Därefter återbesök efter 7-10 dagar.</p> <p><b>SOGC:</b> BT bör kontrolleras under dag 3-6 postpartum.</p> <p><b>QLD:</b> BT minst 4 gånger dagligen under minst 2 dygn vid GH och lätt PE och i 4 dygn vid svår PE. Om utskrivning sker innan dag 4 postpartum bör BT kontrolleras polikliniskt inom intervallet 4-6 dagar postpartum, gäller även för de som inte står på antihypertensiv behandling.</p>		

	<p><b>ISSHP:</b> BT-kontroll var 4-6:e timme de först tre dyggen. Bör kvarstanna 5 dygn.</p> <p><b>DSOG:</b> Ej specificerat</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Inga nya studier inom området.		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Kvinnor med fastställd hypertoni eller preeklampsi bör vara ineliggande minst 72 timmar, därefter individuell bedömning.</p> <p>Övervakning minst 4 gånger per dygn med BT, puls under vårdtiden.</p>		

## 9.2 Målblodtryck postpartum

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
--	------------------------	-------------------	-------------------------------------

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> &lt;140/90 mmHg.</p> <p><b>ACOG:</b> &lt;160/100 mmHg.</p> <p><b>SOGC:</b> Om kvinnan är tidigare frisk: &lt;140/90 mmHg. Om diabetes: &lt;130/80 mmHg.</p> <p><b>QLD:</b> Om ingen njurpåverkan: BT <math>\leq</math>140/90 mmHg Om njurpåverkan: <math>\leq</math>130/80 mmHg.</p> <p><b>ISSHP:</b> saknas.</p> <p><b>DSOG:</b> &lt;140/90mmHg.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Inga nya studier i detta område.</p>		
<b>Sammanfattning</b>	<p><b>MåIBT:</b> Tidigare frisk: &lt;140/90 mmHg. Vid diabetes eller njursjukdom: &lt;130/80 mmHg.</p>		

### 9.3 Behandling av hypertoni postpartum

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Om obehandlad: starta behandling vid <math>\geq 150/100</math> mmHg. Fråga efter symtom.            -överväg att minska behandling om BT <math>&lt; 140/90</math> mmHg.            -minska behandling om BT <math>&lt; 130/80</math> mmHg.            Labetolol, nifedipin, enalapril, atenolol, metoprolol: ingen känd skadlig effekt på ammande barn.            Försiktighet gällande enalapril vid prematuritet och amning.            Angiotensinhämmare, amlodipin och ACE-hämmare (förutom enalapril och captopril): otillräcklig kunskap.</p> <p><b>ACOG:</b> Behandling bör sättas in om BT <math>\geq 150/100</math> mmHg vid två tillfällen med minst 4 - 6 timmars intervall, alternativt vid BT <math>\geq 160/100</math> mmHg vid ett tillfälle.</p> <p><b>SOGC:</b> Överväg fortsatt behandling postpartum, framförallt efter tidig preeklampsi.            -Indikation för behandling är BT <math>\geq 160/110</math> mmHg.            -Överväg även behandling hos tidigare frisk kvinna om BT <math>&gt; 140/90</math> mmHg.            -Behandling ska även sättas in vid BT <math>130/80</math> mmHg hos kvinnor med diabetes.</p>		

	<p>Nifedipine, atenolol, captopril, enalapril kan ges under amning.</p> <p><b>QLD:</b> Sätt inte ut antihypertensiv behandling de första 1–2 dyggen postpartum. Överväg att reducera dosen vid BT &lt;140/90 mmHg. Reducera dosen vid BT &lt;130/80 mmHg Rekommenderade läkemedel: nifedipine, enalapril, captopril, metoprolol, atenolol. Försiktighet med atenolol och labetalol vid prematuritet.</p> <p><b>ISSHP:</b> Sätt inte ut antihypertensiv behandling rutinmässigt. Trappa ner långsamt om BT &lt;110/70 mmHg</p> <p><b>DSOG:</b> BT sjunker ofta de första 48 timmarna, men stiger oftast dag 3-6 dagar postpartum. Undvik snabb sänkning av antihypertensiva. Minskning av antihypertensiv behandling kan börja en vecka postpartum om BT &lt;140/90 mmHg. Behandling halveras successivt så länge BT &lt;140/90 mmHg.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Inga nya studier påträffades		
<b>Sammanfattning</b>	Fortsätt antihypertensiv behandling minst 1 - 2 dygn postpartum, minska behandlingen successivt.		

	<p>Följande läkemedel rekommenderas: metoprolol, labetalol, nifedipine, captopril, atenolol.</p> <p>Vid sBT <math>\geq 140</math> mmHg eller dBT <math>\geq 90</math> mmHg starta antihypertensiv behandling.</p>		
--	---	--	--

## 9.4 Blodanalyser

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella Riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Kontrollera trombocyter, transaminaser, kreatinin senast 48-72 timmar postpartum. Om avvikande analyser postpartum: upprepa provtagning till normalisering.</p> <p><b>ACOG:</b> Saknas.</p> <p><b>SOGC:</b> Om allvarlig organpåverkan finns så ska prover kontrolleras fram till normalisering.</p> <p><b>QLD:</b> Saknas.</p> <p><b>ISSHP:</b> Om tidigare avvikande prover kontrollera dem åter dag 1 och därefter varannan dag till stabilisering.</p> <p><b>DSOG:</b> Beror på kliniskt tillstånd</p>		

<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Inga nya artiklar hittades.		
<b>Sammanfattning</b>	Kontrollera trombocyter, transaminaser, kreatinin senast 48-72 timmar postpartum. Om avvikande analyser postpartum: upprepa provtagning till normalisering.		

## 9.5 NSAID

<b>Aspekt</b>	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> saknas.</p> <p><b>ACOG:</b> rekommenderas ej till kvinnor med kronisk hypertension, särskilt inte om pålagrad PE.</p> <p><b>SOGC:</b> ska ej ges om BT är instabilt, oliguri, och/eller S-krea &gt;90 mikromol eller trombocytantal &lt;50x10<sup>9</sup>/L.</p> <p><b>QLD:</b> undvik vid njur och/eller koagulationspåverkan.</p> <p><b>ISSHP:</b> undvik NSAID vid PE</p>		

	<b>DSOG:</b> NSAID bör undvikas vid svår PE, förhöjt kreatinin, och låga trombocyter eftersom det kan orsaka försämring av BT och njursvikt samt hemostas.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Inga nya studier inom området.		
<b>Sammanfattning</b>	NSAID bör undvikas vid svår PE, förhöjt kreatinin, och låga trombocyter eftersom det kan orsaka försämring av BT, njursvikt samt hemostas.		Otillräckligt /⊕000

## 9.6 Utskrivningssamtal

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella Riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Informera om ökad risk FÖR PE nästa graviditet. Uppreppningsrisken ökar inte om antalet år till nästa graviditet håller sig inom 10 år. Kvinnor som haft PE ska uppnå eller bibehålla BMI 18,5-24,9</p> <p><b>ACOG:</b> Information om symptom på preeklampsi</p>		



	<p>bör ges. Även information att kvinnan ska informera sin distriktsläkare om det som inträffat.</p> <p><b>SOGC:</b> Saknas.</p> <p><b>QLD:</b> Muntlig och skriftlig information av läkare om preeklampsi, återupprepningsrisk och association till framtida sjukligheter. Information hur kvinnorna kan reducera sina risker (viktnedgång vid högt BMI, inte röka, regelbunden motion). Erbjud postpartumsamtal för genomgång av förlossningen. Utvärdering av det psykiska måendet.</p> <p><b>ISSHP:</b> Ge info om ökad risk för hjärtkärlsjukdom, stroke, diabetes, venös tromboembolism, kronisk njursjd. Informera om 15% återupprepningsrisk för PE och ytterligare 15% risk för GH. Informera om indikation för ASA-profylax vid ny graviditet. Kvinnor som haft GH har 4% risk för PE och ytterligare 25% risk för GH. Informera om förhöjd risk för SGA vid ny graviditet även om inte PE. Återbesök till distriktsläkare postpartum. Ge livsstilsråd såsom inkluderande adekvat BMI samt regelbunden motion.</p> <p><b>DSOG:</b> Ge information om symtom på preeklampsi</p>		
--	--	--	--

	<p>och vart kvinnan ska vända sig om dessa uppstår. Ge även information om ökad risk för hypertoni och kardiovaskulär sjukdom på lång sikt. Meddela patientens husläkare.</p>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<p>Kvinnor med tidigare hypertensiv graviditet har en överdödlighet på 1,65. Vanligaste dödsorsaken är Alzheimers sjukdom, diabetes, ischemisk hjärtsjukdom och stroke.</p> <p>Risken för kardiovaskulär sjukdom är 12-15 gånger ökad första året postpartum och 10 gånger högre 10 år efter graviditet med hypertoni. Viktigt med regelbunden kontroll av BT.</p> <p>All typ av hypertonisjukdom under graviditet innebär en ökad risk för framtida kardiovaskulär sjukdom.</p> <p>Risken för hypertoni kan minskas med en hälsosam livsstil. Särskilt viktigt är att hålla ett normalt BMI.</p>	309-312	

<b>Sammanfattning</b>	<p>Det finns ett starkt samband mellan preeklampsi och ökad långtidsrisk för hypertoni, kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 2.</p> <p>Ett normalt BMI kan minska risken för upprepad preeklampsi och senare kardiovaskulär sjukdom</p> <p>Det saknas studier som undersöker huruvida postpartum-screening eller uppföljning kan förhindra uppkomsten av kardiovaskulär sjukdom.</p>		<p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○</p> <p>Otillräckligt /⊕○○○</p>
-----------------------	---	--	---

### 9.7 Vilka ska ha uppföljning efter 8-12 veckor?

<b>Aspekt</b>	<b>Bakgrund/åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Alla med PE. Återbesöket kan vara till distriktsläkare.</p> <p><b>ACOG:</b> Saknas.</p> <p><b>SOGC:</b> Svår och/eller tidig PE.</p> <p><b>QLD:</b> Saknas.</p> <p><b>ISSHP:</b> Alla med preeklampsi</p>		

	<b>DSOG:</b> HELLP, svår/tidig PE, komplicerat förlopp.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Inga nya studier inom området.		
<b>Sammanfattning</b>	Alla med PE ska få ett återbesök till läkare		

### 9.8 Åtgärder vid återbesök 8-12 veckor postpartum

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> Medicinsk riskgenomgång. Kontroll av tidigare avvikande blodanalyser. Urinsticka. Om kvarstående proteinuri: ytterligare ett besök 3 månader senare för njurfunktionsbedömning. Trombofiliutredning bör inte utföras rutinmässigt på alla som haft PE. Rekommendera BMI inom normalintervallet för att minska upprepningsrisk för PE jämfört med om de har övervikt. Informera om risk för kardiovaskulär sjukdom. Den absoluta risken för kvarstående njurpåverkan är låg om ingen proteinuri eller hypertoni föreligger 6-12 veckor efter förlossningen.</p>		

	<p><b>ACOG:</b> Saknas.</p> <p><b>SOGC:</b> Vid eGRF &lt;60 mL/min eller patologiskt urinsediment 3-6 månader postpartum: remiss invärtesmedicinare/njurmedicinare. Vid kronisk eller persisterande HT 6 veckor postpartum kontrollera urinprov, S-Na, S-K, S-kreatinin, fB-glukos, lipidprofil, EKG. De som haft svår PE bör screenas gällande underliggande hypertonisjukdom och njursjukdom. Ge livsstilsråd och råd inför kommande graviditeter. Kvinnor med övervikt ska uppmanas sänka BMI.</p> <p><b>QLD:</b> Kontrollera BT och urinsticka. Utredning/remittering vid bestående högt BT eller proteinuri. Ge livsstilsråd och råd inför kommande graviditeter. Erbjud preventivmedelsrådgivning.</p> <p><b>ISSHP:</b> Kontrollera BT, urinsticka och tidigare avvikande blodanalyser. Om något test fortfarande är avvikande så ska det utredas. Bedömning avseende postpartumdepression, ångest, PTSD(posttraumatisk stressyndrom).</p> <p><b>DSOG:</b> Genomgång av graviditet och förlossning. Persisterande hypertoni proteinuri ska utredas. Bedömning avseende PTSD.</p>		
--	--	--	--

	Information om framtida risker i kommande graviditet och på lång sikt.		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Se tabell 9.6 Kvinnor med genomgången hypertensiv graviditet har en ökad risk för depression	309-312, 315, 316	
<b>Sammanfattning</b>	Se tabell 9.6 Kvinnor med genomgången preeklampsi har en ökad risk för psykisk ohälsa		Starkt/ ⊕⊕⊕⊕ Otillräckligt /⊕000

## 9.9 Utredning trombofili postpartum

Aspekt	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> det finns en association mellan trombofili och PE. Motiverar ej utredning av trombofili, eftersom specifik förebyggande behandling saknas.</p> <p><b>ACOG:</b> saknas.</p> <p><b>SOGC:</b> saknas.</p> <p><b>QLD:</b> trombofiliutredning vid preeklampsi &lt;34</p>		

	<p>veckor.</p> <p><b>ISSHP:</b> trombofili saknar association med sen PE men Faktor V Leyden mutation kan vara en riskfaktor vid mycket tidig PE, speciellt vid uttalad tillväxthämning.</p> <p><b>DSOG:</b> trombofiliutredning vid svår och tidig PE.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Resultat av 2 SR med prospektiva studier visar att Faktor V Leyden mutation ej orsakar graviditetskomplikationer (andra än tromboemboliska). Användning av antikoagulantia förbättrar ej möjligheten till levande barn. Bestämning av antifosfolipidantikroppar är indicerat vid genomgången tidig och svår PE på grund av sambandet APS och PE.</p> <p>Prospektiva kohortstudier har visat att incidensen av PE är 3,8% hos bärare av FVL gentemot 3,3% hos ickebärare (RR=1,2).</p>	299, 317	
<b>Sammanfattning</b>	<p>Vid tidig och/eller svår PE kan det finnas ett samband mellan APS och PE.</p> <p>Faktor V Leyden mutation orsakar ej graviditetskomplikationer (andra än tromboemboliska).</p>		Måttligt starkt/ ⊕⊕⊕○

