



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

PERINATOLOGI

Preeklampsi

Rapport nr 72
2014

Arbets- och Referensgruppen för Perinatologi

Nr 72
2014

Preeklampsi

Deltagare i arbetsgruppen

Ellika Andolf	KK, Danderyds Sjukhus
Katarina Bremme	KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Claudia Bruss	KK, Halmstad
Ulrik Dolberg-Anderson	KK, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Stefan R. Hansson	KK, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Anette Hein	Anestesikliniken, Danderyd
Margareta Hellgren	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Ragnhild Hjertberg	Ultragyn, Stockholm
Nina Kjellqvist	Anestesikliniken, Södersjukhuset
Pihla Kuusela	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Susanne Ledin-Eriksson	Anestesikliniken, Gävle sjukhus
Pelle G Lindqvist	KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Josefine Nasiell	KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Henry Nisell	KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Solveig Nordén-Lindeberg	KK, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Karl Sallin	Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Maria Sennström	KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Ulla-Britt Wennerholm	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Anna-Karin Wikström	KK, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Helena Åkerud	KK, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Eva Östlund	KK, Södersjukhuset

Redaktör:	ARGUS Matts Olovsson, KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Innehåll

Förord.....	5
Preeklampsi – etiologi och patofysiologi.....	7
Definition och klassifikation av graviditetstrelaterad hypertoni	13
Prediktion av preeklampsi	17
Prevention av preeklampsi.....	21
Övervakning och behandling under graviditet, förlossning och postpartum ...	25
Eklampsi och HELLP	43
Anestesi och intensivvård vid preeklampsi	53
Maternella hälsorisker, långtidsuppföljning, framtida risker vid graviditet och uppföljning postpartum	59
Etiska dilemman vid preeklampsi.....	65
Min preeklampsi. En patients berättelse	71
Appendix med tabeller	75
Förkortningar.....	84
Patientinformationer	87
Sammanfattning av rekommendationer för prevention och behandling.....	91
Referenslista	93

Förord

Preeklampsi drabbar 3 – 7 procent av samtliga gravida kvinnor och är en av de vanligaste orsakerna till perinatal och maternell morbiditet/mortalitet. Sjukdomen är på grund av diffus symptomatologi, svårdiagnosticerad och behandling saknas. Den enda boten är att förlösa kvinnan. Beslutet att förlösa är ett svårt avvägande där både moderns och barnets hälsa måste beaktas. Det är ett stort globalt problem med enorma kostnader för samhället i det att femton procent av alla prematura förlossningar samt 1/3 av alla barn som föds tillväxthämmade orsakas av preeklampsi. Patogenesen till preeklampsi är endast delvis klarlagd men förefaller klart relaterad till en störd implantation och placentation följt av en generell inflammation och progredierande endotelkada.

Förutom patogenes är diagnos, screening och behandling av preeklampsi ännu föremål för debatt. Internationellt har riktlinjer tagits fram för handläggning av preeklampsi och hypertoni under graviditet baserat på de studier och den konsensus som finns idag.

En grupp inom Perinatal-ARG fick 2010 i uppdrag att skriva en rapport om och ta fram rekommendationer för behandling av hypertensiv sjukdom under graviditet. Rapporten skulle om möjligt basera sina rekommendationer på en graderad bedömning av evidensstyrkan i det vetenskapliga underlaget (1,2). Till gruppen knöts även en representant från SFAI (Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård). Vi ansåg även att det var viktigt att i ett kapitel försöka redogöra för de etiska ställningstaganden som ofta blir aktuella i dessa fall. Vi har även arbetat fram ett förslag till patientinformation. Varje kapitel är framtaget av respektive författargrupp. Hela arbetsgruppen har därefter gemensamt reviderat alla kapitel vid möten samt arbetsinternat och ansvarar gemensamt för innehållet i rapporten. Den slutliga redigeringen står redaktionsgruppen för.

Vi hoppas att dokumentet ska leda till ökad kunskap, ge möjlighet till likvärdig vård i hela Sverige samt vara till hjälp i det dagliga kliniska arbetet inom både slutna och öppna vård.

Redaktionsgruppen

Stefan Hansson, Ragnhild Hjertberg, Ulla-Britt Wennerholm, Eva Östlund

1. Preeklampsi-etologi och patofysiologi

*Stefan R. Hansson, Katarina Bremme, Margareta Hellgren,
Henry Nisell och Helena Åkerud*

Bakgrund

Preeklampsi drabbar varje år 3-7 procent av samtliga gravida kvinnor och är en av de vanligaste orsakerna till perinatal och maternell morbiditet/mortalitet. Globalt uppskattas 8 500 000 blivande mödrar i världen drabbas per år, varav ungefär 5000 kvinnor i Sverige. Idag finns inga undersökningar eller laboratorieprover, som på ett tidigt stadium kan identifiera de kvinnor som löper en ökad risk för att utveckla preeklampsi. Sjukdomen manifesterar sig kliniskt efter 20:e graviditetsveckan men är, på grund av diffus symtomatologi, svårdiagnosticerad och behandling saknas (3). Det enda bot som idag finns tillgängligt är att förlösa modern, avbryta graviditeten, ett svårt avvägande där både barnets och moderns välmående måste beaktas (4). Femton procent av alla prematura förlossningar samt 1/3 av all intrauterin tillväxthämning (IUGR) orsakas av preeklampsi. De årliga vårdkostnaderna för preeklampsi har globalt uppskattats till mellan 18-22 miljarder dollar (5).

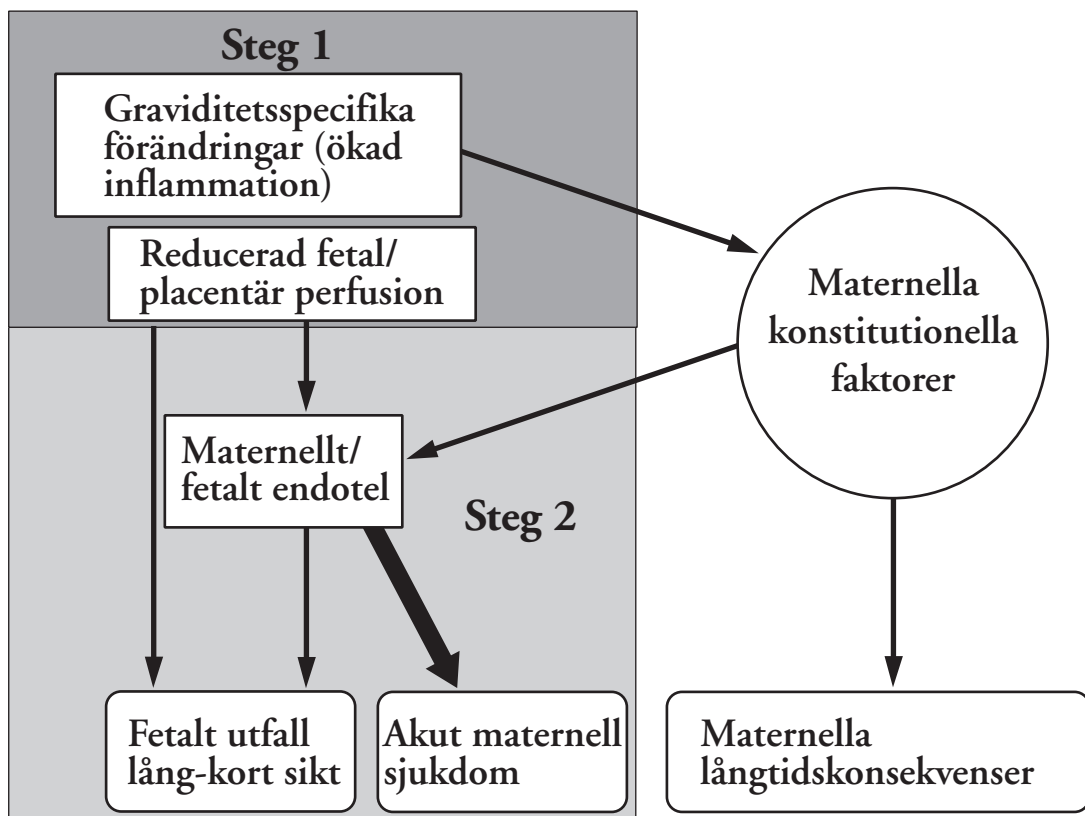
Preeklampsi kallas teoriernas sjukdom då ett flertal olika hypoteser och teorier har förts fram genom åren. Det faktum att frånvaro av moderkakan-placenta är nödvändigt för att symtomen skall gå i regress, har lett till, att placenta anses vara orsak till uppkomsten av preeklampsi (4).

Tvåstegsmodellen (Figur 1) är den förklaringsmodell som idag är generellt accepterad (6). *Steg 1* kännetecknas av en defekt placenta-

bildning med ytlig inväxt av trofoblasterna i deciduan samt ofullständig omvandling av spiralartärerna i uterusväggen (7). En immunologisk maladaptation har föreslagits vara en orsak till inadekvat invasion av trofoblaster vilket leder till en försämrad perfusion av placenta. Ett försämrat utero-placentärt blodflöde ger ojämn syrgastransport vilket i sin tur bidrar till ischemi, reperfusionsskador och bildning av fria syrgasradikaler. Höga nivåer av fria syrgasradikaler ger en oxidativ stress, något som inverkar negativt på placentas funktion och på sikt leder till irr reversibla vävnadsskador. Placentas och blodkärlens celler utgör blod-placenta-barriären, som effektivt skiljer den fetala cirkulationen från den maternella.

Transport av gaser och näringsämnen över barriären är normalt sett mycket välreglerad, men vid barriärskador uppstår ett ospecificikt läckage till den maternella cirkulationen. Den oxidativa stressen och vävnadsskadan leder till att en eller flera faktorer frigörs från placenta och läcker över till den maternella cirkulationen. I *steg 2*, ger läckage av partiklar och celler från foster och placenta upphov till en generell endotelskada och systemisk inflammation (8,9). Placentär och maternell endotelskada är kännetecknande för preeklampsi (8,10). Cirkulerande endotelceller har påvisats som tecken på vaskulär skada (11). Ett dysfunktionellt endotel resulterar i ökad vasokonstriktion, försämrad homeostas som kliniskt manifesterar sig som ödem, proteinuri och högt blodtryck.

Figur 1



Placentafaktor "X" är benämningen på en eller flera hittills okända placentärt genererade faktorer som hypotetiskt skulle kunna antas utgöra länken mellan steg 1 och steg 2.

Moderna forskningsmetoder har med hjälp av gen- och proteinprofilerings- samt metabolitstudier, de senaste tio åren kunnat isolera ett flertal faktorer som idag studeras ur såväl en etiologisk synvinkel, men även som prognostiska och diagnostiska biomarkörer för preeklampsi.

Debris från den skadade placenta (12-14), fragment av syncytiotrofoblasternas basalmembran (15), mikropartiklar (16) och mikro RNA (17,18) liksom fetala celler, fetalt DNA och fritt fetalt hemoglobin har påvisats i den maternella cirkulationen vid preeklampsi (13, 19). Dessa fragment och molekyler inducerar inflammation och bidrar till en generell endotelskada.

Organspecifik patofysiologi

Njurar

Utöver placenta är njur en det organ vars morfologi och funktion förändras i störst utsträckning vid preeklampsi. Den så kallade glomerulära endoteliosen, karaktäriserad av reducerat kapillärlumen i glomeruli, svullna glomerulära endotelceller samt en minskad fenestrering mellan dessa celler, har länge ansetts patognomont för preeklampsi. Dock har dessa förändringar även påvisats, om än i mindre utsträckning, vid graviditetsinducerad hypertoni (avsaknad av proteinuri) samt vid normal graviditet (20). Den glomerulära endoteliosen har ansetts vara en väsentlig orsak till proteinläckaget vid preeklampsi. Dessutom bidrar sannolikt en förändrad laddning av den glomerulära basalmembranen, som normalt är negativt laddad, till den ökade genom-

släppligheten av negativt laddat albumin vid preeklampsi.

På senare år har den eventuella betydelsen av podocyter (epitelceller som omger och är i direktkontakt med glomeruli) för barriärfunktionen mot proteinläckage lyfts fram. Vid preeklampsi har förändringar i denna celltyp samt i dess interaktion med det glomerulära endotelet påvisats. En nedreglering av bildningen av vissa proteiner från podocyten, av betydelse för den glomerulära filtrationsbarriären, har noterats och skulle kunna förmodas bidra till proteinläckaget vid preeklampsi. Faktum är att förekomsten av podocyter i urinen och dess relation till graden av proteinuri har visats vid preeklampsi (21).

Patienter med preeklampsi uppvisar en reducerad glomerulusfiltration. Orsaken är dels ett minskat renalt blodflöde och dels en reducerad filtrationsarea (minskad fenestring i det glomerulära endotelet samt subendotelial fibrinoidinlagring). Endast vid en avancerad njurpåverkan (mer än 50 procent reduktion av glomerulära filtrationen) ses ett förhöjt plasmakreatinin. Cystatin C rapporteras i svenska studier från början av 2000-talet vara en bättre markör för påverkan av njurfunktionen än plasmakreatinin; bland annat har en god korrelation mellan graden av glomerulär endotelios och koncentrationen av cystatin C påvisats hos patienter med preeklampsi (22). Eftersom cystatin C även bildas i placenta och i ökade mängder vid preeklampsi är dess roll som markör för glomerulusfiltration ofullständigt klarlagd (23).

Hjärta-kärl

En av hörnpelarna i patofysiologin vid preeklampsi är en generell vasokonstriktion (Tabell 1). De områden som framför allt drabbas är kärlen i uter us-placentacirkulationen och njurarna. Orsaken till denna vasokonstriktion anses hänga samman med minskad bildning eller aktivitet av endogena vasodilaterande substanser såsom kväveoxid och prostacyclin. En ökad vaskulär reaktivitet gentemot endogena vasokonstriktorsubstanser såsom angiotensin II och noradrenalin har

också påvisats. Denna hyperreaktivitet utvecklar sig före de kliniska symptomen manifesteras.

I den normala graviditeten sjunker den perifera vaskulära resistensen 40 procent jämfört med ickegravida. Förändringen är tydlig redan vid 5 veckors graviditet och avslutad vid 16 veckor. Vid 24 veckors graviditet är hjärtminutvolym ökad med 45 procent jämfört med icke-gravida medan blodvolymen ökar successivt till 140 procent vid förlossningen. Blodtrycket sjunker och är som lägst omkring graviditetsvecka 20 och stiger därefter. Under graviditeten genomgår hjärtat förändringar liknande de man ser hos atleter både en ökning av hjärtrummens storlek och vägg tjockleken i vänster kammare. Denna fysiologiska hypertrofi anses ej förenad med ökad morbiditet. På grund av den bristfälliga ökningen av plasmavolymen utvecklar patienter med preeklampsi ofta en hemokoncentration med ett för normala graviditeter högt hemoglobinvärde. Denna hemokoncentration syns ofta innan sjukdomen debuterar kliniskt.

Tabell 1.

Hemodynamiska förändringar	Normal graviditet	Preeklampsi
Hjärtminutvolym	↑	↓
Perifer vaskulär resistens	↓	↑
Medelartärtryck	↔	↑↑
Blodvolym	↑	↓
Vänsterkammartjocklek	↑	↑↑

Likaså är den systoliska vänsterkammarfunktionen ökad och den perifera resistensen minskad redan innan kliniska symptom. Vid debut av kliniska preeklampsisymptom däremot sjunker hjärtminutvolym och perifera resistensen ökar. Både den systoliska och den diastoliska funktionen i vänster kammare försämras vilket leder till ökning av kammarens storlek och vägg tjocklek. Försämringen i diastolisk funktion är tydlig genom långsam relaxation i tidigt diastole som leder till ökat fyllnadstryck och en påverkan på vänster förmak. Samtidigt noteras en ökning i plasma av pro-brain natriuretic peptide (BNP). Både BNP och den inaktiva N-terminala fragmentet av

proBNP (NT-proBNP) är associerade med hjärtinsufficiens. BNP syntetiseras i hjärtrummen vid volymexpansion. Vid preeklampsi är NT-proBNP förhöjd och ytterligare förhöjd vid tidig och svår preeklampsi (24).

Förändringen i hjärtat kan kvardra flera månader och man har också noterat kvarstående tjocklek i vänsterkammaren efter ett år, och kan då möjligen bli bestående. Vid svår preeklampsi, med uttalad förhöjning av blodtrycket och därmed ett ökat pumpmotstånd för hjärtat, kan klinisk hjärtsvikt utvecklas. Den ökade risken för lungödem beror inte enbart på ett högt pumpmotstånd utan på en endotelskada i lungkapillärerna i kombination med ett sänkt kolloidosmotiskt tryck p.g.a. proteinläckage via urinen. Dessa faktorer bidrar till vätskeutträdet från kapillärer ut i lungvävnad.

Risken att utveckla peripartumkardiomyopati (PPCM) är ökad vid preeklampsi. Begreppet PPCM myntades 1971 men fick först 1997 tillägget systolisk vänsterkammardysfunktion med en ejektionsfraktion (EF) <45 procent som en del av diagnoskriterierna. Även om flertalet diagnostiseras i peripartum perioden förekommer PPCM även tidigare under graviditeten. I Afrika är PPCM vanligt medan man i USA diagnosticerar PPCM hos ungefär 1/2500-4000 graviditeter. Data från Europa saknas. Att avsluta graviditeten kan resultera i förbättring av hjärtfunktion och skall övervägas hos patienter med försämring trots insatt terapi. Att fortsätta graviditeten kan vara aktuell om förbättring sker och stora vinster kan ses. Sedvanlig terapi ges enligt riktlinjer vid hjärtsvikt såsom diuretika, vasodilatation, inotroper, ACE hämmare (efter förlossning), betablockerare och digoxin. Antikoagulation ges genast vid diagnos beroende på ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Nyare behandlingsalternativ som immunoglobuliner och bromokriptin har visat lovande resultat men kan ännu ej inkluderas i rutinbehandling. PPCM är förenad med allvarliga komplikationer såsom hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd sekundärt till arytmier, tromboemboliska komplikationer och

död. Goland redovisar allvarliga komplikationer i 25 procent av vilka 80 procent inom 6 månader efter diagnos. Ytterligare graviditet är förenad med kronisk hjärtsvikt (25).

Hemostas

Vid preeklampsi är fibrinogennivån ofta förhöjd på grund av akutfasreaktion och därmed startar en konsumtion vid högre fibrinogennivåer. Ökad omsättning av trombocyter och fibrinogen samt antitrombin har påvisats (26,27). Koagulationen är initialt balanserad och störningar kan inte påvisas vid rutinmässiga laboratorieanalyser såsom aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), protrombinkomplex (PK-INR), trombocyttal, D-dimer eller antitrombin. Den ökade konsumtionen av trombocyter, koagulationsfaktorer och hämmare till koagulations-systemet balanseras initialt av en ökad syntes. Vid svåra former av preeklampsi/eklampsi övergår en lågradig disseminerad intravasal koagulation (DIC) i en subakut/akut DIC med sjunkande trombocytantal och fibrinogennivåer samt konsumtion av antitrombin. Det sker en successiv fibrinbildning, i framför allt njurar och i levern. Nedsatt trombocytfunktion eller otillräckligt antal trombocyter kan också ge blödning. Genom ökad frisättning av plasminogen aktivator hämmare -1 (PAI-1) från endotelceller dämpas fibrinolysen. Så småningom stiger dock D-dimer till onormalt hög nivå på grund av både ökad fibrinbildning och fibrinolys. Fibrinolysen tar bort fibrin och motverkar försämrad funktion hos njurar, placenta och lever. Vid preeklampsi minskar produktionen av plasminogen aktivator hämmare-2 (PAI-2) från trofoblaster och det lokala placentära försvaret mot blödningar minskar, vilket skulle kunna bidra till den ökade risken för ablatio (28).

Lever

HELLP-syndromet förekommer i ca 0,5-0,9 procent av samtliga graviditeter och i cirka 10-20 procent av fall med svår preeklampsi (29) (se Kapitel 2, 6). Det kännetecknas av spontan Hemolys, generell leversvullnad som ger

upphov till förhöjda transaminaser (Elevated Liver enzymes) och sjunkande antal trombocyter (Low Platelets). Kliniskt är det ofta ett snabbt förlopp med snabb försämring av patientens tillstånd. Högt blodtryck förekommer i 80 procent av fallen men är ej obligat. Syndromet innefattar både leverpåverkan och hematologisk påverkan såsom vid DIC, mikroangiopatisk hemolytisk anemi med låga trombocyter och abnorma röda blodkroppar.

Etiologin till HELLP är oklar. Skador på vaskulärt endotelium leder till deposition av fibrin och "end organ" skador vilket är typiskt för preeklampsi generellt. Genom aktivering av vaskulärt endotel och trombocyter sker en periportal mikrotrombotisering, infarktutveckling och blödningar i levern. Man diskuterar idag om HELLP och lever ruptur/infarkt ingår i samma sjukdomsbild som preeklampsi med mikrotrombotisering och DIC, där diagnos är beroende på vilket organ som drabbas mest. Däremot råder osäkerhet angående de mycket ovanliga tillstånden TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) och HUS (*haemolytic uremic syndrome*) och deras samhörighet med preeklampsi. Här finns likheter med den gängse mikrotrombotiseringen, dock engageras bara trombocyterna. Diagnos av TTP underlättas idag genom att man kan mäta enzymet ADAMTS13, ett enzym som reglerar storleken av von Willebrand faktor (vWF) i plasma. Brist på ADAMTS13 leder till ökad halt av högmolekylära former av vWF med ökad trombocyttagregerande förmåga och risk för TTP.

CNS

Eklampsi, är den allvarligaste komplikationen till preeklampsi och drabbar ungefär 1 procent av patienter med svår preeklampsi (se Kapitel 6). Eklampsi kännetecknas av generella kramper med tonisk-kloniska konvulsioner. I Skandinavien och övriga västvärlden förekommer eklampsi i cirka 5 fall per 10 000 förlossningar (30-32). En lägre frekvens, 2,9 fall per 10 000 förlossningar, har rapporterats från England (33).

De underliggande mekanismerna är ännu inte helt klarlagda men en generell svullnad av centrala nervsystemet och en skada på blodhjärn-barriären tros ligga bakom störningar i hjärnans autoregulering av dess blodflöde (34). Majoriteten uppvisar tecken och symptom på svår preeklampsi men 10-15 procent visar endast sparsamma eller inga symptom innan första krampen. Ett flertal studier har visat att hjärnödemet främst är lokaliserat till de posteriora delarna av hjärnan vilket givit namn åt syndromet, "*posterior reversible encephalopathy syndrome*" (PRES), vilket beskriver de radiologiska fynden i kombination med symptom från mindre synstörningar till kortikal blindhet, illamående och huvudvärk (35-37). Man har nyligen visat att 25 procent av kvinnor som har haft en svår eklampsi och/eller PRES, har bestående vita substansskador (38,39). Den kliniska betydelsen av dessa skador är ännu oklar. Intrakraniella blödningar är den vanligaste letala komplikation av svår preeklampsi och eklampsi. Blödningarna orsakas främst när det systoliska blodtrycket överstiger den övre gränsen för autorregulationen, det vill säga >150 mm Hg, varvid spontana rupturer av *Charcot-Bouchard microaneurysm* sker (penetrerande grenar av arteria cerebri media).

FAKTARUTA

Globalt uppskattas 8 500 000 blivande mödrar i världen drabbas av preeklampsi årligen, varav 5000 i Sverige (ca 5 procent av den gravida populationen).

Orsaken till preeklampsi är okänd men placenta är central för uppkomsten. I nadekvat placentation är central i etiologin och motsvaras av steg ett i tvåstegsmodellen. De kliniska symtomen motsvaras av steg två i tvåstegsmodellen.

Generell endotelskada och inflammation ses vid preeklampsi vilket leder till symtom från många organsystem.

Njurar: Glomerulär endotelios förekommer ofta vid den njurskada som ses vid preeklampsi.

Hjärta: Vid symtom på preeklampsi sjunker ofta hjärtminutvolymen och det perifera vaskulära motståndet ökar. Den systoliska och den diastoliska funktionen i vänster kammare försämras och leder till ökning av kammarens storlek och vägg tjocklek.

Lever: HELLP-syndromet drabbar cirka 10-20 procent av alla kvinnor med svår preeklampsi. Det kännetecknas av spontan Hemolys, generell leversvullnad som ger upphov till förhöjda transaminaser (Elevated Liver enzymes) och sjunkande antal trombocyter (Low Platelets).

CNS: Eklampsi kännetecknas av generella kramper med tonisk-kloniska konvulsioner och drabbar ungefär 1 procent av preeklampsifallen. "*Posterior reversible encephalopathy syndrome*" (PRES) är ett radiologiskt fynd som visar ödem i hjärnans bakre regioner vid preeklampsi/eklampsi. Intrakraniella blödningar är den vanligaste letala komplikation av svår preeklampsi och eklampsi.

2. Definitioner och klassifikation av graviditetsrelaterad hypertoni

Henry Nisell och Katarina Bremme

6-8 procent av gravida kvinnor kommer att uppvisa någon form av blodtrycksstegring. Enhetliga definitioner av olika hypertensiva tillstånd under graviditet är av stor betydelse av flera skäl. Dels är sådana väsentliga för att följa utvecklingen vad gäller prevalenssiffror samt perinatalt och maternellt utfall, dels är en exakt och enhetlig diagnosättning en förutsättning för adekvata studier för att definiera och utveckla tester för prediktion samt för att utvärdera profylaktiska åtgärder mot hypertoni under graviditet.

I vårt land liksom i stora delar av Europa överensstämmer diagnosättningen av preeklampsi med brittiska NICE's (National Institute for Health and Clinical Excellence) rekommendationer från 2000. I vissa länder, bland annat USA, Kanada och Australien används definitioner med smärre avvikelser från NICE's rekommendationer. För detaljer avseende de olika definitionerna hänvisas till Appendix, Tabell 1. Hypertoni som debuterar efter 20 graviditetsveckor hos dessförinnan normotensiv kvinna utan anamnestiska hållpunkter för hypertoni att betrakta som *graviditetsinducerad*. Blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg uppmätt vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall krävs för diagnosen. Blodtrycket mäts sittande i vila med armen i hjärthöjd. Diastoliskt blodtryck registreras vid Korotkoff fas 5 (det blodtryck när ljudet försvinner).

För diagnosen *preeklampsi* krävs graviditetsinducerad hypertoni i kombination med nydebuterad proteinuri ≥ 300 mg/24 timmar efter 20 graviditetsveckor. I avsaknad av laborato-

rieriesurser för att kvantifiera proteinuri krävs $\geq 1+$ på urinsticka vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall. Det bör dock påpekas att urinstickan har en låg specificitet för upptäckt av signifikant proteinuri; det vill säga ger ofta positivt utslag i avsaknad av proteinutsöndring ≥ 300 mg/dygn. Av denna anledning kräver man på vissa centra $\geq 2+$ för att ställa diagnosen preeklampsi. Risken med detta är dock att sensitiviteten minskar; det vill säga flera patienter med preeklampsi kommer att förbli oupptäckta och i stället klassificeras som graviditetsinducerad hypertoni. För att undvika urinsamling under 24 timmar, vilket ofta upplevs som omständligt och besvärligt av såväl personal som patient, har man på en del ställen infört analys av kvoten mellan protein-koncentrationen (mg/l) och kreatininkoncentrationen (mmol/l) i stickprov från urinen. Normalvärden varierar mellan olika laboratorier. Där metoden har utvärderats motsvarar en kvot kring 30 mg/mmol en proteinutsöndring av 300 mg/dygn. Eftersom proteinutsöndringen kan variera något över dygnet, med högre nivåer vid uppegående jämfört med liggande ställning bör om möjligt den första morgonurinen analyseras.

Lätt/måttlig preeklampsi föreligger när blodtrycket är $\geq 140/90$ och $< 160/110$ mm Hg samt signifikant proteinuri föreligger och tecken på organengagemang (förutom proteinuri) saknas. *Svår preeklampsi* anses föreligga i närvaro av minst ett av följande fynd/symtom: systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg (vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall såvida

inte antihypertensiv behandling påbörjats), diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg (vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall såvida inte antihypertensiv behandling påbörjats), oliguri (< 500 ml/dygn), nytillkomna cerebrala symtom eller synförändringar, lungödem eller cyanos, svåra smärtor i epigastriet eller under höger arcus utan annan etiologi, trombocytopeni $< 100 \times 10^9/L$, påverkade leverenzymmer (2 gånger övr e normalvärdet). Mängden proteinuri korrelerar inte med sjukdomens svårighetsgrad, varför vi i enlighet med internationell konsensus valt att ta bort det. Enbart signikant proteinuri krävs för diagnosen preeklampsi. (Appendix, Tabell 2). (ACOG Task force 2014 unpublished).

Kvinnor med en känd kronisk hypertoni löper enligt olika rapporter en risk av 10-50 procent för aggravering under graviditet i form av tillkomst av proteinuri och ytterligare blodtrycksstegring, så kallad *pålagring med preeklampsi* ("*superimposed preeclampsia*"). Viss oenighet råder kring definitionen av detta tillstånd, men den vanligaste är tillkomst av något av följande fynd: proteinuri efter 20 veckor hos kvinnor utan proteinuri i tidig graviditet, snabb aggravering av befintlig proteinuri efter 20 veckor, blodtrycksstegring $\geq 30/15$ mm Hg efter 20 veckor jämfört med blodtrycket i första trimestern vid samtidig förekomst av proteinuri eller HELLP syndromet (se nedan).

Under senare år har det föreslagits ytterligare en indelningsgrund utifrån tidpunkt för förlossning på grund av preeklampsi föreslagits (40). Man skiljer oftast mellan förlossning före 34 veckor (tidigt debuterande) och förlossning efter 34 veckor (sent debuterande). Det har diskuterats huruvida dessa båda tillstånd är en och samma sjukdom med olika svårighetsgrader eller två tillstånd med separata patofysiologiska mekanismer. Den förra formen har ansetts ha en placentär orsak med ökad risk för placentainsufficiens och intrauterin tillväxthämning samt även en ökad risk för allvarlig maternell morbiditet. Den senare formen har mildare förlopp med betydligt mindre påverkan på fostret och anses bero huvudsakligen på maternella faktorer.

Eftersom systemmanifestationer (koagulations-, lever- och CNS manifestationer) ibland kan uppträda trots blodtryck $< 140/90$ mm Hg, har en blodtrycksstegring på $\geq 30/15$ mm Hg jämfört med första trimestern föreslagits som ett alternativt diagnostiskt kriterium. Flera studier har dock visat att den perinatale och maternella morbiditeten inte är ökad bland kvinnor med en sådan tryckstegring så länge blodtrycket inte överstiger 140/90 mm Hg (41).

HELLP (Hemolys, Elevated Liver, Low Platelets) syndromet, bör betraktas som en form av svår preeklampsi med generell organpåverkan. Vissa har dock velat betrakta detta tillstånd som en separat sjukdomsentitet. Syndromet förekommer i cirka 10-20 procent av fall med svår preeklampsi (29). Ibland ses patienter med leverpåverkan, trombocytopeni samt tecken på hemolys men utan de klassiska preeklampsitecknen (42). I dessa fall brukar dock hypertoni och proteinuri utvecklas senare i förloppet. Den så kallade Mississippi klassifikationen (43) innebär: trombocyter $< 150 \times 10^9/L$, ALAT eller ASAT > 40 U/L ($> 0,67$ μ kat) samt LDH > 600 U/L ($> 10,0$ μ kat). För gradering av tillståndets svårighetsgrad hänvisas till Appendix, Tabell 3. I detta sammanhang bör nämnas att den lindrigaste formen med trombocytantal 100-150 $\times 10^9/L$ enligt många experter saknar större klinisk relevans eftersom en måttlig trombocytopeni inte är ovanligt vid en i övrigt normal graviditet. På vissa kliniker i vårt land används haptoglobinkoncentrationen som en mar kör för hemolys. Koncentrationer $< 0,25$ g/L talar för hemolys.

Arbetsgruppens förslag till definition är:

1. Hemolys bestämt med haptoglobin ($< 0,25$ g/L) eller LD (> 600 U/L, $> 10,0$ μ kat)
2. Trombocyter $< 100 \times 10^9/L$
3. ASAT eller ALAT $\geq 1,2$ μ kat/L

Eklampsi definieras som generella kramper under graviditet, förlossning eller de första veckorna efter förlossning hos patienter med

preeklampsi och som inte kan förklaras av andra orsaker, exempelvis epilepsi. Det förekommer i en ungefärlig frekvens av 1:2000 förlossningar i Europa. Detta innebär att endast 1-2 procent av patienterna med preeklampsi kommer att utveckla eklampsi. I vissa utvecklingsländer ses dock prevalenser som kan vara mer än tiofaldigt högre. Utträddande av eklampsianfallen är relativt jämnt fördelat mellan antepartal, intrapartal och postpartal-perioderna. Cirka 70 procent av kramperna som uppträder efter förlossningen kommer inom 12 timmar (44). I fall av kramper som debuterar mer än 2-3 dygn efter förlossningen bör annan orsak, framför allt neurologisk, uteslutas. Det bör noteras att i vissa fall kan preeklampsi debutera med kramper, det vill säga innan blodtryckstegringen och proteinuri utvecklats.

FAKTARUTA

Definitioner

Graviditetsinducerad hypertoni: Blodtryck ≥ 140 mm Hg systoliskt och 90 mm Hg diastoliskt uppmätt vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall med debut efter 20 graviditetsveckor.

Preeklampsi: Graviditetsinducerad hypertoni i kombination med nydebuterad proteinuri ≥ 300 mg/24 timmar efter 20 graviditetsveckor.

Lätt/måttlig preeklampsi: Blodtryck $\geq 140/90$ och $< 160/110$ mm Hg samt signifikant proteinuri och tecken på organengagemang saknas.