## 9.10 Långtidsuppföljning efter genomgången PE

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>NICE:</b> För alla med graviditetshypertoni och preeklampsi skickas information till VC med information om att dessa tillstånd medför utveckling av högt blodtryck senare i livet.</p> <p>Ökad övervakning ger möjlighet till tidigare intervention.</p> <p>Ofullständiga data för att kunna rekommendera intensiteten i övervakningen speciellt beträffande graviditetsinducerad hypertoni</p> <p><b>ACOG:</b> Efter PE förlösta före 37 gv, eller upprepad PE, rekommenderas årlig kontroll med BT, blodsocker, och BMI.</p> <p><b>SOGC:</b> alla med PE, speciellt före 34 gv, skall bedömas avseende underliggande hypertoni eller njursjukdom. Tidig screening och intervention av kardiovaskulära och renala riskfaktorer har ej visats minska risken för kardiovaskulär sjukdom.</p> <p><b>QLD:</b> alla kvinnor med HT under graviditet</p>		



	<p>remitteras till VC/andra relevanta specialister med rekommendation av årlig kontroll av BT, lipider och blodsocker. Information om hälsosam livsstil</p> <p><b>ISSHP:</b> Alla med kronisk HT, GH eller PE skall följas regelbundet på VC med kontroll av BT, lipider och fasteblodsocker. Dessa kvinnor rekommenderas uppnå pregravid vikt inom 1 år och bibehålla den. Dessa kvinnor behöver också livslång uppföljning till följd av deras signifikant ökade kardiovaskulära risk.</p> <p><b>DSOG:</b> alla kvinnor med HT under graviditet har redan första året efter förlossningen ökad förekomst av HT samt kardiovaskulär sjukdom senare i livet. Beroende på svårighetsgraden av hypertensiv sjukdom under graviditeten kommer den senare risken vara minimal eller massivt ökad. Ingen specifik rekommendation om uppföljning ges.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>Kvinnor med HT efter PE har tvåfaldigt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom efter 10 - 30 år, med större risk hos tidig och upprepad PE. Flera studier påpekar den högre risken för både kardiovaskulär och metabol morbiditet hos kvinnor med genomgången tidig PE varför både</p>	309-312, 318-327	Otillräckligt /⊕000

	<p>renal och ekokardiografisk uppföljning föreslås.</p> <p>Flera studier påpekar också att tiden till kardiovaskulär sjukdom är kort hos kvinnor med tidig PE, varför kontroller skall initieras tidigt.</p> <p>Även GH visar vid uppföljning efter 20 - 40 år ökad risk för kronisk HT, metabol- och kardiovaskulär sjukdom.</p>		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Genomgången graviditetsrelaterad hypertonisjukdom påverkar maternell långtidsprognos, framför allt avseende hjärtkärlsjukdom.</p> <p>Kunskapen om fördelar med screening och intervention av kardiovaskulära och riskfaktorer är bristfällig.</p> <p>Den rapporterade högre risken för kardiovaskulär sjukdom hos tidigt debuterande PE motiverar remiss till VC för kontroll.</p> <p>Även om avancerade ultraljudsstudier visar samband mellan myokardpåverkan och senare kronisk HT är kunskapen om screening och intervention idag ej tillräckligt för att kunna rekommendera intensitet i kontroller.</p>		<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p> <p>Otillräckligt /⊕○○○</p> <p>Otillräckligt /⊕○○○</p> <p>Otillräckligt /⊕○○○</p>

## 10. Risk för upprepning samt långtidseffekter av hypertonisjukdom under graviditet

Graviditetskomplikation	Återupprepningsrisk	
	Gestationshypertoni	Preeklampsi
Gestationshypertoni	16-47%	2-7%
Preeklampsi	13-53%	16%
Preeklampsi <34v		25%
Preeklampsi <28v		55%

Långtidsrisk efter preeklampsi	Relativ risk (95% CI)	Absolut risk, %
Kronisk njursvikt	4.3 (3.3-5.6)	Låg
Kronisk hypertoni	3.7 (2.7-5.0)	14-33% efter 10 år
Ischemisk hjärtsjukdom	2.2 (1.9-2.5)	
Typ 2 diabetes	1.9 (1.2-2.8)	
Hjärtkärlsjukdom	1.8 (1.4-2.3)	
Djup ventrombos	1.8 (1.4-2.3)	

## 11. Anestesi och intensivvård

Styrkan på det vetenskapliga underlaget (GRADE), starkt, måttligt starkt, begränsat, otillräckligt  
 Styrkan av rekommendationen (GRADE), stark eller svag

Generellt är riktlinjer för anestesi och intensivvård vid preeklampsi baserade huvudsakligen på beprövad erfarenhet då begränsad evidens finns av randomiserade studier. Rekommendationsgraden är ändå ofta stark då beprövad erfarenhet med morbiditet och mortalitetsuppföljning visat framgång med riktlinjer enligt nedan.

### 11.1 Involvera anestesilog tidigt

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/ GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>ACOG, DSOG, ISSHP, NICE:</b> Inga rekommendationer		
	<b>SOGC:</b> Anestesiolog ska informeras när en kvinna med preeklampsi kommer in till förlossningen		
	<b>Queensland:</b> Vid behandling av preeklampsi skall teamet inkludera anestesilog		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Preeklampsi skall hanteras av multidisciplinärt team med focus på att väga maternellt och fetalt välmående och optimera perioperativt outcome. Anestesiolog ska kontaktas tidigt för bedömning av preeklampsins svårighetsgrad och för att planera strategi för analgesi och anestesi.	328	Begränsat/⊕⊕OO

	<p>Implementering av konsensus-riktlinjer multidisciplinärt samarbete mellan anestesiologer, obstetiker, barnmorskor och sjuksköterskor. Det är särskilt viktigt att anestesilog involveras i rutiner för att hantera</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prompt handläggning av hypertension där systoliskt blodtryck <math>\geq 160</math> mmHg eller diastoliskt blodtryck <math>\geq 110</math> mmHg kvarstår över 15 minuter</li> <li>2. Eklampsi-kramper</li> <li>3. Underlätta regional anesthesi</li> <li>4. Säker generell anesthesi</li> <li>5. Magnesiumterapi antenatalt</li> <li>6. Omhändertagande postpartum.</li> </ol> <p>Det är viktigt att HELLP patienter omhändertas av multidisciplinärt team med obstetiker, anestesiologer och pediatriker för att minska maternell och fetal morbiditet och mortalitet.</p>		
Sammanfattning	Anestesilog ska informeras och involveras tidigt i teamet för bedömning och behandling av patient med preeklampsi som inkommer till förlossningsavdelning eller antenatalavdelning.		Begränsat/⊕⊕OO

## 11.2 Monitorering

Generellt gäller att kvinna under graviditet, förlossning och eftervård ska följas avseende vitalparametrar med Obstetrisk NEWS2 när komplikation eller sjukdom, såsom preeklampsi, föreligger eller misstänks, oavsett om vården sker inom kvinnosjukvård eller övrig sjukvård. Obstetrisk NEWS2 är en bedömningsskala anpassad för obstetriska patienten för att i tid identifiera försämringar i gravida kvinnors tillstånd och underlätta att patienter får rätt vård i rätt tid och på rätt vårdnivå.

<https://lof.se/wp-content/uploads/NEWS2-broschyr.pdf> s 18-19

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
--	------------------------	-------------------	--------------------------------------

<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>ACOG:</b> Använd inte invasiv monitorering rutinmässigt</p> <p><b>DSOG, ISSHP, NICE:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>SOGC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artärnål kan användas vid svårstyrt blodtryck eller vid allvarlig blödning</li> <li>• Centralt ventryck (CVP) ska inte användas rutinmässigt. I det fall CVP används skall trender följas inte absoluta värden.</li> <li>• Pulmonalis artärkateter rekommenderas inte utom på särskild indikation och då inom intensivvård.</li> </ul> <p><b>Queensland:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viktigt att monitorera vätskebalans.</li> <li>• Urinkateter kan fordras för mätning av timdiures</li> <li>• Vid oliguri (mindre än 80 ml/4 timmar) fordras särskild obstetrisk och medicinsk bedömning.</li> <li>• Oliguri definieras generellt som diures &lt;500 ml / 24 timmar. Vid preeklampsi kan signifikant njursvikt utvecklas snabbt inom 24 timmar varför timdiures rekommenderas med bedömning över 4 timmar.</li> </ul>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Icke invasiv blodtrycksmonitorering är lämplig vid okomplicerad preeklampsi. Automatisk apparatur kan underskatta blodtryck vid</li> </ul>	<p>328-336</p>	<p>Begränsat/⊕⊕00</p>

	<p>preeklampsi.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artärnål rekommenderas vid svårstyrd hypertoni, blödning, njursvikt, och/eller lungödem</li><li>• Transthoracal echocardiografi ger värdefull information vid hjärtsvikt och svårt preeklampsi avseende volymstatus, hjärtkammарstorlek, och funktion. Typiska fynd är vänster kammарhypertrofi, diastolisk dysfunktion och ökad perikard vätska. Cardiac output vid okomplicerad svår preeklampsi är vanligtvis välbevarad, liksom ejektionsfraktion. Tidig sjukdomsdebut kan vara associerad med lägre cardiac output och högre systemvaskulär resistens, högre prevalens för allvarlig vänster kammарhypertrofi och diastolisk och systolisk dysfunktion.</li><li>• Kliniska nyckelfrågor kan lätt besvaras med hjälp av bedside enklare ultraljudsundersökning utförd av narkosläkare enligt enklare protokoll – Rapid Obstetric Screening Echocardiography (ROSE)</li><li>• Ultraljudsundersökning av lungor är också värdefullt för att diagnosticera ödem genom fynd av B-lines.</li><li>• Pulmonalis artärkateter rekommenderas inte utom vid allvarlig multiorgansvikt och livshotande komplikation.</li><li>• Pulsstågsanalys med Lidco monitor har använts med framgång för monitorering av hjärtminutvolym</li></ul>		
--	--	--	--



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Passiv benlyft (Passive leg-raising) i kombination med artärnål och transthorakal echocardiografi ger värdefull information rörande vätskestatus och behandling. Passivt benlyft var av värde för att förutsäga vilka patienter med svår preeklampsi med oliguri som skulle svara på vätskebehandling vilket endast 52% gjorde.</li><li>• Urinkateter med timdiuresmätning rekommenderas</li><li>• Artärnål rekommenderas för hemodynamisk monitorering och underlättar täta blodprover för uppföljning.</li><li>• Central venkateter rekommenderas inte men kan vara aktuell vid komplicerad HELLP med oliguri, lungödem eller någon form av hjärtsjukdom.</li><li>• Det finns inte stöd för användande av pulmonalis artärkateter</li><li>• Blodsockerkontroller rekommenderas till HELLP då leverinsufficiens kan leda till allvarlig hypoglykemi.</li><li>• Impedanskardiografi har använts för ickeinvasiv hemodynamisk monitorering av hjärtfunktion och systemvaskulär resistens (BioZ ICG monitor) vid preeklampsi. Vid preeklampsi med njurinsufficiens (GFR &lt;90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) var maternell systolisk funktion och cardiac output låga och systemvaskulär resistens hög jämfört med preeklampsi med normal njurfunktion.</li></ul>		
--	---	--	--

<p><b>Sammanfattning</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Icke invasiv blodtrycksmonitorering är lämplig vid okomplicerad preeklampsi. Automatisk apparatur kan underskatta blodtryck vid preeklampsi och skall vara validerad för gravida.</li> <li>• Artärnål rekommenderas vid svårstörd hypertoni, blödning, njursvikt, lungödem och eklampsi.</li> <li>• Urinkateter med timdiuresmätning rekommenderas.</li> <li>• Transthoracal echocardiografi rekommenderas vid svår preeklampsi och misstanke om hjärtpåverkan.</li> <li>• Passiv benlyft (Passive leg-raising) i kombination med artärnål och transthorakal echocardiografi rekommenderas hos van användare vid svårbedömt vätskestatus och behandling för att förutsäga om patienten kommer svara på vätskebolus.</li> <li>• Pulsstågsanalys för hemodynamisk monitorering (ex Lidco monitor) rekommenderas för analys av trender hos van användare vid svårbedömt vätskestatus och behandling.</li> <li>• Ultraljud av lungor rekommenderas för att bedöma ödem.</li> <li>• Central venkateter och pulmonalisartärkateter rekommenderas inte utom vid multiorgansvikt som vid övrig intensivvårdsindikation.</li> </ul>		<p>Begränsat/⊕⊕OO</p>
------------------------------	---	--	-----------------------

### 11.3 Smärtlindring vid förlossning

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/ GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>ACOG, ISSHP, NICE:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>DSOG:</b> Förlossningsepidual ska anläggas om koagulopati inte föreligger. Inför anestesi / epiduralanalgesi bör blodtryck vara &lt;150/100 mmHg</p> <p><b>SOGC:</b> Tidig anläggning av förlossningsepidual rekommenderas för kontroll av förlossingsvärta (om kontraindikation inte finns)</p> <p><b>Queensland:</b> Förlossningsepidual är lämplig för bättre blodtrycks kontroll om ryggbedövning inte är kontraindicerad</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidig etablering av förlossningsepidual rekommenderas för att undvika generell anestesi om operationsbehov uppstår.</li> <li>• Anläggande av regional anestesi förebygger komplikationer av generell anestesi och förbättrar uteroplacentärt blodflöde och neonatalt outcome. Sympaticusblockaden som uppkommer av regional anestesi förbättrar intervillöst blodflöde genom att</li> </ul>	328, 330, 333	Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<p>sänka uteroplacentär resistans.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroaxial anestesi är fördelaktigt genom att minska cirkulerande katecholaminer och minska risken för akut generell anestesi</li> <li>• Neuroaxial anestesi rekommenderas såvida det inte är kontraindicerat pga nedsatt koagulation.</li> </ul>		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förlossningsepidual bör anläggas tidigt för att minska cirkulerande katekolaminer och därigenom förbättra blodtrycks kontroll och förbättra uteroplacentärt blodflöde om patienten inte har koagulopati.</li> <li>• Tidigt anlagd välfungerande förlossningsepidual minskar också risken för akut generell anestesi vid operationsbehov.</li> </ul>		Måttligt starkt/⊕⊕⊕○

## 11.4 Vätskebalans

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>
--	------------------------	-------------------	-------------------------------------

<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>ACOG och ISSHP:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>DSOG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restriktiv vätskebehandling är essentiell vid svår preeklampsi för att reducera risk för övervätskning/ lungödem.</li> <li>• Peripartum bör balanserad vätskebalans eftersträvas och</li> <li>• postpartum eftersträvas negativ vätskebalans &gt;1000 ml/24 timmar.</li> <li>• Vätskerestriktion skall fortsätta tills diuresen är tillräcklig.</li> </ul> <p><b>NICE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrera inte rutinmässig vätska för plasmavolymexpansion inför förlossningsepidural eller kombinerad spinal-epidural.</li> <li>• Administrera inte rutinmässig vätskebolus för plasmavolymexpansion inför ryggbedövning vid svår preeklampsi.</li> <li>• Begränsa pågående vätsketillförsel till 80 ml/ timme vid svår preeklampsi såvida det inte finns pågående vätskeförluster, (t ex blödning)</li> <li>• Använd inte volymexpansion om inte hydralazine används som antenatal antihypertensiv behandling.</li> </ul> <p><b>SOGC:</b> Administrera inte rutinmässig vätskebolus för plasmavolymexpansion inför ryggbedövning.</p>		
--	---	--	--

	<p><b>Queensland:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stora mängder intravenös vätska före eller efter partus kan orsaka lungödem och förvärra perifera ödem.</li> <li>• Omedelbart postpartum är fysiologisk oliguri vanlig och behöver ej kompenseras med vätsketerapi om inte kreatinin stiger.</li> <li>• Intravenös vätska (kristalloider) postpartum ska begränsas till 1500 ml under de första 24 timmarna om inga särskilda komplikationer föreligger.</li> <li>• Diuretika avråds som regel om det inte föreligger övervätskning eller lungödem.</li> </ul>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vätskebehandling ska vara restriktiv vid sectio och i första hand ska eventuell uppkommen hypotension av ryggbedövningen regleras med vasopressorstöd.</li> </ul>	<p>328, 330</p>	<p>Begränsat/⊕⊕00</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstetriska anestesiologer ska vara försiktiga med vätsketillförsel och ska också överväga transfusion av blodprodukter vid behov.</li> <li>• Restriktiv vätsketerapi kan förstärka vasokonstriktion och leda till njursvikt. Trots detta avråds positiv vätskebalans pga risk för lungödem.</li> <li>• Överbehandling med kristalloid vätska till patienter med vasospasm, sänkt kolloidosmotiskt tryck och ökad kapillär permeabilitet kan lätt leda till lungödem.</li> <li>• Totalt vätskeintag ska inte överstiga 80 ml/timme.</li> </ul>		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Var restriktiv med tillförsel av vätska för att undvika ödem i lungor och CNS som lätt kan uppkomma.</li> <li>• Totalt vätskeintag ska inte överstiga 80 ml/timme eller c:a 2000 ml/ 24 timmar.</li> <li>• Ge inte vätskebolus inför ryggbedövning. Eventuell hypotension vid ryggbedövning vid sectio ska i första hand behandlas med vasopressor.</li> </ul>		Begränsat/⊕⊕00
<b>Oliguri</b>	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>

<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>ACOG, ISSHP, och NICE:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>DSOG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oliguri är vanligt förekommande omedelbart postpartum. Vid urinproduktion &lt; 40 ml/timme under 6-8 timmar eller vid anuri under 2 följande timmar påbörjas behandling med furosemid 5-80 mg.</li> <li>• Vätskerestriktion skall fortsätta tills diuresen är tillräcklig.</li> </ul> <p><b>SOGC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oliguri (&lt;15mL/timme under 6 följande timmar) ska inte behandlas med vätska.</li> <li>• Oliguri ska inte behandlas med dopamine eller furosemid.</li> </ul> <p><b>Queensland:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omedelbart postpartum är fysiologisk oliguri vanlig och behöver ej kompenseras med vätsketerapi om inte kreatinin stiger.</li> <li>• Diuretika avråds som regel om det inte föreligger övervätskning eller lungödem.</li> </ul>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenös vätska för att öka plasmavolymen eller behandla oliguri vid HELLP med normal njurfunktion och stabilt kreatinin avråds.</li> <li>• Oliguri vid HELLP med normal njurfunktion ska inte behandlas med furosemid eller dopamin.</li> <li>• Vid svår preeklampsi med oliguri utfördes</li> </ul>	330-332	Begränsat/⊕⊕OO



	<p>passiv benlyft (Passive leg-raising) i kombination med artärnål och transthorakal echocardiografi i syfte att förutsäga vilka som skulle svara på vätskebehandling (500 ml/15 minuter) Endast 52% svarade på vätskebehandling och fynd vid passivt benlyft kunde förutsäga vilka som var responders.</p>		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oliguri ska inte behandlas med vätska. Fysiologisk oliguri föreligger ngt dygn efter partus och regleras sedan vanligen spontant.</li> <li>• Diuretika avråds som regel om det inte föreligger övervätskning eller lungödem.</li> <li>• Oliguri vid normal njurfunktion ska inte behandlas med furosemid.</li> <li>• Vid svår preeklampsi och oliguri kan passivt ben-lyft i kombination med a-nål och invasiv blodtrycksmätning samt transtorakal ekokardiografi utföras i syfte att förutsäga vilka patienter som kommer svara positivt på vätskebehandling.</li> </ul>		Begränsat/⊕⊕00

### 11.5 Sectio - anestesiiform

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
--	------------------------	-------------------	--------------------------------------

<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>ACOG:</b> Neuroaxial anestesi rekommenderas vid sectio.</p> <p><b>DSOG:</b> Inför anestesi/ epiduralanalgesi bör blodtryck vara &lt;150/100 mmHg.</p> <p><b>ISSHP och NICE:</b> Inga rekommendationer.</p> <p><b>SOGC:</b> Om inga kontraindikationer föreligger är alla följande anestesisformer acceptabla: epidural, spinal, kombinerad spinal-epidural och generell anestesi.</p> <p><b>Queensland:</b> Om inga kontraindikationer föreligger, är alla följande anestesisformer acceptabla: epidural, spinal, kombinerad spinal-epidural och generell anestesi. Beroende på det kliniska behovet är spinal vanligen att föredra framför epidural (pga av snabbare anslag) och framför generell anestesi (pga att man undviker det hypertensiva svaret på intubation.)</p>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablering av säker regional anestesi för smärtlindring vid förlossning och sectio vid preeklampsi är ett av det viktigaste i utvecklingen av obstetrisk anestesi under de senaste 25 åren.</li> <li>• Neuroaxial anestesi erbjuder fördelar i form av kontroll av hypertension och förenklar luftvägshantering.</li> </ul>	<p>328, 330</p>	<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generell anestesi medför problem med svår intubation och hypertensivt svar på intubation. Idealiskt finns etablerad förlossningsepidual att använda vid sectio och i annat fall läggs spinalbedövning.</li> <li>• Indikation för generell anestesi är eklampsi med sänkt medvetandegrad, koagulopati och trombocytopeni.</li> <li>• Placenta avlossning utan hemodynamisk påverkan är inte kontraindikation till regional anestesi.</li> <li>• Vid eklampsi kan spinal anläggas om GCS <math>\geq</math> 14, magnesium och antihypertensiv behandling är påbörjad och patienten inte har hjärtsvikt förutsatt att annan kontraindikation mot ryggbedövning inte föreligger.</li> <li>• HELLP diagnos kan ofta vara missad eller diagnosticeras sent i förloppet varför anestesiloger ska känna igen och ha hög misstänksamhet för HELLP när de möter gravid med buksmärta, illamående och kräkning.</li> <li>• Behandla hypertension och eklampsi med hänsyn till lever och njurinsufficiens samt minska blödningstendens. Individuell bedömning med risk- benefit överväganden är viktigt.</li> <li>• Regional anestesi förhindrar komplikationer av generell anestesi, som svår intubation, maternell aspiration och oproportionelig vasopressor reaktion på tracheal intubation</li> </ul>	(333-335)	
--	--	-----------	--

	<p>som kan leda till cerebral blödning eller lungödem. Regional anestesi ska väljas när det inte är kontraindicerat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noggrann kontroll av neurologiskt status rekommenderas postoperativt efter regional anestesi då koagulationspåverkan kan försämrast postpartum med tilltagande trombocytopeni samt försämrad leverfunktion.</li> <li>• De viktigaste orsakerna till maternell anestesimortalitet är effekter av sympaticusstimulering vid laryngoskopi, läkemedelsinteraktioner och svår luftväg, vid generell anestesi.</li> <li>• Indikationer för generell anestesi vid HELLP är omedelbart hot för moder och eller foster, lungödem, eklampsi med förändrad medvetandegrad och om regional anestesi är kontraindicerad, nedsatt koagulation.</li> <li>• Mallampati kan öka under graviditet från kategori 3 till 4 av luftvägsödem, blödning i luftvägar och att laryngoskopi försvåras av ökad bröststorlek. Misslyckad intubation är 8 ggr vanligare hos gravida än icke gravida.</li> <li>• Neuroaxial anestesi, spinal eller epidural är till fördel vid preeklampsi framför generell anestesi vid sectio. Vid generell anestesi kan fysiologiska svaret på laryngoskopi och intubation leda till kraftig hypertension och därigenom öka risken för stroke och hjärtsvikt med lungödem.</li> </ul>		
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuroaxial anestesi rekommenderas såvida det inte är kontraindicerat pga nedsatt koagulation.</li><li>• Neuroendokrint och kardiovaskulärt stresssvar på laryngoskopi och endotracheal intubation är mer uttalad hos hypertensiva patienter. Under graviditet förändras cerebrala arterioler vilket medför att redan modest blodtryckshöjning (160/110mmHg) kan leda till minskad cerebral vasculär resistens, hyperpermeabilitet i blodhjärnbarriären, ödem, förhöjt intrakraniellt tryck och neurologiska komplikationer (eklampsi, intrakraniell blödning eller ischemi).</li><li>• I en prospektiv observationsstudie i Indien jämfördes generell (n=27, 15,5%) och spinal (n= 146, 84,5%) anestesi vid akut sectio vid svår preeklampsi (n=173). 13,3% behövde intensivvård postpartum särskilt i gruppen som fick generell anestesi (44,4% versus 7,5%). Maternell mortalitet var högre i gruppen som fick generell anestesi (25,9% versus 1,4% p &lt;0.01) och så även neonatal mortalitet (29,6% versus 11%, p&lt;0,05).</li></ul>		
--	--	--	--

<p><b>Sammanfattning</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regional anestesi ger mindre mortalitet och morbiditet jämfört med generell anestesi vid sectio och rekommenderas om inte kontraindikation finns.</li> <li>• Ang. överväganden vid koagulationspåverkan se nedan samt "Riktlinje för obstetrisk spinal/epiduralanestesi vid hemostasrubbnig och antikoagulantibehandling, SFOAI 2019". ( <a href="https://sfai.se/wp-content/uploads/2015/02/Riktlinje-Regionalanestesi-och-hemostas-2019-03-01.pdf">https://sfai.se/wp-content/uploads/2015/02/Riktlinje-Regionalanestesi-och-hemostas-2019-03-01.pdf</a>)</li> <li>• Välj i första hand top up av välfungerande epidural om det finns etablerat. I annat fall läggs spinalbedövning med tunn pencilpointnål.</li> <li>• Indikation för Generell anestesi är då regional anestesi är kontraindicerat – eklampsi med kvarstående medvetande påverkan och/eller lungödem och/ eller nedsatt koagulation efter individuell riskbedömning.</li> <li>• <b>Omedelbart sectio utan möjlighet för anestesilog att bedöma patienten och förbereda säkert omhändertagande kan utsätta modern för livsfara! Omedelbart sectio är därför kontraindicerat vid preeklampsi.</b></li> </ul>		<p>Måttligt starkt/⊕⊕⊕○</p>

Hypotoni	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/ GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>ACOG:</b> Hypotoni är mindre vanligt vid preeklampsi än hos icke preeklampsi och är lätt behandlad.</p> <p><b>DSOG,ISSHP, NICE, Qld :</b> Inga rekommendationer.</p> <p><b>SOGC:</b> Fenylefrin eller efedrin kan användas för att behandla hypotension under regional anestesi.</p>		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idealiskt bör epidural alternativt kombinerad spinal-epidural (CSE) anläggas i tidigt förlossningsskede för att v b möjliggöra snabb top-up till bedövning vid akut behov av sectio. Om epiduralkateter ej är etablerad rekommenderas spinalbedövning med tunn pencilpointnål.</li> <li>• Mängden lokalanestesi + opioid är densamma vid preeklampsi som vid normalt blodtryck. Vid tidig preeklampsi där fostret är litet/tillväxthämmat kan det rekommenderas att öka dosen bupivacain, för att uppnå fullgod bedövning, speciellt som risken är liten för problem avseende lågt blodtryck.</li> <li>• Spinal hypotension är mindre allvarlig vid preeklampsi och mindre mängd vasopressor behövs för stabilisering av blodtryck.</li> <li>• Spinal anestesi ger en mild afterload-</li> </ul>	328	Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<p>reduktion. Vasodilatationen kompenseras oftast väl av den välbevarade eller ökade inotropin som föreligger vid preeklampsi. Om signifikant hypotension uppträder väcker det misstanke om att odiagnosticerad komplikation finns såsom blödning, hjärtsvikt eller samtidig klaffstenos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensionreaktion vid spinal anestesi är både mindre vanlig och mindre allvarlig vid preeklampsi än hos normotensiva. Normotensiva behöver också mer fenylefrin än preeklamptiker för att stabilisera blodtrycket. Spinal anestesi kan vara associerad med mer hypotension än epidural vid svår preeklampsi men den är då kortvarig och lättbehandlad med små doser vasopressor.</li> </ul>		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idealiskt bör epidural alternativt kombinerad spinal-epidural (CSE) anläggas i tidigt förlossningsskede för att v b möjliggöra snabb top-up till bedövning vid akut behov av sectio.</li> <li>• Om epiduralkateter ej är etablerad rekommenderas spinalbedövning med tunn pencilpointnål. Mängden lokalanestesi + opioid är densamma vid preeklampsi som vid normalt blodtryck. Vid tidig preeklampsi där fostret är litet/tillväxthämmat kan det rekommenderas att öka dosen bupivacain i</li> </ul>		Måttligt starkt /⊕⊕⊕○