Svår preeklampsi: Något av följande symtom: systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg (vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall såvida inte antihypertensiv behandling påbörjats), diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg (vid två tillfällen med minst 4 timmars intervall såvida inte antihypertensiv behandling påbörjats), oliguri (< 500 ml/dygn), nytillkomna cerebrala symtom eller synförändringar, lungödem eller cyanos, svåra smärtor i epigastriet eller under höger arcus utan annan etiologi, trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/L$), påverkade leverenzymmer (2 gånger övre normalvärdet).

Tidig (early-onset) preeklampsi: Förlossning före 34 graviditetsveckor.

HELLP: Hemolys bestämt med haptoglobin eller LD, trombocyter $< 100 \times 10^9/L$, samt ASAT eller ALAT $\geq 1,2$ ukat/L.

Eklampsi: definieras som generella kramper under graviditet, förlossning eller de första veckorna efter förlossning hos patienter med preeklampsi och som inte kan förklaras av andra orsaker, exempelvis epilepsi.

3. Prediktion av preeklampsi

Stefan R. Hansson, Ulrik Dolberg-Anderson och Helena Åkerud

Kliniska riskfaktorer

Felaktig immunadaptation i samband med implantation, det vill säga moderns immunförsvarsreaktion mot paternella antigen, kan förklara varför framförallt förstagångsgravida drabbas av preeklampsi. Man har visat att kvinnor som exponerats för sperma från många partners, och/eller har levt ihop med sin partner en längre tid innan befruktning, har en lägre risk att utveckla preeklampsi (45,46). Högre risk att utveckla preeklampsi ses däremot om kondom har använts, graviditet skett med ny partner samt vid långa intervall mellan graviditeterna (47,48). Flera andra maternella riskfaktorer har identifierats. De viktigaste är etnicitet, svarta kvinnor har en ökad risk, låg och hög ålder, flerbörd, assisterad befruktning (IVF och äggdonation) och en historia av preeklampsi i tidigare graviditeter samt hereditet. Dessutom medför vissa systemsjukdomar en ökad risk: fetma, diabetes mellitus, essentiell hypertoni, njursjukdom, antifosfolipidsyndrom och vissa autoimmuna sjukdomar såsom SLE. Ingen av ovanstående riskfaktorer, ensamma eller i kombination, är tillräckliga för att förutsäga risken för preeklampsi i det enskilda fallet. I kombination har de visats predicera rätt i ungefär 30 procent, framförallt vid tidigt debuterande preeklampsi (49).

Hereditet

Det finns en dokumenterad riskökning (x8) att utveckla preeklampsi om det finns en paternell men framför allt en maternell familjehistoria (50). Diskrepans mellan monozygota tvillingar talar för att nedärvningen inte följer

klassiska Mendelska lagar (51,52). Flera studier talar för att många olika gener är involverade i uppkomsten av preeklampsi (4,53,54).

Systemsjukdomar

Ett flertal systemsjukdomar kan bidra till uppkomsten av preeklampsi, nedan listas några av de viktiga. Oxidativ stress, inflammation och aktivering av koagulationssystemet, är centrala mekanismer för uppkomsten av den generella endotelskadan som ses vid preeklampsi. Vidare är njur förändringarna, glomerulär endotelios, typiska (55). Således är sjukdomar som har komponenter av dessa mekanismer eller skador, predisponerande för preeklampsi, exempelvis kardiovaskulär sjukdom, koagulopati och njursjukdom (56-59).

Obesitas

Obesitas är förenat med många mekanismer som bidrar till den ökade risken för preeklampsi; insulinresistens, ökad systeminflammation och hyperlipidemi (60).

Diabetes

Kvinnor med Typ 1 diabetes mellitus (DM) har högre risk att utveckla preeklampsi jämfört med de med DM typ 2 och gestationsdiabetes (61). Dålig glukosreglering ökar risken ytterligare varför man strävar efter HbA1c nivåer < 6,1 procent (62). Vid etablerad mikroangiopati, en endotelskada i de små kärlen, ökar risken betydligt (63).

Moderns riskfaktorer är av klinisk betydelse, men de måste användas i kombination med biokemiska markörer och kliniska mätningar för att kunna prediktera preeklampsi.

Doppler-ultraljud: utero-placentärt blodflöde

Som en konsekvens av ofullständig placenta-tion och försämrad kärlfunktion i placenta, är blodflödet i den utero-placentära cirkulationen reducerad och ojämn (64). Den oxidativa stress som uppstår på grund av detta försämrar placenta-perfusionen ytterligare. Kliniskt kan flödesmotståndet i placenta mätas med hjälp av Doppler-ultraljud. Genom att undersöka så kallat "*pulsatility index*" (PI), i arteria uterinae och "*notch*" i början på diastole kan motståndet i placenta-bädden uppskattas (65). Kvinnor med tecken till ökat kärlmotstånd i uterinakärlen med förhöjt PI och/eller "*notch*" har en ökad risk att utveckla preeklampsi eller fetal tillväxthämning senare i graviditeten (66). I en nyligen publicerad stor metaanalys visade man att ett ökat PI i kombination med "*notch*" i andra trimestern (efter graviditetsvecka 16) ger bäst prediktivt värde för preeklampsi (positivt likelihood ratio, LR+ 21.0 för högriskgraviditeter och LR+ 7.5 för lågriskgraviditeter) (67). I syfte att förbättra prediktionsvärdet har Dopplerultraljud använts i kliniska studier i kombination med ett flertal beskrivna markörer. Dopplerultraljud kombinerat med någon av angiogenesmarkörerna "*placental growth factor*" (PIGF), lösligt fms ("*friendmurineleukemia virus integration site*")-liknande tyrosinkinas, s-Flt eller s-endoglin (s-eng) har visat hög prediktionsnivå för tidigt debuterad preeklampsi (early onset) (68,69).

Dopplerultraljud (flöde i arteria uterina) är en metod som inte lämpar sig för generell screening, speciellt inte i resurssvaga miljöer där man saknar tillgång till avancerad teknologi. Vidare kan inte Doppler ultraljud (flöde i arteria uterina) särskilja preeklampsi från intra-uterina tillväxthämningar (IUGR). Hälften av alla kvinnor med avvikelser vid Dopplerundersökning utvecklar IUGR, preeklampsi eller föder för tidigt (70). Detsamma gäller för många biomarkörer. Bland annat har höga nivåer av s-Flt-1 påvisats vid IUGR utan preeklampsi (71).

Då inte alla fall med dysfunktionell placen-

ta utvecklar preeklampsi, har tvåstegsmodellen, beskriven i Kapitel 1, modifierats med avseende på steg två, det vill säga utvecklingen av de kliniska symptomen (72). Konstitutionella faktorer hos modern gör henne mer eller mindre benägen att reagera på de utsöndrade produkterna från den fetoplacentära enheten.

Biomarkörer för prediktion och diagnostik av preeklampsi

Under det senaste decenniet har så kallade omic-metoder såsom genomik, proteomik och metabolomik blivit mer allmänt tillgängliga för klinisk forskning. I sökandet efter de etiologiska mekanismerna bakom preeklampsi etiologin har flera nya potentiella biomarkörer identifierats. Många av dessa är mätbara i moderns blod och har därför utvärderats som biokemiska markörer för prediktion och diagnostik av preeklampsi. En rad olika markörer har studerats, bland annat markörer för nedsatt njurfunktion, endotel-dysfunktion, metabolt status, oxidativ stress, faktorer som frisätts från placenta, hemolys och inflammatoriska markörer (73).

Få biokemiska markörer har visats vara specifika och känsliga som individuella markörer för prediktion och diagnostik av preeklampsi. För att öka sensitivitet och specificiteten har olika algoritmer utarbetats. Dessa kan inkludera Doppler-ultraljud och olika kliniska riskfaktorer (49,74-76).

Avsaknaden av en specifik och känslig biokemisk markör för preeklampsi har lett till utvecklingen av matematiska modeller som kombinerar flera olika faktorer för att förutsäga preeklampsi. I en storstudie (n = 33602) kombinerades moderns riskfaktorer, Dopplerflöden och genomsnittligt blodtryck (MAP) med serumnivåer av PAPP-A, PIGF, PP13, inhibin-A, Activin-A, s-eng, pentraxin-3 och p-selektin i första trimestern varvid det prediktiva värdet, med 5 procent falskt positiva, var 91 procent för tidigt debuterande och 60,9 procent för sent debuterad preeklampsi (5). Endotelderiverade faktorer såsom **endothelin**, **angiotensin II** och **tromboxan** har visats vara

förhöjda och **prostacyclin** och **NO** sänkta. Nettoeffekten av detta ger en ökad vaso-konstriktion och hyper tension (77-79). Endotelskadan triggar koagulationssystemet som aktiveras. En ökad trombocytaktivitet ses vid preeklampsi vilket i svåra fall kan leda till disseminerad intravasal koagulation (DIC) (80). Trombos i placentas kärl försämrar perfusionen ytterligare vilket leder till en negativ sjukdomsspiral.

Markörer för endotelskada och angiogenes är flitigt studerade. "*Vaskular endothelial growth factor*" (VEGF) och **PIGF** och deras receptorer är viktiga för normal tillväxt av placenta. De anses vara kopplade till svaret på hypoxi och involverade i etiologin till preeklampsi (81).

Två anti-angiogena faktorer är särskilt väl studerade och anses även de vara av stor betydelse för etiologin till preeklampsi: **sFlt-1**, en löslig VEGF receptor och lösligt **endoglin** (s-Eng), en co-receptor för transforming growth factor (TGF)-beta, båda förhöjda i maternell plasma vid preeklampsi (82-85). Förhöjda nivåer av sFlt-1 har påvisats innan de kliniska symptomen uppträder. Förhöjda nivåer korrelerar med tiden för kliniskt manifest sjukdom och svårighetsgrad, det vill säga tidigt debuterande preeklampsi ("*early onset*") har högre nivåer av s-Flt-1 (82,83,86,87). Höga nivåer av sFlt och endoglin har i en djurmodell visat ge upphov till proteinuri och hypertension (88) och givna i kombination kan HELLP-liknande symtom induceras (89).

Prediktiva biomarkörer

En optimal biomarkör för preeklampsi måste uppfylla flera krav; den skall vara enkel att analysera, den bör vara mätbar i första trimestern och/eller tidigt i andra trimestern, det vill säga före debut av symtom. Vidare skall den uppvisa en hög sensitivitet och specificitet, och därmed ha ett högt positivt prediktivt värde, korrelera med sjukdomens svårighetsgrad samt i bästa fall inte vara mätbar i normaltillståndet (90,91). Idag finns ingen enskild markör som uppfyller samtliga dessa krav.

I västvärlden, går utvecklingen mot generell och tidig screening för defekter och sjuk-

domar i tidig graviditet. Screening i första trimestern för prediktion av Downs syndrom är ett bra exempel med en kombination av ultraljudsundersökning (nackupplarningstest - NUPP) och biokemiska markörer i plasma. Att komplettera denna undersökning i första trimestern med biokemiska markörer för preeklampsi vore idealt (92). WHO:s kriterier för en prediktiv markör accepterar en nivå med 5 procent falskt positiva. Potentiella biomarkörer i första trimestern är placenta associerat protein A (**PAPP-A**) (93), fritt fetalt hemoglobin (**HbF**) och alpha-1-microglobulin (**AIM**) (94) och humant choriongonadotropin (**hCG**) (95).

PAPP-A är ett glykoprotein som bildas i placenta. Den maternella plasmakoncentrationen ökar under hela graviditeten och PAPP-A har använts i kombination med β -humant korigonadotropin (β -hCG) vid nackupplarningstest (NUPP), för att screena för trisomi 21, 13 och 18 i första trimestern (94). Hos foster med normala kromosomer, har minskade nivåerna av PAPP-A i första trimestern, förknippats med ökad risk för preeklampsi, intrauterin tillväxthämning (IUGR)/(SGA) samt för tidig förlösning (76,96).

PAPP-A har utvärderats som en prediktiv och diagnostisk biokemisk markör för preeklampsi. Det prediktiva värdet är dock endast 10-20 procent om det används ensamt. Kombinerat med Dopplerultraljud (arteria uterina), når man 70 procent prediktivt värde om man tillåter 5 procent falskt positiva.

Både HbF och AIM spelar en roll i patofysiologin vid preeklampsi genom att inducera en massiv oxidativ stress respektive motverka det samma (97-100). Dessa biomarkörer är förhöjda redan i första trimestern hos kvinnor som senare utvecklar preeklampsi (94) och korrelerar dessutom väl med sjukdomens svårighetsgrad (blodtrycket) i fullgången graviditet (98).

Förhållandet mellan PIGF/sFlt-1 är välbeskrivet och kan vara av stort värde för prediktion av preeklampsi. Automatiserade snabba analysmetoder har utvecklats för dessa proteiner, men deras roll som markörer i första

trimestern är tveksam (101). Flera studier har visat att PIGF/sFlt-1-kvoten ger en god prediktiv indikation först i andra trimestern (102,103).

Övriga markörer

Många nya markörer dyker upp och listas nedan i alfabetisk ordning. Ett flertal av plasmaparkörerna har antingen inte utvärderats tillräckligt eller har för dåligt prediktivt värde för att användas som klinisk screeningmetod. Även om inte markörerna fungerar för screening, kan de tillsammans bidra till att sjukdomsmekanismerna kan förklaras och kanske kan de användas för att följa eventuell klinisk progress av sjukdomen.

Antitrombin, nivåerna sjunker vid preeklampsi (60,104).

Aktivin A och inhibin A, två placentaderiverade faktorer som båda är förhöjda i maternellt serum innan symtom på preeklampsi uppträder (61, 62, 105, 106).

Pentraxin, ett protein besläktat med c-reaktivt protein (CRP), stiger vid preeklampsi och IUGR (63,107).

PP13, placentaprotein 13, låga nivåer tidigt i graviditeten och höga nivåer i andra och tredje trimestern hos dem som senare utvecklar PE, IUGR och för tidig förlossning (64,108).

Urat, stiger cirka en vecka före kliniska manifestationer av preeklampsi (65,109).

Cystatin C, är en proteashämmare som används som en känslig markör för njurfunktion och för beräkning av glomerulär filtrationshastighet. Plasmanivåerna av cystatin C ökar hos kvinnor med preeklampsi (22,66). Ökade nivåer av cystatin C förutslås vara orsakade av antingen nedsatt njurfunktion och/eller genom ökad syntes i placenta (23,67).

FAKTARUTA

Kliniska riskfaktorer är hereditet, låg och hög ålder, svart etnicitet, obesitas, att vara förstföderska, flerbörd, tidigare graviditet komplicerad av preeklampsi samt systemsjukdomar såsom kronisk hypertoni, diabetes, övervikt, njursjukdom och antifosfolipidsyndrom.

Högriskpatienter definieras som kvinnor med tidigare svår preeklampsi, nedsatt njurfunktion, diabetes med kärlkomplikation, antifosfolipidsyndrom. Vid flera övriga riskfaktorer, se Kapitel 4.

Generell screening i första trimestern av kvinnor med kliniska riskfaktor är motiverat i syfte att identifiera högriskgraviditeter för tidig profylaxbehandling med lågdos acetylsalicylsyra (ASA).

Dopplerundersökningar som visar ökat pulsatilt index i arteria uterina i kombination med bilateral notch efter 24:e graviditetsveckan indikerar risk för preeklampsi, tillväxthämning och placentaavlossning.

Potentiella biomarkörer i första trimestern är PAPP-A, HbF, A1M och hCG.

Potentiella biomarkörer i andra trimestern är PIGF, sFlt-1 och endoglin.

Rekommendationer

- Anamnes för att identifiera kliniska riskfaktorer skall göras tidigt under graviditeten i syfte att identifiera högriskgraviditeter, för att påbörja profylaktisk behandling med lågdos ASA samt för planering av fortsatt graviditetsövervakning och förlossning.

4. Prevention av preeklampsi

Eva Östlund och Pelle G Lindqvist

Det är viktigt att identifiera högriskgraviditeter för att optimera antenatal övervakning och minska risken för komplikationer. Den enda effektiva behandlingen av preeklampsi är att förlösa mamman. Hon tillfrisknar då vanligen inom ett par dagar. Prevention brukar delas in i primär, sekundär och tertiär prevention. Med primär prevention menas att undvika att sjukdom uppträder, vilket är svårt då orsakerna till uppkomsten av preeklampsi delvis fortfarande är okända och multifaktoriella. Syftet med sekundär prevention är att förhindra utveckling av sjukdom hos kvinnor som tidigare haft preeklampsi eller har hög risk. Tertiär prevention innebär att förhindra komplikationer till preeklampsi (110).

Sekundär prevention

Lågdos acetylsalicylsyra (ASA)

Alltsedan Crandon 1979 rapporterade en minskad risk för preeklampsi hos kvinnor som sporadiskt använde ASA har denna teori hållits vid liv (111). Lågdos ASA (Trombyl® 75 mg x1) till kvinnor med ökad risk för preeklampsi, minskar risken för preeklampsi med cirka 10-20 procent, för prematurbörd med cirka 10 procent, neonatal död med cirka 10 procent och tillväxthämning med 10 procent (112). Vid patologiskt flöde i arteria uterina där lågdos ASA initieras före vecka 16 halveras risken för insjuknande i preeklampsi (113). Även för kvinnor med autoimmun sjukdom samt kvinnor med diabetes och kärlkomplikationer finns indikation för lågdos ASA (114).

Det finns inte rapporterat någon generell

ökad risk för missbildningar efter lågdos ASA i tidig graviditet, men i de studier som är gjorda har lågdos ASA satts in från graviditetsvecka 12. I enstaka fall och då till kvinnor med mycket hög risk för preeklampsi bör lågdos ASA sättas in så tidigt som möjligt, i vissa fall redan före graviditeten.

Folsyra

Folsyra ingår tillsammans med vitamin B12 och vitamin B6 i purinbrytningen, samt i metyleringsprocesser. Brist på något av de tre ämnena ökar homocysteinnivån och därmed risken för hyperhomocysteinemi, vilket i sin tur kan orsaka endotelcellsdisfunktion genom direkt toxisk effekt och via oxidativ stress (115). Förekomsten av hyperhomocysteinemi är högre hos kvinnor med preeklampsi, framför allt de med svår preeklampsi (116), men även hos kvinnor med preeklampsi i anamnesen (117). Tillskott av multivitamin med folsyra (oftast 1mg eller mer) gav 40 procent ökade folsyrevärden i blodet och 8 procent lägre homocysteinnivåer, samt mer än halverad risk att utveckla preeklampsi (118,119). Det finns epidemiologiskt stöd för att folsyretillägg även minskar risken för ablatio (120).

Folsyretillägg kan rekommenderas under graviditet, inte bara för att minska risken för neuralrörsdefekter utan även för prevention av preeklampsi och ablatio.

Kalcium

Kalciumbrist kan orsaka högt blodtryck genom att påverka intracellulärt kalcium och påverka kontraktiliteten av glatt muskulatur.

Kalciumtillägg har visats halvera preeklampsirisken i populationer med lågt kalciumintag (121). Kalcium och vitamin D i kombination har också minskat risken för preeklampsi (122,123). Stora randomiserade studier med kalciumtillskott har dock inte kunnat visa en minskad incidens i populationer med högt kalciumintag (124-126), men minskade risken för komplikationer vid preeklampsi och gav en minskad neonatal mortalitet (125).

Vitamin D

Kvinnor som utvecklar preeklampsi har lägre nivåer av D-vitamin i tidig och sen graviditet jämfört med kontroller (118,127). D-vitaminbrist är vanligare hos svarta än hos vita, och svarta har en tendens till svårare preeklampsi (128-130). I en okontrollerad studie med multivitamin och fiskleverolja minskade risken för preeklampsi med 32 procent (131). Vid en uppföljning med fiskoljebehandling kunde inte några skillnader påvisas (132). Preeklampsirisken minskade med 33 procent vid behandling med 1200E D-vitamin + 375 mg Kalcium (133), men inte vid högre kostintag av D-vitamin (134). Preeklampsi har den lägsta incidensen på sommaren när D-vitamin nivåerna är som högst (127) och risken för eklampsi är dubbelt så hög under vintermånaderna (december, januari, februari) jämfört med övriga årstider (135). Individens solvanor relateras till D-vitamin status och under vintersäsongen har en hög andel av befolkningen D-vitaminbrist enligt en dansk studie (136). Mekanismen bakom ett samband mellan D-vitamin och preeklampsi är att D-vitaminbrist ger en endotelcellsdisfunktion.

Vi konkluderar att D-vitaminbrist kan öka risken för preeklampsi, men det saknas för närvarande evidens för profylax.

Antioxidantia; vitamin C och vitamin E

En placebokontrollerad randomiserad studie med vitamin C och vitamin E till kvinnor med ökad risk för preeklampsi visade en minskning

i markörer för endotelcellsaktivering och placentainsufficiens (137). En stor randomiserad studie har visat att supplementering med vitamin C och vitamin E inte sänker risken för preeklampsi (138). Andra antioxidantia som studerats för prevention av preeklampsi är exempelvis lycopene, selen, zink, magnesium och melatonin. Data är emellertid ofullständiga (139). Det finns i dagsläget ingen evidens för att ovanstående antioxidantier minskar risken för preeklampsi.

Fiskolja

Omega-3-fettsyror är viktiga byggstenar i cellmembraner i kroppen och viktiga för prevention av kardiovaskulär sjukdom och andra sjukdomar. Intag av omega-3 under graviditet och amning har för eslagits påverka fostrets hjärnutveckling positivt (140,141). Det finns divergerande observationsstudier angående en association mellan tillägg av omega-3 och minskad risk för preeklampsi och intrauterin tillväxthämning (140-142). Observera att omega-3 ger en ökad blödningsbenägenhet (143).

Det finns i dagsläget ingen evidens för fiskolja eller omega-3 som prevention för att minska risken för preeklampsi.

Fysisk aktivitet

Blodtrycket minskar signifikant med ökad fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet har rapporterats minska risken för preeklampsi med 20 procent (144,145), men det finns också studier som inte visar någon effekt av fysisk aktivitet (146). Fysisk aktivitet höjer PIGF och sänker s-Flt (147).

Kvinnor med ökad risk för preeklampsi rekommenderas att motionera som övriga friska gravida cirka 30 minuter per dag.

Diet

Studier visar att diet med högt intag av grönsaker och vegetabiliska oljor minskar risken för preeklampsi medan hög konsumtion av exempelvis kött och söta drycker ökar risken (148). Andra dietråd som protein- och energi-

restriktion till överviktiga, högt fiberinnehåll i kosten har inte visats minska risken för preeklampsi (140,149).

Kakao innehåller flavonider som har en antiinflammatorisk, antitrombotisk och antihypertensiv, effekt som sänker systoliskt blodtrycket cirka 5 mmHg (150). En studie av Triche och medarbetare visade att ökad chokladkonsumtion under graviditet minskade risken för preeklampsi. Självuppskattad chokladkonsumtion under första och tredje trimestern och mätning av halten av theobromin i navelsträngsblod, den viktigaste methylxanthinekomponenten hos choklad analyserades (151). Vid jämförelse av de som åt mest och minst choklad hade de som åt mest under första trimestern 20 procent lägre risk för preeklampsi och under tredje trimestern 40 procent lägre risk. Dessutom var koncentrationen av theobromin i navelsträngen negativt korrelerad med preeklampsi (OR 0,31; 95 procent KI = 0,11- 0,87 högsta jämförmed lägsta kvartil) (151). Preeklampsi utvecklades hos 3,7 procent (n = 63) av 1681 kvinnor.

Det är intressanta resultat men innan någon konklusion kan dras krävs upprepade studier från andra forskargrupper. Det finns ej belägg för specifika kostrekommendationer för att minska risken för preeklampsi.

Maternell vikt

Det finns epidemiologisk evidens för att viktökningen under graviditet inte skall överskrida 10 kg, för att minimera riskerna för graviditetskomplikationer inkluderande preeklampsi och tillväxthämning (152). Även låg viktuppgång mellan graviditeter har visats minska risken för preeklampsi jämfört med kvinnor som ökar mer i vikt (153).

Lågmolekylärt heparin (LMH)

En sammanställning av prospektiva studier har visat att det inte finns något signifikant samband mellan trombofili och preeklampsi (154). Det finns dock konsensus om att kvinnor med antifosfolipidsyndrom som har hög risk för

tidigt debuterande preeklampsi och trombos skall ha profylax med LMH samt lågdos ASA.

Framtida potentiell prevention

Sildenafilcitrate (PDE5 inhibitor) förbättrar endotelfunktionen och skulle kunna användas för prevention (155). Studier pågår för närvarande.

Statiner har antiinflammatoriska egenskaper och påverkar faktorer inblandade i patogenesen av preeklampsi som NO tillgänglighet och hämning av frisättning av sft-1 (156). En observationsstudie med 288 kvinnor behandlade med statiner i första trimestern har inte visat negativa effekter på fostret (157). En studie för att utröna samband mellan statiner och risken för preeklampsi finns registrerad (158).

Rökare har en lägre risk för preeklampsi (159), tidigt debuterande preeklampsi (160), samt eklampsi (135). När man i framtiden kan identifiera det ämne eller den mekanism som skapar detta skydd mot preeklampsi/eklampsi skulle det möjligen kunna användas i preventivt syfte.

Tertiär prevention

Som exempel på tertiär prevention, se avsnitt om magnesium, blodtrycksbehandling och förlossning i Kapitel 5.

FAKTARUTA

Rekommendationer

Lågdos ASA 75 mg rekommenderas till högriskgrupper från graviditetsvecka 12 till graviditetsvecka 36.

Högriskgrupper:

Kvinnor som tidigare haft svår eller tidig preeklampsi/IUGR

Kronisk njursjukdom

Diabetes med kärlkomplikationer

Autoimmuna sjukdomar till exempel SLE med kardiolipinantikroppar

Individuell bedömning vid förekomst av flera riskfaktorer (se Kapitel 3)

Kvinnor med antifosfolipidsyndrom (APS) rekommenderas lågmolekylärt heparin (LMH) i kombination med lågdos ASA så fort graviditeten blivit känd. Behålls graviditeten ut och minst 12 veckor postpartum. Vid APS och tidigare tromboemboliska komplikationer påbörjas LMH och ASA före konception. (Se ARG-rapport nr 68, 2012)

Folsyretillägg (minst 1mg/dag) kan övervägas till högriskgraviditet, inte bara för att minska risken för neuralrörsdefekter utan även för prevention av preeklampsi och ablatio.

Livsstilsråd avseende kost, vila, och motion för kvinnor med ökad risk att utveckla preeklampsi är samma som för övriga friska gravida kvinnor.

I dagsläget finns ej evidens för att rekommendera vitamin D, C eller E, magnesium, fiskolja eller omega-3 som prevention mot preeklampsi.

Kalcium rekommenderas ej vid adekvat kostintag.

5. Övervakning och behandling under graviditet, förlossning och postpartum

Ragnhild Hjertberg, Margareta Hellgren, Josefine Nasiell och Ulla-Britt Wennerholm

Innehållsförteckning

Utredning och riskbedömning vid hypertoni

Status

Biokemiska analyser

Kronisk hypertoni

Graviditetsinducerad hypertoni

Preeklampsi

Fosterövervakning vid hypertoni/preeklampsi

Metoder för fosterövervakning

Blodflödesmätning

Samarbete med anestesilog

Transport av den svårt sjuka patienten

Antihypertensiv behandling,

Lätt till måttlig hypertoni vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och lätt till måttlig preeklampsi

Svår hypertoni vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

Steroidbehandling för fetal lungmognad vid svår hypertoni och hotande förtidsbörd

Övrig behandling vid svår preeklampsi

Magnesiumsulfat

Trombosprofylax

Diuretika

Plasmavolymsexpansion

Komplikationer vid preeklampsi

Indikation för förlossning

Kronisk hypertoni

Mild/måttlig graviditetsinducerad hypertoni och mild/måttlig preeklampsi

Svår graviditetsinducerad hypertoni och svår preeklampsi

Handläggning under förlossning vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

Förlossningssätt

Övervakning

Farmakologisk behandling

Smärtlindring

Induktion/värkstimulerande behandling

Uterotonika

Trombosprofylax vid partus

Behandling av blodförlust

Vätskeretention

Behandling av hemostasrubbningar vid preeklampsi/eklampsi

Specifik behandling vid hemostasrubbning

Uppföljning och behandling efter förlossning

Kronisk hypertoni

Graviditetsinducerad hypertoni

Preeklampsi

Antihypertensiv behandling efter förlossningen

Smärtlindring postpartum

Trombosprofylax postpartum

Uppföljning MVC

Faktarutor

Utredning och riskbedömning vid hypertoni

Kvinnor med kronisk hypertoni, tidigare graviditetsinducerad hypertoni eller preeklampsi bör redan innan graviditet ges möjlighet till prekonceptionell rådgivning på specialMVC eller hos kunnig obstetriker (se Kapitel 8). Prevention med lågdos ASA (75 mg dagligen) från tidig graviditet bör ges till kvinnor med hög risk att utveckla preeklampsi (se Kapitel 4). För kvinnor med pågående antihypertensiv behandling är byte av antihypertensiva läkemedel såsom ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller tiazider aktuellt (se nedan avsnitt om kronisk hypertoni). Vårdplanering på MVC i tidig graviditet avseende målblodtryck och tillväxtkontroller är nödvändig för att underlätta omhändertagandet. Kvinnor med ökad risk för preeklampsi behöver tätare kontroller avseende blodtryck (BT), proteinuri och fostertillväxt. Se även ARG-rapport nr 59, 2008.

Vid bedömning av kvinnor med nyupptäckt hypertoni i tidig graviditet utförs ett noggrant status enligt nedan. Svår nyupptäckt hypertoni skall utredas.

Status

För kvinnor med nyupptäckt hypertoni efter graviditetsvecka 20 är det viktigt att bedöma om det föreligger en uppseglade preeklampsi (Faktaruta 1).

Allmäntillstånd och *ödem* bedöms och snabbt progredierande ödem eller ansiktsödem är ett allvarligt tecken. Palpation av *tyroidea* upptäcker struma och kan inge misstanke om hypo/hypertyreos. *Hjärta* och *lungor* auskulteras. *Blodtryck* och *puls* registreras. Blodtrycksmätning hos den gravida kvinnan görs i höger arm sittande, se Kapitel 2. Om gränsvärde noteras mäts blodtryck efter vila. För att ställa diagnosen hypertoni, $\geq 140/90$ mm Hg, måste mätningen upprepas med minst 4 timmars intervall. Automatisk blodtrycksmätning underskattar framförallt det systoliska blodtrycket. *Reflexer* är svårbedömda. En säkrare bedömning av signifikant cerebral påverkan är

fotklonus, definierat som >3 ryckningar vid testning.

Biokemiska analyser

På MVC kontrolleras Hb och pr oteinuri. Urinstickor används för visuell avläsning av proteinuri. Morgonurin är att föredra. Vid specialistmödravård är det mer kostnadseffektivt att använda automatisk avläsning av urinsticka eller standardiserad mätning av albumin/kreatinin ratio i mg/mmol.

Vid inskrivning på MVC provtas kvinnor med hypertoni avseende trombocytantal, kreatinin, ALAT. Om kvinnan tidigare haft en svår preeklampsi kompletteras med aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), lupus anti koagulans och kardiolipin/beta-2 glykoprotein 1 antikroppar om detta inte tidigare undersökts. Vid förekomst av systemsjukdom som SLE, Sjögrens syndrom eller andra autoimmuna sjukdomar bestäms också SS-A (Ro 52, Ro 60) och SS-B antikroppar.

Kronisk hypertoni

Kvinnor med kronisk hypertoni har en ökad risk att utveckla preeklampsi och en ökad perinatal mortalitet. Redan innan graviditet bör medicineringen optimeras och byte av läkemedel bör ske efter samråd mellan behandlande läkare och specialintresserad gynekolog i form av prekonceptionell rådgivning. Behandling med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller tiazider innebär en viss ökad risk för fetala missbildningar (161,162). Snast vid konstaterad graviditet skall byte till annan antihypertensiv behandling ske. Användning av ACE-hämmare under en kort period i tidig graviditet utgör ingen ökad risk för fosterskada. Kalciumantagonister bör inte användas under första trimestern då tillräcklig dokumentation saknas avseende eventuell fosterskadande effekt. På grund av den fysiologiska sänkningen av blodtryck i tidig graviditet kan man vid utsättande av antihypertensiv behandling i tidig graviditet vid lindrig-måttlig hypertoni överväga att avvakta med nyinsättande av annat läkemedel förutsatt att täta blodtrycks-

kontroller är möjliga. Målbloodtryck är ett systoliskt blodtryck <150 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck på 80-100 mm Hg (2). Vid samtidig hypertoni och njurskada, eftersträvas ett blodtryck på 130/80 mm Hg. Kraftig blodtrycksänkning kan påverka fostertillväxten negativt varför diastoliskt blodtryck inte bör vara lägre än 80 mm Hg.

Graviditetsinducerad hypertoni

Graviditetsinducerad hypertoni är nyttillkommen hypertoni efter 20:e graviditetsveckan. Intervall mellan blodtryckskontroller och urinprov avseende proteinuri är avhängig svårighetsgrad, graviditetens längd, tidigare obstetrisk historia samt riskfaktorer. Kvinnor med mild/moderat hypertoni kontrolleras initialt med blodtryck och urinsticka 2 gånger per vecka, därefter se Tabell 1. Kvinnor med hypertoni $\geq 160/100$ mm Hg, där blodtrycket efter behandling stabiliserats på en acceptabel nivå efter insättande av antihypertensiv behandling, kontrolleras polikliniskt minst 2 gånger per vecka med blodtryck och urinsticka.

Kvinnor med svår hypertoni remitteras till sjukhus samma dag.

Sängläge utgör ej prevention för utveckling till preeklampsi (2), däremot är sjukskrivning motiverat. Tabell 1 ger förslag på handläggning av hypertoni.