	<p>spinal, för att uppnå fullgod bedövning, speciellt som risken är liten för problem avseende hypotension.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension vid regionalanestesi är mindre vanlig vid preeklampsi än när inte preeklampsi föreligger och är lättbehandlad.</li> <li>• Fenylefrin eller efedrin kan användas för att behandla hypotension vid regional anestesi.</li> <li>• Om signifikant hypotension uppträder ska det leda till misstanke om att odiagnosticerad komplikation finns såsom blödning, hjärtsvikt eller samtidig klaffstenos och indicera vidare utredning.</li> </ul>		
--	--	--	--

<b>11.5.1 Regional anestesi–koagulation-transfusion</b>			
	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/GRADE</b>

<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>ACOG:</b> Trombocytantal <math>\geq 80 \times 10^9/L</math> för spinal och epidural samt avlägsnande av epidural kateter, stabilt trombocytantal utan koagulationsstörning.</p> <p><b>DSOG:</b> Koagulationstest skall kontrolleras inom 3 timmar före ryggbedövning. Trombocytgräns för ryggbedövning – epidural/spinal – är <math>&gt;80 \times 10^9/l</math> Pga hemokoncentration skall blödning ersättas tidigare med blod.</p> <p><b>ISSHP och NICE:</b> Inga rekommendationer.</p> <p><b>SOGC:</b> Regional anestesi rekommenderas lämplig vid</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vid preeklampsi utan koagulationsproblem.</li> <li>2. Vid TPK <math>\geq 75 \times 10^9/L</math>.</li> <li>3. Vid behandling med lågdos ASA och normal TPK.</li> <li>4. Subcutan behandling med ofraktionerat heparin i dos <math>\leq 10,000</math> IU/24 tim: 4 timmar efter senaste dos.</li> <li>5. Subcutan behandling med ofraktionerat heparin i dos <math>&gt;10,000</math> IU/24 tim förutsatt normal APTT: 4 timmar efter senaste dos.</li> <li>6. Behandling med intravenöst heparin i terapeutisk dos förutsatt normal APTT: 4 timmar efter senaste dos.</li> <li>7. Behandling med LMWH <ul style="list-style-type: none"> <li>- profylaktisk dos: efter minimum 10-12 timmar</li> <li>- terapeutisk dos – efter minimum 24</li> </ul> </li> </ol>		
--	---	--	--

	<p>timmar.</p> <p>Transfusion av trombocyter rekommenderas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vid TPK <math>&lt;20 \times 10^9/L</math>.</li> <li>2. Vid TPK <math>20-49 \times 10^9/L</math> före sectio.</li> <li>3. Vid TPK <math>20-49 \times 10^9/L</math> före vaginal förlossning om: stor pågående blödning, känd nedsatt trombocytfunktion, snabbt sjunkande trombocytantal eller koagulationsstörning.</li> <li>4. Vid TPK <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> om: stor pågående blödning, känd nedsatt trombocytfunktion, snabbt sjunkande trombocytantal eller koagulationsrubbning.</li> </ol> <p><b>Queensland:</b> Överväg trombocyttransfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inför sectio om det finns trombocytopeni som äventyrar operativ förlossning</li> <li>• Om det finns signifikant blödning postpartum beroende av preeklampatisk trombocytopeni</li> </ul>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboelastograf (TEG) visar försämrad hemostas under <math>75 \times 10^9</math></li> <li>• Mycket få fall rörande epidural hematom hos obstetriska patienter finns beskrivna. Vid epidural analgesi hos obstetriska patienter är incidensen 1:50 000 fall och de har då associerats till andra etiologiska faktorer som arteriovenösa missbildningar och spinala tumörer.</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsensus saknas om säker trombocytnivå för ryggbedövning men om riskfaktorer saknas så som antikoagulantia, trombocytfnktionsnedsättande läkemedel, förvärvade eller medfödd hemostasrubbnig eller snabbt sjunkande trombocyttnivåer så bör man betrakta TPK <math>&gt;80 \times 10^9</math> som säker nivå då spinal eller epidural kan anläggas.</li> <li>• Sannolikt ligger säker nivå lägre och studier finns beskrivna med neuroaxial bedövning anlagd utan komplikationer med TPK värden kring <math>10 \times 10^9</math> men vid HELLP kan hemostasen fortsätta försämrans efter ryggsticket med senare komplikationer. Efter ryggstick måste neurologi övervakas och om epidural anlagts skall samma hänsyn tas till hemostas vid avlägsnande av katetern.</li> <li>• I fall med fortsatt hemolys och trombocytopeni postpartum rekommenderas transfusion av blod och trombocyter. TPK nivå under <math>50 \times 10^9</math> betraktas som DIC med sämre prognos varför TPK nivå rekommenderas över <math>50 \times 10^9</math>.</li> <li>• Trombocyttransfusion rekommenderas i anslutning till kirurgi då de snabbt kan konsumeras.</li> <li>• Plasmaferes kan vara fördel hos patienter med bilirubin eller creatinin som progressivt ökat under mer än 72 timmar postpartum.</li> <li>• Trots att användning av ryggbedövning är vanlig vid preeklampsi är det mycket ovanligt</li> </ul>		
--	---	--	--

	<p>med obstetriska neuroaxiala hematomen, 0/79 837 och 1/251 463 och mycket få fallbeskrivningar av symptomatiska neuroaxiala blödningar hos preeklampiska patienter.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I frånvaron av acceptabla trombocyt-nivåer för säker ryggbedövning vid preeklampsi används TEG (Tromboelastografi) och rekommenderar nivåer TPK <math>\geq 75 \times 10^9 /L</math>. Andra tester: Trombocytfunktionsanalys (PFA-100) avslöjar nedsatt funktion korrelerande till preeklampsiens svårighetsgrad, redan vid normala trombocyt-nivåer.</li> <li>• Ryggbedövning rekommenderas vid normalt trombocytantal, och vid påverkad koagulation varierar rekommendationer i litteraturen beroende på TPK – gräns, vanligen mellan <math>50 - 100 \times 10^9 /L</math>, trender och vid tecken på trombocyt-dysfunktion.</li> <li>• Trombocyttransfusion kan behövas till patienter med TPK <math>&lt; 50 \times 10^9 /L</math> om sectio är indicerat.</li> </ul>		
<p><b>Sammanfattning</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inför ryggbedövning skall blodprover avseende koagulation kontrolleras. TEG/ROTEM rekommenderas. Vid svår preeklampsi – skall prover vara kontrollerade inom 2 timmar, annars inom 6 timmar.</li> <li>• Individuell riskavvägning ska göras.</li> <li>• Ryggbedövning rekommenderas vid TPK</li> </ul>		

	<p><math>\geq 75 \times 10^9 / L</math> i frånvaro av riskfaktorer så som antikoagulantia, trombocytfunktionsnedsättande läkemedel, förvärvad eller medfödd hemostasrubbing eller snabbt sjunkande trombocyt nivåer.</p> <p>Transfusion av trombocyter rekommenderas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vid TPK <math>&lt; 20 \times 10^9 / L</math>.</li> <li>2. Vid TPK <math>&lt; 50 \times 10^9 / L</math> före sectio i generell anestesi.</li> <li>3. Vid TPK <math>&lt; 50 \times 10^9 / L</math> före vaginal förlossning om: stor pågående blödning, känd nedsatt trombocytfunktion, snabbt sjunkande trombocytantal eller koagulationsstörning.</li> <li>4. Vid TPK <math>\geq 50 \times 10^9 / L</math> om: stor pågående blödning, känd nedsatt trombocytfunktion, snabbt sjunkande trombocytantal eller koagulationsstörning</li> </ol> <p>Pga hemokoncentration vid preeklampsi skall blödning ersättas tidigare med blodprodukter.</p>		
--	--	--	--

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>ACOG, DSOG, ISSHP, NICE, SOGC och Qld:</b> Inga rekoemendationer		

<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertensivt stressvar vid trakeal intubation skall dämpas med betablockad, opiater, vasodilatorer och magnesium. Biverkningar med dessa läkemedel förekommer såsom: betablockad – fetal bradycardi, hypoglykemi, nitroglycerin – hypotension hos hypovolem patient, hydralazin - försenat anslag och mer utdragen duration och effekt, remifentanil kan ge neonatal respiratorisk depression.</li> <li>• Vid antepartal blödning eller allvarlig hjärtpåverkan med låg ejektionsfraktion fordras noggrann titrering vid induktion av generell anestesi.</li> <li>• Magnesiumterapi kan potentiera muskelrelaxerande effekt hos rocuronium men har inte försenat reversering med sugammadex.</li> <li>• Vid induktion av generell anestesi motverkas hypertonisvar på intubation med esmolol, remifentanil, alfentanyl, fentanyl och lidocain. Remifentanil metaboliseras snabbt, har kort duration och ackumuleras inte då det inte metaboliseras i lever och njurar.</li> <li>• Vid HELLP rekommenderas propofol för induktion då det saknar aktiva metaboliter och har kort halveringstid och ger snabb återhämtning.</li> <li>• Ketamin ska undvikas vid preeklampsi pga dess sympatikomimetiska och epileptogena</li> </ul>	<p>328, 330, 333-338</p>	<p>Måttligt starkt /⊕⊕⊕○</p>
---	---	--------------------------	------------------------------

	<p>aktivitet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• För neuromuskulär blockad vid RSI (rapid sequence induktion) rekommenderas suxametonium men vid leverinsufficiens kan nivåer av nedbrytande cholinesteras vara sänkt och effekten förlängd. Atracurium eller cisatracuriums nedbrytning är oberoende av lever och njurfunktion.</li> <li>• Behandling med magnesiumsulfat kan potentiera icke depolariserande neuromuskulärt blockerande och medföra förlängd blockad. Magnesium kan också bidra till ökad relaxation av uterus.</li> <li>• Läkemedel som rekommenderas vid induktion för att minska hypertensivt svar är betablockad (esmelol 1,5 mg/kg eller labetalol), nitroglycerin 2 microg/kg och propofol 2 mg/kg, Remifentanil med ED95 1,34 mikrog/kg i kombination med thiopental 5 mg/kg och suxamethonium 1,5 mg/kg. Lidocain och calciumkanal blockare (andra än hydralazin och nicardipine) och magnesiumsulfat rekommenderas inte för att minska detta svar.</li> </ul> <p>Magnesium har använts</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• för att minska neuroendokrint och kardiovaskulärt stressvar på laryngoskopi och endotracheal intubation, vilket är mer uttalad hos hypertensiva patienter. Under graviditet förändras cerebrala arterioler vilket medför</li> </ul>		
--	--	--	--



	<p>att redan modest blodtryckshöjning (160/110mmHg) kan leda till minskad cerebral vaskulär resistens, hyperpermeabilitet i blodhjärnbarriären, ödem, förhöjt intrakraniellt tryck och neurologiska komplikationer (eklampsi, intrakraniell blödning eller ischemi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Som tillägg för att minska intraoperativ anestesibehov.</li> <li>• Som tillägg för postoperativ analgesi.</li> <li>• som enstaka bolus före induktion av generell anestesi, som bolus följt av infusion och som bara infusion. Bolus 30 mg/kg Magnesiumsulfat i kombination med alfentanil 7,5 microg/kg har visat bättre resultat som tryckstabiliserande jämfört med högre doser av läkemedlen var för sig.</li> <li>• Vid sectio i generell anestesi vid preeklampsi jämfördes i en RCT remifentanil (n=25, 1 microg/kg bolus+ 0,5 microg/kg/min infusion) och dexmedetomedine (n=25, 1 microg/ kg bolus och 0,2 microg/kg/h infusion). Remifentanil sänkte blodtryckssvaret mer effektivt men även neonatal Apgar var lägre i remifentanilgruppen.</li> <li>• Där generell anestesi är nödvändigt ska den administreras säkert genom att stabilisera moderns systoliska blodtryck före anestesistart mellan 140-160 mmHg. Hypertensivt svar på laryngoskopi ska</li> </ul>		
--	--	--	--

	hindras/ dämpas genom att administrera bolus av remifentanil, esmolol eller nitroglycerin		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid generell anestesi till patienter med preeklampsi finns risk att laryngoskopi och endotracheal intubation utlöser hypertensivt stressvar som kan leda till cerebrovaskulär blödning och lungödem.</li> <li>• Blodtryck bör vara reglerat <math>\leq 150</math> mmHg/ <math>\leq 100</math> mmHg före induktion</li> </ul> <p>Hypertensivt stressvar ska undvikas genom blodtryckssänkning före och vid induktion med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• betablockerande läkemedel (esmolol 1,5 mg/kg, labetalol 20 mg, itirerat v b,)</li> <li>• hydralazin 5-10 mg,</li> <li>• nicardipin,</li> <li>• nitroglycerin 2 microg/kg</li> <li>• propofol 2 mg/kg</li> <li>• remifentanil 1(-2)microg/kg (<i>VIKTIGT att informera neonatal läkare om att mamma får opioid</i>)</li> <li>• alfentanil 10 microg/kg (<i>VIKTIGT att informera neonatal läkare om att mamma får opioid</i>)</li> <li>• Magnesium kan ges som tillägg till ovan 4 g bolusdos om det inte redan givits. Om Magnesiuminfusion pågår kan 2 g bolusdos ges inför induktion.</li> </ul>		Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketamin ska undvikas pga sympaticomimetisk och epileptogen aktivitet.</li> <li>• För neuromuskulär blockad vid RSI (=rapid sequence induktion, Metod för snabb nedsövning och intubation för att snabbt säkra luftvägen) rekommenderas suxametonium. Vid leverinsufficiens där nedbrytande cholinesterasnivåer kan vara sänkt rekommenderas atracurium eller cisatracurium.</li> </ul>		
	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>		<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<b>ACOG, DSOG, ISSHP, NICE, SOGC och Qld:</b> Inga rekommendationer		
<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökad incidens av svår luftväg och misslyckad intubation inom obstetrisk generell anestesi är väl känt och i det närmaste oförändrat sedan 1970-talet. (1:440).</li> <li>• Det är kontroversiellt om larynxmask kan användas säkert vid sectio, speciellt till icke fastande mamma med komorbiditet.</li> <li>• Primärt rekommenderas RSI, (=rapid sequence induktion, metod för snabb nedsövning och intubation för att snabbt säkra luftvägen), och intubation med</li> </ul>	339-341	Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<p>videolaryngoskop. Om intubation inte kan göras snabbt rekommenderas att man övergår till SGA (supraglottic airway) enligt Obstetric Anaesthetists Association och Difficult Airway Society guidelines. Där finns också en beslutstabell över risk-vinstövertväganden vid komplikation om man bör väcka patienten eller kan fortsätta med SGA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoxygenering görs före anesthesiinduktion. Det är särskilt viktigt att optimera preoxygenering vid preeklampsi, där syrgaskonsumtion är ökad och funktionell residualkapacitet minskad. I syfte att förlänga tiden till desaturation kan passiv oxygenering underlättas med höglödes nasalkanyl eller högt syrgasflöde genom standard näsgrinna.</li> <li>• Mallampati (Luftvägsbedömning 1-4) ökar under graviditet från kategori 3 till 4 av luftvägsödem, blödning i luftvägar och laryngoskopi försvåras av ökad bröststorlek.</li> <li>• Misslyckad intubation är 8 ggr vanligare hos gravida än icke gravida och orsakar maternell morbiditet och mortalitet.</li> <li>• RSI - Rapid sequence induktion (metod för snabb nedsövning och intubation för att snabbt säkra luftvägen) ska användas pga att risk för aspiration av maginnehåll alltid föreligger.</li> <li>• Svår luftväg och misslyckad intubation är</li> </ul>		
--	---	--	--