Vid svår hypertoni utreds annan bakomliggande sjukdom exempelvis njursjukdom eller feokromocytom.

Preeklampsi

Kvinnor med blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg och proteinuri med subjektiva besvär som huvudvärk, illamående, buksmärtor, snabbt progredierande ödem, ansiktsödem eller andra tecken på svår preeklampsi kräver individualiserad och snar handläggning med sjukhusvård. Vid lätt till måttlig preeklampsi utan subjektiva symtom kan övervakning ske i öppenvård. Lokala förutsättningar bestämmer detta. Enligt definition för eligger preeklampsi om det föreligger en signifikant proteinuri ≥ 300 mg/24 tim. (se Kapitel 2). Det finns ingen evidens för att fortsätta att följa proteinuri, när man har en verifierad signifikant proteinuri (163). I Tabell 2 ges förslag till handläggning vid preeklampsi och i Tabell 3 förslag till farmakologisk behandling.

Tabell 1. Handläggning av hypertoni.

Blodtryck, mm Hg	$\geq 140/90$ och <150/100	$\geq 150/100$ och <160/110	$\geq 160/110$
Vårdnivå	MVC	MVC/special-MVC	Sjukhusvård
Blodtrycksmätning	1 gång/vecka	Minst 2 gånger per vecka	Minst 4 gånger dagligen
Behandling*	Sjukskrivning	Betablockerare Kalciumantagonister Hydralazin	Betablockerare Kalciumantagonister Hydralazin
Mål BT, mm Hg**	<150/80-100	<150/80-100	<150/80-100
Test av proteinuri	Vid varje besök	Vid varje besök	Dagligen
Laboratorieprover	Rutinprover på MVC Hb, TPK, ALAT och kreatinin. Upprepas ej om BT stabilt	Hb, TPK, ALAT och kreatinin. Inga mer blodprover om ingen proteinuri vid nästa besök	Hb, TPK, ALAT, kreatinin och urat Vid misstanke om preeklampsi se Tabell 2 Prover tas initialt och upprepas beroende på klinik, minst 1 gång per vecka

* Se faktabeskrivning för farmakologisk behandling. ** Vid njursjukdom eftersträvas 130/80 mmHg

Tabell 2. Handläggning av graviditet med preeklampsi, modifierat efter NICE.

Blodtryck, mm Hg	Mild $\geq 140/90$ och $< 150/100$	Måttlig $\geq 150/100$ och $< 160/110$	Svår $\geq 160/110$
Vårdnivå	Bedömning av specialist och ställningstagande till vårdnivå	Öppenvård eller slutenvård	Sjukhusvård
BT mätning	2-3 gånger /vecka	Minst 4 gånger dagligen vid sjukhusvård	Mer än 4 gånger dagligen beroende på klinisk bild
Vikt/vätskebalans	Vid kontroll	Dagligen vid sjukhusvård	Dagligen vid sjukhusvård
Behandling*	Sjukskrivning	Betablockerare Kalciumantagonister Hydralazin	Betablockerare Kalciumantagonister Hydralazin
Mål BT, mmHg**	$< 150/80-100$	$< 150/80-100$	$< 150/80-100$
Test av proteinuri	Upprepa ej kvantifiering när signifikant proteinuri fastställts	Upprepa ej kvantifiering när signifikant proteinuri fastställts	Upprepa ej kvantifiering när signifikant proteinuri fastställts
Laboratorieprover	Hb, TPK, ALAT, kreatinin och urat 1-2 gånger/vecka Inför förlossning kontrolleras alltid APTT och PK***	Hb, TPK, ALAT, kreatinin och urat 2-3 gånger/vecka Om TPK < 100 tag APTT och PK(INR). Inför förlossning kontrolleras alltid APTT och PK***	Hb, EVF, TPK, ALAT, kreatinin, urat, antitrombin och albumin minst 3 gånger /vecka Om TPK $< 100 \times 10^9/L$ APTT och PK(INR). Inför förlossning kontrolleras alltid APTT och PK*** Vid misstänkt HELLP: Hb, TPK, ASAT, ALAT, bilirubin, alkaliska fosfataser, Na, K, kreatinin, albumin, haptoglobin, LD, APTT, PK (INR), antitrombin och fibrinogen. Fosfolipid antikroppar inklusive lupus antikoagulans vid debut före 34 v

* Se Faktaruta för farmakologisk behandling ** Vid njursjukdom eftersträvas 130/80 mmHg *** se Kapitel 7

Fosterövervakning vid hypertoni/preeklampsi

Intensiteten av antenatal övervakning av foster bestäms av sjukdomens allvarlighetsgrad, om intrauterin tillväxthämning (IUGR) föreligger samt gestationsvecka.

Vid debut av preeklampsi innan graviditetsvecka 32 föreligger IUGR hos cirka 30 procent, men vid debut efter graviditetsvecka 32 är risken för IUGR mindre (cirka 9 procent) (164). SGA barn har en ökad risk för neonatal morbiditet och mortalitet då det föreligger en ökad risk för fosterasfyxi före och under förlossning (165). Det finns studier där man mätt

markörer för kronisk hypoxi, bland annat halten erytropoetin i navelstängsblod och påvisat att detta var förhöjt vid preeklampsi (166).

Risken för intrauterin fosterdöd (IUFD) varierar beroende på populationen, sjukdomens allvarlighetsgrad och komorbiditet. Bakomliggande orsaker till preeklampsi-relaterad IUFD är akut eller kronisk hypoxi, placenta insufficiens, tillväxthämning och placentaavlossning. Mot bakgrund av beskrivna komplikationer är fosterövervakning med bedömning av fosterstorlek, tillväxt, fostervattenmängd, hjärtfrekvens och kardiovaskulära funktioner indicerat vid preeklampsi.

Metoder för fosterövervakning

Trots att hypertonisjukdom och preeklampsi är en av de vanligaste indikationerna för fosterövervakning, saknas evidens för vilken typ av övervakning som är att föredra. Metoder för fosterövervakning är symfys-fundusmätt, ultraljud och CTG (Faktaruta 5). Specifik övervakning är indicerat vid högriskgraviditet (167).

Blodflödesmätning

Det är enbart bedömning av Doppler-flöde i arteria umbilicalis som visats leda till förbättrat perinatalt utfall (168). De flesta studier behandlar omedelbart perinatalt utfall och endast ett fåtal långtidsprognos och neurologisk utveckling (169). Extrem prematuritet hade störst betydelse för neurologisk utveckling. Övervakning av riskgraviditet med Doppler-ultraljud medför även en minskning av antalet antenatala besök, induktioner samt frekvensen kejsarsnitt (170).

För ytterligare information se ARG-rapport nr 55, 2007 (167).

Den placentainsufficiens och ökad resistens i placenta som ses vid preeklampsi bidrar till att även andra kärl såsom arteria cerebri media påverkas hos fostret. Typiska förändringar är den så kallade "brainsparing"-effekten med cerebral vasodilatation. En kombination av "brainsparing", reverserat flöde i duktus venosus samt gestationsvecka kan prediktera för perinatal mortalitet (171).

Flödet i duktus venosus kan prediktera placentainsufficiens och fetal påverkan. Nedsatt eller negativt flöde i duktus venosus och pulsilitet i umbilikalven under förmakskontraktion, speglar försämrad hjärtfunktion och ett komprometterat foster (172).

De olika testerna (ven-Doppler, "brain sparing", CTG, biofysisk profil) ska användas integrerat för att ge så sammansatt bild som möjligt. I de mycket tidiga gestationsveckorna där IUGR föreligger är det i allmänhet mer gynnsamt att förlänga graviditeten, men om allvarliga Dopplerförändringar eller patologiskt CTG föreligger skall förlossning övervägas.

Samarbete med anestesilog

Det är av största vikt att ha samarbete med ansvarig anestesilog oavsett om patienten vårdas på förlossning eller intensivvårdsavdelning (se Kapitel 7). Tidig kontakt är nödvändig även innan förlossning är aktuell.

Transport av den svårt sjuka patienten

Transport bör undvikas av kvinnor med svår preeklampsi. Moderns hälsa får inte äventyras och går alltid före barnets. Obstetrisk bakjour skall konsulteras om transport övervägs.

Antihypertensiv behandling

Lätt till måttlig hypertoni vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och lätt till måttlig preeklampsi

Det vetenskapliga underlaget för att ge rekommendationer angående behandling av lätt till måttlig hypertoni (<160/110) under graviditet är idag begränsat. Många studier är äldre och små och har därför inte tillräcklig styrka för att kunna utvärdera viktiga men sällsynta utfall.

Internationella rekommendationer för vid vilken blodtrycksnivå antihypertensiv behandling skall sättas in varierar mellan systoliskt blodtryck på mellan 140-159 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck på mellan 90-109 mm Hg.

I en Cochrane-översikt utvärderade nytta, risker och biverkningar av antihypertensiv behandling till kvinnor med lätt till måttlig hypertoni under graviditet (173). I studierna jämfördes antihypertensiv behandling med placebo/ingen behandling (Tabell V, Appendix) eller med någon annan antihypertensiv behandling. De mest använda antihypertensiva preparaten var betablockerare, metyldopa, kalciumantagonister, hydralazin och glyceryltrinitrat. Rapporten konkluderar att det inte finns evidens för att behandling vid lätt till måttlig hypertoni förbättrar graviditetsutfallet eller förebygger maternella komplikationer. Men man betonar också att materialet är för

litet för att utvärdera effekten på sällsynta komplikationer såsom till exempel maternell mortalitet, stroke och placentaavlossning. Noteras bör att antihypertensiv behandling minskade risken för att utveckla svår hypertoni med 50 procent ("number needed to treat" (NNT) 10) men påverkade inte frekvensen preeklampsi, förtidsbörd, SGA eller neonatal död. Det finns behov av ytterligare studier för att identifiera optimal blodtrycksbehandling för kvinnor med lätt/måttlig hypertoni under graviditet. En sådan studie, den så kallade CHIPS trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) pågår.

Vi rekommenderar insättande av antihypertensiv behandling vid $BF \geq 150/100$ (Faktaruta 2). Målblodtryck är systoliskt blodtryck <150 mm Hg och diastoliskt blodtryck 80-100 mm Hg. Vid samtidig hypertoni och njurskada, eftersträvas ett BT på 130/80 mm Hg. Kraftig blodtrycksänkning kan påverka fostertillväxten negativt varför det diastoliska blodtrycket inte bör vara lägre än 80 mm Hg. Se även Faktaruta 4.

I Tabell 3 och Faktaruta 3 ges förslag till dosering av de mest använda antihypertensiva preparaten under graviditet. Metyldopa finns inte längre tillgängligt i Sverige. Kombinationsbehandling bör övervägas innan maxdos ges av ett enskilt preparat. Metabolismen är annorlunda hos den gravida kvinnan med kortare halveringstid och högre dosering och tätare dosintervall kan behövas.

Svår hypertoni vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

Det föreligger internationell konsensus om att svår hypertoni definierat som ett systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg under graviditet skall behandlas, eftersom det minskar riskerna för allvarliga komplikationer såsom maternell hypertensiv stroke och död. Den engelska rapporten Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH) "Saving mothers lives" från 2011 rapporterade preeklampsi/eklampsi som den näst vanligaste orsaken efter sepsis till direkt maternell död i anslut-

Tabell 3. Förslag till farmakologisk behandling vid lätt/måttlig hypertoni under graviditet.

Preparat	Dosering	Kommentar
Labetalol (Trandate®)	100-400 mg per oralt 2-4 gånger dagligen, max 1600 mg/dygn. Vanlig startdos 100 mg x 3.	Försiktighet vid astma, AV block II-III. Vid doser >1200 mg överväg kombinationsbehandling.
Metoprolol (Seloken®)	25-100 mg per oralt 1-2 gånger dagligen	Långtidsbruk av selektiva betablockerare (atenolol, metoprolol) bör undvikas under graviditet då det finns risk för negativ påverkan på fostertillväxten.
Pindolol (Visken®)	2,5-10 mg per oralt 2 gånger dagligen	
Nifedipin (Adalat®)	10-30 mg per oralt 2-3 gånger dagligen eller depottablett per oralt 20-60 mg dagligen	OBS att det finns två olika beredningsformer av nifedipin och isradipin (tabletter och depottabletter).
Isradipin (Lomir®)	2,5 mg-5 mg per oralt 2 gånger dagligen	Interaktion mellan kalciumantagonister och magnesiumsulfat finns beskrivet men är sällsynt ($< 1\%$). Behandlas med kalciumglukonat 10 g iv Kalciumantagonister rekommenderas ej under första trimestern.
Hydralazin (Apresolin®)	25-50 mg per oralt 3-4 gånger dagligen	

ning till graviditet, förlossning och postpartum (definierat som upp till 42 dagar efter förlossningen) (174). En av konklusionerna i rapporten var därför att även ett systoliskt blodtryck >150 mm Hg skall behandlas och flera internationella riktlinjer följer numera dessa rekommendationer (2,175). Även ett diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg skall behandlas även om det systoliska blodtrycket är <150 mm Hg. Vid diastoliskt BT mellan 100 – 110 mm Hg finns ingen evidens för behandling. Våra rekommendationer baseras på klinisk erfarenhet och internationella riktlinjer.

Det vetenskapliga underlaget är idag otillräckligt för att säga att något antihypertensivt preparat är bättre än ett annat vid behandling av svår hypertoni under graviditet och förlossning och det finns ingen konsensus om vilket preparat som skall användas. En Cochrane-översikt (176) och en meta-analys (177) har utvärderat antihypertensiv behandling vid svår hypertoni (Tabell VI och VII i A ppendix). Sammanfattningsvis var hydralazin och labetalol lika effektiva avseende blodtrycks-sänkning men hydralazin gav mer maternella biverkningar. Kalciumantagonister var mer effektiva som blodtrycks-sänkande preparat jämfört med hydralazin. Mindre fetal påverkan rapporterades med kalciumantagonister än med hydralazin. Det var ingen skillnad mellan kalciumantagonister och labetalol i maternellt eller neonatalt utfall. En fördel är att labetalol liksom nifedipin kan ges peroralt i många akuta situationer.

Det finns behov av ytterligare studier som jämför labetalol, nifedipin och hydralazin avseende effekt på hypertoni, behov av kompletterande behandling samt maternella och fetala/neonatala utfall.

Magnesiumsulfat är inte effektivt som antihypertensiv behandling men kan ha en blodtrycks-sänkande effekt, vilket måste beaktas eftersom det används som antikonvulsiv behandling samtidigt med antihypertensiva medel.

En effektiv och säker behandling av blodtrycket är angeläget! Dålig kontroll av blodtrycket är en väsentlig orsak till maternell död

och morbiditet. Det är viktigt att undvika alltför snabbt blodtrycksfall och att noga övervaka effekten av behandlingen på både mamman och fostret. Grundprincipen är att starta med en låg dos och upprepa/öka dosen med försiktighet. Vid akut behandling övervakas fostrets hjärtfrekvens med kontinuerligt CT G tills blodtrycket har stabiliserats. Målblodtryck är ett systoliskt blodtryck <150 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck på 80-100 mm Hg (2).

Man bör använda de preparat som man är väl förtrogen med. Överväg kombinationsbehandling om hög dos behövs av enskilt läkemedel.

Steroidbehandling för fetal lungmognad vid svår hypertoni och hotande förtidsbörd

Vid analys av effekten av antenatala steroider till kvinnor med hypertoni och hotande förtidsbörd för att påskynda fetal lungmognad minskade risken för neonatal död, RDS (respiratory distress syndrome) och intraventrikulär blödning hos barnen (178). Barnen hade signifikant minskat behov av mekanisk ventilation och färre infektioner inom de första 48 timmarna. Se även Faktaruta 6.

Vätskebalansen följs vid steroidbehandling på grund av risken för lungödem. Vid behandling till kvinnor med insulinbehandlad diabetes krävs noggrann kontroll av blodsocker och justering av insulin doser. Antenatal steroidbehandling rekommenderas till och med graviditetsvecka 33+6 (2).

Övrig behandling vid svår preeklampsi

Vid preeklampsi minskar inte den perifera resistansen i blodkärlen och BT sjunker inte under första och andra trimestern som hos kvinnor med normal graviditet. Detta medför en mindre plasmavolymökning hos den preeklampiska kvinnan. Vid svår preeklampsi tål inte kvinnan större blodförluster utan riskerar att lättare få allvarlig njurfunktionsnedsättning på grund av hypovolemi. Denna njur-

påverkan accentueras också av den ofta förekommande lågradiga intravasala koagulationen. Oliguri och anuri förekommer inte sällan. Det är viktigt att kontrollera diuresen och kvinnans vikt för bedömning av vätskebalans och för att inte missa övervätskning som kan ge lungödem och hjärnödem med eller utan eklampsi (se nedan).

Magnesiumsulfat

För prevention av eklampsi se Kapitel 4 och 6.

Trombosprofylax

Risken för arteriell (ATE) och venös tromboembolism (VTE) ökar vid preeklampsi. ATE består av stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA) till exempel kortikal blindhet och förekommer i ökad frekvens hos kvinnor med antifosfolipidantikroppar. VTE rapporteras ökad framför allt postpartum (179), men vid immobilisering, övervikt och låga nivåer av antitrombin torde risken för VTE även vara ökad före partus. Särskild observans gäller för kvinnor med nefrotiskt syndrom, som i sig kan ha en ökad trombosrisk. Se nedan under "Komplikationer". Profylax bör övervägas vid S-albumin < 20 mg/L. Postpartumblödning och leverpåverkan (HELLP) kan vara komplicerade av anemi och extremt låga antitrombinnivåer på grund av konsumtion och nedsatt syntes. Detta ökar också risken för VTE.

Trombosprofylax kan vara indicerat före partus vid immobilisering, kraftig övervikt, antitrombinbrist och andra riskfaktorer enligt SFOGs riskscore för VTE (180). Trombosprofylax ges med lågmolekylär t heparin (LMH) i normaldos under graviditet, utsätts under partus och återupptas 2- 4 timmar postpartum om normal blödning.

Före insättning av trombosprofylax kontrolleras APTT, PK (INR) och trombocytantal. Vid vikt > 90 kg, och vid längre tids behandling och vid njurinsufficiens mäts anti-FXa aktivitet. Om kontroll av anti-FXa aktivitet behövs rekommenderas provtagning tre timmar efter injektion. En anti-FXa aktivitet motsvarande 0,20-0,45 E/ml eftersträvas (180).

Trombosprofylax ges till och med 7 dagar postpartum och utsätts efter bedömning av eventuella kvarstående riskfaktorer (se nedan).

Se även ARG-rapport nr 68 (180) och Faktaruta 7.

Diuretika

Indikation för diuretika föreligger vid incipient eller manifest lungödem, hjärnödem och oliguri/anuri, se Kapitel 7. Vid dessa tillstånd rekommenderas snabbverkande loop-diuretika såsom furosemid. Detta klassas som C under graviditet (FASS) och kan ge elektrolytrubbning, trombocytopeni hos fostret och minska blodflödet till uterus/placenta. Vid en studie minskade hjärtminutvolymen och den totala perifera resistensen ökade hos modern vid behandling med 20 mg furosemid dagligen. Det gav dock inte kliniskt signifikant vaso-konstriktion eller sänkning av blodtrycket (181). Furosemid har visat sig minska det intervillösa blodflödet, men utan korrelation till maternella förändringar (182). Farmakologiska studier har visat att furosemid givet vid preeklampsi ger jämförbara effekter som för friska försökspersoner och patienter med njurinsufficiens (183).

Diuretika, speciellt tiazider, rekommenderas inte som profylax för preeklampsi (1, 184).

Plasmavolymsexpansion

Försök har tidigare gjorts med att expandera plasma/blodvolymen men albumin eller plasma men detta har inte gett något positivt resultat. En RCT som jämfört plasmavolymsexpansion versus ingen behandling till kvinnor med svår hypertoni fann ingen fördel med volymsexpansion (185). Uppföljning av barnen vid 1 år visade inte heller några fördelar med behandling (186).

Komplikationer vid preeklampsi

Vid preeklampsi är det viktigt att upptäcka *koagulationsrubbningar* eftersom kombinationen hypertoni och ökad blödningsbenägenhet kan bidra till svåra intrakraniella blödningar med fatal utgång. Intrakraniella blödningar

vid ökad blödningsbenägenhet blir diffusa och svåra att utrymma och kräver intensiv hemostasbehandling. Vanligast hemostasförändring är trombocytopeni, som uppkommer genom en ökad konsumtion, se nedan. Vid preeklampsi är också risken för tromboembolism ökad, även detta behandlas nedan.

Vid *nefrotiskt syndrom* kan låga antitrombinnivåer förekomma beroende på förluster via njuren, nedsatt syntes och konsumtion. Vid subnormala antitrombinnivåer ökar risken för venös tromboembolism (VTE), om detta inte balanseras genom brist på koagulationsfaktorer. Vid nefrotiskt syndrom föreligger också en ökad risk för VTE utan antitrombinbrist delvis på grund av trombocytaktivering och förhöjda nivåer av fibrinogen, faktor VIII och von Willebrands faktor och dessutom ökar viskositeten i plasma. Vid stora blödningar och hypovolemi har den preeklampiska kvinnan en ökad risk för *tubulär och glomerulär nekros* (se Kapitel 1).

Vid *HELLP* (hemolys, förhöjda transaminaser och trombocytopeni) bildas mikrotromber periportalt i levern och det kan uppstå subkapsulära blödningar, nekros och leverruptur. Antitrombinnivåer omkring 30-40 procent av normal plasmaaktivitet kan förekomma men sällan brist på faktorer som utgör del av protrombinkomplex. Tillståndet kan utvecklas till DIC. Det finns idag ingen indikation för behandling med kortikosteroider vid *HELLP*.

Risken för *ablatio placentae* är högre vid preeklampsi än vid normal graviditet. Frekvensen av denna komplikation varierar mellan 1 och 11 procent vid gestationsvecka 25 till 33 (164). Vid *ablatio placentae* aktiveras koagulationen i det retroplacentära hematomet och det bildas koagler med närmast total konsumtion av fibrinogen. Det är vanligt med DIC vid stora avlossningar och tubulär eller kortikal nekros kan utvecklas. Dessa reaktioner är mer uttalade vid preeklampsi eftersom hemostasen redan är aktiverad. Den fibrinolytiska förmågan ökar efter *ablatio placentae* och uttalad fibrinolys är vanlig.

Lungödem/hjärtinsufficiens/PRES (hjärn-ödem) inträffar på grund av ökad kärlpermeabilitet och förstärks genom öv ervätskning framför allt med för mycket kristalloider och kolloider, se nedan. Kortison och betastimulerare såsom till exempel terbutalin kan förvärra detta. Hjärtultraljud (UCG) kan användas för bedömning av central cirkulation. Se även Kapitel 1.

Risken att utveckla *peripartum kardiomyopati* (PPCM) är ökad vid preeklampsi, (se Kapitel 1). PPCM är förenad med allvarliga komplikationer såsom hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd sekundärt till arytm, tromboemboliska komplikationer och död. Eftersom nivån av *brain-natriuretic peptide* (BNP) endast är lätt förhöjda vid preeklampsi rekommenderas att både UCG och BNP undersöks för en tidig diagnos hos patienter med preeklampsi där man misstänker PPCM. Observera att referensvärdet för BNP är högre under graviditet. Att avsluta graviditeten kan resultera i förbättring av hjärtfunktion och skall övervägas hos patienter med försämring trots insatt terapi. Att fortsätta graviditeten kan vara aktuell om förbättring sker och stora vinster kan ses fr till exempel fostret. Behandlingen består av sedvanlig terapi vid hjärtsvikt med diuretika, vasodilaterare, inotrop, ACE hämmare, betablockerare och digoxin. Trombosprofylax ges med lågmolekylärt heparin (LMH) eftersom r ytmrubbningar, intrakardiella tromber och embolisering inte är ovanlig.

Indikation för förlossning

Kronisk hypertoni

Vid kronisk hypertoni rekommenderas vid samma handläggning som för graviditetsinducerad hypertoni. Vid kronisk hypertoni och tillkomst av proteinuri rekommenderas samma handläggning som för preeklampsi.

Mild/måttlig graviditetsinducerad hypertoni och mild/måttlig preeklampsi

Jämförelse har gjorts mellan induktion av förlossning och expektans vid graviditetsinduce-

rad hypertoni eller mild preeklampsi efter 36 graviditetsveckor (HYPITAT-studien). Induktion medförde reduktion av andelen kvinnor med preeklampsi som drabbades av komplikationer, där risken för aggraverad hypertoni reducerades mest (187). För kvinnor med graviditetsinducerad hypertoni var det ingen skillnad i maternella komplikationer, andelen kejsarsnitt eller neonatalt utfall.

Med hänsyn till ovanstående rekommenderas expektans vid **mild/måttlig graviditetsinducerad hypertoni eller preeklampsi** (blodtryck <160/110 mmHg) med eller utan behandling vid graviditetslängd <37 veckor.

Vid **mild/måttlig graviditetsinducerad hypertoni** (blodtryck <160/110 med eller utan behandling) vid graviditetslängd ≥ 37 veckor kan ett individuellt ställningstagande tas beroende på den kliniska bilden inklusive cervixmognad. Bedömning och ställningstagande till förlossning bör ske fortlöpande vid expektans och senast vid 40 graviditetsveckor.

Vid **mild/måttlig preeklampsi** och graviditetslängd ≥ 37 veckor rekommenderas ställningstagande till induktion, då det inte finns några fördelar med expektans (187).

Svår graviditetsinducerad hypertoni och svår preeklampsi

Handläggningen av kvinnor med preeklampsi syftar till att minimera maternell och neonatal mortalitet och morbiditet. Idag finns ingen annan bot för preeklampsi än förlossning. Ofta ställs man inför svåra avväganden mellan riskerna för en försämring av mammans och fostrets tillstånd vid expektans och de neonatala problem som kan uppstå vid en för tidig förlossning.

En tillfällig försämring ses också hos moder de närmsta dygnen efter partus, vilket måste beaktas vid bestämning av förlossningstidpunkt.

I en Cochrane översikt (2 RCTs, 133 kvinnor, 28-32 veckor, respektive 28-34 veckor) jämfördes aktiv handläggning (förlossning efter initial stabilisering, behandling med steroider, magnesiumsulfat och blodtrycks-

sänkande behandling under 24-48 timmar) med expektans (188). Den genomsnittliga graviditetslängden var cirka 2 veckor längre i expektansgruppen. I den aktiva gruppen förelåg en ökad neonatal morbiditet (RDS, NEC, inläggning på neonatalavdelning) men förekomsten av SGA var lägre och det var ingen skillnad i perinatal mortalitet.

Det finns ingen tillräckligt stor studie som visar effekten på maternell morbiditet eller mortalitet vid aktiv respektive expektativ handläggning.

Med detta begränsade underlag rekommenderar vi i selekterade fall konservativ behandling mellan 26 och 34 veckors graviditetslängd, med en skriftlig handlingsplan för när förlossning skall ske (kliniska symptom, blodtrycksnivå, fetal indikation) (2). Erfaren obstetiker i samråd med neonatolog bör formulera handlingsplanen som fortlöpande revideras. Förlossning rekommenderas vid terapiresistent svår hypertoni ($\geq 160/110$).

Svår preeklampsi (och HELLP-syndrom) i andra trimestern är allt vanligare på grund av ökad förekomst av assisterad befruktning, högre ålder hos förstföderskor samt fler gravida kvinnor med kroniska sjukdomar (hypertoni, njursjukdom, systemsjukdom som SLE samt obesitas). Svår preeklampsi är associerad med svåra komplikationer vid extrem prematuritet (189,190). Vår rekommendation är att avsluta graviditeten vid svår preeklampsi, om den uppträder ≤ 23 graviditetsveckan. Vid svår preeklampsi i graviditetsvecka 24-26 rekommenderas individuell handläggning med eventuell expektans under noggrann övervakning av moder och foster där moderns hälsa alltid går först (se ovan).

Efter vecka 34+0 finns det inte visat någon fördel med expektans hos kvinnor med svår preeklampsi och svår hypertoni. Förlossning kan därför rekommenderas i denna grupp efter stabilisering av blodtrycket (2). Se även Faktaruta 8.

Handläggning under förlossning vid kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni och preeklampsi

Förlossnings sätt

Vid spontant värkarbete och huvudbjudning kan vaginal förlossning ske oavsett graviditetsvecka under noggrann övervakning av moder och foster. Induktion och vaginal förlossning kan prövas efter graviditetsvecka 32. Kejsarsnitt i stället för induktion för ordas före graviditetsvecka 32. I enstaka fall före graviditetsvecka 32 kan induktion övervägas vid gynnsamma förutsättningar (gynnsamt cervix-status, enkelbörd, huvudbjudning, ingen tillväxthämning) (2).

Övervakning

Under förlossningen övervakas kvinnan och barnet noga eftersom det kan ske en försämring med stigande BT och påverkan på koagulationen. Vid svår preeklampsi utförs BT och pulskontroll minst 1 gång/timme och vätskebalansen följs. Kramptendens noteras med bedömning av fotklonus. Koagulationsprover kontrolleras minst var 4-6 timme vid svår preeklampsi.

Det föreligger en ökad risk för fosterasfyxi och fostret bör därför övervakas kontinuerligt med CTG under aktivt förlossningsarbete.

Farmakologisk behandling

Antihypertensiv behandling som är insatt antenatalt bör fortsätta under förlossningen. Det föreligger ökat behov under aktivt värkarbete och dosjustering kan behövas.

Magnesiumsulfat ges enligt de indikationer som anges i Kapitel 6 om eklampsi.

Diuretika, framför allt furosemid, kan behövas vid dålig diures, lungödem och hjärnödem.

Smärtlindring

EDA rekommenderas som smärtlindring vid normal hemostas (Kapitel 7). EDA sänker dessutom BT. Provtagning avseende hemostasen inför EDA görs enligt instruktion i Kapitel 7.

Induktion/värkstimulerande behandling

Förlossningen kan induceras enligt sedvanliga induktionsprinciper. Den vätskeretinerande effekten av oxytocin skall beaktas. Observera dock att barnet kan vara skörare på grund av påverkad placentaperfusion. Förlossningen är att betrakta som en riskförlossning som kräver noggrann övervakning.

Uterotonika

Oxytocin kan användas men observera den vätskeretinerande effekten. *Oxytocin* påverkar också cirkulationen med risk för hjärtpåverkan vid intra venös behandling (Kapitel 7).

Prostaglandin F₂alfa (Prostinfenem®) ges intramuskulärt.

Misoprostol (Cytotec®) kan användas.

Metylhydroergotamin (Methergin®) är kontraindicerat vid svår hypertoni.

Trombosprofylax vid partus

Vid pågående trombosprofylax se ARG-rapport nr 68 (180).

Vid blödningskomplikationer och svårbehandlad hypertoni görs en individuell bedömning. Trombosprofylax skall inte påbörjas innan blödning eller BT är under kontroll. Vid mycket lågt antitrombin (<0.5 kIE/mL) övervägs behandling med antitrombinkoncentrat för normalisering av antitrombinaktiviteten. Observera dock att effekten av heparin/LMH förstärks vid tillförelse av antitrombinkoncentrat och att dosen heparin/LMH då kan behöva minskas.

Behandling av blodförlust

Blödning vid partus ökar risken för hypoperfusion hos kvinnor med preeklampsi eftersom de har en minskad blodvolym redan före partus. Ett normalt blodtryck i motsats till hos friska gravida kvinnor kan vara tecken på bristande volym. Detta bör beaktas vid bedömning av Hb. Likaså måste förekomst av hemolys beaktas vid oklar nedgång i Hb speciellt vid HELLP. Det är vanligt med oliguri under de första 24 timmarna postpartum på grund av ökad insöndring av antidiuretiskt hormon (ADH). Mätning av diuresis kan vara svår-

bedömd för bedömning av hypoper fusion. Vanligt är att BT stiger de närmsta dygnen efter partus då blödningen har avstannat och substitution med kristalloider, kolloider och plasmaprodukter har getts i tillräcklig mängd. Substitution vid blödning är vid preeklampsi i första hand tidig administrering av erythrocytkoncentrat och plasma. Vid stora blödningar ges även trombocyt koncentrat och andra plasmaprodukter efter behov. Kristalloider ges maximalt 2000 mL/dygn och om möjligt bör man undvika kolloider (se Kapitel 7). Vid infusion av stora mängder kristalloider och kolloider ökar risken för lung- och hjärnödem. Preeklampsi/eklampsi ger en ökad risk för övervätskning.

Vätskeretention

Den preeklampstiska kvinnan har en försämrad utsöndring av natrium och vätskeretention inträffar lättare. Det är viktigt med observans på detta speciellt vid behandling med oxytocin (Syntocinon®) och desmopressin (Octostim®).

Behandling av hemostasrubbningar vid preeklampsi/eklampsi

Förekomst och diagnostik av hemostasrubbningar vid preeklampsi, se Faktaruta 8 och 9. Rekommendationerna nedan bygger huvudsakligen på fallserier och klinisk beprövad erfarenhet. Den viktigaste behandlingen vid förvärdad hemostasrubbning med eller utan manifest DIC vid preeklampsi är att förebygga blödningar, VTE och utveckling av organsvikt. Behandlingen beror på om det föreligger ökad blödningsbenägenhet eller ökad trombotisering. Det är en fördel att korrigera hemostasrubbningar före förlossningen eftersom denna i sig själv innebär en aktivering av koagulation och fibrinolys. Behandling ges till hemostas och hyperkoagulabilitet bör undvikas. Trombosprofylax är viktigt så snart blödning avstannat och blödningsrisk är under kontroll. Behandling av blödningar har alltid prioritet framför trombosprofylax i det akuta

skedet. Vid uttalad trombotisering normaliseras antitrombinnivån med plasma eller antitrombinkoncentrat. Antikoagulantibehandling med LMH övervägs.

Specifik behandling vid hemostasrubbning

Behandling inför förlossning vid hemostasrubbning, bör ske i samråd med koagulationskunnig obstetriker och/eller koagulationsjour. Behandlingen kan alltid påbörjas med **plasma**, 10-15 mL/kg kroppsvikt, som tillför både koagulationsfaktorer och hämmare. Så snart som möjligt tillförs **färskfrusen plasma** som innehåller instabila koagulationsfaktorer. Lagrad plasma kan användas för tillförsel av de vitamin-K beroende faktorerna, fibrinogen och hämmarna protein C och S, antitrombin och fibrinolyshämmare.

För hemostas vid blödning eller risk för blödning behövs fibrinogennivåer över 2,5 g/L.

Både plasma och **fibrinogenkoncentrat** höjer fibrinogenkoncentrationen i patientens plasma. Vid fibrinogen under 2 g/L behövs fibrinogenkoncentrat för att undvika övervätskning. Hur mycket fibrinogenkoncentrationen stiger vid behandling beror på pågående konsumtion och plasmavolym.

Uttalad förvärdad brist på antitrombin, mindre än 0,5 kIE/L det vill säga mindre än 50 procent av normal plasmanivå, kan normaliseras genom att ge **antitrombinkoncentrat**. Tillförsel av plasma-koncentrat innebär mycket mindre volym än plasmainfusioner och minskar också detta risken för överbelastning av cirkulationen.

Trombocyt koncentrat är indicerat vid trombocytopeni, $< 20 \times 10^9/L$, eftersom spontana blödningar då kan inträffa till exempel intrakraniella blödningar, och vid $< 50 \times 10^9/L$, om samtidig blödning, risk för blödning vid partus och inför ett invasivt ingrepp. Trombocyt tillförsel kan innebära risk för ytterligare aktivering av koagulationen vid DIC liksom sensibilisering och bildande av antitrombotiska kroppar. Postpartum normaliseras trombocyt-

antalet vanligen under första veckan och där-
efter ses en trombocytos. En sänkning i trom-
bocytantal eller utebliven trombocytstegring
postpartum beaktas som varningssignal. Om
inte blödning eller risk för blödning förelig-
ger behövs sällan trombocyttransfusion vid
trombocytantal $30-50 \times 10^9/L$.

Fibrinolysen är dämpad hos preeklamp-
tiker men den normaliseras snabbt postpartum.
Vid stora blödningar är det indicerat att
behandla med fibrinolyshämmare, **tranexa-
myra** (Cyklokapron®). Vid kraftig fibrinolys
kan dessutom plasma och fibrinogen behövas.
Upprepad behandling med fibrinolyshäm-
mare vid DIC kan teoretiskt minska bortskaffan-
det av fibrin i mikrocirkulationen med en ökad
risk för en försämring av organfunktion. Detta
innebär att så snart blödning stoppat ges
inte mer fibrinolyshämmare även om höga
D-dimerer. Dessa normaliseras av sig självt.
Observera dock att ånyo kraftigt stigande D-
dimer kan vara tecken på VTE. Det är kontra-
indicerat med fibrinolyshämmare vid blöd-
ningar i urinvägar eftersom koagelbildning där
kan ge svåra komplikationer.

Se även Faktaruta 9.

Uppföljning och behandling efter förlossningen

De flesta kvinnor med hypertoni/preeklampsi
tillfrisknar snabbt efter förlossningen, men
en försämring kan inträffa de närmaste dyg-
nen postpartum. Preeklampsi/eklampsi och
HELLP kan inträffa upptill en vecka efter par-
tus och i undantagsfall senare. Det är därför
viktigt med fortsatt övervakning, provtagning
och behandling.

Kronisk hypertoni

Dessa kvinnor övervakas med blodtryckskon-
troll 2-4 gånger dagligen till 2 dagar post-
partum. Därefter kan kontrollerna glesas ut.
Minst en kontroll av blodtrycket mellan dag
3-5 postpartum rekommenderas. Blodtrycks-
mätning görs tätare vid svår hypertoni och vid
byte av behandling. Målblodtryck bör vara
lägre än 140/90 mm Hg. S subjektiva besvär

efterfrågas och huvudvärk eller högre blod-
tryck är ett observandum.

Blodtrycksbehandlingen fortsätter och sätts
inte ut. Byte av preparat kan bli aktuellt (se
nedan, Antihypertensiv behandling efter för-
lossningen). Utvärdera långtidsbehandling
2 veckor postpartum. Erbjud läkarbesök för
fortsatt planering av blodtrycksbehandling
6-8 veckor postpartum.

Graviditetsinducerad hypertoni

Kvinnor med graviditetsinducerad hypertoni
följs första veckan postpartum enligt ovan.
Blodtrycksbehandlingen fortsätter minst ett
dygn och tills blodtrycket har normaliserats.
Överväg att reducera antihypertensiv behan-
dling vid blodtryck $<140/90$ och reducera anti-
hypertensiv behandlingen om blodtrycket är
 $<130/80$. Om kvinnan inte haft någon anti-
hypertensiv behandling innan förlossning
påbörjas sådan vid blodtryck $\geq 150/100$ mm
Hg och vid lägre blodtryck om subjektiv a
symtom som huvudvärk eller oklar trötthet.
Gör en noggrann vårdplanering avseende
blodtryckskontroller och fortsatt behandling
vid hemgång från BB. Om fortsatt antihyper-
tensiv behandling görs en ny utvärdering efter
2 veckor. Blodtrycksbehandlingen ska kvarstå
tills blodtrycket är stabilt. Erbjud läkarbesök
för uppföljning 6-8 veckor postpartum. Vid
kvarstående behandlingskrävande hypertoni
6-8 veckor postpartum remitteras till allmän-
läkare. Årlig blodtryckskontroll rekommend-
eras.

Preeklampsi

Vid mild/måttlig preeklampsi följs och be-
handlas kvinnan som vid graviditetsinducerad
hypertoni.

Vid preeklampsi och svår hypertoni kon-
trolleras blodtrycket minst 4 gånger per dygn
så länge patienten sjukhusvårdas vilket bör vara
minst 4 dygn. Där efter kontrolleras blod-
trycket 2-3 gånger/vecka under de första
2 veckorna. Behandlingen av blodtrycket fort-
sätter minst ett dygn och tills blodtrycket har
normaliserats. Överväg att reducera anti-
hypertensiv behandling vid blodtryck $<140/90$

och reducera antihypertensiv behandlingen om blodtryck är $<130/80$. Om fortsatt antihypertensiv behandling görs en utvärdering efter 2 veckor. Erbjud läkarbesök till alla med preeklampsi 6-8 veckor postpartum och uppföljning hos specialist till alla med svår preeklampsi 6-8 veckor postpartum. Vid kvarstående behandlingskrävande hypertoni eller proteinuri 6-8 veckor postpartum remitteras till allmänläkare.

Provtagning görs beroende på förändringar före partus och följer pr ovtagningsförslag i Tabell 2.

Patologiska laboratorieanalyser kontrolleras polikliniskt till normalisering.

Antihypertensiv behandling postpartum

Hos kvinnor med hypertoni/preeklampsi normaliseras blodtrycket ofta direkt efter förlossningen, men det är vanligt att det sedan stiger igen på dag 2-3 för att vara som högst dag 3-6 efter förlossningen. Internationell konsensus idag är att svår hypertoni skall behandlas postpartum för att undvika komplikationer såsom stroke och maternell död (1). Vi följer NICEs riktlinjer och rekommenderar att ett blodtryck på $\geq 150/100$ mm Hg skall behandlas postpartum (2). Rapporterade studier är alldeles för små för att man skall kunna dra några slutsatser om vilken blodtrycksbehandling som skall användas postpartum (2). Hydralazin, nifedipin och metyldopa är lika effektiva och tolereras i allmänhet väl. Furosemid förbättrar inte BT och bör undvikas under amning. Vid jämförelse mellan hydralazin med nifedipin eller labetalol som behandling för svår hypertoni postpartum rapporterades ingen skillnad i effekt eller biverkningar (2). Labetalol, metoprolol, atenolol, nifedipin och enalapril utsöndras i låg grad i bröstmjolk och anses säkra att använda under amning (2). Angiotensinreceptorblockerare, amblodipin, andra kalciumantagonister och andra ACE hämmare bör undvikas då tillräcklig dokumentation saknas.

Det är bättre att använda ett fåtal preparat som man är väl för trogen med. Om antihypertensiv behandling är insatt för e eller

under förlossningen kan man fortsätta med samma preparat. Betablockerare kan ge mindre huvudvärk än kalciumantagonister hos enskilda kvinnor. Metoprolol kan ofta ges i en dos per dygn.

Se även Faktaruta 10.

Smärtlindring postpartum

Icke-steroida antiinflammatoriska preparat (NSAID) kan ge blodtrycksstegring och vid svår hypertoni postpartum bör dessa preparat undvikas. Paracetamol kan ge påverkan på lever och njurar och bör undvikas vid lever- och njurpåverkan. Se i övrigt Kapitel 7.

Trombosprofylax post partum

Om trombosprofylax är indicerad efter partus ges samma dos LMH som under graviditeten. Morgon- eller kvälldos användes beroende på när partus inträffat. LMH påbörjas 2-4 timmar efter partus. Vid onormalt efterförlopp, till exempel svårbehandlat BT eller blödningar, individualiseras dosen första dygnet.

Kontroll av anti-FXa aktivitet rekommenderas vid njurinsufficiens för att undvika ackumulering och överdosering.

Postpartum rekommenderas trombosprofylax alltid vid sectio och i övrigt enligt indikation före partus. Trombosprofylax skall ges minst en vecka och längre profylax är indicerat vid kvarstående riskfaktorer och ges då 6 veckor postpartum. I övrigt se ARG-rapport nr 68, 2012 (180).

Uppföljning MVC

Alla kvinnor med hypertoni under graviditet skall ha ett uppföljande besök på sin MVC för kontroll av blodtryck och samtal. Det är viktigt att följa upp kvinnans upplevelse av den komplicerade graviditeten, besvara eventuella frågor samt att ge möjlighet till stödsamtal vid behov. Ibland kommer dessa frågor först efter ett par månader, varför sena uppföljande återbesök kan vara motiverat. Vid återbesök ges livsstilsråd, som vikten av att normalisera kroppsvikten med kost och motion, och att

avstå tobak. Information ges om behov av långtidsuppföljning av blodtryck och risker vid ny graviditet. Det bör göras en vårdplanering inför en eventuell ny graviditet (se Kapitel 8)

Skriftlig patientinformation är ett viktigt komplement. Förslag till patientinformation finns i slutet av rapporten.

FAKTARUTA 1

Vid inskrivning på MVC identifieras riskfaktorer. Ta ställning till profylax och tidigt ultraljud.

Viktiga symptom talande för pre-eklampsi som kräver snar kontakt med MVC eller sjukhus:

- Huvudvärk
- Synstörningar som dimsyn eller blyxtfenomen
- Epigastriesmärter, eller smärter under höger arcus
- Kräkningar
- Snabbt uppkommande svullnad i händer, fötter och framförallt ansiktet

FAKTARUTA 2

Antihypertensiv behandling

Hypertoni (systoliskt BT ≥ 150 och/eller diastoliskt BT ≥ 100 mm Hg) under graviditet och förlossning skall behandlas. Förslag till akut behandling och underhållsbehandling ges i Faktaruta 3 och Tabell 3. Målbloodtryck är ett systoliskt blodtryck < 150 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck på 80-100 mm Hg.

Vid HELLP eller placentaavlossning med misstänkt koagulationsrubbning eftersträvas att BT inte överstiger 140/90 mm Hg.

FAKTARUTA 3

Akutbehandling av högt blodtryck. Symtomens svårighetsgrad avgör val av administrationsätt.

A. Labetalol

200 mg labetalol peroralt, kan upprepas efter 1 timme om ej effekt.

Vid mycket högt blodtryck (≥ 180 mm Hg) och svåra subjektiva symtom: 50 mg labetalol långsamt intravenöst, kan upprepas efter 20-30 minuter. Maxdos intravenöst 300 mg (därefter peroral behandling).

Fortsatt behandling med labetalol peroralt eller som infusion 20 mg/timme, kan fördubblas var 30:e minut, det vill säga 40 mg/timme, 80 mg/timme upp till 160 mg/timme. Maxdos intravenöst 300 mg (därefter peroral behandling).

Försiktighet vid astma och AV block II-III.

B. Nifedipin

10 mg peroralt (ej slow release), tuggas vid akutbehandling. Kan upprepas efter 30 minuter. Fortsätt med 10 mg var 6:e timme när blodtrycket är under kontroll.

C. Hydralazin (licenspreparat)

Hydralazin 6,25 (-12,5 mg) intramuskulärt. Kan upprepas efter 20 minuter.

eller

Hydralazin 2-5-10 mg ges långsamt intravenöst, upprepat med 5 mg var 20 -30 minut.

eller

Hydralazin 25 mg hydralazin (hydralazin 12,5 mg/ml, 2 ml) blandas i 10 ml fysiologisk koksaltlösning och 2,5 mg hydralazin (1ml) ges intravenöst. Dosen kan upprepas efter 10-15 minuter om utebliven effekt.

eller

infusion hydralazin 0,05 mg/ml (hydralazin 12,5 mg/ml, 2 ml blandas med NaCl 9 mg/ml, 500 ml), startdos 10 ml/timme, kan höjas med 5 ml/30 minuter till 30 ml/timme.

Vid otillräcklig effekt: infusion hydralazin 0,10 mg/ml (hydralazin 12,5 mg/ml, 4 ml blandas med NaCl 9 mg/ml, 500 ml), startdos 10 ml/timme, kan höjas med 5 ml/30 minuter till 30 ml/timme.

Överväg att ge 500 ml extra Ringer Acetat intravenöst inför behandling med intravenös eller intramuskulär injektion av hydralazin för att undvika blodtrycksfall. Hydralazin är kontraindicerat vid SLE.

Underhållsbehandling, se Tabell 3 ovan.

FAKTARUTA 4

Övervakning vid svår preeklampsi

BT och puls kontrolleras initialt var 10:e minut vid akut behandling.

Fostret övervakas med kontinuerligt CTG tills blodtrycket är stabilt.

Mål-blodtryck: systoliskt blodtryck < 150 mm Hg och diastoliskt blodtryck 80-100 mm Hg.

Vid intravenöst eller intramuskulärt givet hydralazin övervägs tillförsel av extra intravenös vätska (500 ml Ringer Acetat) för att undvika alltför snabbt blodtrycksfall.

Modifiera behandlingen beroende på effekten.

FAKTARUTA 5 Fosterövervakning

Mild/måttlig preeklampsi

Vid diagnos utförs viktskattning, mätning av fostervattenmängd, CTG. Om misstänkt IUGR görs ultraljud/blodflödesmätning i arteria umbilicalis samt CTG minst 2 gånger/vecka.

Tidig och/eller svår preeklampsi

Vid diagnos utförs viktskattning, mätning av fostervattenmängd, CTG och blodflödesmätning i arteria umbilicalis. Dagliga CTG kontroller och om blodflödet i arteria umbilicalis är patologiskt skall detta kontrolleras minst 2-3 gånger/vecka.

FAKTARUTA 6 Steroidbehandling

Ges vid sannolik förlossning inom 7 dagar i graviditetsvecka 23+0 - 33+6.

Ge två doser betametason á 12 mg intramuskulärt med 24 timmars inter vall. Observera risken för lungödem.

Vid insulinbehandlad diabetes kontrolleras blodsocker och insulin doser justeras.

FAKTARUTA 7 Dosering av normaldos tromboprofylax

Kroppsvikt (kg)	Dalteparin (Fragmin) Enheter/24 timmar	Tinzaparin (Innohep) Enheter/24 timmar	Enoxaparin (Klexane) mg/24 timmar
< 90	5000	4500	40
91-130	7500x1	75 Enheter/kg	60
131-170	5000x2		

Vid kroppsvikt >90 kg följs tromboprofylax initialt med bestämning av anti FXa aktivitet (se ARG-rapport nr 68) (180).

FAKTARUTA 8 Rekommendationer

Förlossning rekommenderas vid svår preeklampsi

- <22-23 graviditetsveckor förlöses på maternell indikation.
- 24-34 graviditetsveckor: Förlös om svåra maternella eller fetala komplikationer (eklampsi, lungödem, njurinsufficiens, DIC, HELLP, ablatio, IUGR, hotande fosterasfyxi, kvarstående svåra subjektiva symtom).
- I selekterade fall, utan svåra maternella eller fetala komplikationer, kan expektans övervägas under noggrann övervakning inläggande på sjukhus.
- ≥34 graviditetsveckor.

Förlossning rekommenderas vid mild/måttlig preeklampsi

- <37 veckor i regel expektans.
- ≥37 veckor induktion men expektans kan övervägas vid stabilt tillstånd.
- Senast vid 40 veckor skall kvinnor med preeklampsi induceras/förlösas.

FAKTARUTA 9**Diagnostik av hemostasrubbningar
vid preeklampsi**

(Se även ARG-rapport nr 68) (180).

Initialt ses inga förändringar i de vanliga laboratorieanalyserna. När förändringar börjar visa sig ses först förändringar i TPK och antitrombin. Laboratorieanalyser, följs initialt med 2-6 timmars intervall.

Laboratorieanalys

	APTT	PK (INR)	TPK	Antitrombin	Fibrinogen	D-dimer
PE	=↑	=↑	↓↓	↓↓	↑↑	↑
DIC	↓↑	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑
TTP	=	=	↓	=	=	=

PE= preeklampsi

DIC= disseminated intravascular coagulation

TTP= trombotisk trombocytopen purpura

= oförändrad, ↓ minskar, ↑ ökar, ↓↓ minskar markant, ↑↑ ökar markant.

FAKTARUTA 10**Antihypertensiv behandling efter förlösningen**

Kronisk hypertoni, graviditetsinducerad hypertoni eller preeklampsi utan tidigare behandling.

Behandla BT $\geq 150/100$ med mål-BT $< 140/90$ mmHg

Kronisk hypertoni med antihypertensiv behandling

Fortsätt antihypertensiv behandling. Utvärdera efter 2 veckor och 6-8 veckor. Mål-BT $< 140/90$ mm Hg.

Vid njurpåverkan eftersträva BT $\leq 130/80$ mm Hg.

Graviditetsinducerad hypertoni med antihypertensiv behandling

Fortsätt behandlingen minst ett dygn postpartum och tills BT har normaliserats.

Överväg att reducera dosen om BT är $< 140/90$ mm Hg.

Reducera dosen om blodtrycket är $< 130/80$ mm Hg.

Utvärdera behandlingen efter 2 veckor och 6-8 veckor.

Preeklampsi med antihypertensiv behandling

Kontrollera blodtrycket minst 4 gånger per dag så länge patienten sjukhusvårdas, minst 4 dygn vid svår PE. Därefter 2-3 gånger/vecka under de första 2 veckorna.

Fortsätt behandlingen postpartum minst ett dygn och tills BT har normaliserats.

Överväg att reducera dosen om BT är $< 140/90$ mm Hg.

Reducera dosen om blodtrycket är lägre än $130/80$ mm Hg.

Utvärdera behandlingen efter 2 veckor och 6-8 veckor.

6. Eklampsi och HELLP

Josefine Nasiell, Margareta Hellgren, Ragnhild Hjertberg och Ulla-Britt Wennerholm

Eklampsi

Svår preeklampsi/eklampsi är en väsentlig orsak till maternell och perinatal mor talitet och morbiditet. Den senaste engelska rapporten "Saving mothers lives, 2011" visade att "substandard care" fortfarande förekommer vid dessa komplikationer. I rapporten förekom maternell död orsakad av preeklampsi/eklampsi i 19 fall (0.83/100 000 förlossningar) i England mellan 2006-2008, och var efter sepsis den vanligaste orsaken till maternell direkt död i anslutning till graviditet, förlossning och postpartum (upp till 42 dagar efter förlossningen) (174). Fjorton av de 19 fallen orsakades av cerebrala komplikationer, varav 9 var intrakraniella blödningar och 5 var relaterade till eklampsi.

Definition

Eklampsi kommer från grekiskans *e'klampsis* som betyder "framstrålning", "hastig utveckling", blixt. Eklampsi definieras som generella kramper under graviditet, förlossning eller de första veckorna efter förlossning hos patienter med preeklampsi och som inte kan förklaras av andra orsaker, exempelvis epilepsi.

Patofysiologi (se även Kapitel 1)

Etiologin bakom det eklamptiska krampanfallet är inte känd, men olika teorier har framförts såsom cerebral vasokonstriktion, ödem, infarkt eller blödning. Det är dock oklart om dessa förändringar orsakar eller är en konsekvens av krampanfallet. Hos cirka 50 procent av kvinnor med eklampsi kan objektiv under-

sökning med EEG, CT, MRI eller angiografi påvisa ödem och infarkter subkortikalt inom vit och angränsande grå hjärnsubstans, framför allt parieto-occipitalt (191). Kvarstående förändringar inom vit hjärnsubstans och synstörningar har påvisats hos kvinnor flera år efter det eklamptiska anfaller. Den kliniska bilden och de objektiva fynden vid eklampsi påminner om "posterior reversible encephalopathy syndrome" (PRES).

Maternella och neonatala komplikationer

Den maternella mortaliteten anges till 0 - 1,8 procent i utvecklade länder och upp till 14 procent i utvecklingsländer. Den högsta maternella mortaliteten ses hos kvinnor med upprepade kramper, kramper som uppträtt utanför sjukhus och hos kvinnor som inte förvårdats under graviditeten. Vid graviditeter som kompliceras av eklampsi förekommer HELLP (10-15 procent), disseminerad intravasal koagulation (7-11 procent), placentaavlossning (7-10 procent), akut njurinsufficiens (5-9 procent), lungödem (3-5 procent), aspirationspneumoni (2-3 procent), hjärtstillestånd (2-5 procent) och leverhematom (1 procent). Akut svår lungsvikt (ARDS =adult respiratory distress syndrome) och cerebrala blödningar är sällsynta i utvecklade länder. Komplikationer är vanligare hos kvinnor med eklampsi före förlossningen, speciellt i de tidiga graviditetsveckorna. Perinatal död rapporteras i mellan 5-12 procent och orsakas framför allt av förtidsbörd, svår tillväxthämning och placentaavlossning (191).

Diagnos

Eklampsi föregås i de flesta fall av kliniska tecken på preeklampsi, men kan uppträda utan föregående symtom. Den kliniska bilden domineras av hypertoni som kan vara svår eller lätt/måttlig, men saknas i 16 procent av fallen före debut av kramperna. Proteinuri förekommer i regel, men saknas hos 14 procent. Generella ödem och abnorm viktökning är vanligt förekommande, men saknas i 24 procent av fallen (191). Svår frontal eller occipital huvudvärk, synstörningar, ljuskänslighet eller epigastriesmärta förekommer hos 59-75 procent av kvinnorna, med svår huvudvärk som det vanligaste symtomet (50-75 procent). Total avsaknad av subjektiva symtom före det eklampstiska anfallet rapporterades hos 17 procent av kvinnor med svår hypertoni (192).

Eklampsi uppträder före förlossningen (38-53 procent), under förlossningen (18-36 procent) eller efter förlossningen (11-44 procent). Vanligast är eklampsi efter graviditetsvecka 28 (91 procent), en mindre del inträffar mellan vecka 21 och 27 (7,5 procent). Eklampsi före 20 veckor är sällsynt (1,5 procent) och kan vara förenat med mola eller hydropisk degeneration med eller utan foster. De flesta fall postpartum debuterar inom 48 tim efter förlossningen, men debut mellan 48 tim och 4 veckor postpartum förekommer. Vid atypisk eklampsi, debut före v 20 eller mer än 48 tim efter förlossning, kvarstående fokal neurologi och/eller medvetslöshet är det särskilt viktigt med neurologisk utredning för att utesluta annan genes (se Faktaruta 1).

Prevention/behandling av eklampsi

Prevention av eklampsi består i noggrann övervakning vid preeklampsi, antihypertensiv och krampförebyggande behandling samt val av förlossningstidpunkt. Viktigast är antihypertensiv behandling (se Kapitel 5). Behandling med magnesiumsulfat är där efter en viktig åtgärd, som förebygger kramper och förhindrar nya kramper vid en manifesterad eklampsi (193).

Magnesiumsulfat

Verkningsmekanismen för magnesiumsulfat är inte helt klarlagd. Kramperna vid eklampsi kan vara orsakade av stimulering av N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptorerna hos neurotransmittorer såsom glutamat. Då magnesium är en NMDA-antagonist kan behandling med magnesiumsulfat blockera NMDA-receptorn och en cerebral vasodilatation sker med minskad cerebral ischemi som följd. Därmed skulle kramperna kunna förebyggas och behandlas. Magnesiumsulfat är också en kalciumantagonist och kan genom att sänka halten av intracellulärt kalcium påverka och begränsa transporten av substanser som bidrar till cerebralt ödem.

Även om magnesiumsulfat är en kalciumantagonist har det inte visat sig ha någon större antihypertensiv effekt vid preeklampsi.

De negativa effekterna av magnesiumsulfat kommer från dess effekter på glatt muskeltur. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression och andnings/hjärtstillestånd. Effekterna är relaterade till dos; terapeutisk serumkoncentration är 1,8-3,0 mmol/L. Senreflexer försvinner vid 3,5-5 mmol/L, andningsdepression uppträder vid 5-6,5 mmol/L och hjärtstillestånd vid >12,5 mmol/L (194). Övervakning av kvinnan vid magnesiumsulfatbehandling görs genom regelbunden undersökning av senreflexer och andningsfrekvens. Vid bibehållna patellareflexer är det ovanligt med toxiska effekter.

Magnesium utsöndras via urinen. Kvinnor med nedsatt njurfunktion har en ökad risk för toxiska effekter om inte dosen reduceras. Att följa timdiuresen är speciellt viktigt i dessa fall.

Antidot till magnesiumsulfat är kalciumglukonat.

"Flushing" är en vanlig biverkning, dessutom förekommer illamående, kräkningar och huvudvärk.

Prevention av eklampsi

Magnesiumsulfat kan förhindra eklampsi vid preeklampsi. Risken för eklampsi mer än halverades (RR 0,41; 95% KI 0,29-0,58) och färre fall av placentaavlossning men fler kejsarsnitt

rapporterades vid magnesiumsulfatpr ofylax jämfört med placebo/ingen behandling. För sällsynta komplikationer såsom maternell död, svår maternell morbiditet och perinatal död sågs ingen skillnad mellan grupperna (195), Appendix, Tabell VIII). Magnesiumsulfat gav biverkningar såsom värmekänsla ("flushing") hos 24 procent jämfört med 5 procent i gruppen med placebo/ingen behandling.

Störst vinst med magnesiumsulfat i preventivt syfte föreligger vid svår preeklampsi (Faktaruta 2). För att förhindra ett fall av eklampsi behöver man vid svår preeklampsi behandla 50 kvinnor jämfört med 100 vid lätt/måttlig preeklampsi (195). En uppföljning av kvinnorna efter 2 år visade ingen skillnad i mortalitet eller morbiditet mellan grupperna (196). Inte heller visade en uppföljning av barnen vid 18 månaders ålder någon skillnad i död, cerebral pares eller psykomotorisk utveckling (196).

Jämfört med annan krampför ebyggande behandling (fenytoin, nimodipin, diazepam) är magnesiumsulfat det mest effektiva medlet (Appendix, Tabell IX) (197).

Behandling av manifest eklampsi

Magnesiumsulfat är det mest effektiva preparatet för att förhindra nya kramper vid manifest eklampsi. Magnesiumsulfat har jämförts med diazepam, fenytoin och "lytisk cocktail" (bestående av klorpromazin, prometazin, petidin) (Appendix, Tabell X-XI) (195,198,199).

Magnesiumsulfat gav jämfört med diazepam färre maternella dödsfall och recidiverande kramper. Barnen vårdades kortare tid på neonatalavdelning och färre barn hade låg Apgar poäng och behövde intubation.

Magnesiumsulfat gav jämfört med fenytoin färre recidiverande kramper, färre kvinnor fick pneumoni, behövde intensivvård eller respiratorvård men det var ingen skillnad i maternella dödsfall. Barnen hade färre inläggningar och kortare vårdtid på neonatalavdelning och lägre mortalitet efter 7 dygn.

Magnesiumsulfat gav jämfört med "lytisk cocktail" färre recidiverande kramper, reducerade maternell mortalitet och svår morbiditet och medförde ett bättre barnutfall.

Dosering av magnesiumsulfat vid prevention av och manifest eklampsi

Baserat på de största randomiserade studierna rekommenderas intravenös behandling med en bolusdos på 4 g magnesiumsulfat, följt av en infusion av 1 g/timme under 24 timmar. Vid recidiverande kramper skall behandling ges med ytterligare en bolusdos magnesiumsulfat 2 - 4 g (196,197,200). Se även Faktaruta 3.

Tidpunkt och val av förlossning

Vid eklampsi skall kvinnans tillstånd stabiliseras och förlossning förberedas. Eklampsi är indikation för förlossning men urakut sectio skall inte utföras innan kvinnans tillstånd är stabilt. Moderns liv går alltid före fostrets! Det är en fördel för fostret att få återhämta sig intrauterint. Om inte den fetala bradykardin har hämtat sig efter 5-10 min skall placentaavlossning eller annan orsak till fosterpåverkan misstänkas.

Vaginal förlossning är i regel att föredra. För induktion av förlossning kan mekanisk dilatation, prostaglandin och oxytocin användas.

Förlossning med kejsarsnitt rekommenderas före graviditetsvecka 32 såvida inte kvinnan befinner sig i aktivt förlossningsarbete eller kontraindikation föreligger.

Fetala effekter vid eklampsi

Det är vanligt med fosterljudspåverkan och CTG-förändringar såsom bradykardi orsakat av maternell hypoxemi och/eller uteruskontraktioner. Fosterljuden normaliseras oftast inom 3-10 min. Behandling med magnesiumsulfat till den gravida kvinnan påverkar inte fostret negativt (201).

HELLP-syndrom

HELLP-syndromet (Hemolys, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count) är ett allvarligt tillstånd med stora risker för såväl kvinnan som det väntade barnet. HELLP förekommer vid preeklampsi/eklampsi men kan också förekomma utan klassiska symtom på dessa. En

mängd komplikationer kan uppstå. HELLP-syndromet definieras som ett tillstånd med akuta svåra epigastriesmärter, hemolys, förhöjda leverenzymmer och låga trombocyter. Det är sannolikt en variant av svår preeklampsi.

Incidens

HELLP syndromet förekommer i cirka 0,5-0,9 procent av samtliga graviditeter och i cirka 10-20 procent av fall med svår preeklampsi (29,202). I 10-20 procent av fallen saknas preeklampsi. Kraftig viktuppgång och ödem föregår syndromet i mer än 50 procent (203).

I cirka 70 procent av fallen debuterar HELLP före förlossning och är då vanligast mellan gestationsvecka 27 och 37. Ungefär 10 procent förekommer före gestationsvecka 27 och 20 procent efter gestationsvecka 37. Vid HELLP postpartum debuterar det vanligen snabbt och inom 48 timmar efter partus hos kvinnor med preeklampsi före förlossningen (204). Medelåldern för gravida kvinnor med HELLP är vanligen något högre än för kvinnor med klassisk preeklampsi (205).

Definition

För internationell definition se Kapitel 2.

Arbetsgruppens förslag till kriterier för diagnosen HELLP är:

1. Hemolys bestämt med haptoglobin $<0,25$ talar för hemolys. Om haptoglobin bestämning inte är möjlig kan LD användas, LD $> 600\text{U/L}$ ($>10,0$ μkat) talar för hemolys. Analys av LD är dock mindre specifikt än analys av haptoglobin.
 2. Trombocyter $<100 \times 10^9/\text{L}$
 3. ASAT eller ALAT $\geq 1,2$ ukat/L
- HELLP-syndromet eller partiellt HELLP-syndrom kan förekomma utan att alla laboratorieparametrar är uppfyllda (206). HELLP kan förekomma med eller utan klassiska symptom på preeklampsi/eklampsi.

Patofysiologi

Genom aktivering av vaskulärt endotel och trombocyter sker en periportal mikrotrombotisering, infarktutveckling och blödningar i levern. I sämsta fall bildas subkapsulära hematoma som kan ge leverruptur och stora intra-abdominella blödningar samt uttalad leversvikt. Vid HELLP sker en mikoangiopatisk hemolys och konsumtion av trombocyter. Konsumtionen kan vara mycket snabb. Över några timmar kan en svår trombocytopeni utvecklas. I senare fas övergår hemostasrubningen i DIC (207,208). I initialt ses oftast ingen njurpåverkan men vid DIC kan njurskada utvecklas (se även Kapitel 1).

Klinik

Typiska symptom är epigastriesmärta lokaliserad framför allt till höger i buken, illamående och kräkning (209). Många kvinnor rapporterar sjukdomskänsla några dagar före debuten. Huvudvärk förekommer i cirka 30-60 procent och cirka 20 procent har visuella symptom. Kvinnorna kan även ha ospecifik sjukdomskänsla, subtila tecken på preeklampsi eller ospecifika virosliknande symptom. Ett två veckor långt förlopp med initial förbättring efterföljs vanligen av progress och ökad intensitet. Sällan ses utveckling av leversvikt, men det kan inträffa och det finns fall där akut levertransplantation har utförts. Vanligast är snabb förbättring efter partus och en normalisering av leverfunktionen. HELLP-syndromet förvärras ofta nattetid och förbättras dagtid (210). Kliniska symptom som huvudvärk, visuella förändringar, epigastriesmärta och illamående – kräkning anses vara bättre prediktorer för allvarlighetsgrad och maternell utgång än laboratorieparametrar (211). Tillståndet ger inte men för framtiden om den akuta fasen går bra. Det finns ett antal tänkbara differentialdiagnoser (se Faktaruta 4) och en rad biokemiska markörer som bör följas vid misstänkt eller verifierat HELLP-syndrom (se Faktaruta 5).