	<p>vanligare bland obstetriska patienter (1:250) jämfört med icke obstetriska patienter (1:2000). Luftvägsbedömning under graviditeten visar ökande Mallampatigrad. Under värkarbete och förlossning ses ytterligare ökad Mallampatigrad. Vid preeklampsi är luftvägarna trängre än hos friska gravida. I en prospektiv fall-kontroll studie jämfördes luftvägen hos 25 normotensiva gravida med 25 preeklampsipatienter före, under och efter förlossning med mallampatigradering samt submandibulärt ultraljud av halsen i höjd med hyoid benet och stämbanden. Ökande Mallampatigrad sågs i båda grupperna och korrelerade till duration av värkarbete samt kvarstod även 48 timmar efter partus. Mallampatiförändringar korrelerade inte med ultraljudsförändringar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Där generell anestesi är nödvändigt ska den administreras säkert genom att förbereda för svår luftväg genom att samla erfaren anestesilog och övrig personal, samt rätt utrustning som ex. videolaryngoskop.</li> </ul>		
<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svår luftväg med misslyckad intubation är vanligare bland obstetriska patienter (1:250) jämfört med icke obstetriska patienter (1:2000). Vid preeklampsi är luftvägarna trängre än hos normotensiva gravida.</li> </ul>		Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luftvägen försvåras ytterligare under värkarbete och förlossning, korrelerande till duration av värkarbete, och detta kvarstår 48 timmar efter partus.</li> <li>• Inför anestesi skall individuell riskavvägning göras där detta beaktas och intubation om möjligt undvikas alternativt om generell anestesi beslutas, nödvändiga försiktighetsåtgärder och förberedelser vidtas med adekvat bemanning och utrustning ex videolaryngoskop, ev. vaken fiberintubation.</li> </ul>		
--	---	--	--

### 11.6 Sectio – uterussammandragande läkemedel

	Bakgrund/Åtgärd	Referenser	Vetenskapligt underlag/ GRADE
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>ACOG, ISSHP, NICE, SOGC och Queensland:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>DSOG:</b> Förstärkt oxytocininfusion postpartum på grund av 2-3 gånger ökad risk för postpartumblödning (PPH. PPH-behandling som vanligt förutom att <u>metylergometrin</u> är kontraindicerat.</p>		

<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	Oxytocin orsakar akut hypotension och skall administreras sakta och i små doser. Ergometrin skall undvikas och har rapporterats ge myokardinfarkt. Dinoproston kan också vara blodtryckshöjande.	328	
<b>Sammanfattning</b>	<p>Oxytocin är rekommenderat som uterussammandragande men kan orsaka hypotension och skall användas med försiktighet, administreras sakta och i små doser.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboprost ska användas med särskild försiktighet till patienter med hypertoni då det kan ge hypotension.</li> <li>• Misoprostol i låg dos används för induktion vid preeklampsi.</li> <li>• Metylergometrin är kontraindicerat pga blodtryckshöjande effekt.</li> </ul>		Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

## 11.7 Smärtbehandling –NSAID

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
--	------------------------	-------------------	--------------------------------------

<p><b>Internationella riktlinjer</b></p>	<p><b>ACOG, ISSHP, och NICE:</b> Inga rekommendationer.</p> <p><b>SOGC :</b> NSAID rekommenderas inte vid svårreglerad hypertoni, vid njurpåverkan (oliguri och/eller stegrad kreatinin (<math>\geq 90 \mu\text{mol/L}</math>) eller vid sänkta trombocyter <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{L}</math>.</p> <p><b>QLD:</b> NSAID rekommenderas inte pga risk för förvärrad hypertension och njurpåverkan, speciellt hos kvinnor med hypovolemi.</p> <p><b>DSOG :</b> NSAID kan förvärra hypertension, akut njursvikt och nedsatt koagulation varför NSAID ska undvikas vid svår preeklampsi, förhöjt kreatinin, och/eller låga trombocyter.</p>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAID skall undvikas vid preeklampsi med risk för koagulations- och njurpåverkan.</li> <li>• NSAID har undvikits vid preeklampsi pga ökad risk för hypertension men det finns också data som inte visar ökat blodtryck när NSAID givits vid preeklampsi. Vid svår preeklampsi bör NSAID dock undvikas postpartum.</li> <li>• NSAID som ges som smärtlindring postpartum kan öka blodtrycket pga retention av natrium och vatten.</li> </ul>	<p>328</p>	<p>Otillräckligt /⊕000.</p>



<b>Sammanfattning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAID skall undvikas under graviditet</li> <li>• NSAID skall undvikas de första dagarna postpartum vid svår preeklampsi med risk för koagulations- och njurpåverkan och vid svår hypertoni.</li> <li>• Beakta ökad blödningsrisk med NSAID vid samtidig behandling med LMWH</li> <li>• Överväg att behålla förlossningsepidual för postoperativ smärtbehandling.</li> </ul>		<p>Begränsat/⊕⊕00</p> <p>Otillräckligt /⊕000</p>
-----------------------	--	--	--

## 11.8 Eklampsi – behandling

<b>Aspekt</b>	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	<p><b>ACOG:</b> Magnesiumterapi skall fortsätta före och under förlossning. Starta magnesium terapi hos patienter med nyttillkommen hypertension och huvudvärk eller synförändringar eller svår hypertension.</p> <p><b>ISSHP, NICE och QLD:</b> Inga rekommendationer</p> <p><b>SOGC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesiumsulfat rekommenderas som förstahandsbehandling mot eklampsi.</li> <li>• Magnesiumsulfat kan övervägas som profylax mot eklampsi till kvinnor med preeklampsi</li> </ul>		

	<p>med svår hypertension, huvudvärk/synförändringar, epigastriesmärter / högersidiga flanksmärter, TPK &lt;100 000x10<sup>9</sup>/L, progredierande njursvikt eller stegrade leverenzymmer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesiumsulfat ska användas i dosering 4 g intravenös laddningsdos följd av 1g/timme.</li> <li>• Rutinmässig monitorering av magnesiumkoncentration rekommenderas inte.</li> <li>• Fenytoin och benzodiazepiner ska inte användas som profylax eller behandling mot eklampsi om inte kontraindikation mot magnesiumbehandling föreligger eller om behandling med magnesiumsulfat inte har effekt.</li> <li>• Magnesiumterapi ska övervägas till kvinnor med hypertension där prematur förlossning planeras inom 24 timmar före graviditetsvecka 32.</li> <li>• Administrering av antenatalt magnesiumsulfat för fetal neuroprotektion ska inte försena förlossning om det föreligger maternell eller fetal indikation att förlösa akut.</li> </ul> <p><b>DSOG:</b> Stabilisera patienten enligt ABC, intravenös infart.  Krampbehandling/ krampprofylax med magnesiumsulfat, bolus 4g + infusion 1g/h  Förlossning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efter att modern stabiliserats.</li> </ul>		
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginal förlossning är inte kontraindicerat.</li> <li>• Kontinuerlig CTG övervakning.</li> <li>• Epidural vid vaginal förlossning om frånvaro av koagulopati.</li> <li>• Överväg instrumentell förlossning, undvik långvarigt krystningsskede.</li> <li>• Sectio i spinalanestesi vid TPK &gt;80x10<sup>9</sup> kontrollerat inom 3 timmar eller generell anestesi.</li> </ul> <p><b>WHO 2011:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesiumsulfat är effektiv som profylaxbehandling vid både mild och allvarlig preeklampsi.</li> <li>• Magnesiumsulfat rekommenderas som <i>behandling</i> av eklampsi framför annan antikonvulsiv behandling.</li> <li>• Magnesiumsulfat rekommenderas som <i>profylax</i> mot eklampsi framför annan antikonvulsiv behandling.</li> </ul>		
<p><b>Systematisk litteraturgenomgång</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesiumsulfat ska användas som <i>profylax</i>, <i>behandling</i> och vid upprepade eklampsikamper oavsett om hypertension föreligger.</li> <li>• Rekommenderad dos är 4-5 g magnesiumsulfat givet under 5 minuter följt av infusion av 1g/timme under 24 timmar.</li> <li>• Om kramper upprepas under behandling ges</li> </ul>	<p>328, 338</p>	<p>Starkt/ ⊕⊕⊕⊕</p>

	<p>bolus av 2g magnesiumsulfat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniska parametrar övervakas under behandling som -diures, -andningsfrekvens, -syremättnad, och patellarreflexer.</li> <li>• Normal plasmakoncentration av magnesium är 1,58 – 2,55 mg/ dl och rekommenderat terapeutiskt intervall är 4-7 mg/dl</li> <li>• Toxiska värden riskeras vid njursvikt och behandlas med Calciumglukonat 1 g i.v. under 10 min.</li> <li>• Magnesium ska användas som kramprofylax vid preeklampsi med organdysfunktion och som neuroprotektion vid prematur förlossning före 32 veckor.</li> <li>• Magnesiumbehandling för krampprofylax skall fortsätta 24 timmar postpartum.</li> <li>• Viss ökad risk för atoni förekommer vid magnesiumbehandling.</li> <li>• Magnesiumtoxicitet ska behandlas med Calciumglukonat 10 ml 10%.</li> <li>• Noggrann övervakning rekommenderas vid kombination av magnesiumbehandling och calciumbockerande läkemedel som nifedipin men studier har inte visat ökad neuromuskulär svaghet eller hypotension jämfört med kontrollgrupp utan kombinationsbehandling.</li> <li>• Normal magnesiumkoncentration i serum är 0,65 – 1,05 mmol/l och något högre nivå ses i cerebrospinalvätska 1,1 mmol/l</li> </ul>		
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesium används som förstahandspreparat för att behandla och förebygga eklamptiska kramper vid svår preeklampsi.</li> <li>• Magnesium rekommenderas i dos 4 g iv bolus under 10 min följt av infusion 1-2/timme till 24-48 timmar postpartum eller 24 timmar efter sista kramp.</li> <li>• För att undvika toxicitet monitoreras medvetandegrad, andningsfrekvens, pulsoximetri, EKG, blodtryck, patellarreflexer och diures.</li> <li>• Rekommenderad magnesiumkoncentration vid behandling är 4-7mEq/l men vid behandling med 1g/timme är risk för toxicitet låg och serumnivåer behöver inte kontrolleras. Vid högre dosering eller njurpåverkan med sänkt diures (&lt;40 ml/h) rekommenderas kontroll av serumkoncentration av magnesium och ev. sänkt infusionshastighet.</li> <li>• Toxicitet motverkas av Calciumglukonat 1-2 g under 10 minuter. Rehydrering om patienten är dehydrerad och furosemid kan öka magnesiumutsöndring.</li> </ul>		
<b>Sammanfattning</b>	<p>Generell kramp hos gravid eller nyförlöst kvinna skall alltid betraktas och behandlas som eklampsi. Vid misstanke om annan diagnos fortsatt eklampsibehandling under fortsatt utredning.</p>		Måttligt starkt /⊕⊕⊕○

	<p>Vid kramp:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilisera patienten enligt ABC, intravenös infart.</li> <li>• Krampbehandling/ krampprofylax med magnesiumsulfat, bolus 4g + infusion 1g/timme.</li> </ul> <p><i>Eklampsi är inte indikation för omedelbart kejsarsnitt.</i></p> <p>Förlossning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efter att modern stabiliserats.</li> <li>• Vaginal förlossning är inte kontraindicerat.</li> <li>• Kontinuerlig CTG övervakning.</li> <li>• Epidural vid vaginal förlossning om frånvaro av koagulopati.</li> <li>• Sectio i top up av välfungerande epidural/ spinalanestesi.</li> <li>• Sectio i generell anestesi om kvarstående neurologiska symtom/ koagulopati.</li> <li>• Magnesiumsulfat rekommenderas som förstahandsbehandling och profylax mot eklampsi till kvinnor med svår preeklampsi och skall övervägas vid svår hypertension, huvudvärk/synförändringar, epigastiesmärter / högersidiga flanksmärter, TPK <math>&lt;100\ 000 \times 10^9/L</math>, progredierande njursvikt eller stegrade leverenzymmer.</li> <li>• Magnesiumsulfat ska ges som 4 g intravenös laddningsdos följt av 1g/timme under 24-48</li> </ul>		
--	--	--	--

	<p>timmar postpartum och 24 timmar efter senaste kramp.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid upprepad kramp ges 2 g Magnesiumsulfat och infusionen kan ökas upp till 2g/ timme.</li> <li>• Rutinmässig monitorering av magnesiumkoncentration rekommenderas inte vid dosering 1 g/timme och normal diures.</li> <li>• För att undvika toxicitet monitoreras medvetandegrad, andningsfrekvens, pulsoximetri, blodtryck, patellarreflexer och diures.</li> <li>• Vid högre dosering eller njurpåverkan med sänkt diures (&lt;40 ml/timme) rekommenderas kontroll av serumkoncentration av magnesium och ev. sänkt infusionshastighet.</li> <li>• Calciumglukonat 1 g under 10 minuter ges vid tecken till toxicitet.</li> </ul>		
--	---	--	--

### 11.9 Eklampsi – sederande till postoperativt ventilerade eklampsipatienter

	<b>Bakgrund/Åtgärd</b>	<b>Referenser</b>	<b>Vetenskapligt underlag/ GRADE</b>
<b>Internationella riktlinjer</b>	Inga rekommendationer.		