Komplikationer

Avlossning av placenta och disseminerad intravasal koagulation (DIC) med efter följande postpartum blödning är vanliga och allvarliga komplikationer. En retrospektiv kohortstudie visar att DIC utvecklades hos 38 procent av gravida kvinnor med HELLP. Förändringar som TPK $<100 \times 10^9/L$, lågt serum fibrinogen $<3 \text{ g/L}$, och höga D-dimer är ofta relaterade till placentaavlossning (212). Låg koncentration av antitrombin vid HELLP beror oftast på konsumtion vid DIC, utspädning vid blödning och mer sällan på minskad syntes. Placentaavlossning ökar risken för DIC, lungödem, njursvikt och behov av blodtransfusion (209,213,214). Bidragande faktorer till njursufficiens är mikroangiopati och DIC.

Spontan ruptur av leverkapseln är ovanlig men livshotande och förekommer i cirka 1-2 procent av de som utvecklar HELLP. Symptomen är plötslig svår smärta i epigastriet och i högra sidan av övre buken utstrålade mot ryggen, smärta i höger skuldra, anemi och hypotension (215). Diagnosen ställs med ultraljud, CT eller MRI (215,216).

Behandlingen är i första hand konservativ och handläggning sker i samarbete med leverkirurger.

Symtom som vid svår preeklampsi såsom visuella störningar och övergående kortikal blindhet är mindre vanliga komplikationer (217).

Maternell mortalitet

I en stor retrospektiv kohortstudie av 442 gravida kvinnor med HELLP-syndrom, var den maternella mortaliteten 1,1 procent (204). Troligtvis är mortaliteten lägre i vårt land där vi har en väl utbyggd mödrahälsovård och en annan etnisk sammansättning av de gravida kvinnorna. Cerebral blödning och stroke har visats vara den vanligaste orsaken till död vid HELLP (218). Maternell mortalitet vid leverruptur generellt är cirka 18-86 procent (219).

Perinatal mortalitet och morbiditet vid HELLP

Perinatal mortalitet och morbiditet är framför allt beroende på vid vilken gestationsvecka tillståndet uppstår. Den perinatale mortaliteten relaterad till HELLP har rapporterats vara mellan 10 och 34 procent (206,220). Förtidsbörd, placenta-insufficiens med eller utan intrauterin tillväxthämning (IUGR) och placenta-avlossning är de huvudsakliga orsakerna till perinatal död (202,221,222). Den perinatale mortaliteten vid leverruptur kan uppgå till 80 procent (219).

Morbiditet förekommer också till följd av förtidsbörd och SGA/IUGR. Neonatal trombocytopeni har rapporterats mellan 15 och 38 procent av fallen och är en avsevärd riskfaktor för intraventrikulär blödning och neurologiska komplikationer på lång sikt (223,224).

Övervakning och behandling av patienter med HELLP

Vid misstanke om HELLP-syndrom görs ett kliniskt status (allmäntillstånd, bedömning av hjärta/lungor, blodtryck, bukpalpation och neurologstatus). Bedöm utifrån graviditetslängd fostertillväxt, CTG samt cervixstatus. Kontrollera laboratorievariabler enligt Faktaruta 5 och testa för förekomst av proteinuri.

Behandling ges för stabilisering inför förlossning och består av blodtryckskontroll och förbyggande av eklampsi (se ovan) samt behandling av koagulationsrubbning (se Faktaruta 6). Kontakta anestesilog tidigt i förloppet. Noggrann övervakning på förlossning eller intensivvårdsavdelning krävs. Det är viktigt att vara uppmärksam på tilltagande subjektiva symptom och försämrade biokemiska parametrar, vilket indicerar förlossning. I mycket allvarliga fall kan levertransplantation bli aktuellt varför kontakt med leverkirurger rekommenderas i de svåra fallen. Vid vaginal förlossning är att föredra men är inte alltid möjligt att uppnå i de tidiga graviditetsveckorna.

Behandling av koagulationsrubbning och tromboprofylax måste individualiseras (se Faktaruta 7). En ökad blödningsbenägenhet beroende på trombocytopeni påverkar behandlingen med lågmolekylärt heparin (LMH). Brist på antitrombin på grund av bristande syntes och konsumtion kan balanseras av trombocytopeni och eventuell brist på protrombinkomplexets faktorer (ses som förhöjt INR). Vid tillförsel av framför allt protrombinkomplexkoncentrat kan en ökad risk för tromboemboliska komplikationer inträffa om inte antitrombinaktiviteten förbättras genom tillförsel av plasma eller antitrombinkoncentrat. Samtidig behandling med heparin/LMH och antitrombinkoncentrat förstärker heparin-effekten och kan innebära ett lägre behov av heparin/LMH. Konsultation av koagulationskunnig kollega rekommenderas vid allvarlig trombocytopeni eller koagulopati.

Det finns idag inte evidens för att behandling med steroider (dexametason eller betame-

tason) till kvinnor med HELLP under graviditet, förlossning eller efter förlossningen har bättre effekt än placebo/ingen behandling avseende maternella komplikationer (225).

Om HELLP debuterar före gestationsvecka 34 ges steroider för barnets lungmognad men i enskilda fall kan det vara omöjligt att invänta full effekt innan förlossning (se Kapitel 5).

Tromboprofylax postpartum

Individuell bedömning i samråd med koagulationskunnig kollega rekommenderas.

Avvakta med tromboprofylax vid akut pågående blödningskomplikation och vid svårkontrollerat blodtryck >160/110 mm Hg, på grund av ökad risk för intrakraniell blödning. Vid sectio ges tromboprofylax postpartum till alla under minst första veckan postpartum eller längre.

Vid andra riskfaktorer såsom anemi, stora blödningar och antitrombinbrist övervägs också tromboprofylax.

FAKTARUTA 1

Differentialdiagnoser till eklampsi

Cerebrovaskulär lesion (till exempel blödning, brustet aneurysm, cerebral venös trombos)

Hypertensiv encefalopati

Epilepsi

Hjärntumör

Metabol sjukdom (diabetes, hyponatremi)

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

Cerebral vaskulit

Meningit/sepsis

Intoxikation

FAKTARUTA 2

Profylaktisk behandling med magnesiumsulfat

Indikation för profylax med magnesiumsulfat

- Svår preeklampsi med cerebrala symptom och/eller fotklonus, där förlossning planeras inom 24 timmar.
- Selektade fall vid tidig nyupptäckt svår preeklampsi under initial stabilisering/värdering.
- Magnesiumsulfat kan avslutas om tillståndet stabiliserats och tillåter att graviditeten fortsätter.

Dosering av och övervakning vid magnesiumsulfat se Faktaruta 3.

FAKTARUTA 3

Behandling av manifest eklampsi

ABCD-åtgärder (se Kapitel 7).

Antihypertensiv behandling med målblodtryck <150/80-100 mm Hg (se Kapitel 5) Obs! extra viktigt med antihypertensiv behandling vid blödningsbenägenhet/hemostasrubbing.

Behandling med magnesiumsulfat för att förebygga nya kramper:

- 4 g magnesiumsulfat ges intravenöst under 5 minuter.
- Underhållsdos efter startdos: intravenös infusion med 1 g magnesiumsulfat/timme under 24 timmar.
- Vid recidiverande krampanfall: 2-4 g magnesiumsulfat intravenöst under 5 minuter, åtföljt av intravenös infusion med 1-2 g magnesiumsulfat/timme.
- Behandling skall pågå till 24 timmar efter förlossning eller 24 tim efter sista krampanfall.

Indikation för kontroll av magnesiumkoncentration i serum:

- Recidiverande kramper, misstanke om överdosering, njurinsufficiens.
- Antidot mot magnesiumsulfat är kalciumglukonat 1 g intravenöst (10 ml Calciumsdoz[®] ges långsamt intravenöst).

Diazepam eller fenytoin ges endast till kvinnor med allvarliga biverkningar av magnesiumsulfat.

Övervaka

- Andningsfrekvens
- Urinproduktion
- Patellarreflexer

Tidpunkt för förlossning och val av förlossningssätt

- Stabilisera kvinnan och förbered för förlossning. Urakut sectio skall inte utföras innan kvinnans tillstånd är stabilt. Moderns liv går alltid före fostrets!
- Det är en fördel för fostret att återhämta sig intrauterint. Vid fetal bradykardi mer än 5-10 minuter misstänk placentaavlossning eller annan orsak till fosterpåverkan.
- Vaginal förlossning är att föredra.
- För induktion av förlossning kan mekanisk dilatation, prostaglandin och oxytocin användas.
- Kejsarsnitt rekommenderas före graviditetsvecka 32 såvida inte kvinnan befinner sig i aktivt förlossningsarbete eller kontraindikation föreligger.

FAKTARUTA 4 Differentialdiagnoser till HELLP-syndrom

Akut fettlever (AFLP)
Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)
Systemisk lupus erythematosus (SLE)
Lungemboli/pleurit
Hjärtinfarkt
Virushepatit
Cholangit
Cholecystit
Akut pankreatit
Gastrit/ulcus
Pyelit/hydronefros

FAKTARUTA 5 Biokemiska analyser vid HELLP-syndrom

- Hb, TPK, ASAT, ALAT, bilirubin, alkaliska fosfataser, Na, K, kreatinin, albumin, haptoglobin, LD, APTT, PK (INR), antitrombin, fibrinogen.
- Provtagning av Hb, TPK, PK(INR), APTT, ALAT, upprepas efter 2-4 timmar och därefter beroende på förlopp.
- Vid försämring och/eller misstanke på DIC kompletteras vid kommande provtagningar med övriga analyser enligt ovan.
- Vid trombocytopeni $<100 \times 10^9/L$ kontrolleras trombocytantal både i EDTA och citratrör. Trombocytopenin kan vara beroende på in-vitro agglutination i EDTA rör. Verifieras trombocytopenin i citratrör kan provtagning göras för tsättningsvis med EDTA rör som rutin.

FAKTARUTA 6 Behandling/övervakning av patienter med HELLP-syndrom

Blodtryck och hemostas skall stabiliseras.
Blodtrycket skall behandlas mer aggressivt än vid svår PE och man bör eftersträva att blodtrycket inte överstiger 140/90 (se Kapitel 5).
Kontroll av blodtryck utifrån klinisk bild (minst 4-6 gånger/dygn), vätskebalans, urinproduktion.
Magnesiumsulfatbehandling övervägs (för dosering se ovan).
Vid uttalad smärta och misstanke på subkapsulärt hematoma görs alternativt ulj/CT/MRI lever
Observans på tecken på placentaavlossning.
Fosterövervakning med CTG utförs vid inkomst och därefter minst 2-3/dygn.
Ultraljud med skattning av fostervikt, fostervattenmängd (AFI), blodflödesmätning i arteria umbilicalis kan utföras om det kliniska tillståndet är stabilt.

FAKTARUTA 7

Behandling av hemostasrubbnig vid HELLP-syndrom

Kontakta koagulationskunnig kollega för råd, nedan följer förslag som kan behöva revideras i det enskilda fallet:

- TPK $<100 \times 10^9/L$: Färskfrusen plasma 8-10 ml/kg kroppsvikt.
- TPK $<50 \times 10^9/L$: Trombocyt koncentrat om samtidig blödning eller risk för detta såsom vid par tus eller inför ett invasivt ingrepp.
- TPK $<20 \times 10^9/L$: Trombocyt koncentrat. Risk för spontana blödningar!

Antitrombin <0.8 IU/ml: Färskfrusen plasma 8-10 ml/kg kroppsvikt.

Antitrombin <0.5 IU/ml: Överväg antitrombinkoncentrat tills normalisering av antitrombin.

FAKTARUTA 8

Förlossning rekommenderas vid HELLP-syndrom

$<22-23$ graviditetsveckor på maternell indikation efter stabilisering.

$24-34$ graviditetsveckor. Om stabil moder och foster, övervägs att avvakta steroideffekten för barnets lungmognad innan förlossning.

≥ 34 graviditetsveckor. Vaginal förlossning eftersträvas.

Det är viktigt att inte fördröja förlossningen eftersom moderns hälsa snabbt kan försämrans. I situationer där snabb förlossning är indicerat utförs sectio efter stabilisering.

Vid sectio och hemostasrubbnig överväg bukdränage!

7. Anestesi och intensivvård vid preeklampsi

Anette Hein, Nina Kjellqvist, Susanne Ledin-Eriksson

Multidisciplinärt lagarbete

Vikten av ett multidisciplinärt samarbete och klara strategier för hantering av patienter med preeklampsi har belysts i många aktuella publikationer (1,226-231). Patienter med svår preeklampsi skall hanteras av specialist i obstetrik i samarbete med specialist i anestesi och intensivvård (232). Tidig kontakt med narkosläkare är av största vikt för fortsatt planering och handläggning. Behov av avancerad övervakning och eventuell intensivvård bör diskuteras. På vårdavdelning rekommenderas användandet av "modified early obstetric warning score" (MEOWS) för snabb identifiering av allvarligt sjuk patient (231). Det innebär kontroll av vitalparametrar: andningsfr ekvens, hjärtfrekvens, systoliskt blodtryck, temperatur samt medvetandepåverkan och urinproduktion för tidig upptäckt av sviktande vitalfunktioner.

Vätskebalans

Vid svår preeklampsi skall vätskerestriktion beaktas för att förhindra utveckling av lungödem samt andra symtom av öv ervätskning. Lungödem förekommer hos nära 3 procent av preeklampsi patienterna och i cirka 30 procent före förlossning. Behandling av lungödem är densamma som hos icke gravida.

Direkt efter partus sker en autotransfusion, då blod tillförs cirkulationen från den kontraherande uterus, vilket i sig kan utlösa ett lungödem (233). Risken för denna livshotande komplikation beror på a) ökat kapillärt hydro-

statiskt tryck b) sänkt kolloidosmotiskt tryck c) pulmonellt kapillärläckage samt d) i vissa fall förekomst av diastolisk vänsterkammardysfunktion.

Restriktiv vätsketillförsel innebär total dygnsmängd av cirka 2000 ml, innefattande underhållsvätska samt droger (exempelvis antibiotika, uterotona medel, magnesium etc.). Intravenös vätska bör ges med maximalt 80 ml/h (1ml/kg/h) såväl före som efter förlossning tills dess att antidiuretiskt hormonpåslag minskar och naturlig diures ökar, vanligtvis efter 36-48 timmar postpartum.

Blödning ersätts enligt gängse kriterier (234). Beakta att vid preeklampsi kan låg cirkulerande blodvolym föreligga med "falskt" höga hemoglobinvärden, varför blodförlust kan behöva ersättas i tidigt skede med blod och plasma.

Centralt ventryck (CVP) för att utvärdera vätskebehov anses inte tillförlitligt (235).

Urinproduktion

Urinproduktionen mäts med timdiures, med värdering var fjärde timme. De första åtta timmarna gäller expektans. Vid anuri, kontrollera urinkateter-funktion. Urinproduktion 40 – 100 ml/4 timmar anses acceptabel hos en tidigare njurfrisk patient (231,236,237).

Före förlossning gäller vid oliguri (< 500 ml/24 h) huvudsakligen noggrann monitorering av vätskebalans och begränsning av vätsketillförsel enligt ovan, då särskild risk för övervätskning och lungödem föreligger. Man bör överväga att tidigarelägga förlossningen.

Oxytocin har antidiuretisk effekt, vilket tillsammans med administrering av intravenös vätska ytterligare kan öka risken för lungödem och hjärnödem.

Efter förlossning vid lägre timdiures beräknas vätskebalans senaste dygnet:

- Om vätskebalans visar överskott >750 ml, ges furosemid 10-20 mg intravenöst. Effekten av detta utvärderas efter fyra timmar.
- Om vätskebalans visar underskott <750 ml, ges vätskebolus 250-500 ml kristalloid eller kolloid vätska, utvärdering efter fyra timmar.
- Om fortsatt diures <40-100 ml/4 timmar ges furosemid 10-20 mg intravenöst. Elektrolyter och kreatinin skall kontrolleras.
- Vid fortsatt terapivikt bör man överväga invasiv hemodynamisk monitorering (235,236).

Hemodynamisk monitorering

Utökad hemodynamisk monitorering är indicerat vid svårreglerat blodtryck, tecken på hjärnödem, lungödem, terapiresistent oliguri samt multipel organsvikt.

Artärnål

Artärnål rekommenderas för invasiv blodtryckskontroll om systoliskt BT >180 mm Hg, och/eller vid svårreglerat blodtryck som fordrar intravenös antihypertensiv behandling. Artärnål är även indicerat vid behov av frekvent blodprovstagning samt vid utökad hemodynamisk monitorering (227,238).

Central venkateter

Centralt ventryck (CVP) avspeglar inte volymstatus (235). Indikation för central venkateter (CVK) är densamma som vid annan multipel organsvikt.

Pulmonalisartärkateter (Swan-Ganz-kateter)

Användningen av pulmonalisartärkateter (PA-kateter) har minskat drastiskt. Evidens saknas när det gäller förbättrat outcome för intensivvårdssjuka patienter. I erfarna händer kan PA-kateter dock ge god information.

Ekokardiografi

Transtorakal ekokardiografi kan ge värdefull information vid god erfarenhet och särskilt värdefullt när man kan följa förlopp och jämföra med tidigare undersökningar (231,235,239).

Övrigt

Värdefull information om trender och variation av pulstryck, slagvolym, hjärtminutvolym och övriga hemodynamiska parametrar kan erhållas av monitorer som exempelvis LiDCO-plus, Vigileo samt PiCCO hos van användare (240). Det innebär minimal invasiv monitorering som utgår från analys av arteriell blodtryckskurva via artärnål och beräknar hemodynamiska parametrar. De snabba hemodynamiska förändringarna vid anestesi av den obstetriska patienten kan begränsa dessa metoders tillförlitlighet (240). CardioQ utgår från transesofageal ultraljudsdoppler och återger aortas vågform. Den eller annan transesofageal Doppler kan ge otillförlitliga värden hos patienter med preeklampsi (238).

Smärtlindring under förlossning

Kvinnor med preeklampsi ska uppmuntras till tidig epiduralbedövning vid vaginal förlossning. Tidig epiduralbedövning ger inte enbart god smärtlindring utan underlättar även blodtryckskontroll genom reduktion av pre- och afterload, förbättrar uteroplacentärt blodflöde (241) och navelsträngsblodgaser (242). Tidig epidural ökar också möjligheten att undvika generell anestesi i händelse av akut sectio och underlättar om trombocytantalet sjunker under förlossningen (231). En befintlig epiduralkateter kan och bör användas för anestesi vid sectio eller annat operativt ingrepp. Detta är särskilt värdefullt om ett komplicerat anestesiförlopp kan förväntas, såsom vid obesitas, svår luftväg eller svårreglerat blodtryck (227,243).

Plasmavolymexpansion inför ryggbedövning kan öka risken för lungödem, och visar inte förbättrad outcome (244). Inför ryggbedövning skall patienten ha en god infart och möjlighet att snabbt få vätskevolym vid behov.

Koagulationspåverkan

Preeklampsi och HELLP kan medföra ökad blödningsbenägenhet. Tillstånden kan snabbt förvärras. Vid koagulationspåverkan är regional anestesi relativt kontraindicerat. Inga generella riktlinjer kan utfärdas vid dessa tillstånd, utan individuell bedömning och riskavvägning måste utföras. Spinalanestesi vid akut sectio kan ge betydande säkerhetsvinster, vilket innebär att spinalbedövning kan läggas vid hemostaspåverkan eller vid lägre trombocytnivåer än angivet i nedanstående riktlinjer (245). Se även kapitlet om "Obstetrisk epidural/spinalanestesi vid antikoagulationsbehandling och hemostasrubbingar", sidorna 121-123, ARG-rapport nr 68 (180).

Första tecknet på koagulationspåverkan är trombocytopeni. Om behov av ryggbedövning är brådskande behöver PK/INR och APTT kontrolleras endast vid trombocytantal under $100 \times 10^9/l$. Vid sjunkande trombocytantal, bör koagulationsparametrar kontrolleras även vid högre trombocytnivåer, speciellt vid snabbt sjunkande nivåer. Trombocytantalet är hos patienter med preeklampsi/HELLP instabilt och trombocytfunktionen ofta försämrade. Snabbt sjunkande trombocytnivå är sannolikt av större betydelse än det absoluta värdet.

Vid lätt preeklampsi kan ryggbedövning övervägas vid TPK $> 100 \times 10^9/L$, och provtagningen är utförd inom 6 timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ bör provtagning vara utförd inom 2 timmar och PK/INR samt APTT vara normala. TPK $< 100 \times 10^9/L$ är vanligtvis ett tecken på organpåverkan det vill säga egentligen svår preeklampsi.

Vid svår preeklampsi/HELLP kan ryggbedövning övervägas när TPK $> 100 \times 10^9/L$ och provtagningen är utförd inom 2 timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ kan ryggbedövning övervägas efter individuell bedömning om provtagning är utförd inom 2 timmar, PK/INR och APTT är normala samt fibrinogen är normalt.

Vid dragning eller manipulering av epiduralkateter skall samma hänsyn tas till koagulationsstatus (246). Koagulationspåverkan kan också utvecklas efter att ryggbedövning är lagd, samt postpartum, varför uppföljning av

epiduralkateter är av stor vikt även vid och efter avlägsnande.

Anestesiologisk handläggning av sectio

Blodtrycket bör om möjligt vara reglerat innan sectio. Målbloodtryck: $\leq 150/105 - 140/90$ mm Hg.

Vid eklampsi (kramper) skall mamman först stabiliseras avseende vitala funktioner. Observera att eklampsi inte är indikation för omedelbart sectio!

Regional anestesi vid akut sectio ger morbiditets-/mortalitetsvinst i förhållande till generell anestesi för modern (245). Individuell bedömning är dock av största vikt. Faktorer att beakta är: Svår luftväg, blödningsbenägenhet, blodtrycksreglering samt risk för lungödem, hjärnödem och cerebrovaskulär blödning.

Det är av yttersta vikt att anestesiolog har varit delaktig i handläggningen preoperativt och kunnat planera för korrekt anestesiometod (243).

Att larma för omedelbart kejsarsnitt utan att dessa åtgärder vidtagits kan utsätta mamman för livsfara!

Sectio - Regional anestesi

Regional anestesi utgör förstahandsalternativ vid sectio. Spinal, epidural respektive kombinerad spinal-epidural anestesi är alla likvärdigt säkra alternativ (231,247-249). Doseringen skiljer sig inte från friska gravida. Samma överväganden angående koagulationspåverkan tillämpas som vid förlossningsepidual, se ovan.

Spinal anestesi betraktas som förstahandsalternativ, om inte en väl fungerande epiduralkateter är anlagd. Då en väl fungerande förlossningsepidual finns etablerad skall den vid behov utan dröjsmål användas för påfyllnad till operation. Fullgod kirurgisk anestesi kan då erhållas snabbare än vid anläggning av spinal. Detta förutsätter ett gott samarbete mellan obstetriker och anestesiolog, att patienten är under kontinuerlig övervakning av anestesiolog med fullständiga resurser att omhänderta eventuella komplikationer.

Fosterövervakning ska behållas (227).

I fall med svårkontrollerat blodtryck eller om svår co-morbiditet föreligger kan epidural eller kombinerad spinal-epidural vara att föredra (250).

Plasmavolyxmexpansion inför ryggbedövning kan öka risken för lungödem, och visar inte förbättrad outcome (247). Möjligen är cohydrering att föredra jämfört med prehydrering dvs att vätsketillförseln sker i direkt anslutning till anläggandet av spinalbedövning (250). Det föreligger inte evidens vid preeklampsi för kristalloid framför kolloid eller vice versa (251).

Efterföljande vätsketillförsel skall vara restriktiv (29,252). Blodförlust ersätts enligt gängse principer för obstetrisk blödning enligt SSTH, Hemostas vid allvarlig blödning (234).

Desmopressin ges endast på indikation trombocyt-dysfunktion. Observera att desmopressin har antiuretisk effekt och risk finns för vattenintoxikation, lung- och hjärnödem.

Behovet av vasopressorstöd är vanligen lågt hos patienter med preeklampsi jämfört med friska gravida (235). De hemodynamiska förändringarna vid spinal anestesi och preeklampsi är studerade (233,252-254). Materialen är dock små och tydliga mönster kan inte urskiljas. Senare data talar dock för att vasoaktiva läkemedel såsom oxytocin skall ges med stor försiktighet. Oxytocin bör titreras i små doser (motsvarande $0,5 E = 0,83 \mu\text{g}/\text{minut}$) under kontinuerlig utvärdering (231,253). Samtliga uterotona läkemedel ger hemodynamisk påverkan, särskilt uttalad vid kombinationer. Metylergometrin kan utlösa hypertensiv kris och är kontraindicerat vid hyperton. Även misoprostol kan öka blodtrycket (231).

icke steroida antiinflammatoriska (NSAID) preparat skall undvikas till patienter med svår preeklampsi och alternativa smärtlindrande preparat skall användas postpartum (231).

Sectio - Generell anestesi

Generell anestesi är vanligtvis indicerat på grund av uttalad koagulationspåverkan, lungödem eller påverkad medvetandegrad (231, 250).

Noggrann preoperativ luftvägsbedömning skall ske. Observera att luftvägsstatus kan försämrats under pågående förlösning (255).

Larynxödem som försvårar eller omöjliggör intubation finns väl beskrivet vid preeklampsi (250). Vid förväntad svår intubation görs "risk-benefit"-övervägande gentemot regionalanestesi. Om generell anestesi bedöms indicerad rekommenderas i dessa fall vanligen fiberoptisk intubation.

Vid konventionell intubation ska utrustning för svår intubation finnas direkt tillgänglig. Hantering av svår luftväg skall handläggas enligt SFAIs riktlinjer (256). Videolaryngoskopi bedöms vara av stort värde.

Före sövning bör blodtrycket vara reglerat ($\leq 150/105 - 140/90$ mm Hg) med labetalol, nifedipin och/eller hydralazin. Se Kapitel 5. Föreligger ett svårreglerat blodtryck bör invasiv blodtrycksmonitorering med artärnål övervägas.

Intubation kan förorsaka kraftig blodtryckstegring med risk för hjärnblödning eller lungödem (231,245,257).

Specifika åtgärder krävs för att dämpa blodtrycksreaktionen. Även vid extubation kan blodtrycksreglering behövas.

Som tillägg till snabbinduktion (rapid sequence induction) med fulldos tiopental/propofol och muskelrelaxantia kan följande metoder, ensamt eller i kombination, dämpa blodtrycksreaktionen vid intubationen (231,236):

- Magnesiumsulfat (Addex®-Magnesium 1 mmol/ml, 10 mmol = 2,46 g), 45 mg/kg om magnesium ej tidigare administrerats, 30 mg/kg om patienten har pågående magnesiuminfusion (257). Interaktioner att beakta är potentiering av icke-depolariserande muskelrelaxantia samt blodtrycksfall vid samtidig kalciumblockerande behandling.
- Remifentanil (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (257)
- Alfentanil (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
- Xylocain (1,5 mg/kg)
- Nitroglycerin (100 – 300 μg)

Används opioider bör man vara beredd på neonatal andningsdepression och kommunicera detta till barnläkare.

Eklampsi – kramper

I Skandinavien och övriga västvärlden förekommer eklampsi i cirka 5 fall per 10 000 förlossningar (30-32).

Majoriteten har symtom av svår preeklampsi, men 10-15 procent har sparsamma eller inga symtom innan första krampanfallet. Riskfaktorer är: Ålder < 20 år, 0-para, flerbörd, hypertoni, njursjukdom, tidigare preeklampsi/eklampsi.

Komplikationer till eklampsi kan vara cerebrovaskulär blödning, aspiration, lungödem, hjärtstillestånd, ablatio placentae samt perinatal död.

Akut omhändertagande vid eklampsi

Stabilisering av vitala funktioner (238):

- A. Airway - luftväg; bitblock, svalgtub, kantarrell.
- B. Breathing - andning; syrgas, saturation.
- C. Circulation - cirkulation; intravenös infart, blodtrycksövervakning och EKG.
- D. Drugs - läkemedel; MgSO₄ (6, 24), bolusdos 4 g och därefter kontinuerlig infusion 1 g/h, samt anti-hyper tensiv behandling med labetalol, hydralazin.

Fortsatt övervakning fordras gällande neurologiskt status och övriga vitala parametrar. Interaktioner att beakta vid behandling med MgSO₄ är potentiering av icke-depolariserande muskelrelaxantia samt blodtrycksfall vid samtidig blodtrycksbehandling med kalciumblockerare. Magnesiumbehandling skall fortlöpande övervakas avseende patellarreflexer, hjärtfrekvens andningsfrekvens och urinproduktion och behandling anpassas efter klinik. Vid tecken på överdosering minskas infusions-takten. Patienten skall övervakas kontinuerligt av kunnig personal med resurser att behandla komplikationer, företrädesvis intensivvård eller nära samarbete med anestesilog.

Vid minskad urinproduktion föreligger risk för överdosering av magnesium och infusions-takten bör minskas. Serumhalten magnesium kan i dessa fall kontrolleras.

Tecken på toxiska doser av magnesium är muskelsvaghet, andningsdepression och bortfall av patellarreflexer. Allvarlig toxicitet kan ge andningsstillestånd och symtomgivande bradyarytmi. Kalciumglukonat 1 g är antidot och skall finnas direkt tillgängligt vid patienten (1).

Vid upprepad kramp under pågående magnesiumbehandling ges ny MgSO₄ bolusdos 2 – 4 g (se Kapitel 6).

Efter genomgången eklampsi bör mamman förlösas efter stabilisering. Vaginal förlossning är att föredra om möjligt (238).

Anestesiologiska överväganden efter eklampsi

Preanestetiska omhändertagandet är detsamma som vid preeklampsi. Specifikt för eklampsi är bedömning av krampkontroll och neurologisk funktion. En vaken och krampfri patient har sannolikt inte ett ökat intrakraniellt tryck (ICP), varför regional anestesi rekommenderas vid eventuellt sectio. Intrathekal eller om välfungerande epidural finns anlagd används den och toppas upp till operativ bedövning (227,248).

Komatös patient och/eller patient med fokalneurologi kan indicera intrakraniell patologi. I dessa fall ges generellt anestesi enligt neuroanestesiologiska principer.

Vätsketerapi, blodtryckskontroll, laboratorieundersökningar samt monitorering tillämpas som vid svår preeklampsi.

FAKTARUTA

Tidig kontakt med anesthesiologspecialist för gemensam bedömning av patient med svår preeklampsi och för diskussion om intensivvård.

Vätskerestriktion cirka 2000 ml/24 h inkluderat infusioner för att förhindra övervätskning, lung och hjärnödem.

Tidig epidural rekommenderas vid vaginal förlossning - bättre blodtrycks kontroll och möjlighet för "top up" vid akut operation.

Regional anestesi innebär säkerhetsvinster framför generell anestesi, koagulationspåverkan är relativ kontraindikation.

Inför anestesi fordras individuell anesthesiologisk specialistbedömning avseende svår luftväg, grad av blodtrycksstegring, koagulations- och allmänpåverkan.

Spinal anestesi är förstahandsval om välfungerande epidural inte finns etablerad för "top up".

Intubation ger blodtrycksstegring med risk för lung- och hjärnödem samt cerebrovaskulär blödning.

Om generell anestesi planeras skall specifika åtgärder användas vid induktion för att förhindra blodtrycksstegring vid intubation – med till exempel antihypertensiv medicinering, magnesium, remifentanyl, alfentanil, xylocain, nitroglycerin.

Vid eklampsi stabiliseras först vitalfunktioner enligt ABCD.

Magnesium är förstahandsläkemedel för att förebygga ny kramp.

Eklampsi är inte indikation för omedelbart sectio - CTG förändringar är vanligtvis övergående.

8. Maternella hälsorisker, långtidsuppföljning, framtida risker vid graviditet och uppföljning postpartum

Solveig Nordén-Lindeberg och Anna-Karin Wikström

Genomgången graviditetsrelaterad hypertoni-sjukdom påverkar dels risken för recidiv av sjukdomen under kommande graviditeter och dels maternell långtidsprognos avseende framför allt hjärt-kärlsjukdom. Redan i början av 1900-talet kom rapporter om en ökad risk för högt blodtryck senare i livet efter graviditet komplicerad av preeklampsi eller eklampsi. Idag anses sambandet mellan graviditetsrelaterad hypertonisjukdom och en senare förhöjd risk att insjukna i hjärtkärlsjukdom vedertaget. Detta samband kan antingen bero på gemensamma riskfaktorer/arv för sjukdomarna eller också kan sjukdomen vara en belastning för kvinnans kärl vilket orsakar ökad risk för sjukdom senare i livet. Man har hos kvinnor med preeklampsi kunnat påvisa biomarkörer som påverkar kärltillväxt och endotel-funktion i nivåer som skiljer sig från friska kvinnor (258). Skillnader finns före graviditet, flera år efter graviditet liksom hos barn som fötts efter graviditet med preeklampsi (259). Vissa av dessa är gemensamma för kärlsjukdom och preeklampsi.

Ultraljudsstudier med nyare mer avancerad teknik av hjärtfunktion hos kvinnor med preeklampsi har visat samband med vad som definieras som myokardpåverkan stadium B, vilket innebär asymtomatisk påverkan av vänsterkammarmarkering. Prevalensen är högre vid

tidigt debuterande preeklampsi. I gruppen med påverkad vänsterkammarmarkering har man också funnit en oväntat hög prevalens av essentiell hypertoni efter en observationstid på två år (260). Om dessa fynd bekräftas i större studier skulle de kunna vara användbara för att identifiera patienter med hög risk för framtida kardiovaskulära sjukdom.

I kapitlet ges en kort sammanställning av framtida risknivåer och förslag till handläggning.

Framtida risker för hjärtkärlsjukdom

Hypertoni

På senare tid har ett flertal studier som styrker sambandet med hypertoni senare i livet och publicerats, däribland i två metaanalyser och dessa har visat en RR på 2,0 (95% KI 0,9-3,7) respektive 3,7 (95% KI 2,7-5,0) (261,262).

Risken är beroende av observationstiden. I Bellamys studie hade cirka 25 procent utvecklat hypertoni efter 14 år vilket var medelvärdet för observationstiden (261).

Risken rapporterades störst efter tidigt debuterande preeklampsi men var avsevärd även efter sent debuterande preeklampsi och graviditetsinducerad hypertoni. Efter publiceringen av metaanalyserna har kohortstudier

publicerats med likartade resultat. En studie baserad på danska motsvarigheten till MFR visade ett HR (hazard ratio) på 4,1 efter preeklampsi och HR 7,7 efter svår preeklampsi HR (263). Individrisken efter svår preeklampsi var i studien 12,6 procent efter uppföljningstiden 14,6 år (Appendix, Tabell XII).

Ischemisk hjärtsjukdom

I en metaanalys från 2007 rapporterades en relativ risk för ischemisk hjärtsjukdom på 2,2 (95% KI: 1,9-2,5) för kvinnor som haft preeklampsi, jämfört med kvinnor som genomgått graviditet utan preeklampsi (262). Efter svår preeklampsi med debut före 28 graviditetsveckor angavs relativ risk till 7,1 (95% KI: 4,4-13,2) men detta baserades på endast en studie med 50 patienter (264). Kvinnorna hade följts upp i medeltal 11,7 år efter sin indexgraviditet. I en metaanalys från 2008 rapporterades också att sambandet mellan preeklampsi och ischemisk hjärtsjukdom är starkare ju svårare preeklampsi kvinnan haft, med relativ risk efter mild preeklampsi: 2,0 (95% KI: 1,8-2,2), moderat preeklampsi: 3,0 (95% KI: 2,5-3,6) och svår sjukdom: 5,4 (95% KI: 4,0-7,3); $p < 0,0001$ (261). I kohortstudien från Danmark rapporterades liknande fynd, med HR för preeklampsi på 1,8; där HR var 2,3 efter svår preeklampsi (263). Beträffande individrisker se Appendix, Tabell XIII. De flesta studier har följt upp kvinnor relativt kort tid efter sin indexgraviditet vilket kan underskatta framtida risk med tanke på att ischemisk hjärtsjukdom framför allt debuterar postmenopausal. I en isländsk studie hade kvinnorna följts upp 50 år efter indexgraviditeten. Man fann att 24 procent av kvinnorna som haft hypertensiv graviditet dött i ischemisk hjärtsjukdom jämfört med 15 procent av de som inte haft hypertensiv graviditet (265).

Cerebrovaskulär händelse (Stroke)

I båda metaanalyserna rapporterades risken för cerebrovaskulär händelse större efter en graviditet med preeklampsi jämfört med en gravi-

ditet utan preeklampsi och storlekordningen är i stort överensstämmande. Risken för fatal och icke fatal cerebrovaskulär händelse var 1,8 (95% KI 1,4-2,3) i Bellamys studie (261), medan den relativa risken i poolat estimerat från både kohort och fall-kontrollstudier var 2,0 (95% KI 1,5-2,7) i McDonalds studie (262). Individrisken under uppföljningstiden, cirka 10 år, var ungefär en procent, således låg. Relativa risken för fatal stroke var beräknad i två ingående studier i metaanalysen och var större än för icke fatal stroke; 3,0 (95% KI 1,1-8,0) för fatal stroke jämfört med 1,8 (95% KI 1,4-2,2) för icke fatal stroke. I kohortstudien från Danmark, där medianen för uppföljningstiden var 14,6 år, rapporterades individrisken för fatal och icke fatal stroke till 2,4 procent efter svår preeklampsi; HR 2,4 (95% KI 1,9-3,2) (266). Man har i denna studie tillgång till både slut- och öppenvårdsregister vilket eventuellt kan förklara generellt högre prevalenser (Appendix, Tabell XIV).

Djup ventrombos

Beräkning av risk för att senare i livet utveckla djup ventrombos finns med i metaanalysen av Bellamy (261). Vid tidigare preeklampsi beräknas relativ risk till 1,8 (95% KI 1,4-2,3) med en individrisken på cirka 2,5 promille. Uppföljningstiderna är dock korta, den är i metaanalysen 4,7 år.

Kontroller för andra graviditetsrelaterade komplikationer av betydelse för risken saknas. I den danska studien med längre observations-tid (14,6 år), visades en hazard ratio efter svår preeklampsi på 1,6 och en individrisk på cirka 1 procent. Olika studier visar olika resultat för risken för att utveckla preeklampsi vid vissa typer av trombofili (154).

Njursjukdom

Det finns ett samband mellan preeklampsi och risken att senare i livet drabbas av njursvikt men risken är mycket låg på individnivå (267). I en norsk studie där kvinnorna följts upp i medel 17 år efter sin graviditet fann man en

grundrisk för njursvikt på 3,7/100000 kvinnor och om kvinnan hade haft preeklampsi var risken ökad 5-faldigt ökad.

Risk för diabetes typ 2

Graviditetsdiabetes liksom typ I-diabetes medför ökad risk för preeklampsi. Man har även visat att preeklampsi är relaterat till ökad risk för diabetes typ 2 senare i livet (263,268,269). I en kohortstudie från Danmark angavs en trefaldigt ökad risk för diabetes typ 2 under en 15-årsperiod efter indexgraviditeten (268). I en norsk registerstudie med utfallet användning av läkemedel för diabetes fann man att efter 1-5 år post partum använde 2 procent av kvinnorna som under graviditeten haft preeklampsi läkemedel på grund av diabetes RR 3,0 (95% KI 2,4-3,6) (268). Svår preeklampsi medför större risk än lätt preeklampsi (Appendix, Tabell XV).

Framtida risker för cancer

I Bellamys metaanalys från 2007 sammanfattas att kvinnor som haft preeklampsi inte har någon förhöjd cancerisk senare i livet. Därefter har det kommit en rapport om sänkt risk för bröstcancer för kvinnor som haft preeklampsi och fött en son (RR 0,6; 95% KI 0,5-0,8) (270).

Återfallsrisk för graviditetsrelaterad hypertonisjukdom vid ny graviditet

Under senare år har ett antal kohortstudier av olika storlek rörande återfallsrisk för graviditetsrelaterad hypertonisjukdom publicerats och även en metaanalys (271). Populationer och definitioner samt metodologi skiljer sig mellan studierna var för sig. Studierna varierar också mot bakgrund av tillstånd (graviditetshypertoni, HELLP, preeklampsi eller svår preeklampsi). Återfallsrisken beror framförallt beroende på graviditetslängden vid diagnos vid indexgraviditeten och den ökar ju tidigare kvinnan blev förlöst. Vid förlossning före graviditetsvecka 34 på grund

av preeklampsi i indexgraviditeten angavs i metaanalysen en risk för upprepning av svår preeklampsi med förlossning före 34 veckor på 7,8 procent (95% KI 6,7-9,0%). Den tyngst vägande studien i metaanalysen baserades på svenska MFR-data (272). Risken för någon form av preeklampsi vid graviditet efter indexgraviditeten var i denna studie 14,7 procent. Om kvinnan förlöstes före 34 veckor vid indexgraviditeten var risken för preeklampsi 29 procent i nästföljande graviditet, varav risken för svår preeklampsi med förlossning före 34 veckor var 6,8 procent (vilket är 62 gånger högre risk än för kvinnor utan anamnes på preeklampsi) (272). Risken ökade ytterligare om kvinnan haft mer än en graviditet komplicerad av hypertonisjukdom.

Resultaten av de studier som bedömts ha tillräckligt högt evidensläge i relation till diagnos i indexgraviditet finns sammanställda i tabellform i NICE (2). Vi har valt att i denna rapport referera till dessa riktlinjer.

Risk för preeklampsi efter svår preeklampsi 22-65 procent, risken ökar ju tidigare symptomen uppkom och ju tidigare förlossningen skedde i föregående graviditet. Detta motiverar att dessa kvinnor ska på tidigt läkarbesök och tidig ultraljudsdatering för planering av kontroller under graviditeten. Detta är också av betydelse eftersom risk för felbedömning av graviditetslängd finns vid tidig påverkan på fostrets tillväxt.

Prekonceptionell rådgivning

Sannolikt kommer kraven på prekonceptionell rådgivning att öka. Gruppens åsikt är att det inte finns någon anledning att avråda kvinnor som inte har komplicerande tillstånd som medför ökad risk vid preeklampsi från graviditet (se Faktaruta 3 och 4).

Uppföljning och handläggning under puerperiet

Det finns endast ett fåtal studier av blodtryck närmaste dagarna efter förlossning liksom uppföljning under puerperiet och dessa innefattar

små material (273, 274) Blodtrycket tenderar att stiga närmaste dagarna efter förlossning för att ligga högst dag 4-6! (275). Efter 6-7 veckor har blodtrycket normaliserats hos 80-90 procent i gruppen utan känd hypertoni före graviditet (276).

Kvinnor som behandlats med antihypertensiva under graviditet ska stå kvar på behandling tills blodtrycket är under kontroll .

Rekommendationer beträffande blodtryckskontroller:

Patient som inte behandlats med farmaka:

- Dag 1-3: 4 gånger dagligen så länge patienten är inläggande.
- Dag 3-5: minst en gång – oftare om blodtrycket inte normaliserats.
- Vid blodtryck överstigande eller lika med 150/100 mm Hg bör behandling påbörjas.
- Kontroller i öppenvård vid systoliskt blodtryck <150 mm Hg och diastoliskt blodtryck <100 mm Hg.

Patient som behandlats med farmaka:

- Kontrollera blodtrycket 4 gånger dagligen så länge patienten är inläggande.
- Fortsätt med farmaka.
- Överväg minskning av farmaka vid blodtryck understigande 140/90 mm Hg.
- Minska dosering av farmaka vid blodtryck understigande 130/80 mm Hg.
- Fortsatta blodtryckskontroller 1-3 gånger i veckan tills patienten är medicinfri och/eller har ett normalt blodtryck.

Efterkontroll

Oavsett om risken för hjärkärlsjukdom är oberoende eller beroende av graviditetsrelaterad hypertonsjukdom, har skillnaden i risk för framtida hjärtsjukdom betydelse ur hälsosynpunkt. Uppföljning för kontroller och rådgivning rörande livsstilsfaktorer skulle möjligen kunna minska risken för hypertoni senare i livet och som en konsekvens av detta påverka risken för framtida hjärkärlsjukdom. Man har i en metaanalys visat att rådgivning i samband

med graviditet har relativt hög följsamhet, men råd anpassade för kvinnor i samband med graviditet saknas (277).

Läkarbesök rekommenderas inom 3 månader efter partus till antingen obstetriker eller allmänläkare beroende på hypertonsjukdomens svårighetsgrad (se Kapitel 5).

Vid utskrivning bör patienten få skriftlig information innehållande diagnos, åtgärder, risker och rekommenderad uppföljning (se Patientinformation).

Misstanke om essentiell hypertoni

(nydebuterad hypertoni före graviditetsvecka 20)
Remiss till allmänläkare även vid normaliserat blodtryck vid efterkontrollen.

Efter graviditetshypertoni eller lätt preeklampsi

Normaliserat blodtryck: Remiss till allmänläkare. Remissen ska innefatta information om den ökade risken för hypertoni på grund av nyligen genomgången preeklampsi och rekommendation om kontroll en gång årligen.

Graviditetshypertoni som ej normaliserats eller graviditetshypertoni vid mer än en graviditet: remiss till allmänläkare för fortsatt behandling/uppföljning.

Efter tidig och/eller svår preeklampsi

(innefattar även HELLP, eklampsi eller svår tillväxthämning)

Patienten kallas till obstetriker för efterkontroll. Bör utredas beträffande antifosfolipid-syndrom, med provtagning för analys med lupus och kardiolipin-antikroppar. Trombofiliutredning är indicerat efter tidig och svår preeklampsi om hereditet finns för trombos.

Kontroll av proteinuri på morgonurin – vid kvarstående proteinuri, remiss för utredning.

Information angående risker på lång sikt och livsstilsråd.

Årlig uppföljning av vikt, blodtryck, plasmaglukos på vårdcentral.

Information om att kontakt bör tas med obstetriker inför kommande graviditet.

Rådgivning innebär noggrann information om risker med eventuell nygraviditet. Det finns dock sällan skäl att avråda från ny graviditet om inte andra komplicerande tillstånd föreligger.

Handläggning vid kommande graviditet

Vid ny graviditet efter tidigare graviditet med tidigt debuterande och/eller svår preeklampsi rekommenderas läkarbesök alldeles i början av graviditeten för ställningstagande till profylax samtplanering för tidig datering med ultraljud (se Kapitel 4, 5 och 8).

FAKTARUTA 1

Efter graviditetsrelaterad hypertonisjukdom ökar risken senare i livet för

- Hypertoni
- Ischemisk hjärtsjukdom
- Cerebrovaskulär sjukdom
- Diabetes typ II

Störst riskökning har de med tidig förlösning på grund av preeklampsi vid indexgraviditeten.

Vid upprepad hypertonisjukdom under graviditet ökar risken ytterligare.

FAKTARUTA 2

Risk för recidiv av graviditetsrelaterad hypertonisjukdom efter tidigare graviditetshypertoni

Risken för graviditetshypertoni är 16–47 procent.

Risken för preeklampsi är 2-7 procent.

Risk för recidiv av graviditetsrelaterad hypertonisjukdom efter tidigare preeklampsi

Risken för graviditetsinducerad hypertoni är 13-53 procent.

Risken för preeklampsi är cirka 15 procent.

FAKTARUTA 3**Underlag för rådgivning inför kommande graviditeter**

Information till patienten inför kommande graviditet enligt NICE rekommendationer:

Graviditetshypertoni vid indexgraviditet

Risken för hypertoni vid kommande graviditet är 17-50 procent.

Risken för preeklampsi vid kommande graviditet är 2-7 procent.

Preeklampsi i någon form vid indexgraviditet

Risken för hypertoni vid kommande graviditet är 12-50 procent.

Risken för preeklampsi vid kommande graviditet är 17 procent.

Risken för svår preeklampsi om man under indexgraviditeten haft svår preeklampsi, HELLP-syndrom eller eklampsi och detta lett till förlossning före 34 veckor är 25 procent.

Risken för preeklampsi om förlossning skedde före 28 veckor vid indexgraviditet är 50 procent.

FAKTARUTA 4**Åtgärder och planering vid utskrivning av patienten**

Patienten ska ha skriftlig information med sig hem vid utskrivning och plan för uppföljning fram till efterkontrollen.

Den ska innehålla: Diagnostik samt åtgärder som föranletts av diagnosen. Planering för kontroller och eventuella åtgärder post partum.

Åtgärder och planering vid efterkontrollen

Efter graviditetshypertoni och lätt preeklampsi görs uppföljning av obstetriker eller allmänläkare.

Efter svår preeklampsi görs uppföljning av obstetriker, helst behandlande läkare. Information om risker vid kommande graviditeter.

Information om risk för hjärtkärlsjukdom.

Livsstilsråd som rör kost, motion och vikt.

Remiss till allmänläkare. Rekommendation om årliga kontroller av BT och B-glukos.

9. Etiska dilemman vid preeklampsi

Claudia Bruss, Karl Sallin och Maria Sennström

Preeklampsi och hypertoni med komplicerande förlopp tillhör de vanligaste orsakerna till morbiditet och mortalitet för blivande mödrar. En planerad prematur förlossning kan i dessa fall vara livräddande ur kvinnans synpunkt men för fostret kan det innebära en ökad risk för sjuklighet och död. De etiska dilemman som uppstår vid preeklampsi innehåller vanligen en konflikt mellan kvinnan och fostret. I tidiga graviditetsveckor är det tillgängliga medicinska faktaunderlaget begränsat, samtidigt som synen på utfallet kan variera kollektivt emellan samt mellan patienten och den behandlande läkaren. Medicinska beslut innefattar alltid fakta och olika värdeaspekter. Välgrundade beslut förutsätter en etisk analys som tar båda dessa aspekter i beaktande. Patientens värderingar är centrala för den etiska analysen. Att inhämta dessa förutsätter en god kommunikation i ett östört samtal utan språkförbistringar och/eller förtroendebarriärer.

För att belysa viktiga etiska principer följer här några fallbeskrivningar:

En kvinna gravid i vecka 24 insjuknar i svår preeklampsi på ett länsor tsalasrett. Skall hon transporteras till regionsjukhus för förlossning? Instabilt blodtryck medför en ökad risk för eklampsi och komplikationer under transporten. Förlossning på regionsjukhus där förutsättningar finns för ett optimalt neonatalt omhändertagande medför däremot minskad risk för fostret. Vem skall vi prioritera – kvinnan eller fostret?

Här föreligger faktaunderlag som motiverar båda handlingsalternativen. För att fälla utslaget dem emellan fordras att värderingar tar plats i analysen. Ofta sker medicinska beslut med

bakgrund i ett uttalat faktaunderlag och under inflytande av outtalade värderingar. Vid svåra beslut inom hälso- och sjukvården skall värderingar synliggöras på samma sätt som medicinska fakta eftersom skillnader i värderingar förekommer och kan ha en avgörande påverkan på beslutet (278). Värderingar som kan påverka beslutet kan vara "kvinnans liv är mer värt än fostrets", "fostrets liv är mindre värt än kvinnans" eller "extremt prematur förlossning medför en sänkt livskvalitet i framtiden varför det inte är motiverat att prioritera fostret".

Svåra etiska dilemman uppstår när vi rör oss vid graviditetslängder som medför extrem underburenhet vid förlossningen. Extrem underburenhet avser graviditetslängder kortare än 26-28 veckor. I en rad länder har man tagit fram nationella riktlinjer för etiskt beslutsfattande i dessa tidiga graviditetsveckor (279,280). Vid en jämförelse av dessa riktlinjer ses en varierande uppfattning vad gäller handläggning av extremt tidiga förlossningar och barn som föds mellan 22 och 24 veckors graviditetslängd. Detta återspeglar betydande brister i evidens men också värdeeringsskillnader.

Det finns en variation i hur obstetiker och barnmorskor handlägger en extremt för tidig förlossning. Förlossningspersonal som jobbar på kliniker där man handlägger förlossningar mellan 22 och 28 graviditetsveckor har en mer positiv attityd till att aktivt handlägga extremt för tidiga förlossningar (281).

Ett flertal studier har dessutom visat på begränsningar i obstetrikerns uppskattning av det neonatala utfallet vid extrem prematuritet (282). Idag finns ett framväxande svenskt

material från den så kallade EXPRESS studien (266) som beskriver utfallen vid förlossning vid olika graviditetslängder före 27 graviditetsveckor. Dessa är inte fullt så nedslående som man tidigare kunnat sluta sig till från internationella studier (EPICURE) (266,283). Beslutet om handläggningen vid extremt för tidig förlossning bör därför ske i samråd med neonatolog.

En kvinna, som väntar sitt tredje barn insjuknar i svår preeklampsi i vecka 23. Fostret är gravt tillväxthämmat och förutsättningarna för fosteröverlevnad vid eventuell förlossning är små. Att inducera förlossningen medför en lägre risk för kvinnan men en för tidig förlossning försämrar barnets chanser. Vidare föreligger det här en osäkerhet beträffande fostrets intrauterina situation och om en förlängning av graviditeten kan också öka risken för intrauterin död. Kvinnan och hennes partner frågar om det är möjligt att avbryta graviditeten, då de upplever att de inte mäktar med situationen, oavsett utfall.

Återigen har vi en situation där det medicinska faktaunderlaget är begränsat. Att hantera osäkerheten i faktaunderlaget med bevarat förtroende från patienten är en svår men viktig uppgift. Det kan inte nog betonas hur viktigt det är att samråda med patienten och väga in patientens värderingar vid planeringen av vården. I samband med planering av prematura förlossningar förefaller vi i Sverige vara mindre benägna att involvera de blivande föräldrarna i beslut kring vården jämfört med en del andra europeiska länder (284). Har vi ett paternalistiskt förhållningssätt i obstetriska sammanhang? Sannolikt bör föräldrapar et involveras mer i beslutsprocessen. Samtidigt är det av största vikt att läkaren tar ansvar för beslutet så att inte kvinnan riskerar skuld känslor. Vid ett symposium vid Läkarsällskapets Riksstämman 2010 med Finnström och medarbetare, omnämndes att föräldrar till prematura barn där utfallet blivit sämre än de väntat sig, har framfört känslan av att ha blivit lämnade utanför beslutsprocessen. Det framfördes att de upplever sjukvården som ansvarig för en livssituation de själva inte valt och har svårt att acceptera

Vilken ställning har fostret?

I en nyligen publicerad artikel av Chevernak (285) belyses hur fostret kan definieras som en patient för att underlätta etiska överväganden i situationer där moderns hälsa står i konflikt med nyttan för fostret. Enligt denna modell är det bara genom den gravida kvinnans aktiva val som fostret kan komma att betraktas som patient. Även fostret blir då läkarens patient när det finns medicinska ingrepp, diagnostiska eller terapeutiska, som kan förväntas påverka förutsättningarna för fostret. Läkarens relation till den gravida kvinnan är baserad på de etiska principerna, göra gott-, inte skada- och autonomiprinciperna vars relation har högre prioritet än relationen till fostret. Den gravida kvinnan kan välja att inte ge eller att dra tillbaka sitt samtycke till patientstatus från det previable fostret utifrån sina egna värderingar och övertygelser. Ett livskraftigt foster blir mer oberoende av den gravida kvinnans autonomi. När fostret kan leva utanför livmodern med hjälp av teknologiskt stöd, kan fostret definieras som ett barn. Även om fostret kan vara en patient, har dock begreppet "fostrets rättigheter" ingen entydig mening i obstetrisk etik (286).

Detta synsätt reflekteras också i svensk lagstiftning. Inte heller här talar man om "fostrets rättigheter" – fostret har inte patientstatus enligt svensk lag. Det blivande barnet får dock ett stigande skyddsvärde ju äldre det blir (287). I abortlagen regleras detta; ett avbrytande av graviditeten är inte tillåtet när fostret är livsdugligt. Vid risk för kvinnans liv eller hälsa står emellertid fostrets intressen tillbaka, även om fostret är äldre än gränsen för viabilitet. I Regeringsformen liksom i Hälso- och sjukvårdslagen fastställs det att den gravida kvinnans autonomi ger en i det närmaste obegränsad rätt att avstå från medicinsk behandling utgående från rätten att kontrollera sin egen kropp. I etiska diskussioner skiljer man mellan positiva och negativa rättigheter och patientens negativa rättigheter är i det närmaste oinskränkta inom hälso- och sjukvården, ett synsätt som enligt vad som nämnts ovan alltså inte innefattar fostret.

Den blivande medföräldern har juridiskt sett en mycket svag ställning i sammanhanget. I praktiken är det emellertid viktigt att inte underskatta vilket inflytande han/hon har när det gäller beslut som den gravida kvinnan fattar när det gäller det blivande barnet.

Negativa och positiva rättigheter

En negativ rättighet innebär rätten att avstå från något (till exempel en behandling) och en positiv dito rätten till något. Att få en positiv rättighet uppfylld kräver en prestation från någon annan. En negativ rättighet innebär att personen har rätten att avstå från något som erbjuds henne och kräver ingen aktiv handling från någon annan (288). Inom hälso- och sjukvården har patienten ett starkt skydd för sina negativa rättigheter – hon äger rätten att avstå. De positiva rättigheterna är där emot starkt begränsade; det finns ingen rätt att kräva någon speciell behandling och ännu mindre en som faller utanför praxis. Patientens ställning framstår som svag. Det skall emellertid påpekas att lagstiftningen istället ålägger huvudmannen och vårdpersonalen en mängd skyldigheter som på så sätt styr vården utifrån patientens behov. Denna lagstiftningsmodell är för närvarande under översyn.

Etiska teorier

Alla etiska diskussioner vilar ytterst på normativa teorier. Normativ etik *föreskriver* hur vi bör handla och deskriptiv etik *beskriver* hur vi handlar. Till de normativa teorierna räknas vanligen pliktetik, konsekvensetik och dygdetik som i nämnd ordning utgår från aktören, handlingen respektive konsekvensen av handlingen.

Enligt den *deontologiska etiken* (pliktetiken) finns det vissa handlingar som är absolut förbjudna, eller påbjudna oavsett konsekvenserna då vi utför eller avstår från att utföra dem. Det är således handlingens karaktär som avgör dess moraliska status/kvalitet. Här ryms ett antal teorier där de enklaste utgör en lista med förbud eller påbud och de mera sofistikerade

fördjupar sig i varför vissa typer av handlingar är påbjudna eller förbjudna. Jämte Tio Guds Bud är Kants etik med tillhörande kategoriska imperativ det viktigaste exemplet på pliktetik. Även Lockes rättighetsetik är en deontologisk teori och FN:s deklaration om de mänskliga rättigheterna vilar på pliktetiska grund. Pliktetik kan försätta uttolkaren i etiska dilemma; exempelvis förbjuda rätten att försvara sig med våld i en nödvärnssituation och när en lögn skulle kunna förhindra en annans mänskliga död påbjuds likväl sanningsägande. Det kategoriska imperativet i Kants tolkning av pliktetiken är problematisk. Endast den handling som kan upphöjas till en allmän lag är moraliskt godtagbar vilket inbjuder till subjektivitet beträffande vilka handlingar detta är Kant menade att människor i besittande av "det rena förnuftet" med nödvändighet skulle komma till samma slutsats. Det må vara så att om alla individer besatt "det rena förnuftet" skulle konflikter inte uppstå.

Konsekvensetiken samlar en grupp av normativa teorier där den rätta handlingen är den som maximerar de positiva konsekvenserna och minimerar de negativa. Dessa teorier brottas alla med den grundläggande svårigheten att definiera vad som egentligen är positiva och negativa konsekvenser. Det kan liksom inom pliktetiken råda delade meningar om vad som egentligen är bra och dåligt och inom de konsekvensetiska teorierna finns inget svar på dessa frågor. Det krävs här ett tillägg utifrån och teorierna kan därför beskyllas för att vara inkompleta. Ett annat problem för konsekvensetiken är vem som skall inbegripas i konsekvensanalysen. Skall den enskilda individens nytta eller lycka optimeras eller skall perspektivet vara samhällets i sin helhet? Ju större omfång analysen tillåts ha desto osäkrare blir den – hur ska vi uppskatta konsekvenserna hos så många individer och över lång tid?

Inom *dygdetiken* är den viktigaste moraliska frågan inte vad man bör göra, utan vad slags människa man bör vara, vilket liv bör man leva. Människan har förmågan att välja det goda livet för att hon är människa men hon behöver, likt en planta, näring och solljus, upp-

fostran och förebilder för att lyckas. Det goda livet, lyckan (eudaimonia), är också det livet som skänker njutning. Aristoteles teori inbegriper därför en moralisk psykologi som motiverar individen att välja rätt. Genom att bli dygdiga personer kan vi komma att "blomstra som människor". En dygdig person lyckats hitta den gyllene medelvägen mellan två extremer (dumdristig – modig – feg) och utvecklar såväl intellektuella som moraliska dygder.

Oftast är normativa teorier i sig svåra att applicera och framför allt lämpar de sig dåligt för en förutsättningslös etisk diskussion eftersom olika diskussionsparter sällan kan enas om en normativ teori att utgå ifrån. Detta riskerar att spolia diskussion och i det närmaste omöjliggöra samförstånd. Med bakgrund i denna problematik utvecklades den så kallade *principbaserade etiken* (286). De normativa teorierna agerar här en slags djupnivå till de fyra så kallade *primae-facie principerna* (latin ungefär "vid första anblick") **autonomiprincipen, icke skada principen, göra gott principen, och rättvisepincipen.**

Det har visat sig att dessa principer kan accepteras oavsett normativ tillhörighet och dessutom fungerar de oftast oavsett religiös och kulturell bakgrund vilket gjort dem oundgängliga vid etiska diskussioner inom hälso- och sjukvården. Det finns ingen rangordning bland principerna utan alla anses ha samma värde. Ibland nämns också nyttoprincipen, vilken kan ses som en nettokonsekvens av icke-skada principen och göra-gott principen.

Etiska analysmetoder

God etisk analys fordrar ett systematiskt förhållningssätt och det finns tre olika metoder för att analysera etiska problem såsom aktörsmodellen och/eller en kombination mellan aktörsmodellen och den principbaserade etiken samt kasuistiken. För att tillämpa en metod krävs undervisning och träning. Vi har alla en grundkänsla för vad som är rätt och fel – en etisk intuition – men det innebär inte att vi har förmågan att föra en etisk diskussion eller ännu mindre genomföra en etisk analys.

Denna kunskapsbrist i kombination med en pressad klinisk vardag gör att vi riskerar att falla tillbaka på icke rationella sätt att lösa etiska problem – lydnad, imitation och vana. Det betyder nödvändigtvis inte att resultaten blir dåliga då vår etiska intuition ofta är ett ganska gott substitut för en etisk analys. Men, om vi använder förnuftet kombinerat med en systematisk analys av ett etiskt problem ökar chanserna att vi fattar rätt beslut som i efterhand kan förklaras och motiveras oavsett utfall. Att genomföra en etisk analys med gott resultat kräver träning. Erfarenheter från olika verksamheter har visat att några få personer bör hålla i dessa diskussioner för få regelbunden exponering och mängdträning. Detta utesluter inte att alla som är berörda i det enskilda fallet är med i diskussionen.

Modeller för etiskt analys

Aktörsmodell (289, 290)

- Redogör för fallet och vilket kunskapsunderlag som finns.
- Klargör var problemet ligger. Beror oenigheten på att man tolkar fakta på olika sätt (kunskapsosäkerhet) eller beror oenigheten på olika värderingar och preferenser (värdeosäkerhet)? Vilket är det etiska dilemmat?
- Identifiera olika handlingsalternativ.
- Identifiera aktörer och deras grundvärderingar. Vilka värden står på spel och hur kolliderar de med varandra?
- Vilka intressen har aktörerna på kort och på lång sikt?
- Vilka aktuella och tänkbara intressekonflikter kan man se?
- Föreslå en konkret handlingsstrategi.
- Efter analysen – blev det som vi har tänkt? Vad kan vi lära oss nästa gång?

Vid en etisk analys kan man också använda följande tabell:

Aktörer	Etiska principer, till exempel		
	Autonomiprincip	Nyttoprincip	Rättvisepincip

Det gäller sedan att kartlägga etiska vinster och förluster. Om man fyller rutorna med plus och minus eller låter tabellen fungera som diskussionsunderlag, för att inte missa några aspekter, avgörs av den som använder modellen. I ett sista steg väger man etiska vinster mot etiska förluster och kommer på så sätt fram till ett beslut som är hållbart för den givna situationen. Även om man kommer fram till samma beskrivning av de etiska vinsterna och förlusterna kan själva konklusionen vara olika vid olika tillfällen. Det beror på att olika vinster och förluster vägs olika av enskilda individer (291-293). För att kunna använda aktörsmodellen krävs utbildning och träning.

Kasuistik

Här utgår man från ett specifikt fall och jämför med liknande fall som man är överens om. Genom att ta fram alla relevanta fakta och visa på likheter och skillnader kommer man fram till ett ställningstagande utgående från principen om att lika skall behandlas lika. När man jämför fallen finner man bakomliggande övergripande likheter som ofta kan formuleras som principiella principer. Växelverkan mellan det enskilda fallet och mera generella principer är grunden i kasuistiken (288).

Samråd

Vården skall så långt som möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. Samråd är vagt specificerat i lagtext varför begreppet samtycke oftast används. Samtyckesbegreppet är centralt och innebär att patienten skall ge samtycke till vård hon utsätts för. Vid uteblivet samtycke skall inte vård ges annat än om särskild tvingande lagstiftning eller nödrätt föreskriver det. I situationer där det medicinska faktaunderlag är begränsat och där värderingsskillnader föreligger kan vikten av samtycke inte nog understrykas. Samtycke förutsätter att patienten är välinformerad om sitt hälsotillstånd och de behandlingsmetoder som finns att tillgå. Det innebär också att information om risk och nytta med respektive metod skall presenteras på ett rimligt och begripligt

sätt för patienten. Patientens skall förstå informationen och har rätt att fritt välja att samtycka eller avstå från ett samtycke (294). Samtycke förutsätter inte något skriftligt medgivande, vilket däremot kan vara fallet vid speciella ingrepp eller i forskningssammanhang där termen *informerat samtycke* används.

Samråd och samtycke förutsätter att läkaren informerar den gravida kvinnan om hennes tillstånd, behandlingsrisker, fördelar och nackdelar samt alternativa behandlingar, möjliga utfall, inklusive bieffekter. Fostrets möjligheter till överlevnad och fostrets eventuella sjuklighet på både kort och lång sikt måste ingå i den information som presenteras för den gravida kvinnan vid hotande prematur förlossning eller andra graviditetskomplikationer. Informationen skall vara medicinskt aktuell och även gärna återspegla förutsättningarna på den aktuella kliniken. Både obstetrikern och neonatologen bör informera och samtala med patienten och eventuell partner samt även noggrant dokumentera synpunkterna i journalen (295). Det är viktigt även i tidspressade situationer att sträva efter att använda en systematisk analys även om det kan vara svårt att förutsäga utfall, överlevnad och sjuklighet i dessa situationer. Klinisk medicin har beskrivits som "en vetenskap av osäkerhet och en konst av sannolikhet" av Sir William Osler. Medicinsk kunskap utvecklas över tid och bedömningar kan därför förändras. En öppen kommunikation fordrar erkännandet av osäkerhet när sådan finns. En medvetenhet om hur fakta framställs är viktigt då patienten gör olika bedömningar beroende på om fakta presenteras som chans eller risk. Öppna diskussioner av besluten kan ske av både patient och läkare då förutsättningar kan förändras. Kommunikationen skall hållas dynamisk, beslut skall ständigt återkopplas och dokumenteras. En tydlig kommunikation och kontinuitet i vården är en grundförutsättning för att patienten skall känna förtroende och trygghet.