<b>Systematisk litteraturgenomgång</b>	<p>I en sederingsstudie inkluderades 90 patienter med eklampsi som alla erhö­ll magnesiumsulfatbehandling samt genomgick sectio i generell anestesi och behövde postpartum ventilation i respirator på intensivvårdsavdelningen. De delades i 3 grupper och jämfördes avseende sederingsbehandling med 1. midazolam 0,05 mg/kg laddningsdos + 0,05-0,3 mg/kg /timme infusion, 2. Propofol 1 mg/kg laddningsdos + 2-8 mg/kg /timme infusion, 3. Dexmedetomidine 1 microg /kg laddningsdos + 0,2-1,2 microg/kg /timme infusion. Man fann att sedering med dexmedetomidine gav bättre hemodynamisk stabilitet och behövde signifikant mindre analgetisk och antihypertensiv tilläggsmedicinering. Dexometomedine gruppen hade kortare vårdtid på IVA.</p>	340, 342	Otillräckligt /⊕000
<b>Sammanfattning</b>	<p>Dexometomedine kan ha fördelar vid sedering av kvinnor som ventileras i respirator efter eklampsi jämfört med propofol och midazolam. Detta pga stabilare blodtryckskontroll och mindre behov av antihypertensiv medicinering.</p>		Otillräckligt /⊕000



## Referenser

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* : JOGC = *Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada* : JOGC. 2014;36(5):416-41.
2. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2017;317(16):1661-7.
3. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, Falzon L, Alpert BS, Oparil S, et al. Accuracy of Blood Pressure Measurement Devices in Pregnancy: A Systematic Review of Validation Studies. *Hypertension*. 2018;71(2):326-35.
4. Davis GK, Roberts LM, Mangos GJ, Brown MA. Comparisons of auscultatory hybrid and automated sphygmomanometers with mercury sphygmomanometry in hypertensive and normotensive pregnant women: parallel validation studies. *Journal of hypertension*. 2015;33(3):499-505; discussion -6.
5. Lan PG, Clayton PA, Hyett J, Gillin AG. Measuring blood pressure in pregnancy and postpartum: assessing the reliability of automated measuring devices. *Hypertension in pregnancy*. 2014;33(2):168-76.
6. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(4):731-6.
7. Correa ME, Cote AM, De Silva DA, Wang L, Packianathan P, von Dadelszen P, et al. Visual or automated dipstick testing for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy hypertension*. 2017;7:50-3.
8. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, 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 (Winchester, England)*. 2017;21(61):1-90.
9. 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 hypertension*. 2015;5(4):298-302.
10. Haghghi L, Nasiri N, Ebrahimi A, Najmi Z, Moradi Y, Hashemi N. Predictive value of 4-, 8-, and 12-h urine protein and protein-to-creatinine ratio for detection of pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;134(1):62-5.
11. Valdes E, Sepulveda-Martinez A, Tong A, Castro M, Castro D. Assessment of Protein:Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2016;81(1):78-83.
12. Verdonk K, Niemeijer IC, Hop WC, de Rijke YB, Steegers EA, van den Meiracker AH, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected pre-eclampsia. *BJOG*. 2014;121(13):1660-5.

13. Wilkinson C, Lappin D, Vellinga A, Heneghan HM, O'Hara R, Monaghan J. Spot urinary protein analysis for excluding significant proteinuria in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(1):24-7.
14. Lee AM, Briandet BM, Caranta DG, Zelig CM. Adverse pregnancy outcomes in hypertensive patients: predictive value of protein concentration versus total protein. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2014;27(16):1643-5.
15. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(1):66-70.
16. Amin SV, Illipilla S, Hebbar S. Quantifying proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. 2014;2014:941408.
17. Demirci O, Kumru P, Arinkan A, Ardic C, Arisoy R, Tozkir E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan medical journal*. 2015;32(1):51-5.
18. Al-Rubaie Z, Askie LM, Ray JG, Hudson HM, Lord SJ. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. *BJOG*. 2016;123(9):1441-52.
19. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha fetoprotein at 12, 22, 32 weeks' gestation in screening for preeclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015.
20. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Peguero A, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014;35(4):258-66.
21. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *American journal of perinatology*. 2014;31(2):99-104.
22. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644-52.
23. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, de Stavola BL, Inskip H, Cooper C, Godfrey KM, et al. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h5948.
24. McCarthy FP, Kenny LC. The combination of maternal early pregnancy characteristics and current antenatal blood pressure measurement from 28 weeks' gestation improves the prediction of women at risk of developing pre-eclampsia. *Evidence-based medicine*. 2016;21(3):110-1.

25. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):103 e1- e12.
26. Rocha RS, Alves JAG, Maia EHMSB, Araujo Junior E, Peixoto AB, Santana EFM, et al. Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(7):843-9.
27. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(4):472-7.
28. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(4):478-83.
29. Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantzi A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(2):197 e1- e11.
30. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Rothlisberger M, Baker PN, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(9):23035-56.
31. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(6):756-60.
32. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(6):751-5.
33. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum - a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(11):1059-65.
34. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(5):573-9.
35. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5):500-7.

36. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal diagnosis*. 2017;37(3):253-65.
37. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ, Lyell DJ, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, et al. Early-onset severe preeclampsia by first trimester pregnancy-associated plasma protein A and total human chorionic gonadotropin. *American journal of perinatology*. 2015;32(7):703-12.
38. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(6):762-7.
39. Metcalfe A, Langlois S, Macfarlane J, Vallance H, Joseph KS. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(2):172-9.
40. Rolnik DL, O'Gorman N, Roberge S, Bujold E, Hyett J, Uzan S, et al. Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(5):551-6.
41. Nevalainen J, Korpimäki T, Kouru H, Sairanen M, Ryyänänen M. Performance of first trimester biochemical markers and mean arterial pressure in prediction of early-onset pre-eclampsia. *Metabolism*. 2017;75:6-15.
42. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer RA. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: A systematic review. *International journal of obstetric anesthesia*. 2013;22(2):96-103.
43. Alpoim PN, De Barros Pinheiro M, Junqueira DRG, Freitas LG, Das Gracias Carvalho M, Fernandes APSM, et al. Preeclampsia and ABO blood groups: A systematic review and meta-analysis. *Molecular biology reports*. 2013;40(3):2253-61.
44. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(11):Qc20-3.
45. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(3):507-18.
46. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of preeclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015.
47. Alvarez-Fernandez I, Prieto B, Rodriguez V, Ruano Y, Escudero AI, Alvarez FV. Role of vitamin D and sFlt-1/PlGF ratio in the development of early- and late-onset preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(7):1033-40.
48. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(5):514.e1-7.

49. Asvold BO, Eskild A, Vatten LJ. Human chorionic gonadotropin, angiogenic factors, and preeclampsia risk: a nested case-control study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014;93(5):454-62.
50. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJ, Visser GHA. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PloS one*. 2013;8 (5) (no pagination)(e63546).
51. Kuc S, Koster MP, Pennings JL, Hankemeier T, Berger R, Harms AC, et al. Metabolomics profiling for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia. *PloS one*. 2014;9(5):e98540.
52. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2016;36(1):29-33.
53. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal diagnosis and therapy*. 2013;33(1):16-27.
54. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):203 e1- e10.
55. Schneuer FJ, Nassar N, Guilbert C, Tasevski V, Ashton AW, Morris JM, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy hypertension*. 2013;3(4):215-21.
56. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;182:194-201.
57. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33(1):8-15.
58. Acestor N, Goett J, Lee A, Herrick TM, Engelbrecht SM, Harner-Jay CM, et al. Towards biomarker-based tests that can facilitate decisions about prevention and management of preeclampsia in low-resource settings. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):17-27.
59. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015.
60. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014;36(1):28-37.
61. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015.
62. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(5):619 e1- e17.

63. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(2):221-7.
64. Bredaki FE, Matalliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(4):466-71.
65. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(1):87 e1- e17.
66. Forest JC, Theriault S, Masse J, Bujold E, Giguere Y. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in mid-pregnancy as a predictor of preterm preeclampsia in asymptomatic pregnant women. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(8):1169-78.
67. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-16.
68. Andersen LB, Dechend R, Jorgensen JS, Luef BM, Nielsen J, Barington T, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense Child Cohort. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(3):405-19.
69. Andersen LB, Frederiksen-Moller B, Work Havelund K, Dechend R, Jorgensen JS, Jensen BL, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2015;9(2):86-96.
70. Lambert-Messerlian G, Eklund EE, Chien EK, Rosene-Montella K, Neveux LM, Haddow HR, et al. Use of first or second trimester serum markers, or both, to predict preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2014;4(4):271-8.
71. Erez O, Romero R, Maymon E, Chaemsaihong P, Done B, Pacora P, et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PloS one*. 2017;12(7):e0181468.
72. Garcia B, Llurba E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016.
73. Gallo DM, Poon LC, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler at 20-24 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2013;34(4):241-7.
74. Fouad Gomaa M, Elkholy AG, Farid LA, Elkady OS, Eldin MS. Serum C3 and uterine artery Doppler indices at 14-20 weeks gestation for preeclampsia screening in low-risk primigravidas: A prospective observational study. *Journal of reproductive immunology*. 2016;117:4-9.

75. Gomaa MF, Naguib AH, Swedan KH, Abdellatif SS. Serum tumor necrosis factor-alpha level and uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks' gestation for preeclampsia screening in low-risk pregnancies: a prospective observational study. *Journal of reproductive immunology*. 2015;109:31-5.
76. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;42(3):257-67.
77. Lai J, Pinas A, Poon LCY, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33(3):164-72.
78. Lai J, Poon LCY, Bakalis S, Chiriac R, Nicolaides KH. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33(3):173-81.
79. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(1):72-9.
80. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35-37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):61-6.
81. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30-33 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014;36(1):18-27.
82. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2016;374(1):13-22.
83. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*. 2017;69(4):731-8.
84. Tan MY, Wright D, Koutoulas L, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of screening for pre-eclampsia at 31-34 weeks' gestation by sFlt-1/PlGF ratio and a method combining maternal factors with sFlt-1 and PlGF. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(2):201-8.
85. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121-31.

86. Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014;35(4):240-8.
87. De Oliveira L, Peracoli JC, Peracoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2013;3(3):191-5.
88. Bahlmann F, Al Naimi A. Using the angiogenic factors sFlt-1 and PIGF with Doppler ultrasound of the uterine artery for confirming preeclampsia. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;294(6):1133-9.
89. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio > 38: comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(2):209-12.
90. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):73-7.
91. Leanos-Miranda A, Mendez-Aguilar F, Ramirez-Valenzuela KL, Serrano-Rodriguez M, Berumen-Lechuga G, Molina-Perez CJ, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine*. 2017;96(4):e6005.
92. Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EA, Russcher H, van den Meiracker AH, et al. The sFlt-1/PIGF ratio associates with prolongation and adverse outcome of pregnancy in women with (suspected) preeclampsia: analysis of a high-risk cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;199:121-6.
93. Payne BA, Kyle PM, Lim K, Lisonkova S, Magee LA, Pullar B, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the fullPIERS database. *Pregnancy hypertension*. 2013;3(3):166-71.
94. Almeida ST, Katz L, Coutinho I, Amorim MMR. Validation of fullPIERS model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2017;138(2):142-7.
95. Akkermans J, Payne B, von Dadelszen P, Groen H, Vries J, Magee LA, et al. Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS model using the PETRA trial dataset. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;179:58-62.
96. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramirez-Valenzuela KL, Chinolla-Arellano ZL, Isordia-Salas I. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension*. 2013;61(5):1118-25.
97. Duckworth S, Griffin M, Seed PT, North R, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic Biomarkers in Women With Suspected Preeclampsia in a Prospective Multicenter Study. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(2):245-52.



98. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):695-703.
99. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2017;317(16):1668-83.
100. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i1753.
101. Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(4):553-60.
102. Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):855-63.
103. Basaran A, Basaran M, Topatan B, Martin JN, Jr. Effect of chorionic villus sampling on the occurrence of preeclampsia and gestational hypertension: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2016;17(2):65-72.
104. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):667-71.
105. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE, Kopelman JN, Atlas RO, Jenkins CB, et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(3):611-7.
106. Egeland GM, Klungsoyr K, Oyen N, Tell GS, Naess O, Skjaerven R. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia: Cohort Norway Study. *Hypertension*. 2016;67(6):1173-80.
107. Grobman WA, Parker CB, Willinger M, Wing DA, Silver RM, Wapner RJ, et al. Racial Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes and Psychosocial Stress. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(2):328-35.
108. Adane AA, Mishra GD, Tooth LR. Adult Pre-pregnancy Weight Change and Risk of Developing Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2017;31(3):167-75.
109. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hauth J, Andrews W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(5):966-72.
110. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *American journal of epidemiology*. 2013;178(11):1611-9.

111. Ekiz A, Kaya B, Polat I, Avci ME, Ozkose B, Kicik Caliskan R, et al. The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension: retrospective observational study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2015;1-5.
112. Esakoff TF, Rad S, Burwick RM, Caughey AB. Predictors of eclampsia in California. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2016;29(10):1531-5.
113. Kuper SG, Tita AT, Youngstrom ML, Allen SE, Tang Y, Biggio JR, et al. Baseline Renal Function Tests and Adverse Outcomes in Pregnant Patients With Chronic Hypertension. *Obstetrics and gynecology.* 2016;128(1):93-103.
114. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;209(6):544.e1-.e12.
115. Pettit F, Mangos G, Davis G, Henry A, Brown MA. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy hypertension.* 2015;5(2):198-204.
116. Rasmussen S, Ebbing C, Irgens LM. Predicting preeclampsia from a history of preterm birth. *PloS one.* 2017;12(7):e0181016.
117. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):620-33.
118. Schwarze JE, Borda P, Vasquez P, Ortega C, Villa S, Crosby JA, et al. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):15-9.
119. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn).* 2017;19(2):173-83.
120. Letur H, Peigne M, Ohl J, Cedrin-Durnerin I, Mathieu-D'Argent E, Scheffler F, et al. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertil Steril.* 2016;106(2):284-90.
121. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J, Rebarber A. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *American journal of perinatology.* 2014;31(2):163-6.
122. Gernand AD, Simhan HN, Baca KM, Caritis S, Bodnar LM. Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial. *BJOG.* 2017;124(12):1874-82.
123. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LM, Kenny LC, et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr.* 2016;116(8):1409-15.

124. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PloS one*. 2015;10(4):e0123763.
125. Kiely ME, Zhang JY, Kinsella M, Khashan AS, Kenny LC. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(2):354-61.
126. Achkar M, Dodds L, Giguere Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(4):511.e1-7.
127. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. *Annals of epidemiology*. 2016;26(12):853-7 e1.
128. Arain N, Mirza WA, Aslam M. Review-Vitamin D and the prevention of preeclampsia: A systematic review. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2015;28(3):1015-21.
129. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E, et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Annals of epidemiology*. 2014;24(5):399-403.e1.
130. Cormick G, Betran AP, Ciapponi A, Hall DR, Hofmeyr GJ, calcium, et al. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2016;13(1):83.
131. Hanley GE, Hutcheon JA, Kinniburgh BA, Lee L. Interpregnancy Interval and Adverse Pregnancy Outcomes: An Analysis of Successive Pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(3):408-15.
132. Howe L, Hammer E, Badger G, Bernstein IM. Effect of Pregnancy Interval on Second Pregnancy Blood Pressure Following Prior Preeclampsia. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2018;25(5):727-32.
133. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2014. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(12):1368-75.
134. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(10):e0186287.
135. Bin YS, Cistulli PA, Ford JB. Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016;12(6):871-7.
136. O'Brien LM, Bullough AS, Chames MC, Shelgikar AV, Armitage R, Guillemineault C, et al. Hypertension, snoring, and obstructive sleep apnoea during pregnancy: a cohort study. *BJOG*. 2014;121(13):1685-93.
137. Bourjeily G, Danilack VA, Bublitz MH, Lipkind H, Muri J, Caldwell D, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Med*. 2017;38:50-7.

138. Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, Redline S, Salihu HM. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep*. 2014;37(5):843-9.
139. Hannaford KE, Tuuli MG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Gestational Weight Gain: Association with Adverse Pregnancy Outcomes. *American journal of perinatology*. 2017;34(2):147-54.
140. Durst JK, Tuuli MG, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG. Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015.
141. Knight-Agarwal CR, Williams LT, Davis D, Davey R, Cochrane T, Zhang H, et al. Association of BMI and interpregnancy BMI change with birth outcomes in an Australian obstetric population: a retrospective cohort study. *BMJ open*. 2016;6(5):e010667.
142. Lucovnik M, Blickstein I, Verdenik I, Steblovnik L, Trojner Bregar A, Tul N. Impact of pre-gravid body mass index and body mass index change on preeclampsia and gestational diabetes in singleton and twin pregnancies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2014;27(18):1901-4.
143. Chandrasekaran S, Levine LD, Durnwald CP, Elovitz MA, Srinivas SK. Excessive weight gain and hypertensive disorders of pregnancy in the obese patient. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(8):964-8.
144. Fazzi C, Saunders DH, Linton K, Norman JE, Reynolds RM. Sedentary behaviours during pregnancy: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):32.
145. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015.
146. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9575):1791-8.
147. Villa PM, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: A randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;120(1):64-74.
148. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiology international [Internet]*. 2013; 30(1-2):[260-79 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/790/CN-00878790/frame.html>.
149. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2009;31(9):818-26.

150. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(5 Pt 1):861-6.
151. Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians:A systematic review and meta-analysis. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(3):426-35.
152. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(3):287-93 e1.
153. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(7):567-73.
154. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(3):233-9.
155. Cantu JA, Jauk VR, Owen J, Biggio JR, Abramovici AR, Edwards RK, et al. Is low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia more efficacious in non-obese women or when initiated early in pregnancy? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(10):1128-32.
156. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. The New England journal of medicine*. 1998;338(11):701-5.
157. Dixon CL, Marrs C, Costantine MM, Pacheco LD, Saade GR, Chiossi G. Effect of Low-Dose Aspirin on the Time of Onset of Preeclampsia and Time of Delivery. *American journal of perinatology*. 2017;34(12):1219-26.
158. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(3):296 e1- e14.
159. Liu FM, Zhao M, Wang M, Yang HL, Li L. Effect of regular oral intake of aspirin during pregnancy on pregnancy outcome of high-risk pregnancy-induced hypertension syndrome patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(23):5013-6.
160. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(5):585 e1- e5.

161. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):613-22.
162. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6):685 e1- e5.
163. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014;161(11):819-26.
164. Navaratnam K, Alfirevic A, Jorgensen A, Alfirevic Z. Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;221:144-50.
165. Park F, Russo K, Williams P, Pelosi M, Puddephatt R, Walter M, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(4):419-23.
166. Lan PG, Gillin AG, Pelosi M, Tooher J, Sandager P, Hyett J. Effect of early use of low-dose aspirin therapy on late-onset preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019;32(13):2137-42.
167. Tolcher MC, Chu DM, Hollier LM, Mastrobattista JM, Racusin DA, Ramin SM, et al. Impact of USPSTF recommendations for aspirin for prevention of recurrent preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(3):365 e1- e8.
168. Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):95-103.
169. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2):121-8 e2.
170. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(5):491-9.
171. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2):110-20 e6.
172. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *American journal of perinatology*. 2016;33(8):781-5.

173. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(5):483-9.
174. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, Rabinovich A, Pikovsky O, Klaitman V, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):868-78.
175. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123(6):822-8.
176. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10060):2629-41.
177. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debauge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(5):1053-63.
178. An LB, Li WT, Xie TN, Peng X, Li B, Xie SH, et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *International journal of nursing practice*. 2015;21 Suppl 2:19-31.
179. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertension in pregnancy*. 2015;34(2):181-203.
180. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10).
181. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):231.
182. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;359:j5237.
183. Hua X, Zhang J, Guo Y, Shen M, Gaudet L, Janoudi G, et al. Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(4):447-60.
184. Shim SM, Yun YU, Kim YS. Folic acid alone or multivitamin containing folic acid intake during pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia through meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(2):110-5.
185. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(6):CD000179.

186. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2016;29(15):2389-97.
187. Saccone G, Sarno L, Roman A, Donadono V, Maruotti GM, Martinelli P. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2016;29(6):916-20.
188. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y. Fish Oil Supplementation does not Reduce Risks of Gestational Diabetes Mellitus, Pregnancy-Induced Hypertension, or Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:2322-30.
189. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2015;195:94-9.
190. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. *PloS one.* 2016;11(2):e0149818.
191. De Ocampo MPG, Araneta MRG, Macera CA, Alcaraz JE, Moore TR, Chambers CD. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives.* 2018;31(2):e77-e83.
192. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *Journal of human hypertension.* 2014;28(4):230-5.
193. Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, Khan KS, Thangaratinam S. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2014;93(10):973-85.
194. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2014;25(3):331-43.
195. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2017;96(8):921-31.
196. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;2:Cd002252.
197. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *The New England journal of medicine.* 2015;372(5):407-17.
198. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension.* 2016;68(5):1153-9.



199. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Bjog*. 2014;121 Suppl 1:14-24.
200. Magee LA, Group CS, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, 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):1135-41.
201. Dhananjaya BS, Jamuna R. Oral nifedipine versus intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy: A randomised trial. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(2):1673-81.
202. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001449.pub3/abstract>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001449.pub3/asset/CD001449.pdf?v=1&t=ingam3ft&s=5a0e252a7287bb67b8c297be47f9e49110eb6fa8>.
203. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *Bjog*. 2014;121(10):1210-8; discussion 20.
204. Shekhar S. Oral nifedipine versus intravenous lbtalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta.analysis. *BJOG*. 2016;123(1):48.
205. Sabir S, Yasmin S, Abbas G. Comparison of oral nifedipine with intravenous hydralazine for acute hypertensive emergencies of pregnancy. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 2016;30(4):328-30.
206. Sharma KJ, Esakoff TF, Guillet A, Burwick RM, Caughey AB. Pregnancies complicated by both preeclampsia and growth restriction between 34 and 37 weeks' gestation are associated with adverse perinatal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(19):2342-5.
207. Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertension in pregnancy*. 2017;36(1):44-7.
208. Sharma C, Soni A, Gupta A, Verma A, Verma S. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6):687.e1-.e6.
209. Shi DD, Yang FZ, Zhou L, Wang N. Oral nifedipine vs. intravenous labetalol for treatment of pregnancy-induced severe pre-eclampsia. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):657-61.
210. Zhu Y, Zhou Q. Effects of magnesium sulfate and labetalol combined therapy on blood pressure and pregnancy outcomes in early-onset severe preeclampsia. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10(1):1297-302.

211. Delgado De Pasquale S, Velarde R, Reyes O, De La Ossa K. Hydralazine vs labetalol for the treatment of severe hypertensive disorders of pregnancy. A randomized, controlled trial. *Pregnancy hypertension*. 2014;4(1):19-22.
212. Duro-Gomez J, Rodriguez-Marin AB, Gimenez de Azcarete M, Duro-Gomez L, Hernandez-Angeles C, Arjona-Berral JE, et al. A trial of oral nifedipine and oral labetalol in preeclampsia hypertensive emergency treatment. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(7):864-6.
213. Patel P, Koli D, Maitra N, Sheth T, Vaishnav P. Comparison of Efficacy and Safety of Intravenous Labetalol Versus Hydralazine for Management of Severe Hypertension in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2017:1-6.
214. Sharma KJ, Rodriguez M, Kilpatrick SJ, Greene N, Aghajanian P. Risks of parenteral antihypertensive therapy for the treatment of severe maternal hypertension are low. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(1):123-8.
215. Sharma P, Abbas MK, Huynh M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Presenting as Status Epilepticus: A Case Report and Literature Review. *Connecticut medicine*. 2016;80(8):475-8.
216. Tariq S, Shahid A, Yousof T. Comparison of maternal hypotension after administration of labetalol versus hydralazine in treating patients having severe pregnancy induced hypertension. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2017;11(2):541-3.
217. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, et al. Late Pregnancy beta Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics*. 2016;138(3).
218. Bain ES, Middleton PF, Crowther CA. Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:195.
219. Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D, et al. Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(2):154-63.
220. Salinger DH, Mundle S, Regi A, Bracken H, Winikoff B, Vicini P, et al. Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *BJOG*. 2013;120(7):894-900.
221. Lal AK, Gao W, Hibbard JU. Eclampsia: Maternal and neonatal outcomes. *Pregnancy Hypertension*. 2013;3(3):186-90.
222. Abdul MA, Nasir UI, Khan N, Yusuf MD. Low-dose magnesium sulphate in the control of eclamptic fits: A randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(1):43-6.
223. Anjum S, Goel N, Sharma R, Mohsin Z, Garg N. Maternal outcomes after 12hours and 24hours of magnesium sulfate therapy for eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;132(1):68-71.
224. Anjum S, Rajaram GP, Bano I. Short-course postpartum (6-h) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015.

225. Charoenvidhya D, Manotaya S. Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: A randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013;96(4):395-8.
226. Kashanian M, Koochpayehzadeh J, Sheikhansari N, Bararpour F, Sahraian G, Asadolla S. A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015:1-6.
227. Pratt JJ, Niedle PS, Vogel JP, Oladapo OT, Bohren M, Tuncalp O, et al. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(2):144-56.
228. Vigil-De Gracia P, Ludmir J. The use of magnesium sulfate for women with severe preeclampsia or eclampsia diagnosed during the postpartum period. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(18):2207-9.
229. Fairhall JM, Stoodley MA. Intracranial haemorrhage in pregnancy. *Obstet Med*. 2009;2(4):142-8.
230. Chen Z, Zhang G, Lerner A, Wang AH, Gao B, Liu J. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2018;8(4):421-32.
231. Fang X, Liang Y, Chen D, He F, Chen J, Huang F. A study on clinicoradiological characteristics and pregnancy outcomes of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in preeclampsia or eclampsia. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2017;40(12):982-7.
232. Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zuniga N, Villarreal-Garza E, Garcia-Valadez E, Gongora-Rivera F, Villarreal-Velazquez HJ. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) associated with severe eclampsia: Clinical and biochemical features. *Pregnancy hypertension*. 2017;7:44-9.
233. Dong XY, Bai CB, Nao JF. Clinical and radiological features of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with preeclampsia and eclampsia. *Clin Radiol*. 2017;72(10):887-95.
234. Fisher N, Saraf S, Egbert N, Homel P, Stein EG, Minkoff H. Clinical Correlates of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pregnancy. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015.
235. Junewar V, Verma R, Sankhwar PL, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, et al. Neuroimaging features and predictors of outcome in eclamptic encephalopathy: a prospective observational study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(9):1728-34.
236. Kurdoglu Z, Cetin O, Sayin R, Dirik D, Kurdoglu M, Kulusari A, et al. Clinical and perinatal outcomes in eclamptic women with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(5):1013-8.
237. Demir BC, Ozerkan K, Ozbek SE, Yildirim Eryilmaz N, Ocakoglu G. Comparison of magnesium sulfate and mannitol in treatment of eclamptic women with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(2):287-93.

238. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(6):468.e1-.e6.
239. Cozzolino M, Bianchi C, Mariani G, Marchi L, Fambrini M, Mecacci F. Therapy and differential diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(6):1217-23.
240. Dahiya K, Rohilla S, Agarwal K, Rathod M, Dahiya A. MRI Brain Lesions in Eclampsia: A Series of 50 Cases Admitted to HDU of a Tertiary Care Hospital. *Journal of family & reproductive health*. 2018;12(1):51-6.
241. Ascioglu O, Gungorduk K, Yildirim G, Aslan H, Gunay T. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia with and without HELLP syndrome in a teaching hospital in western Turkey. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34(4):326-31.
242. Erkilinc S, Eyi EGY. Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-7.
243. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):190-7.
244. Cavaignac-Vitalis M, Vidal F, Simon-Toulza C, Boulot P, Guerby P, Chantalat E, et al. Conservative versus active management in HELLP syndrome: results from a cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017:1-7.
245. Darby M, Martin JN, Jr., Mitchell SQ, Owens MY, Wallace K. Using case reports to determine when liver bleeding occurs during disease progression in HELLP syndrome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013;123(1):7-9.
246. Kinay T, Kucuk C, Kayikcioglu F, Karakaya J. Severe Preeclampsia versus HELLP Syndrome: Maternal and Perinatal Outcomes at <34 and >=34 Weeks' Gestation. *Balkan medical journal*. 2015;32(4):359-63.
247. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:3777-83.
248. Barasa A, Rosengren A, Sandstrom TZ, Ladfors L, Schaufelberger M. Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010. *J Card Fail*. 2017;23(5):370-8.
249. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(6):683-96.

250. Lima FV, Parikh PB, Zhu J, Yang J, Stergiopoulos K. Association of cardiomyopathy with adverse cardiac events in pregnant women at the time of delivery. *JACC Heart failure*. 2015;3(3):257-66.
251. Ntusi NB, Badri M, Gumedze F, Sliwa K, Mayosi BM. Pregnancy-Associated Heart Failure: A Comparison of Clinical Presentation and Outcome between Hypertensive Heart Failure of Pregnancy and Idiopathic Peripartum Cardiomyopathy. *PloS one*. 2015;10(8):e0133466.
252. Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, et al. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Open Heart*. 2018;5(2):e000829.
253. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):1-11.
254. Mebazaa A, Seronde MF, Gayat E, Tibazarwa K, Anumba DOC, Akrouf N, et al. Imbalanced Angiogenesis in Peripartum Cardiomyopathy- Diagnostic Value of Placenta Growth Factor. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017;81(11):1654-61.
255. Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(18):1715-23.
256. Afana M, Brinjikji W, Kao D, Jackson E, Maddox TM, Childers D, et al. Characteristics and In-Hospital Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Diagnosed During Delivery in the United States From the Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database. *J Card Fail*. 2016;22(7):512-9.
257. Ersboll AS, Damm P, Gustafsson F, Vejlstrop NG, Johansen M. Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(11):1205-19.
258. Ersboll AS, Johansen M, Damm P, Rasmussen S, Vejlstrop NG, Gustafsson F. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1712-20.
259. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Palaniswamy C, Mujib M, Ahn C, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e001056.
260. Krishnamoorthy P, Garg J, Palaniswamy C, Pandey A, Ahmad H, Frishman WH, et al. Epidemiology and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: findings from the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2016;17(10):756-61.
261. Masoomi R, Shah Z, Arany Z, Gupta K. Peripartum cardiomyopathy: An epidemiologic study of early and late presentations. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:273-8.
262. Sagy I, Salman AA, Kezerle L, Erez O, Yoel I, Barski L. Peripartum cardiomyopathy is associated with increased uric acid concentrations: A population based study. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2017;46(5):369-74.

263. Sarojini A, Sai Ravi Shanker A, Anitha M. Inflammatory Markers-Serum Level of C-Reactive Protein, Tumor Necrotic Factor-alpha, and Interleukin-6 as Predictors of Outcome for Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2013;63(4):234-9.
264. Cantu J, Clifton RG, Roberts JM, Leveno KJ, Myatt L, Reddy UM, et al. Laboratory abnormalities in pregnancy-associated hypertension: frequency and association with pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(5):933-40.
265. Cordina M, Bhatti S, Fernandez M, Syngelaki A, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemoglobin at 27-29 weeks' gestation and severity of pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(13):1575-80.
266. 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 and childbirth*. 2015;15(1):331.
267. Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, Briley AL, Poston L, Shennan AH, et al. Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women. *PloS one*. 2013;8(10):e76083.
268. Brown RA, Kemp GJ, Walkinshaw SA, Howse MLP. Pregnancies complicated by preeclampsia and non-preeclampsia-related nephritic range proteinuria. *Obstetric Medicine*. 2013;6(4):159-64.
269. Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, Yilmazer V, Arinkan SA, Dayicioglu VE. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170(2):368-71.
270. Kucukgoz Gulec U, Sucu M, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Paydas S. Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio to Predict the Magnitude of 24-Hour Total Proteinuria in Preeclampsia of Varying Severity. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2017;39(10):854-60.
271. Mateus J, Newman R, Sibai BM, Li Q, Barton JR, Combs CA, et al. Massive Urinary Protein Excretion Associated with Greater Neonatal Risk in Preeclampsia. *AJP Rep*. 2017;7(1):e49-e58.
272. Payne B, Magee LA, Cote AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2011;33(6):588-97.
273. Livingston JR, Payne B, Brown M, Roberts JM, Cote AM, Magee LA, et al. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outcomes in women hospitalized with preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(10):870-7.
274. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2011;58(4):704-8.
275. Chen Q, Lau S, Tong M, Wei J, Shen F, Zhao J, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *Journal of human hypertension*. 2016;30(2):136-40.

276. Niraula A, Lamsal M, Majhi S, Khan SA, Basnet P. Significance of Serum Uric Acid in Pregnancy Induced Hypertension. *J Natl Med Assoc.* 2017;109(3):198-202.
277. Bozkurt M, Yumru AE, Sahin L, Salman S. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 2015;42(1):26-31.
278. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):130-6.
279. Millman AL, Payne B, Qu Z, Joanne Douglas M, Hutcheon JA, Lee T, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2011;33(7):705-14.
280. Breslin E, Kaufmann A, Quenby S. Bilirubin influences the clinical presentation of pre-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2013;170(1):111-3.
281. Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S. Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina).* 2016;70(1):44-7.
282. Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, Payne BA, Magee LA, von Dadelszen P. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2011;33(10):995-1004.
283. Suresh I, Tr V, Hp N. Predictors of Fetal and Maternal Outcome in the Crucible of Hepatic Dysfunction During Pregnancy. *Gastroenterology research.* 2017;10(1):21-7.
284. Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, Qu Z, Douglas MJ, Ford J, et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2011;33(9):900-8.
285. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2007;13(3):285-91.
286. Pinheiro Mde B, Junqueira DR, Coelho FF, Freitas LG, Carvalho MG, Gomes KB, et al. D-dimer in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2012;414:166-70.
287. Spiezia L, Bogana G, Campello E, Maggiolo S, Pelizzaro E, Carbonare CD, et al. Whole blood thromboelastometry profiles in women with preeclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(11):1793-8.
288. Morikawa M, Umazume T, Hosokawa-Miyaniishi A, Watari H, Kobayashi T, Seki H, et al. Relationship between antithrombin activity and interval from diagnosis to delivery among pregnant women with early-onset pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2019;145(1):62-9.

289. Marietta M, Simoni L, Pedrazzi P, Facchini L, D'Amico R, Facchinetti F. Antithrombin plasma levels decrease is associated with preeclampsia worsening. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(2):227-32.
290. Ogawa M, Matsuda Y, Kobayashi A, Mitani M, Makino Y, Matsui H. Plasma antithrombin levels correlate with albumin and total protein in gestational hypertension and preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2014;4(2):174-7.
291. Samejima T, Yamashita T, Takeda Y, Adachi T. Low antithrombin levels accompanied by high urine protein/creatinine ratios are predictive of acute kidney injury among CS patients with preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019:1-7.
292. Weenink GH, Borm JJ, Ten Cate JW, Treffers PE. Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1983;16(4):230-42.
293. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, ten Cate JW. Plasma antithrombin III levels in pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens B*. 1983;2(1):145-62.
294. Weiner CP, Bonsib SM. Relationship between renal histology and plasma antithrombin III activity in women with early onset preeclampsia. *American journal of perinatology*. 1990;7(2):139-43.
295. Ganzevoort W, Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. 2007;26(4):433-45.
296. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annual review of medicine*. 2015;66:211-25.
297. Khalil MI, Sagr ER, Bahyan R, Elrifaei RM, Alzahrani MH, Tamimi W. How accurate are placental growth factor, urate, lactate dehydrogenase and proteinuria in diagnosing preeclampsia and its severity? *Pregnancy hypertension*. 2014;4(2):156-63.
298. Lehnen H, Mosblech N, Reineke T, Puchoo A, Menke-Mollers I, Zechner U, et al. Prenatal clinical assessment of sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PlGF (placental growth factor) ratio as a diagnostic tool for preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, and proteinuria. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(5):440-5.
299. Marchetti T, de Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(4):675-84.
300. Broekhuijsen K, Ravelli AC. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: a retrospective analysis of a national register. 2015;94(12):1337-45.
301. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9986):2492-501.



302. Harper LM, Biggio JR, Anderson S, Tita AT. Gestational Age of Delivery in Pregnancies Complicated by Chronic Hypertension. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(6):1101-9.
303. Durst JK, Subramaniam A, Tang Y, Szychowski JM, Campbell SB, Biggio JR, et al. Mode of delivery in nulliparous women with gestational hypertension undergoing early term induction of labor. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(19):2291-6.
304. Churchill D, Duley L, Thornton Jim G, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003106.pub2/abstract>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD003106.pub2/asset/CD003106.pdf?v=1&t=ing4m1mb&s=2b1b8748983453c8b0c4bbcb5009b92a458cc76>.
305. van Oostwaard MF, van Eerden L, de Laat MW, Duvekot JJ, Erwich J, Bloemenkamp K, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *Bjog*. 2017;124(9):1440-7.
306. Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(11):622-31.
307. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1:Cd009273.
308. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(3):607-22.
309. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(2):238-44.
310. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2017;70(4):798-803.
311. Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, Wright FL, Khalil A, Beral V, et al. Hypertension in pregnancy and risk of coronary heart disease and stroke: A prospective study in a large UK cohort. *Int J Cardiol*. 2016;222:1012-8.
312. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius S, Vasan RS, Domellof M, et al. Association of Pregnancy Complications and Characteristics With Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Vasterbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017;69(3):475-83.
313. Parikh P, Blauwet L. Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia: Overlapping Diseases of Pregnancy. *Current hypertension reports*. 2018;20(8):69.

314. Parikh S, Tavri S, Mohite S. Recurarization in a successfully managed case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) for emergency caesarean section. *Anesthesia, essays and researches*. 2016;10(2):370-2.
315. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j3024.
316. Mommersteeg PM, Drost JT, Ottervanger JP, Maas AH. Long-term follow-up of psychosocial distress after early onset preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales cohort study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2016;37(3):101-9.
317. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000292.
318. Jarvie JL, Metz TD, Davis MB, Ehrig JC, Kao DP. Short-term risk of cardiovascular readmission following a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(14):1187-94.
319. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(5):523 e1- e7.
320. Bokslag A, Franssen C, Alma LJ, Kovacevic I, Kesteren FV, Teunissen PW, et al. Early-onset preeclampsia predisposes to preclinical diastolic left ventricular dysfunction in the fifth decade of life: An observational study. *PloS one*. 2018;13(6):e0198908.
321. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profitos J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(3):235-43.
322. Auger N, Potter BJ, Bilodeau-Bertrand M, Paradis G. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Women Who Have Had Infants With Heart Defects. *Circulation*. 2018;137(22):2321-31.
323. Valensise H, Lo Presti D, Gagliardi G, Tiralongo GM, Pisani I, Novelli GP, et al. Persistent Maternal Cardiac Dysfunction After Preeclampsia Identifies Patients at Risk for Recurrent Preeclampsia. *Hypertension*. 2016;67(4):748-53.
324. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, et al. Prevalence of asymptomatic heart failure in formerly pre-eclamptic women: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(1):134-42.
325. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Kuijk S, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, et al. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women. *Bjog*. 2015;122(8):1092-100.
326. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(2):196-204.

327. Soma-Pillay P, Louw MC, Adeyemo AO, Makin J, Pattinson RC. Cardiac diastolic function after recovery from pre-eclampsia. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(1):26-31.
328. Hofmeyr R, Matjila M, Dyer R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anaesthesia Management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):125-38.
329. Podovei M, Bateman BT. The Consensus Bundle on Hypertension in Pregnancy and the Anesthesiologist: Doing All the Right Things for All the Patients All of the Time. *Anesthesia and analgesia.* 2017;125(2):383-5.
330. del-Rio-Vellosillo M, Garcia-Medina JJ. Anesthetic considerations in HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(2):144-57.
331. Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur JP, Antonini F, et al. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive care medicine.* 2013;39(4):593-600.
332. Jia RZ, Qian YJ, Zhang X, Ding HJ, Wu HQ, Shao KM. Contribution of dysfunction of maternal hemodynamics to renal impairment in preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2013;76(2):95-9.
333. Leffert LR. What's new in obstetric anesthesia? Focus on preeclampsia. *International journal of obstetric anesthesia.* 2015;24(3):264-71.
334. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstetrics and gynecology.* 2015;125(1):124-31.
335. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, et al. Patient Characteristics and Outcomes After Hemorrhagic Stroke in Pregnancy. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2015;8(6 Suppl 3):S170-8.
336. Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *Critical care clinics.* 2016;32(1):29-41.
337. Cuero MR, Varelas PN. Neurologic Complications in Pregnancy. *Critical care clinics.* 2016;32(1):43-59.
338. Kutlesic MS, Kutlesic RM, Mostic-Ilic T. Magnesium in obstetric anesthesia and intensive care. *J Anesth.* 2017;31(1):127-39.
339. Chattopadhyay S, Das A, Pahari S. Fetomaternal outcome in severe preeclamptic women undergoing emergency cesarean section under either general or spinal anesthesia. *Journal of pregnancy.* 2014;2014:325098.
340. Badawy AA, Mokhtar AM. Remifentanyl vs dexmedetomidine for severely preeclamptic parturients scheduled for cesarean section under general anesthesia: A randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2016;32:489-94.
341. Ahuja P, Jain D, Bhardwaj N, Jain K, Gainer S, Kang M. Airway changes following labor and delivery in preeclamptic parturients: a prospective case control study. *International journal of obstetric anesthesia.* 2018;33:17-22.

342. Rashid MR, Najeeb R, Mushtaq S, Habib R. Comparative evaluation of midazolam, dexmedetomidine, and propofol as Intensive Care Unit sedatives in postoperative electively ventilated eclamptic patients. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2017;33(3):331-6.