Gjorde vi rätt?

Svåra beslut bör utvärderas. Det innebär att vi måste vara öppna för att kunna ompröva våra beslut och lära oss av dem. När vi prövar våra handlingar bör vi också ta ett steg tillbaka från det enskilda fallet och se till vilka konsekvenser det kan få i ett större perspektiv. Det är dock viktigt att hålla isär dessa frågor. Vanligen finns det ingen anledning att diskutera till exempel prioriteringsfrågor med patienten utan det bör ske i ett annat discussionsforum. Precis som vi gör en etisk analys för det enskilda fallet behöver vi göra en etisk analys för de mera övergripande konsekvenserna av vårt handlande. Extremt prematura barn kräver stora sjukvårdsresurser, är det befogat med hänsyn till utfallet? Finns det risk att andra patientgrupper kommer att få sämre vård? Vilka konsekvenser får det för samhället? Det kan också ifrågasättas huruvida vi som läkare skall göra prioriteringar. Skall vi inte tillvarata varje patients intresse och erbjuda det vi finner medicinsk indicerat?

10. Min preeklampsi – en patients berättelse

Det var en underbar start på sommaren 2004. Jag hade precis kommit hem från en resa till NFOG:s kongress i Helsingfors, där jag hade fått höra det senaste inom gynekologi och obstetrik. Med mig till Helsingfors hade jag tagit mina två äldsta barn, som blev hämtade av sin mormor på flygplatsen för att fortsätta sitt sommarlov i Finland. Jag skulle ha semester i juli och hade redan bokat plats på båten, för att lite senare åka dit med bil och få en gemensam tid i vår sommarstuga. Det kändes skönt att snart kunna börja semestern, bara 3 veckor kvar på jobbet. Eftersom bara yngsta pojken var hemma och på dagarna gick på dagis, så var det nästan som semester redan. Bara jag, min man och 4-åringen.

Hur allt började

Jag hade som ST-läkare placering på urolog-avdelningen under sommaren och efter jag kom tillbaka från resan, bad sköterskorna mig på avdelningen att jag skulle lämna urinprov för de tyckte att jag hade svullnat. När de kom med svaret, 2+ äggvita, fick jag lägga mig för att de bestämde sig för att kolla blodtrycket. Efter den första mätningen blev det tyst och efter den andra fick jag ordination att gå till förlossningsavdelningen, trycket hade inte gått ner från 180/120. Efter provtagning och några mätningar blev jag sängliggande och sov i tre timmar. Som tur var hade blodtrycket också gått ner lite grann, så att jag på eftermiddagen fick åka tillbaka hem och hämta sonen från dagis. Jag hade aldrig fattat hur trött och sjuk jag egentligen var, trots att mina kollegor förklarade läget för mig och konstaterade att jag



hade fått preeklampsi. Jag hade nått 28:e graviditetsveckan och skulle nu bli sjukskriven – så var det inte planerat och jag kände mig inte alls sjuk!

Avsaknad av sjukdomsinsikt

Jag hade aldrig tidigare blivit sjukskriven, så jag visste inte riktigt hur jag skulle bete mig. Jag saknade sjukdomsinsikt och det kändes nästan som ett stort svek att lämna sitt jobb och kollegor under sommaren. Vem skulle göra mina jourer? Jag skulle ha jobbat även efter semestern i tre veckors tid innan jag skulle börja föräldraledigheten. Jag var ju frisk och hade redan haft tre normala graviditeter och normala förlossningar i fullgången tid. Varför skulle jag få preeklampsi? Hade jag kunnat stressa mindre eller göra på något annat sätt för att inte bli sjuk? Jag som blivande specialist i området borde ju veta hur den här sjukdomen uppstår, vilka symptom som kan ses och hur man behandlar den. Jag förstod dock inte riktigt. Det var tur att jag hade en barnmorska, som lärde mig hur man ska vara när man har preeklampsi och att det fanns kolle-

gor som hindrade mig från att åka till Finland. Jag började sakna de äldre barnen och längtade till den semester som aldrig skulle bli av. Resan till Tallin med vänner skulle inte heller bli av.

Acceptans och krypande oro

Det var bäst att vänja sig vid tillståndet och rikta tankarna mot det väntade barnet och försöka ta det lugnt. När jag hade lämnat maken och yngsta sonen i Sockholm, blev jag omhändertagen av min syster, som körde mig hem igen (hela 50 mils resa) och tog hand om mig. Hon tvingade mig till soffan för att vila och jag fick inte ens laga mat. Hon körde mig fram och tillbaka till MVC för barnmorskekontroll, och därifrån till antenatalmottagningen, hem igen och nästa dag igen till antenatalmottagning på kontroll. Jag fick prova olika blodtryckssänkande mediciner, dock utan någon vidare effekt. Tillväxthämning (-23 procent) konstaterades och oron började krypa i mig. Hur länge skulle jag klara mig utan att få hjärnblödning? Hur länge skulle barnet klara sig i magen?

I 31:a graviditetsveckan hade maken kommit tillbaka. Hans semester med barnen hade bara blivit en vecka, och min mamma skulle ta hand om dem i Finland så länge det behövdes. Jag blev inlagd när äggvitan hade börjat stiga i dygnsmätningar. Jag träffade alla klinikers läkare under den veckan - så kändes det. Alla undrade om det var samma pappa till det här barnet som till de äldre; jag lärde mig säga det innan de ens frågade. Jag fick även uppleva en infernalisk huvudvärk efter insättandet av Lomir; det började två timmar efter intag och då kändes som hela huvudet skulle sprängas isär. Blodtrycket gick förstås i taket och alla var förberedda att snitta mig, men som tur var var blodproverna normala och efter en massage, som jag fick av undersköterskan mitt i natten, gick spänningen över i nacken och huvudet och jag kunde sova. Bättre än så här kunde man inte ha det ens på Grand Hotel!

Förlossningen närmar sig och oron ökar

Kortisonbehandling påbörjades och orsakade en pulsökning i vila upp till 120 i flera dagar. Det gjorde att det var svårare att slappna av och sova på nätterna. Dygnsprotein hade klättrat till 12 g/dygn och efter en orolig natt med Nepresoldropp, bestämdes det till slut att sätta igång förlossningen. En dos Minprostin på morgonen kändes som en stor lättnad efter alla oroliga veckor och turer fram och tillbaka. Jag var glad att jag fick försöka föda den normala vägen, kejsarsnitt ville jag undvika om det bara gick.

Efter en lugn dag med tilltagande sammandragningar kom barnet ut i raketfart; maken fick trycka den röda larm knappen för barnmorskan skulle få hjälp av andra. Maken följde med barnmorskan och barnet ut till barnrummet och jag kände en stor glädje över att kunna höra barnskriket och känslan att jag hade överlevt hela denna ansträngning, inte bara graviditeten utan även förlossningen. Jag oroade mig mest över det höga blodtrycket som jag hade haft och var rädd att något kärl i hjärnan bara skulle brista. Jag kände dödsångest och tankarna gick till de äldre barnen som var hos sin mormor. Jag hade inte hunnit oroas så mycket över det lilla gossebarnet, som överraskande nog, var helt normalviktig men ändå en pojke. Jag hade förstått att pojkar kan ha det svårare med prematuritet. Men han var 32+1 gammal och hade fått kortison. Det tog en stund innan barnläkaren kom tillbaka med barnet till rummet. Sonen hade fått CPAP till näsan och såg så liten ut – hur skulle jag våga ta honom? Hur skulle jag våga tro att han skulle överleva?

Lyckan och tillbaka till ett normalt liv

Det gick en vecka på neonatal-intensiven med CPAP. Han fick RDS och hade det jobbigt med andningen. Vid tre dagars ålder hamna-

de han nästan i respirator, men efter uppmuntran att använda kängumetoden, vände hans tillstånd så att han kunde flyttas till lätt-neonatalavdelningen. Jag kunde åka hem på nätterna och vara där på dagarna. Barnläkarna var positiva och gav oss hopp att han skulle klara sig efter alla ansträngningar. Han gick upp 0,5 kg på 3 veckor och jag pumpade och så småningom kunde jag börja amma honom. Vid tre veckors ålder vägde han 1,9 kg och vi kunde äntligen åka hem. De äldre barnen hade anlänt hem tillsammans med mormor och vi hade blivit en familj med fyra pojkar!

Efter sonens hemgång kunde jag sluta med den blodtryckssänkande medicinen och kom in i det normala livet igen efter två månaders sjukdom. Det var först då som jag började fatta hur mycket preeklampsin hade tårt kroppen. Vilken skillnad det var att gå upp trappor utan att behöva stanna hela tiden! Jag kunde promenera med barnvagnen utan att känna mig andfåddhet och utan molande värk i huvudet! Det var säkert konditionen som hade försämrats av all vila, men även blodkärlen och hjärtat hade varit med om påfrestningar under den här perioden. På ett sätt var jag glad att jag hade fått en sjukdom som hade gått över och att jag hade fått en påminnelse om hälsans betydelse. Trots att mina gener satt mig i en riskgrupp att i framtiden utveckla hypertoni, så kan jag samtidigt ta vara på det som jag har nu och göra det som jag kan med livsstilsfaktorer för att försöka fördröja starten på blodtrycksstegringen igen. Jag hoppas att jag även kan ha nytta av min erfarenhet inför mina patienter som hamnar i samma situation. Surtligen är jag tacksam för att jag blev behandlad som en vanlig patient, inte som en läkare.

Appendix

Tabeller i appendix

- Tabell I Definition av preeklampsi enligt internationella riktlinjer.
- Tabell II Definition av svår preeklampsi enligt riktlinjer från internationella organisationer.
- Tabell III Diagnoskriterier för HELLP-syndrom.
- Tabell IV Behandling av lätt till måttlig hypertoni under graviditet: antihypertensiv behandling jämfört med placebo/ingen antihypertensiv behandling.
- Tabell V Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; labetalol jämfört med hydralazin.
- Tabell VI Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; hydralazin jämfört med kalciumantagonister.
- Tabell VII Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; labetalol jämfört med kalciumantagonister.
- Tabell VIII Prevention av eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med placebo/ingen behandling.
- Tabell IX Magnesiumsulfat jämfört med annan krampförebyggande behandling som prevention av eklampsi vid lätt/måttlig eller svår preeklampsi.
- Tabell X Behandling av manifest eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med annan antikonvulsiv behandling med utfall maternell död.
- Tabell XI Behandling av manifest eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med annan antikonvulsiv behandling med utfall recidiverande kramper.
- Tabell XII Risk för att utveckla hypertoni efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom.
- Tabell XIII Risk för att utveckla ischemisk hjärtsjukdom efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom relaterat till preeklampsins svårighetsgrad.
- Tabell XIV Risk för att utveckla cerebravaskular sjukdom efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom.
- Tabell XV Risk för att utveckla diabetes typ 2 efter graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom.

Tabell I.**Definition av preeklampsi enligt internationella riktlinjer.**

SFOGs definitioner överensstämmer närmast med NICEs definitioner.

Principer för definition återfinns i följande internationella organisationer:

NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence, England and Wales (2)
SOGC	The Society of Obstetricians and Gynaecologists' of Canada (175)
SOMANZ	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (296)
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists (297)
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Storbritannien, 2006 (298)
WHO	World Health Organisation, 2008 (299)

varav de fyra första presenteras i tabell nedan.

Definition ¹	NICE	SOGC	SOMANZ	ACOG
Hypertoni	sBT ≥ 140 mm Hg dBt ≥ 90 mm Hg	dBt ≥ 90 mm Hg Medelvärdet av minst två mätningar	sBT ≥ 140 mm Hg och/eller dBt ≥ 90 mm Hg Fler mätningar och normalisering efter förlösningen	sBT ≥ 140 mm Hg eller dBt ≥ 90 Hos tidigare normotensiv kvinna
Proteinuri	Vid ≥ 1+ (0,3g/l) rekommenderas kvantifiering: ≥ 0,3g/24h eller protein/kreatininkvot ≥ 30 mg/mmol	≥ 0,3g/24h eller protein/kreatininkvot ≥ 30 mg/mmol (stark misstanke om ≥ 2 +) Alternativ till proteinuri: organpåverkan ²	≥ 1 +(0,3g/l) rekommenderas kvantifiering: protein/kreatininkvot ≥ 30 mg/mmol Alternativ till proteinuri: organpåverkan ³	≥ 0,3 g protein/24h urinsamling. Korrelerar oftast med ≥ 1+ urinsticka Bör konfirmeras med 24h urinsamling
Utredning	blodstatus elektrolyter njurfunktionsprover leverenzym bilirubin	blodstatus PK (INR) APTT fibrinogen kreatinin s-urat glukos leverstatus LDH albumin	blodstatus elektrolyter urea kreatinin leverstatus	trombocyter leverenzym njurfunktionsprover

¹ Efter 20 gestationsveckor.

² Organpåverkan: ihållande eller nyttillkommen huvudvärk, syndefekter, epigastralgi eller smärta under höger arcus, svår yrsel med illamående, dyspné, bröstsmärta, eklampsi, svår hypertension, misstänkt placentaavlossning, lungödem, avvikande laboratorieprover (förhöjt s-kreatinin, symptom i samband med förhöjt ALAT, ASAT eller LDH, TPK <100 x 10⁹/L eller s-albumin <20 g/L). Fosterpåverkan: intrauterin tillväxthämning, oligohydramnios, intrauterin fosterdöd, minskat/upphört slutdiastoliskt flöde i arteria umbilicalis vid dopplerundersökning.

³ Organpåverkan: oliguri, p- eller s-kreatinin >90umol/L, signifikant proteinuri: urinsticka som bekräftas med U-protein-kreatininkvot ≥30 mg/mmol, trombocytopeni, DIC eller hemolys, förhöjda transaminaser, svår epigastralgi, smärta under höger arcus, svår huvudvärk, stroke, eklampsi, hyperreflexi, syndefekter, lungödem, intrauterin tillväxthämning eller placentaavlossning.

Rekommendationer för hur blodtryck och proteinuri skall mätas enligt internationella riktlinjer

Blodtryck:

- ACOG** Det diastoliska blodtrycket är det blodtryck när ljudet försvinner (Korotkoff fas V). Manschetten skall vara 1,5 gånger armens omkrets. Patienten skall vara sittande, minst 10 minuter vila rekommenderas innan blodtrycksmätning. Ej tobak eller kaffe 30 min före blodtrycksmätning. Inneliggande patient kan mätas i vänster sidoläge i hjärtnivå. Elektroniska blodtrycksmätare kan användas, men en kvicksilver sphygmomanometer ger mest korrekta värden.
- RCOG** Kvinnan skall vila och sitta i 45 graders vinkel. Manschetten skall ha tillräcklig storlek och vara i nivå med hjärtat. Flera blodtryck bör tas för konfirmation. Korotkoff fas V rekommenderas för diastoliskt blodtryck. Automatiska metoder skall användas med försiktighet (underskattar blodtrycket).
- SOMANZ** Kvinnan skall vara sittande. I förlossningsarbete mäts blodtrycket i vänster arm i sidoläge. Undvik att ta blodtrycket i rygggläge. Blodtrycket skall mätas i bägge armar. Vanligtvis skiljer <10 mm Hg. Systoliskt blodtrycket vid första ljudet (Korotkoff 1) och diastoliskt när det försvinner (Korotkoff 5). Om Korotkoff 5 saknas måste Korotkoff 4 accepteras. Manschetten skall vara lagom stor. Om överarmen är större än 33 cm måste manschetten täcka 80 procent. Kviksilver sphygmomanometer är gold standard men automatiska mätare har tagit över, men måste valideras regelbundet. Tjugofyra timmars ambulatorisk blodtrycksmätare (ABPM) kan användas. Normala ABPM har givits för olika veckor under graviditeten. ABPM är användbar för att utesluta "white coat hypertension", speciellt i tidig graviditet.
- NICE** Ta av tät beklädnad, armen skall vara avslappad i hjärthöjd, använd lämplig storlek på mätare, pumpa upp till 20-30 mm Hg över systoliskt blodtryck och sänk för att mäta diastoliskt blodtryck vid Korotkoff fas 5.

Proteinuri:

- RCOG** Screeningtest är dipstick. Vid 2+ föreligger proteinuri. En mer tillförlitlig test är protein/kreatininkvoten eller 24 timmars urinsamling. Approximativt är 1+ = 0,3/l, 2+ = 1g/l och 3+ = 3 g/L. Protein/kreatininkvot 30 mg/mmol = 0,3 g/24 h. Svårigheterna med dipstick gör att 24 timmars urinsamling rekommenderas för att konfirmera.
- SOMANZ** Signifikant proteinuri – dipstick proteinuri konfirmerad med protein/kreatininkvot ≥ 30 mg/mmol. Sällan behövs 24 timmars urinsamling eftersom det finns en tillräcklig överensstämmelse med protein/kreatininkvoten. Dipstick test är en screeningstest. Alla med högt blodtryck skall testas med protein/kreatininkvot; dock om dipstick visar noll eller spår är den sällan signifikant. Urininfektion skall uteslutas.
- NICE** Om screeningtest visar 1+ eller mer, använd protein/kreatininkvot eller 24 timmars urinsamling för att kvantifiera. Signifikant proteinuri föreligger om protein/kreatininkvot är >30 mg/mmol eller 24 timmars urinsamling visar >300 mg protein. Om 24 timmars samling användes skall även komplett urinvätska bedömas.

Tabell II.**Definition av svår preeklampsi enligt riktlinjer från internationella organisationer¹.**

NICE	SOGC	RCOG	ACOG
Preeklampsi med svår hypertoni sBT ≥ 160 mm Hg dBT ≥ 110 mm Hg och/eller symptom på organpåverkan ² Mild eller moderat hypertoni och tecken på organpåverkan ²	Debut av preeklampsi < 34 gestationsveckor och proteinuri >3-5 g/dygn eller ett eller flera symptom/ tecken på organpåverkan ³	sBT ≥ 170 mm Hg eller dBT ≥ 110 mm Hg och proteinuri ≥ 1 g/L	sBT ≥ 160 mm Hg eller dBT ≥ 110 mm Hg och/eller proteinuri ≥ 5 g/dygn eller $\geq 3+$ på urinsticka och/eller symptom eller organpåverkan ⁴

¹ SOMANZ saknar definition för svår preeklampsi.

² Symtom eller tecken på organpåverkan: svår huvudvärk, syndefekt, papillödem, HELLP-syndrom, ömhet över levern, kräkning, svår värk subcostalt, tecken till klonus, TPK <100x10⁹/L eller avvikande leverenzymmer (ALAT eller ASAT >70 IU/L).

³ Symtom eller tecken på organpåverkan: ihållande eller ny/ovanlig huvudvärk, syndefekt, epigastralgi, smärta under höger arcus, svår yrsel, illamående, dyspné, bröstsmärta, eklampsi, svår hypertension (sBT >160 mm Hg eller dBT >110 mm Hg vid två mätningar inom 15 min), misstänkt placentaavlossning, lungödem, förhöjt S-kreatinin, ALAT, ASAT eller LDH, symtom tillsammans med TPK <100 x 10⁹/L, S-albumin <20g/L eller fetal morbiditet: intrauterin tillväxthämning, oligohydramnios, intrauterin fosterdöd, minskat/upphört slutdiastoliskt flöde i arteria umbilicalis vid Dopplerundersökning.

⁴ Symtom eller tecken på organpåverkan: oliguri (<500 ml på 24 h), trombocytopeni, försämrad leverfunktion, lungödem eller cyanos, cerebral påverkan, synpåverkan, epigastralgi eller smärta i övre högra kvadranten, fetal tillväxthämning.

Tabell III.**Diagnoskriterier för HELLP-syndrom.**

HELLP klass	Tennessee klassifikation ¹	Mississippi klassifikation ²
1	Trombocyter $\leq 100 \times 10^9/L$ ASAT $\geq 1,17$ ukat/L LDH $\geq 10,0$ ukat/L	Trombocyter $\leq 50 \times 10^9/L$ ASAT eller ALAT $\geq 1,17$ ukat/L LDH $\geq 10,0$ ukat/L
2		Trombocyter $>50 \times 10^9/L$ och $\leq 100 \times 10^9/L$ ASAT eller ALAT $\geq 1,17$ ukat/L LDH $\geq 10,0$ ukat/L
3		Trombocyter $\leq 150 \times 10^9/L$ och $> 100 \times 10^9/L$ ASAT eller ALAT $\geq 0,67$ ukat/L LDH $\geq 10,0$ ukat/L

Modifierat efter ¹Sibai 1986 (212) och ²Martin 1999 (217).

Eftersom det finns flera isoformer av LDH (förhöjda värden kommer vanligtvis från leverischemi) är konfirmering med analys av bilirubin, perifert smear eller haptoglobin att rekommendera.

Tabell IV.**Behandling av lätt till måttlig hypertoni under graviditet: antihypertensiv behandling jämfört med placebo/ingen antihypertensiv behandling (173).**

Utfall	Antal studier	Antal kvinnor	RR (95% KI)* Behandling jämfört med placebo
Maternell mortalitet	4	376	2,85 (0,30-27,00)
Eklampsi	5	578	0,34 (0,01-8,15)
Svår hypertoni	19	2409	0,50 (0,41-0,61)
Preeklampsi	22	2702	0,97 (0,83-1,13)
Förtidsbörd <37 veckor	14	1992	1,02 (0,89-1,16)
SGA	19	2937	1,04 (0,84-1,27)
Neonatal intensivvård	8	1321	1,11 (0,93-1,32)
Intrauterin fosterdöd	18	2480	1,14 (0,60-2,17)
Perinatal mortalitet	20	2382	0,96 (0,60-1,54)
Placentaavlossning	10	1284	1,83 (0,77-4,37)
Matemella biverkningar**	15	1403	2,59 (1,33-5,04)

*Meta-analysis med fixed-effect modell (RevMan), RR relativ risk, KI konfidens intervall, SGA small for gestational age, ** biverkningar som lett till avbruten eller ändrad behandling

Tabell V.

Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; labetalol jämfört med hydralazin (1,139,177,300).

Utfall	Duley, 2006 3 RCTs, n=69 RR (95% KI)*	WHO, 2011 RR (95% KI)*	Magee, 2003 5 RCTs, n=156 RR (95% KI)	Vigil-De Gracia, 2006 RCT, n=200
Eklampsi	NE 1 RCT, n=20	NE 0/108 vs 0/109	NA	NA
Kvarstående högt blodtryck	3,0 (0,79-11,44) 1 RCT, n=20	1.58 (0.66-3.77) 3 RCTs, n=217	3.4 (1.0-12.5) 4 RCTs, n=126	Ingen skillnad
Maternell hypotension	NE 2 RCTs, n=50	0.20 (0.10-4.15) 3 RCTs, n=247	0.2 (0.0-0.9) 4 RCTs, n=122	Ingen skillnad
Maternella biverkningar	0,52 (0,24-1,11) 2 RCTs, n=50	NA	0.3 (0.2-0.6) 5 RCTs, n=156	Mer palpitationer och takykardi med hydralazin
Fetala och neonatala effekter	Ingen skillnad	Ingen skillnad	Mindre neonatal bradykardi med hydralazin (0% vs 20%)	Hypotension och bradykardi vanligare med labetalol

*Meta-analysis med fixed-effect modell (RevMan), RCT randomiserad kontrollerad studie,

Tabell VI.

Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; hydralazin jämfört med kalciumantagonister (139,177,301,302)

	Duley, 2006 6 RCTs, n=313 RR (95% KI)	Magee, 2003 9 RCTs, n=619 RR (95% KI)	Kwawukume, 1995 RCT, n=79 Ghana RR (95% KI)	Fletcher, 1999 RCT, n=39 Jamaica
	Kalciumantagonister jämfört med hydralazin	Hydralazin jämfört med kalciumantagonister		
			Nifedipin jämfört med hydralazin	Hydralazin jämfört med isradipin
Eklampsi	NA	NA	NA	NA
Kvarstående högt blodtryck	0,33 (0,15-0,70) 5 RCTs, n=263	1,41 (0,95-2,09) 5 RCTs, n=350	0,28 (0,11-0,71)	NA
Maternell hypotension	2,83 (0,12-64,89) 3 RCTs, n=199	2,50 (0,49-12,83) 6 RCTs, n=485	NA	NA
Maternella biverkningar	0,79 (0,50-1,24) 4 RCTs, n=436	0,92 (0,66-1,30) 4 RCTs, n= 245	Huvudvärk vanligt i båda grupperna	Ingen skillnad
Fetala och neonatala effekter	Ingen skillnad	Mer fosterljuds-påverkan med hydralazin	Ingen skillnad i Apgar score. Fler sectio i hydralazingruppen?	Ingen skillnad Apgar score eller kejsarsnitt.

RCT randomiserad kontrollerad studie, RR relativ risk, KI konfidens intervall, NA not available

Tabell VII.

Antihypertensiv behandling vid svår hypertoni under graviditet; labetalol jämfört med kalciumantagonister (139,303).

	Duley, 2006 1 RCT, n=60 Labetalol jämfört med nicardipine (finns ej längre i Sverige) RR (95% KI)	Vermillon, 1999 RCT, n=50 USA Nifedipin jämfört med labetalol
Eklampsi	NA	NA
Kvarstående högt blodtryck	1,22 (0,59-2,51) 1 RCT, n=60	Snabbare effekt med nifedipin 25,0 jämfört med 43,6 min
Maternell hypotension	NE (inget fall)	1 kvinna i nifedipingruppen behandlades för hypotension
Maternella biverkningar	1,00 (0,07-15,26) 1 RCT, n=60	Ingen skillnad
Fetala och neonatala effekter	Ingen skillnad	Ingen skillnad

RCT randomiserad kontrollerad studie, RR relativ risk, KI konfidens intervall, NE not estimated, NA not available.

Tabell VIII.

Prevention av eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med placebo/ingen behandling (304).

Utfall	Antal studier	Antal kvinnor	RR (95% KI)*
Maternell mortalitet	2	10795	0,54 (0,26-1,10)
Eklampsi	6	11444	0,41 (0,29-0,58)
Eklampsi vid svår preeklampsi	3	3555	0,37 (0,22-0,64)*
Eklampsi vid lätt/måttlig preeklampsi	4	3889	0,44 (0,28-0,69)**
Allvarlig maternell morbiditet	2	10332	1,08 (0,89-1,32)
Placentaavlossning	2	8838	0,64 (0,50-0,83)
Kejsarsnitt	6	10096	1,05 (1,01-1,10)
IUFD/neonatal död	3	9961	1,04 (0,93-1,15)
Vård på neonatalavdelning	3	9961	1,01 (0,96-1,06)
Apgar score <7 vid 5 min	1	8260	1,02 (0,85-1,22)

RR relativ risk, KI konfidensintervall, *Number needed to treat (NNT)=50, **NNT =100

Tabell IX.

Magnesiumsulfat jämfört med annan krampförebyggande behandling för prevention av eklampsi vid lätt/måttlig eller svår preeklampsi (304).

Jämförelse	Antal studier	Antal kvinnor	RR (95% KI)*
Magnesiumsulfat jämfört med fenytoin	3	2291	0,08 (0,01-0,60)
Magnesiumsulfat jämfört med nimodipine	1	1650	0,33 (0,14-0,77)
Magnesiumsulfat jämfört med diazepam	2	66	3,0 (0,13-69,3)

RR relativ risk, KI konfidensintervall

Tabell X.

Behandling av manifest eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med annan antikonvulsiv behandling med utfall maternell död (195,198,199).

Jämförelse	Antal studier	Antal kvinnor	RR (95% KI)
Magnesiumsulfat jämfört med diazepam	7	1396	0,59 (0,38-0,92)
Magnesiumsulfat jämfört med fenytoin	6	847	0,50 (0,24-1,05)
Magnesiumsulfat jämfört med "lytisk cocktail"*	3	397	0,14 (0,03-0,59)

RR relativ risk, KI konfidensintervall, * vanligen bestående av klorpromazin, prometazin och petidin

Tabell XI.

Behandling av manifest eklampsi: magnesiumsulfat jämfört med annan antikonvulsiv behandling med utfall recidiverande kramper (195,198,199).

Jämförelse	Antal studier	Antal kvinnor	RR (95% KI)
Magnesiumsulfat jämfört med diazepam	7	1390	0,43 (0,33-0,55)
Magnesiumsulfat jämfört med fenytoin	6	972	0,34 (0,24-0,49)
Magnesiumsulfat jämfört med "lytisk cocktail"*	3	397	0,14 (0,03-0,12)

RR relativ risk, KI konfidensintervall, * vanligen betående av klorpromazin, prometazin och petidin

Tabell XII.

Risk för att utveckla hypertoni efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom (261-263).

	Metaanalys Bellamy, 2007	Metaanalys McDonald, 2008	Kohortstudie Lykke, 2009
Gaviditetsrelaterad hypertoni	RR 3,4 (0,8-13,9)		HR 5,3 (4,9-5,8)
Preeklampsi	RR 3,7 (2,7-5,1)		HR 4,1(3,9 -4,2)
Individrisk 23 %		Individrisk 7.8%	
Svår preeklampsi			HR 7,7 (6,8-8,7) Individrisk 12,7%
Uppföljningstid	14,1 år		14,6 år

RR relativ risk, HR hazard ratio

Tabell XIII.

Risk för att utveckla ischemisk hjärtsjukdom efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom relaterat till preeklampsins svårighetsgrad (261-263,305).

	Metaanalys Bellamy, 2007	Metaanalys McDonald, 2008	Kohortstudie Wikström, 2005	Kohortstudie Lykke, 2009
Preeklampsi	RR 1,9 (1,7-2,1) Individrisk 1,0%	RR 2,0 (1,8-2,2) Individrisk 1,3%	IRR 1,9 (1,6-2,2) Individrisk 1,8%	HR 1,8 (1,7-3,0)
Svår preeklampsi	RR 7,1 (2,4-13,5) Individrisk 2%	RR 5,4 (4,0-7,3) Individrisk 1,9%	2,8 (2,2-3,7) Individrisk 2,8%	HR 2,3 (1,7-3,0)
Uppföljningstid	11,7 år	De flesta >56 år	19-28 år efter indexgraviditeten	14,6 år (median)

RR relativ risk, IRR incidence rate ratio, HR hazard ratio

Tabell XIV.

Risk för att utveckla cerebrovaskular sjukdom efter en graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom (261-263).

	Metaanalys Bellamy, 2007	Metaanalys McDonald, 2008	Kohortstudie Lykke, 2009
Preeklampsi	RR 1,8 (1,5-2,3) Individrisk 0,1%	RR 2,03 Individrisk 0,2%	HR 1,5 (1,4-1,7) Individrisk 1,6%
Svår preeklampsi	RR (endast fatal) 5,08 (2,1-12,4) Individrisk 0,2 %	Ej angivet	HR 2,4 (1,9-3,2) Individrisk 2,4%
Uppföljningstid	10 år	Ej angivet	14,6 år

RR relativ risk, HR hazard ratio

Tabell XV.

Risk för att utveckla diabetes typ 2 efter graviditet med graviditetsrelaterad hypertonisjukdom (263,268).

	Kohortstudie Lykke, 2009	Kohortstudie Engeland, 2011
Preeklampsi	HR 3,6 (3,3-3,9) Individrisk 2,7 procent	RR 3,0 (2,4-3,6) Individrisk 3,8 procent
Uppföljningstid	14,6 år	5 år

RR relativ risk, HR hazard ratio

Förkortningar

A1M	alpha-1-microglobulin
ABPM	ambulatorisk blodtrycksmätare
ACE-hämmare	angiotensin converting enzyme-hämmare
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADAMTS13	a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motif, vWF-multimerers klyvande proteas enzym
ADH	antidiuretiskt hormon
AFI	amniotic fluid index
AFLP	acute fatty liver of pregnancy
ALAT	alaninaminotransferas
Anti-FXa	anti-Faktor Xa
APTT	aktiverad partiell tromboplastin tid
ARDS	adult respiratory distress syndrome
ASA	acetylsalicylsyra
ASAT	aspartataminotransferas
ATE	arteriell tromboembolism
BNP	brain natriuretic peptide
BT	blodtryck
CEMACH	Confidential Enquiry into Maternal and Child Health
CRP	C-reaktivt protein
CNS	centrala nervsystemet
CPAP	continuous positive airway pressure
CT	computed tomography
CTG	cardiotocography
CVK	central venkateter
CVP	centralt ventryck
DIC	disseminerad intravasal koagulation
DM	diabetes mellitus
ECHO	hjärtultraljudsundersökning
EDA	epiduralanestesi
EDTA	etylendiamintetraättiksyra
EEG	elektroencefalografi
EF	ejektionsfraktion
EPICure	Population based studies of survival and later health status in extremely premature infants in UK and Ireland
EXPRESS	Extremely Preterm Infant Study in Sweden
FDP	fibrinogen degeneration products
FN	Förenta Nationerna
Hb	hemoglobin

HbA1c	glykosylerat (glykerat) hemoglobin
HbF	fritt fetalt hemoglobin
HELLP	Hemolys, förhöjda transaminaser (Elevated Liver enzymes), sjunkande antal trombocyter (Low Platelets)
HR	Hazard Ratio
HCG	humant choriogonadotropin
HUS	hemolytiskt uremiskt syndrom
ICP	intrakraniellt tryck
IRDS	irregular respiratory distress syndrome
IUGR	intrauterine growth retardation
IUFD	intrauterin fosterdöd
IVF	in-vitro fertilisering
KI	konfidensintervall
LD	laktatdehydrogenas
LMH	låg molekylärt heparin
LR	likelihood ratio
MAP	mean arterial pressure medelblodtryck
MEOWS	modified early obstetric warning score
MFR	medicinska födelseregistret
MRI	magnetic resonance imaging
MVC	mödravårdscentral
NEC	necrotizing enterocolitis
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NNT	number needed to treat
NO	nitric oxide
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NUPP	nackupplarningstest
OR	odds ratio
PAI-1	plasminogen aktivator hämmare -1
PAI-2	plasminogen aktivator hämmare -2
PAPP-A	placenta associerat protein A
PE	preeklampsi
PI	pulsatilt index
PIGF	placental growth factor
PK-INR	protrombinkomplex
PPCM	peripartum cardiomyopathy
PP13	placenta protein 13
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome
PVR	perifer vaskulär resistens
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCT	randomised controlled trial
RNA	ribonucleic acid
RR	relativ risk
s-Flt	lösligt (soluble) fms (friendmurineleukemia vir us integration site)-liknande tyrosinkinasa
s-Eng	lösligt (soluble) endoglin
SFAI	Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård
SFOG	Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi
SGA	small for gestational age
SLE	systemisk lupus erythematosus
SOGC	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SOMANZ	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
SS-A ab	Sjögrens Syndrom A-antikroppar
SS-B ab	Sjögrens Syndrom B-antikroppar
SSTH	Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas
TIA	transitorisk ischemisk attack
TGF	transforming growth factor
TPK	trombocyter
TTP	trombotisk trombocytopen purpura
UCG	ultracardiography
VEGF	vaskular endotelial growth factor
VTE	venös tromboembolism
WHO	World Health Organization

Information till dig som har haft högt blodtryck under graviditeten

Du har haft _____ under din graviditet

Du har behandlats för högt blodtryck och blodtrycket är nu normalt varför du inte behöver någon medicin.

Du skall kontrolleras hos läkare om 6-8 veckor på _____

Du har behandlats med medicin för högt blodtryck. Du skall fortsätta med _____

Du skall kontrollera ditt blodtryck den _____

på _____

Du ska träffa läkare den _____

på _____

Du skall även kontrolleras hos läkare om 6-8 veckor på _____

Vid återbesöket finns möjlighet till samtal där Du kan ställa ytterligare frågor.
Du rekommenderas årliga kontroller av Ditt blodtryck.

Undertecknad ansvarig och telefonnummer

Information till dig som har preeklampsi (havandeskapsförgiftning) eller högt blodtryck under graviditeten

Högt blodtryck/preeklampsi under graviditet

Blodtrycket anses som förhöjt om det överstiger 140/90 mmHg

- om detta upptäcks eller är känt före den 20:e graviditetsveckan kallas tillståndet för kronisk hypertoni (högt blodtryck).
- om blodtrycket stiger över denna nivå efter den 20:e graviditetsveckan kallas tillståndet graviditetsinducerad hypertoni.
- om blodtrycket är förhöjt i kombination med protein (äggvita) i urin efter 20:e graviditetsveckan, definieras det som preeklampsi (havandeskapsförgiftning).

Preeklampsi förekommer i olika svårighetsgrader. De flesta får en mild form och föder friska barn. Ibland kan dock preeklampsi utvecklas till en mer allvarlig form, som kan innebära kraftigt förhöjt blodtryck och äggviteämnesutsöndring (protein) i urinen. Man kan då även se en påverkan på moderkakan vilket kan hämma barnets tillväxt. I svåra fall påverkas även mammans lever- och njurfunktion.

Symptom vid preeklampsi:

- svår huvudvärk som inte släpper efter värktabletter (paracetamol).
- smärta i bukens övre del.
- symptom från ögonen (ögonflimmer eller känslighet för ljus).
- snabb viktuppgång eller ökning av svullnad i ansikte, händer eller fötter.
- illamående eller kräkningar i sen graviditet.
- nedsatt urinproduktion.
- allmän sjukdomskänsla.

Om något av dessa symptom förekommer är det viktigt att snabbt kontakta MVC eller sjukhus för rådgivning och bedömning.

På dagtid: Ring ordinäre MVC i första hand tel _____

Alternativt till förlossningsklinik tel _____

På helger, kvällar och nätter: Ring förlossningsklinik tel _____

Du kan också kontakta sjukvårdsrådgivning tel 1177.

I mycket sällsynta fall förekommer det att kvinnan får kramper (eklampsi). Skulle det inträffa utanför sjukhus skall ambulans omedelbart tillkallas för transport till förlossningsavdelning (ring 112).

Övervakning

Om högt blodtryck eller preeklampsi upptäcks vid ett rutinbesök behövs extra kontroller.

Det kan innebära extra besök på MVC eller sjukhus för:

Blodprov - Hb = blodvärde, TPK = blodplättar
- ALAT = levervärde, Kreatinin = njurvärde

Blodtryckskontroller

Urintest - för mätning av äggvita

CTG-registrering - registrering av fostrets hjärtljud och aktivitet

Ultraljudsundersökning - fostervattemängd och blodflödesmätning i navelsträngen

Vilka undersökningar man gör, hur ofta de görs och var de skall göras varierar och beror på tillståndets svårighetsgrad. I de flesta fall sker kontroller på MVC kombinerad med läkarbedömning på sjukhus. I vissa fall kan inläggning på sjukhus bli aktuell.

Behandling av hypertoni/preeklampsi

Hos kvinnor med kronisk hypertoni kan blodtrycket påverkas av graviditeten. De som medicineras får ofta ändra dosering (och ibland byta läkemedel) vilket görs i samråd med läkare.

Preeklampsi beror på reaktioner i moderkakan och i kroppens blodkärl. Vad som utlöser tillståndet är ännu inte känt, dock vet man att det inte är något man stressar sig till. Sjukskrivning blir ofta aktuell för att möjliggöra vila. Ibland kan läkemedel behövas för att sänka blodtrycket, detta görs ofta inläggande på sjukhus för bättre övervakning.

Inläggning på sjukhus

Vid svårare former av högt blodtryck/preeklampsi läggs kvinnan in på sjukhus. Dagliga kontroller görs av allmäntillstånd, vikt, blodtryck, puls och urintest. Ibland behövs noggrann kontroll av vätskebalansen. Individuell bedömning görs avseende hur ofta man behöver ta blodprover. Barnet övervakas med CTG och ultraljud.

Förlossning

Vaginal förlossning är oftast det bästa för både mor och barn. Ibland är det angeläget att sätta igång förlossningen och i vissa fall i förtid.

Ibland är kejsarsnitt att föredra.

Avdelningar för nyfödda barn

På alla större sjukhus finns specialavdelningar (neonatalavdelning) för vård av barn som föds för tidigt och för barn som har särskilda behov. I vissa fall innebär det att den gravida kvinnan eller det nyfödda barnet transporteras till dessa sjukhus. Man strävar efter att vårda mamma och barn tillsammans.

Efter förlossningen

Hos kvinnor med preeklampsi återgår blodtrycket oftast till normal nivå efter förlossningen. Vanligtvis kvarstår blodtrycksförhöjningen under några dagar efter förlossningen. Fortsatta kontroller görs på förlossningen eller på BB-avdelningen. Blodtrycksänkande behandling kan ibland behövas i flera veckor. Kvinnor med kronisk hypertoni har oftast ett fortsatt behov av blodtrycksänkande läkemedel även efter förlossning.

Kvinnor som har haft preeklampsi eller graviditetshypertoni har en ökad risk att få högt blodtryck senare i livet. Det är därför viktigt med uppföljning av blodtrycket minst en gång/år på ordinarie vårdcentral samt viktigt med regelbunden motion och att bibehålla en normal vikt.

Inför nästa graviditet

Preeklampsi är vanligast hos förstföderskor. Risken för att drabbas av preeklampsi även i nästföljande graviditet är relativt liten för friska kvinnor, men något ökad för kvinnor som har kronisk hypertoni, diabetes, njursjukdom eller övervikt. Tidigt i nästa graviditet gör läkare på mödravårdscentralen (MVC) upp en individuell vårdplan för Dig.



Sammanfattning av evidensstyrka och interventioner som rekommenderas för prevention och behandling vid preeklampsi och eklampsi

Sammanfattningen av evidensstyrka och rekommendationerna baseras på WHO:s rapport från 2011 (1), Cochrane översikter, NICE guidelines från 2011 (2), ACOG Task force 2014 (to be published) och konsensus i arbetsgruppen.

Ett internationellt system som stöds av bland annat NICE, och som nu även rekommenderas av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), kallat GRADE, tillämpas för att gradera evidensstyrkan i det vetenskapliga underlaget och för att ge rekommendationer. GRADE står för "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation". Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. GRADE föutsätter att det först görs en systematisk kunskapssammanställning. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Randomiserade studier har högt bevisvärde, observationsstudier lågt och andra studier mycket lågt. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, till exempel dos-responssamband. GRADE-systemet har fyra nivåer: hög, måttlig, låg och mycket låg evidens. SBU har översatt nivån "låg" med begränsat vetenskapligt stöd och nivån "mycket låg" med otillräckligt vetenskapligt stöd.

Evidensstyrkan enligt GRADE/SBU:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Slutsatsen är säker och det är mycket osannolikt att framtida forskning kommer att ändra på den.

(Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning).

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

(Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning).

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Det är högst sannolikt att framtida forskning har betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Det är mycket möjligt att skattningen kommer att ändras.

(Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning).

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt).

(När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt).

Rekommendationen graderas

i två nivåer:

Stark eller svag rekommendation.

(Bygger på det vetenskapliga underlaget och när detta är begränsat eller otillräckligt på konsensus i arbetsgruppen samt på internationella rekommendationer).

APPENDIX

Intervention	Evidensstyrka enligt GRADE	Rekommendation
Låg dos acetylsalicylsyra (Trombyl® 75 mg) rekommenderas för prevention av preeklampsi till kvinnor med hög risk för preeklampsi	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Stark
Svår hypertoni under graviditet skall behandlas med antihypertensiv terapi	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Stark
Magnesiumsulfat är det preparat som rekommenderas för prevention för eklampsi vid svår preeklampsi	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	Stark
Magnesiumsulfat är det preparat som rekommenderas vid behandling av eklampsi	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	Stark
Induktion av förlossning rekommenderas vid svår preeklampsi och förväntat icke viabelt barn	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Stark
Vid svår preeklampsi och graviditetslängd <34 veckor och stabilt tillstånd kan expektans övervägas under noggrann kontroll	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Svag
Vid svår preeklampsi och graviditetslängd 34-36 veckor rekommenderas förlossning	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Svag
Vid svår preeklampsi och graviditetslängd ≥37 veckor rekommenderas förlossning	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Stark
Vid lätt/måttlig preeklampsi och graviditetslängd ≥37 veckor rekommenderas förlossning	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Svag
Antenatal behandling med antihypertensiv terapi skall fortsätta postpartum	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Stark
Svår hypertoni postpartum skall behandlas med antihypertensiv terapi	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Stark

Referenser

1. WHO. WHO recommendations of Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia 2011.
2. RCOG, editor. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. Nice Clinical Guidelines. London: RCOG Press; 2010.
3. Schroeder BM. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. *Am Fam Physician*. 2002;66(2):330-1.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
5. Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(1):29-38.
6. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*. 1999;354:788-9.
7. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(5):1416-23.
8. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Seminars in reproductive endocrinology*. 1998;16(1):5-15.
9. Redman CV, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response - a review. *Placenta*. 2003;24:S21-7.
10. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1200-4.
11. Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, Oehler K, Erdbruegger U, et al. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):317-.
12. Lo YM, Leung TN, Tein MS, Sargent IL, Zhang J, Lau T, et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin Chem*. 1999;45(2):184-8.
13. Holzgreve W, X.Y. Z, Burk MR, Hahn S. Enrichment of fetal cells and free fetal DNA from maternal blood: An insight into the Basel experience. *Early Pregnancy*. 2001;5(1):43-4.
14. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):472, e1-7.
15. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CV. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(10):943-9.
16. Redman CV, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*. 2008;29(S73-77).
17. Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, Purwosunu Y, de Sanctis P, Santarsiero G, et al. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):575-7.
18. Mouillet JF, Chu T, Sadovsky Y. Expression patterns of placental microRNAs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(8):737-43.
19. Hansson SR, Gram M, Akerstrom B. Fetal hemoglobin in preeclampsia: a new causative factor, a tool for prediction/diagnosis and a potential target for therapy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2013;25(6):448-55.
20. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2003;110(9):831-6.
21. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013;61(6):1289-96.
22. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Strevens H, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):921-6.
23. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(3):189-95.
24. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens*. 2009;27(11):2257-64.
25. Goland S, Modi K, Bitar F, Janmohamed M, Mirocha JM, Czer LS, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2009;15(8):645-50.
26. Greer I. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham GD, Livingstone C, editors. *Haemostasis and thrombosis* 1994. p. 998-1000.
27. Weiner CP, Herrig JE, Pelzer GD, Heilskov J. Elimination of antithrombin III concentrates in healthy pregnant and preeclamptic women with an acquired antithrombin III deficiency. *Thromb Res*. 1990;58(4):395-401.
28. Koh SC, Anandakumar C, S. M, Ratnam SS. Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors and markers of intravascular coagulation in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;35(4): 214-21.

29. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8.
30. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, Ivarsson A, Ingemarsson I, Langhoff-Roos J, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):929-36.
31. Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, Leon JA, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):987-94.
32. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: A population based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;9378(13):00539-5.
33. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(9):1072-8.
34. Easton JD. Severe preeclampsia/eclampsia: hypertensive encephalopathy of pregnancy? *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(1):53-8.
35. Hinchey JA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: what have we earned in the last 10 years? *Arch Neurol*. 2008;65(2):175-6.
36. Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):14-24.
37. Zeeman GG. Neurologic complications of preeclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):166-72.
38. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):714-20.
39. Aukes AM, De Groot JC, Wiegman MJ, Aarnoudse JG, Sanwikarja GS, Zeeman GG. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(9):1117-22.
40. Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(143-148).
41. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106:767-73.
42. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome *Acta Clin Belg*. 2010;65(2):91-7.
43. Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):914-34.
44. Kayem G, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Maternal and obstetric factors associated with delayed postpartum eclampsia: a national study population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:1017-23.
45. Robillard PY, Hulseley TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1996;2(347(9001)):619.
46. Robillard PY, Hulseley TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, E. P. Association of pregnancy-induced-hypertension, preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994;8(344(8928)):973-5.
47. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology*. 2001;12(6):624-9.
48. Einarsson JL, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1241-3.
49. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(1):66-74.
50. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*. 1998;2(316(7141)):1343-7.
51. Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, Grehan MM, Martin NG. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(3):374-81.
52. Thornton JG, Macdonald AM. Twin mothers, pregnancy hypertension and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:570-5.
53. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, et al. A genomwide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet*. 1997;60(5):1158-67.
54. Talosi G, Endreffy E, Turi S, Nemeth I. Molecular and genetic aspects of preeclampsia: State of the art. *Mol Genet Metab*. 2000;71(4):565-72.
55. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2281-4.
56. Rigo JJ, Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, Lazar L, et al. Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):148-51.
57. Kupfermine MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased requery of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New Engl J Med*. 1999;340(1):9-13.
58. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101-13.
59. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):173-8.

60. Madan J, Chen M, Goodman E, Davis J, Allan W, Dammann O. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;Nov 11.
61. Peticca P, Keely EJ, Walker MC, Yang Q, Bottomley J. Pregnancy outcomes in diabetes subtypes: how do they compare? A province-based study on Ontario 2005-2006. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(6):487-96.
62. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ.* 2007;334:742-5.
63. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6): 620-4.
64. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90(12):1274-81.
65. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Secondtrimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.
66. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;80:277-82.
67. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-11.
68. Stepan H, Geipel A, Schwartz F, Kramer T, Wessel N, Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):175 e1-6.
69. Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD, Nicolaides KH. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(7):871-6.
70. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler-flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001;22(5):405-11.
71. Stepan H, Kramer T, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrin Metab.* 2007;92(7):2831-4.
72. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30:S32-7.
73. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Akerstrom B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012;33: S427.
74. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeck PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2010;117(11):1384-9.
75. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):383 e1-8.
76. Odibo AO, Zhong Y, Longtime M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. Firsttrimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2011;32(4):333-8.
77. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide.* 2000;4(4): 441-58.
78. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzales-Gleason A, Garcia-Paletta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):986-92.
79. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin I and angiotensin II in preeclampsia. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion.* 2007;59(1):48-56.
80. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood rev.* 2009;23(4):167-76.
81. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology.* 2009;24:147-58.
82. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England IJ, Yu CK, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J Med.* 2004; 350(7):672-83.
83. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
84. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rev Med.* 2008;59(61-78).

85. Reddy A, Suri S, Sargent IL, Redman CV, Muttukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS one*. 2009;4(2):e4453.
86. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;11(5):649-58.
87. Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early onset and late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1368-74.
88. Li Z, Zhang Y, Ving MJ, Kapoun AM, Shao Q, Kerr I, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(4):686-92.
89. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med*. 2006;12(6):642-9.
90. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1968;67(4):281-393.
91. Andermann A, Bancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86(4):317-9.
92. Cuckle HS. Screening for pre-eclampsia-lesson from aneuploidy screening. *Placenta*. 2011;32:S42-8.
93. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod*. 2008;23(9):1968-75.
94. Dolberg Anderson U, Rutadottir S, Centlow M, Heby Kristensen K, Isberg PE, et al. Fetal hemoglobin and alpha-1-microglobulin as first trimester markers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):520.e1-5.
95. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495-501.
96. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heimonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):48-52.
97. Centlow M, Carninci P, Nemeth K, Merzy E, Brownstein M, Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1834-43.
98. Olsson MG, Centlow M, Rutadottir S, Stenfors I, Larsson J, Hosseini-Maaf B, et al. Increased level of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radical Biol & Med*. 2010;48(2):284-91.
99. May K, Rosenlof L, Olsson MG, Centlow M, Morgelin M, Larsson I, et al. Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha(1)-microglobulin. *Placenta*. 2011;32(4):323-32.
100. Olsson MG, Allhorn M, Bulow L, Hansson SR, Ley D, Olsson ML, et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for alpha(1)-microglobulin. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(5):813-46.
101. Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(3):191-7.
102. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertel MG, et al. An automated method for the determination of the sflt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):161 e1-11.
103. de Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(8):837-42.
104. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(3):275-81.
105. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CV, Ledger WL. Activin A and inhibin ! as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet*. 1997;349:1285-8.
106. Muttukrishna S, North RA, J. M, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hum Reprod*. 2000;15(7):1640-5.
107. Cetin I, Cozzi V, Papageorghiou AT, Maina V, Montanelli A, Garlanda C, et al. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(7):846-9.
108. Burger O, Pick E, Zwicker J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2004;25(7):608-22.

109. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, GebSKI YJ. Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(8):1038-9.
110. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9251):209-15.
111. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet.* 1979;1(8130):1356.
112. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin Evid (Online).* 2011;2011.
113. 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. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-26.
114. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011;97(23):1967-9.
115. Domagala TB, Undas A, Libura M, Szczeklik A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Risk.* 1998;5(4):239-47.
116. Ingec M, Borekci B, Kadanali S. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206(3):225-31.
117. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1146-50.
118. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2006;164(5):470-7.
119. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):45.e1-7.
120. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Dalveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(7):867-74.
121. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):Cd001059.
122. Ito M, Koyama H, Ohshige A, Maeda T, Yoshimura T, Okamura H. Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and vitamin D3 in an antenatal protocol. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;47(2):115-20.
123. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-7.
124. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337(2):69-76.
125. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639-49.
126. Hofmeyr GJ, Mlokoti Z, Nikodem VC, Mangesi L, Ferreira S, Singata M, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(3):299-304.
127. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517-22.
128. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *Jama.* 1991;266(2):237-41.
129. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):533-8.
130. Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev.* 2005;63(7):225-32.
131. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr.* 1990;64(3):599-609.
132. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2000;107(3):382-95.
133. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1987;24(1):38-42.
134. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol.* 2007;17(9):663-8.
135. Rylander A, Lindqvist PG. Eclampsia is more prevalent during the winter season in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):114-7.
136. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr.* 2001;86 Suppl 1:S97-103.

137. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9181):810-6.
138. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282-91.
139. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(3):CD001449.
140. Cetin I, Koletzko B. Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):297-302.
141. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1452s-7s.
142. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):138-55.
143. Cohen MG, Rossi JS, Garbarino J, Bowling R, Motsinger-Reif AA, Schuler C, et al. Insights into the inhibition of platelet activation by omega-3 polyunsaturated fatty acids: beyond aspirin and clopidogrel. *Thromb Res*. 2011;128(4):335-40.
144. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational physical activity and the risk of pre-eclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2008;168(8):952-7.
145. Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(11):1290-6.
146. Osterdal ML, Strom M, Klemmensen AK, Knudsen VK, Juhl M, Halldorsson TI, et al. Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia? Prospective cohort in Danish women. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116(1):98-107.
147. Weissgerber TL, Davies GA, Roberts JM. Modification of angiogenic factors by regular and acute exercise during pregnancy. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1217-23.
148. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr*. 2009;139(6):1162-8.
149. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):Cd004659.
150. Zomer E, Owen A, Magliano DJ, Liew D, Reid CM. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *Bmj*. 2012;344:e3657.
151. Triche EW, Grosso LM, Belanger K, Darefsky AS, Benowitz NL, Bracken MB. Chocolate consumption in pregnancy and reduced likelihood of preeclampsia. *Epidemiology*. 2008;19(3):459-64.
152. Cedergren MI. Optimal gestational weight gain for body mass index categories. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):759-64.
153. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9542):1164-70.
154. 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.
155. Turgut NH, Temiz TK, Bagcivan I, Turgut B, Gulturk S, Karadas B. The effect of sildenafil on the altered thoracic aorta smooth muscle responses in rat pre-eclampsia model. *Eur J Pharmacol*. 2008;589(1-3):180-7.
156. Haendeler J, Hoffmann J, Diehl JF, Vasa M, Spyridopoulos I, Zeiher AM, et al. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells. *Circ Res*. 2004;94(6):768-75.
157. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):496-509.
158. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 Pt 1):349-53.
159. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):156-61.
160. Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(8):693-7.
161. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-51.
162. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *Bmj*. 2011;343(18):d5931.

163. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(3):280-5.
164. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1590-5; discussion 5-7.
165. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
166. Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *J Perinat Med*. 2004;32(3):240-7.
167. ARG-rapport55. *Obstetriskt ultraljud2007*.
168. Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Evidence-based approach to umbilical artery Doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: an update. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;53(4):869-78.
169. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. 2011;127(4):e874-82.
170. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD007529.
171. Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):497-509.
172. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253-61.
173. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24(1):CD002252.
174. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118 Suppl 1:1-203.
175. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(3 Suppl):S1-48.
176. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *Bmj*. 2006;332(7539):463-8.
177. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Bmj*. 2003;327(7421):955-60.
178. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(3):CD004454.
179. Lindqvist PG, Torsson J, Almqvist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1081-7.
180. ARG-rapport 68. *Hemostasrubningar inom obstetrik och gynekologi 2012*.
181. Carr DB, Gavrila D, Brateng D, Easterling TR. Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(2):173-8.
182. Suonio S, Saarikoski S, Tahvanainen K, Paakkonen A, Olkkonen H. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(1):122-5.
183. Riva E, Farina P, Tognoni G, Bottino S, Orrico C, Pardi G. Pharmacokinetics of furosemide in gestosis of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978;14(5):361-6.
184. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24(1):CD004451.
185. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(10):1358-68.
186. Rep A, Ganzevoort W, Van Wassenaer AG, Bonsel GJ, Wolf H, De Vries JI. One-year infant outcome in women with early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(2):290-8.
187. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-88.
188. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3(3):CD003106.
189. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):191-8.

190. Sibai BM, Barton JR, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514 e1-9.
191. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-10.
192. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):995-9.
193. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):90-6.
194. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(4):305-14.
195. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6(10):CD000128.
196. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-90.
197. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(8):CD007388.
198. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8(12):CD000127.
199. Duley L, Gulmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8(9):CD002960.
200. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995;345(8963):1455-63.
201. Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1129-36.
202. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(8):887-91.
203. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
204. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-6.
205. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460-4.
206. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9(8):8.
207. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(5):999-1044.
208. Deti L, Mecacci F, Piccioli A, Ferrarello S, Carignani L, Mello G, et al. Postpartum heparin therapy for patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) is associated with significant hemorrhagic complications. *J Perinatol.* 2005;25(4):236-40.
209. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
210. Koenen SV, Huisjes AJ, Dings J, van der Graaf Y, Visser GH, Bruinse HW. Is there a diurnal pattern in the clinical symptoms of HELLP syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(2):93-9.
211. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):648-51.
212. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):501-9.
213. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):253-6.
214. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):444-8.
215. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options--a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):106-12.

216. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PF, Pereira FV, Dantas EM, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):129-33.
217. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1373-84.
218. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):924-8.
219. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007;16(4):419-24.
220. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):113-8.
221. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):532-50.
222. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(12):838-45.
223. Eeltink CM, van Lingen RA, Aarnoudse JG, Derks JB, Okken A. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):160-3.
224. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med.* 2002;30(6):483-9.
225. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1591-8.
226. CEMACH. Saving mothers lives. 2007.
227. Reidy J, Russell R. CMACE 2006-2008. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(3):208-12.
228. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2005;112(7):875-80.
229. Plaat F, Wray S. Role of the anaesthetist in obstetric critical care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(5):917-35.
230. Honiden S, Abdel-Razeq SS, Siegel MD. The management of the critically ill obstetric patient. *J Intensive Care Med.* 2013;28(2):93-106.
231. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia.* 2012;67(9):1009-20.
232. Management of Pre-Eclampsia and Eclampsia: www.anzca.edu.au; 2008.
233. Tihtonen K, Koobi T, Yli-Hankala A, Huhtala H, Uotila J. Maternal haemodynamics in pre-eclampsia compared with normal pregnancy during caesarean delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2006;113(6):657-63.
234. SSTH. Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas-riktlinjer: Hemostas vid allvarlig blödning-Stor obstetrisk blödning.
235. Young P, Johanson R. Haemodynamic, invasive and echocardiographic monitoring in the hypertensive parturient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15(4):605-22.
236. von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, Xie F, Douglas MJ, Sawchuck D, et al. Evidence-based management for preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2876-89.
237. Clyburn P, Collis R, Harries S. *Obstetric Anaesthesia: Oxford University Press*; 2008.
238. Chestnut D, Polley L, Tsen L, Wong C. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2009.
239. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S354-61.
240. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Strathie GW, Lombard CJ, Anthony JA, et al. Comparison between pulse waveform analysis and thermodilution cardiac output determination in patients with severe pre-eclampsia. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):77-81.
241. Jouppila P, Jouppila R, Hollmen A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1982;59(2):158-61.
242. Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2002;109(12):1344-53.
243. Dahl V, Spreng UJ. Anaesthesia for urgent (grade 1) caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(3):352-6.
244. Gogarten W. Preeclampsia and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(3):347-51.
245. Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *Br J Anaesth.* 2010;105(6):818-26.
246. Douglas M. Platelets, the parturient and regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2001;10:113-20.
247. Turner JA. Severe preeclampsia: anesthetic implications of the disease and its management. *Am J Ther.* 2009;16(4):284-8.

248. Singh R, Kumar N, Jain A, Chakraborty M. Spinal anesthesia for lower segment Cesarean section in patients with stable eclampsia. *J Clin Anesth.* 2011;23(3):202-6.
249. Chiu CL, Mansor M, Ng KP, Chan YK. Retrospective review of spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section in preeclamptic patients. *Int J Obstet Anesth.* 2003;12(1):23-7.
250. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR. The role of the anaesthetist in the management of the pre-eclamptic patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(3):168-74.
251. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):8-20.
252. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology.* 2008; 108(5):802-11.
253. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Haemodynamic effects of oxytocin in women with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(1):26-9.
254. Langesaeter E, Dyer RA. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(3):242-8.
255. Kodali BS, Chandrasekhar S, Bulich LN, Topulos GP, Datta S. Airway changes during labor and delivery. *Anesthesiology.* 2008;108(3):357-62.
256. SFAI. HYPERLINK "<http://sfai.se>"<http://sfai.se>.
257. Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;102(6):812-9.
258. Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk. *Clin Cardiol.* 2012;35(3):160-5.
259. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856-69.
260. Melchiorre K, Thilaganathan B. Maternal cardiac function in preeclampsia. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2011;23(6):440-7.
261. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
262. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5):918-30.
263. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009;53(6):944-51.
264. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):125-9.
265. Hjartardottir S, Leifsson BG, Geirsson RT, Steinthorsdottir V. Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):916-20.
266. Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Jama.* 2009;301(21): 2225-33.
267. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008;359(8):800-9.
268. Engeland A, Borge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(2):157-63.
269. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):961-70.
270. Vatten LJ, Forman MR, Nilsen TI, Barrett JC, Romundstad PR. The negative association between pre-eclampsia and breast cancer risk may depend on the offspring's gender. *Br J Cancer.* 2007;96(9): 1436-8.
271. Langenveld J, Jansen S, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2010;27(7):565-71.
272. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
273. Bayliss H BD, Churhill D. A study of puerperal bloodpressure in hypertensive and normotensive pregnancies. *Hypertens pregnancy* 2002. p. 33.
274. Davison JM DW. Changes in renal hemodynamics and tubular function induced by human normal pregnancy. *Seminars in nephrology.* 1984;4:198-207.
275. Magee L, Sadeghi S. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;25(1):CD004351.

276. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294-300.
277. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Visser W, Duvekot JJ, et al. Effect of postpartum lifestyle interventions on weight loss, smoking cessation, and prevention of smoking relapse: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(10):631-52.
278. Juth N, Lynoe N. Do strong value-based attitudes influence estimations of future events? *J Med Ethics*. 2010;36(4):255-6.
279. Cuttini M, Rebagliato M, Bortoli P, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, et al. Parental visiting, communication, and participation in ethical decisions: a comparison of neonatal unit policies in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(2):F84-91.
280. Cuttini M, Habiba M, Nilstun T, Donfrancesco S, Garel M, Arnaud C, et al. Patient refusal of emergency cesarean delivery: a study of obstetricians' attitudes in Europe. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1121-9.
281. Danerek M, Marsal K, Cuttini M, Lingman G, Nilstun T, Dykes AK. Attitudes of Swedish midwives towards management of extremely preterm labour and birth. *Midwifery*. 2012;28(6):e857-64.
282. Skupski DW, McCullough LB, Levene M, Chervenak FA. Improving obstetric estimation of outcomes of extremely premature neonates: an evolving challenge. *J Perinat Med*. 2010;38(1):19-22.
283. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.
284. De Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berdik I, Hansen G, Kucinskas A, et al. Treatment choices for extremely preterm infants: an international perspective. *J Pediatr*. 2000;137(5):608-16.
285. Chervenak FA, McCullough LB. An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients. *Am J Bioeth*. 2011;11(5):39-49.
286. Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL. The professional responsibility model of obstetrical ethics: avoiding the perils of clashing rights. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):315 e1-5.
287. Hermeren G. Det svårfångade människovärdet Statens medicinsk-etiska råd 2012.
288. Lynöe N, Juth N. *Etikens ABZ*. Stockholm: Liber AB; 2009.
289. *Etisk analys i praktiken - "Aktörsmodellen"*. Universitetssjukhuset K, editor.
290. Hermeren G. Hälsa och etisk analys i ett aktörsperspektiv. In: Klockars K, Österman B, editors. *Begrepp om hälsa-Filosofisk och etiska perspektiv på livskvalitet, hälsa och vård*.
291. Beauchamp T, Childress J. *Principles of biomedical ethics*: Oxford University Press; 2001.
292. Nilstun T, Lindroth, M. Etiska överväganden inom obstetrik. In: Hagberg H, Marsal, K., Westgren, M., editor. *Obstetrik*. 1: Studentlitteratur; 2008. p. 685-90.
293. ARG-rapport52. Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet 2004.
294. Meadow W, Frain L, Ren Y, Lee G, Soneji S, Lantos J. Serial assessment of mortality in the neonatal intensive care unit by algorithm and intuition: certainty, uncertainty, and informed consent. *Pediatrics*. 2002;109(5):878-86.
295. Griswold KJ, Fanaroff JM. An evidence-based overview of prenatal consultation with a focus on infants born at the limits of viability. *Pediatrics*. 2010;125(4):e931-7.
296. Lowe S, Brown M, Dekker G, Gatt S, McLintock C, McMahan L. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy: www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf; 2008.
297. ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(1):159-67.
298. Tuffnell D, Schennan A, Waugh J, Walker J. The Management of Severe Preeclampsia/Eclampsia: www.rcog.org.uk/; 2006.
299. WHO. Managing eclampsia 2008.
300. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):157-62.
301. Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;49(3):265-9.
302. Fletcher H, Roberts G, Mullings A, Forrester T. An open trial comparing isradipine with hydralazine and methyl dopa in the treatment of patients with severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 1999; 19(3):235-8.
303. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):858-61.
304. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10(11):CD000025.
305. Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(11):1486-91

Tack till Stiftelsens sponsorer

Astellas

Bayer

Erol

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal risk-bedomning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29* **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30* **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31* **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32* **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33* **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34* **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37* **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38* **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39* **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40* **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 41* **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48* **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49* **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrädsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Brösten**
(ARG för Brösten 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)
- Nr 59 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdspyskologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)
- Nr 68 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2012)
- Nr 69 **Sexuell och reproduktiv hälsa hos ungdomar**
(ARG för Tonårsgynekologi 2013)
- Nr 70 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatalmedicin 2013)
- Nr 71 **Vulvovaginala sjukdomar**
(ARG för Vulvasjukdomar 2013)
- Nr 72 **Preeklampsi**
(ARG för Perinatologi 2014)

*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas via hemsidan:
www.sfog.se/start/arg-rapporter
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm



ISSN 1100-438X